

Role T a B lymfocytů v patogenezi roztroušené sklerózy

MUDr. Zbyšek Pavelek¹, prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.², doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Jedná se o onemocnění autoimunitní povahy, které je svými klinickými projevy značně heterogenní. Tato práce popisuje principy imunopatogeneze roztroušené sklerózy. Je vysvětlena role T-lymfocytů, B-lymfocytů a sítě cytokinů vedoucí k poškození centrálního nervového systému. Přestože je etiologie roztroušené sklerózy nejasná, dostupné léky modifikují průběh onemocnění. Porozumění mechanismům nemoci umožňuje širší pochopení účinků modifikujících léků, které jsou v práci zmíněny.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, T lymfocyty, B lymfocyty.

Role of T and B cells in pathogenesis of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. This autoimmune disease manifests itself with various symptoms. This review explore the principle features of the immunopathology of multiple sclerosis. This include a role of T cells, B cells and cytokine networks promoting damage of the tissue. As the etiology of multiple sclerosis is unknown, available agents modify the disease course. Fundamental appreciation of the immunopathology of multiple sclerosis leads to a broader understanding to mechanism of the agents, that are mentioned.

Key words: multiple sclerosis, T cells, B cells.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku (Krejsek, 2014). Přes značné pokroky v diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění zůstává etiologie RS neznámá. V patogenezi se předpokládá vliv genetických i environmentálních faktorů (Steinman, 2001). Mezi environmentální vlivy řadíme nedostatek vitamínu D, nedostatečná expozice slunečnímu záření, virové infekce, stres a rovněž kouření a střevní mikrobiota (Holick, 2004; Salzer et al., 2012; Pohl et al., 2006). Primární roli v patogenezi RS má pravděpodobně geneticky determinovaná imunitní odpověď. „Genome-wide association study“ jednoznačně potvrdily geneticky determinovanou dysfunkci T a B buněk (Matesanz et al., 2012; Hindorff et al., 2009). Na rozvoj RS prokazatelně působí HLA systém (Human Leucocyte Antigen). Zvýšené riziko mají nosiči alely HLA-DRB5*0101, HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0102 a HLA-DQB1*0602 (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2005). U takto geneticky disponovaného jedince dojde vlivem působení vnějších faktorů k rozvoji zánětlivé odpovědi vedoucí k demyelinizaci, axonální a neuronální ztrátě. Klinické obtíže jsou závislé na lokalizaci lézí. Zahrnují projevy motorické, senzorycké, diplopii, sfinkterovou dysfunkci, poruchu rovnováhy

a jiné. Přestože se RS považovala za typ onemocnění postihující bílou hmotu centrálního nervového systému (CNS), autoimunitní proces postihuje i hmotu šedou. Proto se vyskytují i jiné difuzní projevy, a to zejména kognitivní dysfunkce. Ta je u pacientů s RS častá.

RS je nemoc, jejíž imunopatogeneze je poměrně dobře známa a má vytvořen experimentální zvířecí model, tzv. experimentální autoimunitní encefalidu (EAE).

Vliv lokální imunitní odpovědi na RS

CNS byl tradičně považován za imunoprivilegovanou část organismu (Weller et al., 2006). Předpokládalo se, že neexistuje imunitní dohled na CNS. Tento názor se však v současné době dramaticky změnil. Hematoencefalická bariéra je regulovaně prostupná pro buňky imunitního systému, což se dříve nepředpokládalo (Sallusto et al., 2012). Navíc mikroglie, které jsou součástí monocyto-makrofágového systému, jsou velmi aktivní v imunitní regulaci (Ransohoff et Perry, 2009). Vzájemná interakce mezi T-lymfocyty a mikroglie pak hraje významnou roli ve vzniku demyelinizačních lézí CNS.

Patologie lézí v CNS

RS je charakterizována přítomností lézí v CNS, které jsou nazývány plakami. Typicky se vyskytují periventrikulárně, juxtakortikálně, infra-

tentoriálně nebo v oblasti krční míchy. Jednotlivé plaky jsou velmi variabilní vzhledem k přítomnosti různého stupně zánětu, demyelinizace, remyelinizace nebo axonální ztráty. Z časového hlediska se rozlišují akutní a chronické plaky. Chronické plaky pak mohou být aktivní a inaktivní. Akutní plaky představují časnou fázi vznikající léze. Je pro ně typická robustní zánětlivá reakce s přítomnými T-lymfocyty, monocyty a makrofágy (Frohman et al., 2006). I když jsou axony obvykle zachovány, mohou být extenzivně poškozeny už v akutní fázi RS (Trapp et al., 1988). V inaktivním chronickém plaku jsou vymizelé oligodendrocyty, chybí myelin, jsou zmnožené fibrilární astrocyty, axony jsou poškozeny. Chronická aktivní plaka je odlišena přítomností zánětu na okraji ložiska (Greenfield et al., 2008). Lucchinetti et al. (2004) navrhli čtyři kategorie základních imunopatologických vzorců lézí RS. Pro vzorec I je příznačná přítomnost T-lymfocytů a makrofágů, tvorba splyvavých demyelinizačních lézí s relativním ušetřením axonů. Vzorec II je charakterizován infiltrací T-lymfocytů a makrofágů, přítomností depozit imunoglobulinů, aktivovaného komplementu a degradačních produktů myelinu. Vzorec III se odlišuje nápadnou ztrátou oligodendrocytů na okraji léze a preferenční ztrátou MAG (Myelin-Associated Protein). Dystrofie oligodendrocytů s nepřítomnou remyelinizací je typická pro vzorec IV. Typy II a III jsou nejčastější.

Migrace lymfocytů do CNS

Bariéra mezi cévním řečištěm a CNS je nazývána hematoencefalická. Morfologickým podkladem hematoencefalické bariéry je z krevní strany souvislá vrstva endotelu mozkových kapilár přiléhající k bazální membráně a ze strany mozkového parenchymu vrstva astrocytů a mikrogliie. Endotel mozkových kapilár se odlišuje od endotelu v jiných lokalizacích tím, že je bez fenestrací a endotelové buňky jsou spojeny těsnými kontakty (tight junction).

Vstup aktivovaných lymfocytů do CNS je několikastupňový proces, který je významně usnadněn v průběhu zánětlivé reakce. Za působení cytokinů, např. TNF α (tumor necrosis factor α), interleukinu 1 (IL-1 β) nebo IL-6, dochází k adhezi aktivovaných převážně paměťových T-lymfocytů na endotelové buňky mozkových kapilár. Zde je nezbytná interakce mezi adhezí molekulou ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule) na endotelové buňce a LFA1 (Lymphocyte function-associated antigen 1) doplněná o interakce mezi integrínovou adhezí molekulou VLA-4 na lymfocytech a molekulou VCAM-1 na endotelových buňkách. Následuje průnik lymfocytu hematoencefalickou bariérou do mozkového parenchymu pomocí proteolytických enzymů (matrixových metaloproteáz). Tyto proteázy lymfocyty samy produkují. Jejich pohyb v CNS je řízen prostřednictvím cytokinů, které jsou tvořeny především buňkami imunitního systému. V mozkomíšním moku u nemocných s RS je zvýšena koncentrace C-C chemokinů RANTES (Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted) a MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein) (Bacon et Harrison, 2000). Během zánětlivého procesu se také stává endotel prostupný pro makromolekuly z plazmy, zvyšuje expresi molekul HLA II. třídy a adhezních molekul.

Specifická imunita

Její role je ve specifickém rozpoznávání antigenů (cizorodých látek vyvolávajících imunitní odpověď) prostřednictvím T-lymfocytů a B-lymfocytů.

Role T-lymfocytů v patogenezi RS

T-lymfocyty po vzniku v kostní dřeni migrují do thymu, kde dozrávají. Rozlišujeme dvě kategorie lymfocytů. Tc lymfocyt – cytotoxický T-lymfocyt ničí virem napadené a nádorové buňky. Tc lymfocyty se označují jako CD8+ T-lymfocyty pro přítomnou CD8 diferenciací skupinu povrchových glykoproteinů na jejich vnější straně cytoplazmatické membrány. Th

lymfocyt – pomocný T-lymfocyt pomocí cytokinů stimuluje imunitní reakci. Dělí se především na Th1 lymfocyty a Th2 lymfocyty. Th lymfocyty označujeme jako CD4+ T-lymfocyty.

K aktivaci autoreaktivních T-lymfocytů dochází v periferních lymfatických uzlinách. Tohoto procesu se účastní antigen prezentující dendritické buňky, které na svém povrchu vystavují antigenní peptidy za pomoci MHC II. třídy (Major Histocompatibility Complex). Tyto MHC komplexy následně rozeznává T-lymfocyt pomocí svého T-buněčného receptoru. Aktivované T-lymfocyty poté migrují do CNS, kde dochází k zánětlivé reakci.

Už v modelu EAE bylo prokázáno, že některé struktury v CNS jsou pravděpodobným terčem autoreaktivních T-lymfocytů. Onou klíčovou strukturou jsou myelinové obaly nervových vláken. V CNS jsou myelinové obaly nervových vláken produkovány oligodendrocyty. Základním stavebním kamenem myelinu je myelinový bazický protein (MBP). MPB se zároveň považuje za nejdůležitější autoantigen v patogenezi RS. Je prokázána shoda v sekvencích aminokyselin tohoto proteinu se sekvencemi viru Epstein-Barrové (EBV) (Wucherpfennig et Strominger, 1995). Pomocí longitudinálních analýz vzorků séra sbíraných více než 10 let před propuknutím RS bylo zjištěno, že riziko vývoje RS se signifikantně zvyšuje se zvyšujícím se titrem protilátek ve třídě IgG vůči EBV (Lünemann et al., 2007). Dále existuje shoda v sekvencích aminokyselin MBP s polymerázou viru hepatitidy B, proteinů virů spalniček, herpes simplex viru, lidským herpes virem 6 (HHV-6), virem chřipky i adenovirem (Faure, 2005; Gudmundsdottir et al., 2006; Liebert, Lington et ter Meulen, 2008; Lünemann et al., 2007; Soldan et al., 2007). Jiné autoantigeny, resp. strukturální proteiny myelinu, podílející se na patogenezi RS, jsou MAG (Myelin-Associated Protein), MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), PLP (Proteolipid Peptide) a MOBP (Myelin-associated oligodendrocyte basic protein) (de Rosbo et al., 2004).

V zánětlivé reakci dominuje působení Th1 T-lymfocytů, Th17 T-lymfocytů a aktivovaných makrofágů. **Subset Th1 T-lymfocytů** je odpovědný za rozvoj cytotoxické reakce. Th1 T-lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny interferon γ (INF γ), Tumor Necrosis Factor β (TNF β) a interleukin 2 (IL-2). Th17 T-lymfocyty mají pravděpodobně rozhodující roli v imunopatogenezi RS. Tento subset produkuje interleukiny IL-17, IL-21, IL-22 a IL-26. IL-17 receptory jsou přítomny v akutních i chronických plakách

RS. Komiyama et al. (2006) prokázali významné snížení klinické závažnosti onemocnění u IL-17 deficientních myší. Treg T-lymfocyty působí regulačně proti aktivitám subsetu Th17. Dysfunkce Treg T-lymfocytů má významnou roli v patogenezi RS (Costantino, Baecher-Allan et Hafler, 2008).

Th2 subset T-lymfocytů působí v antagonistickém vztahu k Th1 subsetu T-lymfocytů. Produkuje protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-13, rovněž reguluje diferenciaci B lymfocytů, izotypové přepnutí syntézy imunoglobulinů (Gandhi, Laroni et Weiner, 2009).

Cytotoxické T-lymfocyty přítomné v lézích mají regulační funkci ve vztahu k progresi onemocnění. Zprostředkovávají supresi Th-lymfocytů prostřednictvím sekrece perforinu, který je pro Th-lymfocyty cytotoxický. Rovněž způsobují transekcí axonů a zvyšují vaskulární permeabilitu (Kasper et Shoemaker, 2010).

Role T-lymfocytů v imunopatogenezi RS je komplexní, zahrnující prozánětlivé i protizánětlivé pochody.

Role B-lymfocytů v patogenezi RS

Přestože byly T-lymfocyty donedávna považovány za zcela klíčovou součást patogeneze RS, nelze opomíjet ani podíl humorálních složek imunity na poškozující zánětlivé reakci. B-lymfocyty jsou zodpovědné především za specifickou, protilátkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Exprimují CD20. Vznikají v kostní dřeni, jejich další zrání probíhá po setkání s antigenem v sekundárních lymfatických orgánech. Diferencují v plazmatické buňky, které produkují imunoglobuliny a paměťové buňky.

Autoreaktivní B-lymfocyty mají významnou roli ve zprostředkování poškození tkáně u nemocných s RS. Prostupují hematoencefalickou bariérou, procházejí po stimulaci autoantigenem procesem zrání a klonální expanze v CNS. Tato populace B-lymfocytů a plazmatických buněk může být detekována v lézích RS, v mozkomíšním moku, dokonce i periferní krvi (Hauser, 2015). Vyšetření mozkomíšního moku je velmi důležité vyšetření napomáhající k definitivní diagnóze RS (Polman et al., 2011). Izoelektrickou fokusací vzorku mozkomíšního moku lze u nemocných s RS nalézt tzv. oligoklonální pásy, které jsou považovány za důkaz oligoklonální expanze B lymfocytů nacházejících se přímo v CNS. Přítomnost oligoklonálních imunoglobulinů je důkazem intratékální syntézy specifických protilátek. Na zvýšené hladině imunoglobulinů v likvoru nemocných s RS se největší měrou podílejí protilátky v třídě IgG.

Role B-lymfocytů v patogenezi RS je velmi různorodá. Produkují protilátky, jsou vysoce efektivní antigen-prezentující buňky (APC), tvoří cytokiny (protizánětlivé IL-10 a prozánětlivé TNF α a IL-6). V neposlední řadě tvoří ektopické lymfoidní folikuly, které byly nalezeny na meningách nemocných se sekundárně progresivní RS.

Mechanismy účinku léku modifikujících průběh RS

Interferon β

Interferon β tlumí aktivitu subsetu Th1 T-lymfocytů pomocí indukce tvorby IL-10. Vede k omezení prezentace antigenu a proliferace T-lymfocytů. Snižuje prostupnost hematoencefalické bariéry zablokováním adhezních interakcí, tlumení účinku matrixových metaloproteáz a migrace leukocytů (Markowitz, 2007).

Glatiramer acetát

Glatiramer acetát způsobuje přesmyk od aktivity subsetu Th1 k aktivitě subsetu Th2. Pomocí APC, jako jsou monocyty a dendritické buňky, mění funkci CD4+ and CD8+ T-lymfocytů. Váže se s vysokou afinitou na molekuly MHC II. třídy na buňkách prezentující MBP a takto znemožňuje předkládáním antigenních fragmentů odvozených od MBP (Ziemssen et Schrempf, 2007).

Teriflunomid

Teriflunomid selektivně a reverzibilně inhibuje enzym dihydroorotát dehydrogenázu, tj. klíčový mitochondriální enzym de novo syntézy pyrimidinu potřebný pro rychle se dělicí B a T buňky. Prostřednictvím tohoto efektu má potenciál omezit nadměrnou aktivaci imunitní odpovědi, která se může podílet na aktivitě RS (Gold et Wolinsky, 2011).

Dimetylfumarát

Dimetylfumarát indukuje tvorbu protizánětlivých cytokinů IL-4 a IL-10 a snižuje hladinu TNF α . Posiluje antioxidační schopnost buněk stimulací transkripčního faktoru Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) (Fox et al., 2014).

Fingolimod

Fingolimod navozuje reverzibilní retenci cirkulujících lymfocytů v lymfatických uzlinách, snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS. Mechanismem účinku je zablokování receptoru pro sфинgosin fosfát, což zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin (Chun et Hartung, 2010).

Natalizumab

Natalizumab zamezuje pronikání autoreaktivních T-lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru. Pro přestup autoreaktivních lymfocytů je důležitá interakce integrinových molekul VLA-4 (Very Late Antigen) na povrchu lymfocytů a VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) na endotelových buňkách. Natalizumab se specificky váže na $\alpha 4\beta 1$ integrin, čímž zablokuje interakci s VCAM-1 (Rudick et Sandrock, 2004).

Alemtuzumab

Alemtuzumab je selektivně zaměřen na protein (CD52), který je hojně přítomen na T a B buňkách. Způsobuje depleci cirkulujících T a B buněk. Následná repopulace buněk se liší v proporcích a vlastnostech některých podskupin lymfocytů po léčbě. Dochází ke zvýšenému zastoupení podskupin regulačních T buněk, zvýšenému zastoupení paměťových T a B lymfocytů (Freedman et al., 2013).

Závěr

Ač v patogenetických mechanismech RS zůstává ještě mnohé k objasnění, pochopení mechanismů imunitně zprostředkovaného poškození složek CNS u RS umožňuje nejen zavádění nových léků, které pozitivně moduluji poškozující zánět, ale i pochopení imunitně zprostředkovaných onemocnění postihujících CNS v širším slova smyslu.

Literatura

- Bacon KB, Harrison JK. Chemokines and their receptors in neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis. *J. Neuroimmunol.*, 2000; 104: 92–97.
- Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol.* 2011; 164(4): 1079–1106.
- Costantino CM, Baecher-Allan C, Hafler DA. Multiple sclerosis and regulatory T cells. *J Clin Immunol.* 2008; 28(6): 697–706.
- Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33(2): 91–101.
- de Rosbo NK, Kaye JF, Eisenstein M, Mendel I, Hoefftberger R, Lassmann H, Milo R, Ben-Nun A. The myelin-associated oligodendrocytic basic protein region MOBP15–36 encompasses the immunodominant major encephalitogenic epitope(s) for SJL/J mice and predicted epitope(s) for multiple sclerosis-associated HLA-DRB1*1501. *J Immunol.* 2004; 173: 1426.
- Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med Hypotheses.* 2005; 65(3): 509–520.
- Fox RJ, Kita M, Cohan SL, Henson LJ, Zambrano J, Scannevin RH, O'Gorman J, Novas M, Dawson KT, Phillips JT. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(2): 251–262.
- Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol.* 2013; 4: 1–9.

- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 942.
- Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009; 221: 7–14.
- Greenfield JG, Love S, Louis DN, Ellison D. *Greenfield's neuropathology.* 8. London: Hodder Arnold; 2008.
- Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124(2): 75–84.
- Gudmundsdottir S, Svennerholm B, Kristensson K, Lycke E. Herpes simplex virus-enhanced production of autoantibodies against myelin basic protein in mice. *Arch Virol.* 1986; 88(1–2): 37–47.
- Hauser SL. The Charcot Lecture | beating MS: a story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler.* 2015; 21(1): 8–21.
- Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jun 9; 106(23): 9362–9367.
- Holick FM. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1678S–1688S.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(3): 454–467.
- Kasper L, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs. the MS immune system. *Neurology.* 2010; 74: S2–S8.
- Komiyama KJ, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Sudo K, Iwakura Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2006; 177: 566–573.
- Krejsk J. Novinky v patogenezi roztroušené sklerózy. Co je skryto za disabilitou pacientů s RS. *Remedia,* 2014: S2–4.
- Liebert UG, Linington C, ter Meulen V. Induction of autoimmune reactions to myelin basic protein in measles virus encephalitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol.* 1988; 17(2): 103–118.
- Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2004; 56: 308.
- Lünemann JD, Kamradt T, Martin R and Münz C. Epstein-Barr Virus: Environmental Trigger of Multiple Sclerosis? *J Virol.* July 2007; 81(13): 6777–6784.
- Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology.* 2007; 68(24, Suppl 4): S8–11.
- Matesanz F, González-Pérez A, Lucas M, Sanna S, Gayán J, Urcelay E, Zera I, Pitzalis M, Cavanillas ML, Arroyo R, Zoledziwska M, Marrosu M, Fernández O, Leyva L, Alcina A, Fedetz M, Moreno-Rey C, Velasco J, Real LM, Ruiz-Peña JL, Cucca F, Ruiz A, Izquierdo G. Genome-wide association study of multiple sclerosis confirms a novel locus at 5p13.1. *PLoS One.* 2012; 7(5): e36140.
- Pohl D, Krone K, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F. High Seroprevalence of Epstein-Barr Virus in Children with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 2063–2065.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 119–145.
- Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: $\alpha 4$ -integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurotherapeutics.* 2004; 4: 571–580.
- Sallusto F, Impellizzeri D, Basso C, Laroni A, Uccelli A, Lanzavecchia A, Engelhardt B. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunol Rev.* 2012; 248(1): 216–227.

31. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 79(21): 2140–2145.
32. Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, Brennan MB, Maloni HW, McFarland HF, Lin HC, Patnaik M, Jacobson S. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med*. 1997; 3(12): 1394–1397.
33. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunol*, 2001; 2(9): 762–764.
34. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 278.
35. Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain Pathol*. 1996; 6(3): 275–288.
36. Wucherpfennig KW and Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695–705.
37. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007; 79: 537–570.

Článok je prevzatý z
Neurol. praxi 2016; 17(2): 100–103

MUDr. Zbyšek Pavelek,
*Neurologická klinika LF UK a FN Hradec
Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec
Králové
zbysekpavelek@email.cz*

