



Zapalenie w neurodegeneracji – szkodliwe czy neuroprotekcyjne?

*The inflammatory reaction in neurodegenerative disorders
– detrimental or neuroprotective?*

IWONA KURKOWSKA-JASTRZĘBSKA¹, EWA BAŁKOWIEC-ISKRA²,
ANDRZEJ CZŁONKOWSKI², ANNA CZŁONKOWSKA¹

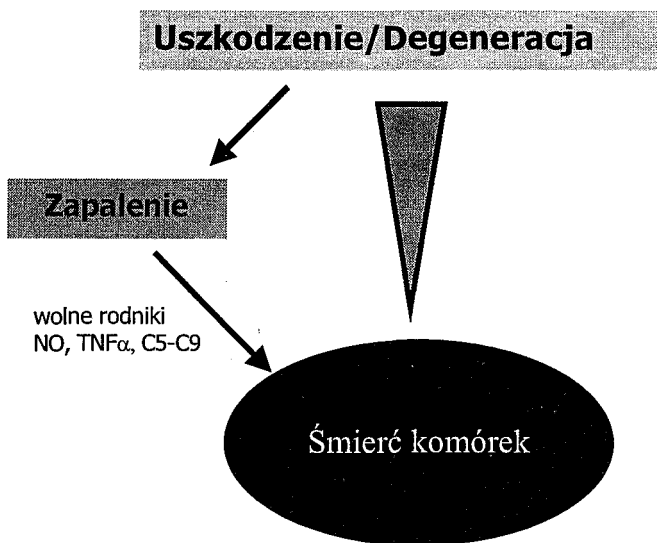
Z: 1. II Kliniki Neurologii, Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. Katedry Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

STRESZCZENIE. Cel: przedstawienie roli procesów zapalnych w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. **Poglądy:** Aktywacja mikrogleju, napływ limfocytów T podobnie jak podwyższenie ekspresji białek dopełniacza i pro-zapalnych cytokin towarzyszy uszkodzeniu komórek nerwowych w przebiegu urazów, niedokrwienia, choroby Alzheimer'a, Parkinsona i stwardnienia bocznego zanikowego. Rola indukowanego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) zapalenia nie jest do końca jasna. Istnieją dane wykazujące, że hamowanie rozwoju reakcji zapalnej zmniejsza uszkodzenie komórek nerwowych, jak również, wręcz przeciwnie, że nasila postęp degeneracji lub hamuje regenerację. Szczególną rolę w regulacji reakcji zapalnej w OUN przypisuje się komórkom układu immunologicznego, głównie autoreaktywnym limfocytom T CD4+. Pobudzone limfocyty T mają zdolność do gromadzenia się w miejscach uszkodzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, niezależnie od czynnika uszkadzającego. Tam, o ile napotkają odpowiedni antygen, podlegają dalszej swoistej aktywacji. Wykazano, że takie limfocyty, oprócz wielu innych cytokin wydzielają czynniki neurotroficzne (BDNF, NGF). Dodatkowo, cytokiny pro-zapalne (np. TNF α) mogą działać protekcyjnie w stosunku do komórek nerwowych. Limfocyty T mogą więc pełnić funkcje ochronne oraz pobudzać procesy regeneracji. W warunkach chorobowych działanie ochronne własnych limfocytów T jest jednak niedostateczne, być może z powodu mechanizmów regulujących odpowiedź immunologiczną. Obecnie próbuje się w modelach doświadczalnych neurodegeneracji wspomóc własną odpowiedź autoimmunologiczną np. poprzez szczepionki zawierające białka mieliny lub poprzez podawanie z zewnątrz pobudzonych limfocytów T.

SUMMARY. Aim: to present an essential role of inflammatory processes in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Review:** Neurodegenerative processes in the central nervous system (CNS) are typically associated with microglial activation, astrogliosis and increased expression of inflammatory molecules. The presence of activated microglia and T lymphocytes, as well as an elevated expression of complement proteins and a variety of cytokines have been reported in Alzheimer's and Parkinson's diseases, amyotrophic lateral sclerosis and other neurological disorders. However, the role of inflammation in the CNS is still far from clear. Some research findings indicate that prevention of inflammatory reaction development reduces the damage to nervous cells, while other data suggest it has an opposite, destructive effect, resulting either in the nervous tissue accelerated degeneration or in hampering of its regeneration. A particular role in the immunological response regulation is ascribed mainly to T CD4⁺ lymphocytes considered to be responsible for the observed effect of protective inflammation. Interestingly, T lymphocytes, by means of trophic factors production, can protect neurons and stimulate their regeneration. However, T lymphocytes influx into CNS is limited by mechanisms protecting the organism against autoimmune disease development. The possibility of reducing this limitation by proper vaccination with myelin proteins or by administration of activated T lymphocytes is being intensely studied.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona / choroba Alzheimer'a MPTP / immunoprotekcja

Key words: Parkinson's disease / Alzheimer's disease / MPTP, immunoprotection



Rysunek 1. Pierwotne uszkodzenie niezależnie od przyczyny powoduje w odpowiedzi powstanie reakcji zapalnej (pobudzenie komórek gleju, produkcję cytokin, prezentację antygenów zgodności tkankowej, aktywację układu dopełniacza). W przebiegu reakcji zapalnej wytwarzane są substancje toksyczne dla komórek nerwowych, powodując rozszerzanie się uszkodzenia, czyli tzw. wtórną degenerację.

W procesach degeneracyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdza się odpowiedź zapalną, która włącza się w całość procesu patologicznego wywołanego przez różne czynniki. Niedokrwienie, pierwotna degeneracja jak w chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona, uraz mechaniczny, neurotoksyny wywołują oprócz uszkodzenia neuronów reakcję zapalną o różnym nasileniu, będącą odpowiedzią otaczających tkanek na czynnik uszkodzający. Uważa się, że zapalenie może brać udział w procesie uszkodzenia komórek nerwowych (rys. 1).

W ostatnich latach wykazano, że procesy zapalne odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych [1, 2]. Typowymi zmianami obserwowanymi podczas procesu neurodegeneracji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) są: aktywacja mikrogleju, astroglejoza i zwiększenie ekspresji czynników zapalnych [3]. Aktywacja mikrogleju, limfocytów T, podobnie jak podwyższenie ekspresji białek dopełniacza

i pro-zapalnych cytokin obserwowana była u chorych w przebiegu choroby Alzheimera i Parkinsona, stwardnienia bocznego zanikowego, jak również wielu innych chorób układu nerwowego [4, 5, 6]. Jednakże, do tej pory rola procesów zapalnych w patogenezie neurodegeneracji nie została jednoznacznie określona. Wiele badań wskazuje jednak na to, że hamowanie nadmiernego rozwoju zapalenia może mieć działanie zmniejszające stopień uszkodzenia komórek nerwowych.

ZAPALENIE – CZY SZKODLIWE?

To, że zapalenie może mieć działanie niekorzystne w przebiegu uszkodzenia wykazano w wielu pracach doświadczalnych [7, 8]. Fitch i wsp. wykazali na przykład, że zapalenie może inicjować kaskadę wtórnego uszkodzenia neuronów i nadmierną glejozę w o.u.n. wpływając niekorzystnie na procesy odnowy. Mikroglej, makrofag osiadły

w o.u.n. i jedna z najszybciej reagujących na uszkodzenie komórek, oprócz fagocytozy może wydzielać szereg pro-zapalnych cytokin (interleukinę 1,6, TNF alfa), substancje toksyczne dla neuronów (tlenek azotu, glutaminian, wolne rodniki). Wykazano, że hamując pobudzenie mikrogleju można zmniejszyć obszar martwicy w niedokrwieniu, liczbę obumarłych neuronów w modelu degeneracji wstecznej po przecięciu nerwu twarzonego u szczura. Udowodniono również, że nadmierna ekspresja w mózgu jednej z cytokin pro-zapalnych IL-6 wywołuje glejozę i ubytek neuronów hipokampa. Ciągła stymulacja syntezy IL-1 poprzez domózgowy wlew lipopolisacharydu również powoduje rozwój reakcji zapalnej w hipokampie i zaburzenia pamięci świeżej u szczurów.

Wiele steroidowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak: metyloprednizolon, deksametazon, indometacyna, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy wykazało działanie ochronne w stosunku do uszkodzonych komórek nerwowych w różnych modelach doświadczalnych [9, 10, 11]. Co więcej, badania retrospektywne pokazały, że przyjmowanie leków przeciwzapalnych wiąże się z mniejszym ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera oraz zwalnia postęp choroby [12, 13, 14]. Prospektywne badania kliniczne wykazały mniejsze ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona u osób regularnie zażywających niesteroidowe leki przeciwzapalne [15].

Badania doświadczalne i obserwacje kliniczne pozwoliły na próby zastosowania leków przeciwzapalnych w leczeniu choroby Alzheimera. Zakończona w 2000 r. próba z zastosowaniem prednizonu nie przyniosła jednak spodziewanego efektu. Prednizon nie wpłynął na przebieg choroby powodując wystąpienie wielu działań niepożądanych wynikających z przewlekłego przyjmowania steroidów [16]. Bardziej obiecujące wydaje się zastosowanie dużo bezpieczniejszych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, których potencjalne działanie protekcyjne zależy może bezpośrednio od hamowania cyklooksygenazy 2 (COX). Dłuższe badanie

nie zostało jeszcze opublikowane, terapia 6-miesięczna indometacyną wykazała jednak poprawę stanu klinicznego i zwolnienie przebiegu choroby [17].

ZAPALENIE – CZY PROTEKCYJNE?

Z drugiej strony badania prowadzone m.in. przez Schwartz i wsp. poświęcone kluczowej roli zapalenia w przebiegu neurodegeneracji, doprowadziły do wyników wskazujących na możliwość ochronnego wpływu zapalenia na komórki nerwowe. W wielu pracach doświadczalnych wykazano, że reakcja zapalna może wykazywać wpływ ochronny w stosunku do uszkodzonych poprzez różne czynniki neuronów [18]. Dodatkowo wykazano, że czynniki dotychczas uważane za wyłącznie pro-zapalne mogą w o.u.n. pełnić inne funkcje. Na przykład IL-1beta pobudza astrocyty do produkcji białka S100beta, które powoduje wzrost neurytów; jest również czynnikiem troficznym dla neuronów hipokampa [19, 20]. IL-6 poprzez stymulację osi podwzgórze–przysadka wykazuje działanie immunosupresyjne. TNF alfa ma w pewnych stężeniach działanie troficzne w stosunku do neuronów hipokampa w hodowli, indukuje w neuronach dysmutazę nadtlenkową i gen bcl-2 [21].

Aktywowane komórki mikrogleju, otaczające miejsce urazu, hamują procesy wtórnej degeneracji m.in. poprzez przerywanie połączeń między uszkodzonymi i nie uszkodzonymi neuronami [22]. Mikroglej może być również źródłem czynników neurotroficznych, takich jak: FGF, IL-6, IL-3 [23] jak i pro-zapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF alfa), które mogą działać również jako czynniki troficzne w stosunku do neuronów oraz stymulować reakcję astrocytów [24, 25, 26, 27].

NEUROPROTEKCJA IMMUNOLOGICZNA

W procesie neurodegeneracji i być może neuroprotekcji bierze również udział układ immunologiczny. Od wielu lat wiadomo, że

u zdrowych ludzi znajdowane są zarówno autoprzeciwciała jak i komórki układu odpornościowego uczulone przeciwko własnym antygenom występującym w o.u.n. Występują one w niewielkiej ilości, jeśli porównać je z poziomami uzyskiwanymi od ludzi chorujących na choroby autoimmunologiczne. Poziom przeciwciał autogenicznych rośnie z wiekiem i zawsze uważany był za wyraz postępującego z wiekiem uszkodzenia układu immunologicznego.

Ostatnio pojawiła się hipoteza, że stan autoimmunizacji w stosunku do o.u.n. jest mechanizmem chroniącym komórki nerwowe w różnego typu uszkodzeniach (urazy, neurodegeneracja) [26, 27].

Uważa się, że najważniejszymi komórkami układu odpornościowego biorącymi udział w takiej neuroprotekcji są autoreaktywne, specyficzne dla jednego z białek mieliny limfocyty T oraz makrofagi, gromadzące się w miejscu urazu [28, 29, 30]. Dzięki spełnianym przez siebie zadaniom i właściwościom (wydzielanie cytokin i czynników troficznych, zdolność do usuwania obumarłych tkanek) komórki te mogą ograniczać procesy neurodegeneracji i stymulować regenerację [31].

Limfocyty T są zasadniczym elementem nabytej odpowiedzi odpornościowej. Posiadają one zdolność reagowania na obce antygeny dzięki obecności na swojej powierzchni specyficznego receptora, łączącego się z antygenem związanym z cząsteczką głównego układu zgodności tkankowej (MHC) i grupą cząsteczek kostymulujących. Po aktywacji, posiadają one zdolność zniszczenia komórki docelowej oraz produkowania cytokin, które pobudzają lub hamują wzrost i różnicowanie powyższych komórek. Dlatego też uważa się, że odgrywają one zasadniczą rolę w utrzymaniu równowagi tkankowej i ochronie tkanek przed urazem [28, 29].

Limfocyty T autoreaktywne i skierowane przeciwko antygenom mózgowym, które znajdują się w warunkach fizjologicznych we krwi obwodowej, są pobudzane w warunkach patologicznych w o.u.n., np. w wyniku urazu rdzenia kręgowego. Stwierdzono, że pobudzone

limfocyty T CD4⁺ mają zdolność odnajdywania i gromadzenia się w miejscach uszkodzenia w o.u.n. [4, 32]. Uważa się, że w modelach doświadczalnych urazu rdzenia zmniejszają one liczbę obumarłych neuronów [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37]. Zdolność do rozwinięcia ochronnej, zależnej od limfocytów T reakcji w warunkach patologii o.u.n., zależna jest od osobniczej podatności na choroby autoimmunologiczne i jest genetycznie określona, aczkolwiek wydaje się niedostateczna [38]. Ochronne działanie układu odpornościowego jest ograniczane istnieniem bariery krew–mózg, jak również własnymi mechanizmami regulującymi odpowiedź immunologiczną. Wydaje się, że obecne w organizmie w stanie fizjologicznym autoreaktywne, skierowane przeciwko białkom mieliny, limfocyty T nie są w stanie ochraniać tkanki nerwowej w stopniu wystarczającym do zahamowania jej degeneracji lub pobudzenia regeneracji [39]. Ochronę tkanki nerwowej może istotnie zwiększyć podanie z zewnątrz autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T lub aktywna indukcja odpowiedzi autoimmunologicznej poprzez podanie jednego z białek mieliny [26, 27, 31, 36, 37].

Indukcja odpowiedzi autoimmunologicznej w stosunku do antygenów tkanki nerwowej może jednak powodować odpowiedź zapalną w obrębie o.u.n. i w konsekwencji niszczenie neuronów. Podanie zwierzętom eksperymentalnym jednego z białek mieliny (białka zasadowego mieliny – *myelin basic protein* – MBP; białka mieliny i oligodendrocytów – *myelin oligodendrocyte glycoprotein* – MOG) lub autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T powoduje indukcję doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (*experimental autoimmune encephalomyelitis* – EAE) [40]. EAE u zwierząt może przybierać różne formy, w tym ostrą jednofazową, przewlekłą postępującą lub nawracająco-ustępującą, charakteryzującą się obecnością ognisk demielinizacji, podobnych do obserwowanych w mózgach chorych na stwardnienie rozsiane. Biernie wywołane EAE (po-

przez podanie autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T), charakteryzuje się klinicznie jednofazowym przebiegiem oraz dużym naciekiem limfocytów T obserwowanym w 3–4 dobie po podaniu [41, 42]. Wielkość nacieku i zawartość w nim limfocytów T koreluje z nasileniem objawów uszkodzenia o.u.n. i przebiegiem choroby. Wykazano, że podanie autoreaktywnych anty-MBP limfocytów T skutecznie chroni komórki zwojowe siatkówki po uszkodzeniu nerwu wzrokowego u szczura [43]. Podobnie autoreaktywne limfocyty T skutecznie ograniczały obszar uszkodzenia po mechanicznym uszkodzeniu rdzenia kręgowego szczura [34, 35, 44]. Stwierdzono zatem, że podanie autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T, pomimo istniejącego ryzyka rozwinięcia choroby autoimmunologicznej, wiąże się z wywieraniem przez nie skutecznego działania neuroprotektyjnego.

Mechanizmy ochronnego działania limfocytów T nie zostały jeszcze w pełni poznane. Postuluje się, że odpowiedzialnymi za neuroprotektyjne działanie mogą być czynniki troficzne i cytokiny, produkowane przez limfocyty T. Moalem i wsp. [31, 37] wykazał, że zasadniczą rolę odgrywać mogą neurotrofiny (NT-3, NT-4/5, BDNF), substancje, których produkcja nasilana jest stymulacją antygenową. Miejscowe podanie inhibitora kinazy tyrozynowej, powodującej osłabienie aktywności receptora dla neurotrofin, powodowało osłabienie neuroprotektyjnego działania autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T w modelu uszkodzenia nerwu wzrokowego. Szczególnie silnie podkreślana jest rola BDNF i NGF, czynników produkowanych przez limfocyty T, odgrywających ważną rolę w regeneracji i przeżywaniu różnych populacji neuronów [45].

Wykazano, że zastosowanie BDNF zapobiega degeneracji neuronów po aksonotomii i w innych typach uszkodzenia neuronalnego. Dodatkowo, korzystne efekty terapii BDNF uzyskano stosując go w zwierzęcych modelach chorób neurodegeneracyjnych.

Komórki wykazujące ekspresję BDNF stwierdzane są w naciekach okołonaczyniowych w o.u.n. chorych na SM [45].

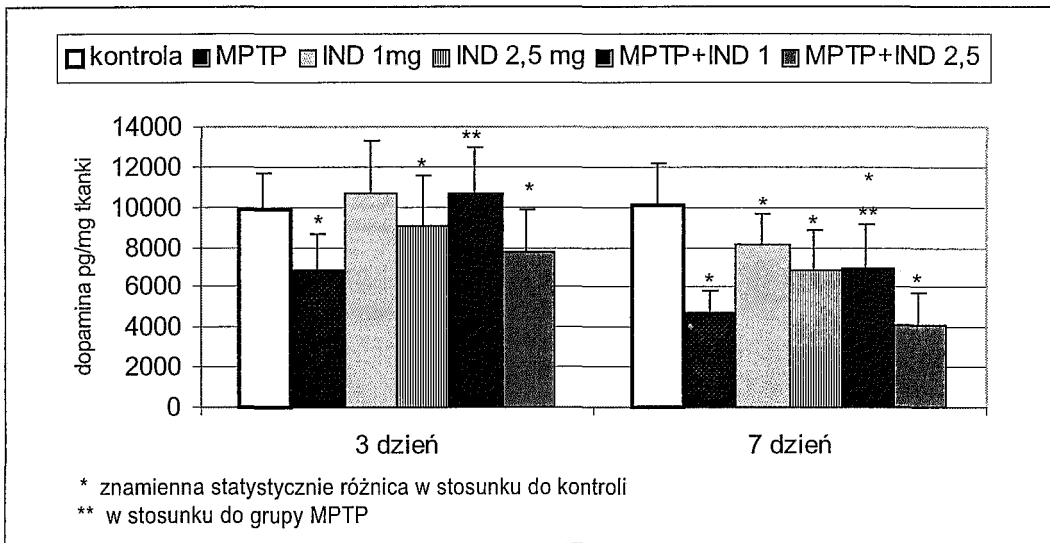
Obecnie uważa się, że neurotrofiny, za wyjątkiem NGF i GDNF, są jednymi z najskuteczniejszych czynników wpływających na przeżywalność motoneuronów [45]. Niestety, ciągle brakuje danych dotyczących ekspresji i czynnościowej reaktywności na te czynniki wzrostowe innych niż motoneurony typów komórek nerwowych w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego. Wykazano, że autoreaktywne, skierowane przeciwko białkom mieliny limfocyty T wspomagające przeżywalność neuronów po mechanicznym uszkodzeniu nerwu wykazują wysokie poziomy ekspresji neurotrofin, takich jak NT-3, BDNF oraz GDNF. Postuluje się, że stanowi to mechanizm neuroprotektyjny działania komórek układu odpornościowego w stanach patologii o.u.n.

MODEL DOŚWIADCZALNY CHOROBY PARKINSONA I ZAPALENIE

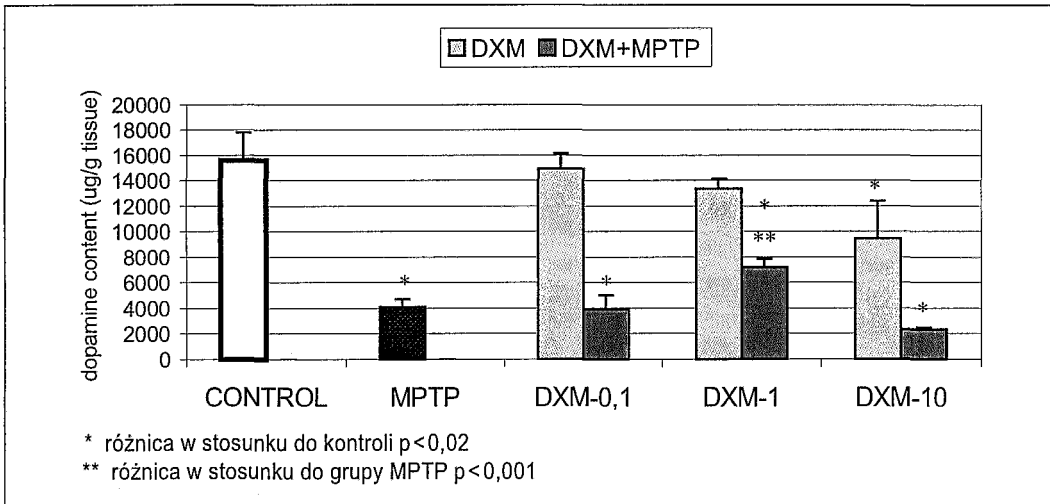
Zarówno hamowanie reakcji zapalnej jak i odpowiednia jej stymulacja w tym samym modelu doświadczalnym może spowodować działanie neuroprotektyjne. Model choroby Parkinsona wywołany MPTP jest modelem ograniczonej właściwie do układu nigrostriatalnego degeneracji.

MPTP jest toksyną, która selektywnie uszkadza układ nigrostriatalny, powodując niszczenie komórek dopaminergicznych istoty czarnej i obniżenie stężenia dopaminy w prążkowie [5, 46]. Głównym mechanizmem działania MPTP jest hamowanie kompleksu I łańcucha oddechowego w mitochondriach, co powoduje obniżenie poziomu ATP w komórkach i w konsekwencji ich degenerację. Intoksykacja MPTP powoduje również nadprodukcję wolnych rodników tlenowych, które mogą uszkadzać neurony. Po przejściu przez barierę krew–mózg toksyna ulega przekształceniu przez monoaminooksydazę typu B w astrocytach i neuronach do toksycznego

A. INDOMETACYNA



B. DEKSAMETAZON

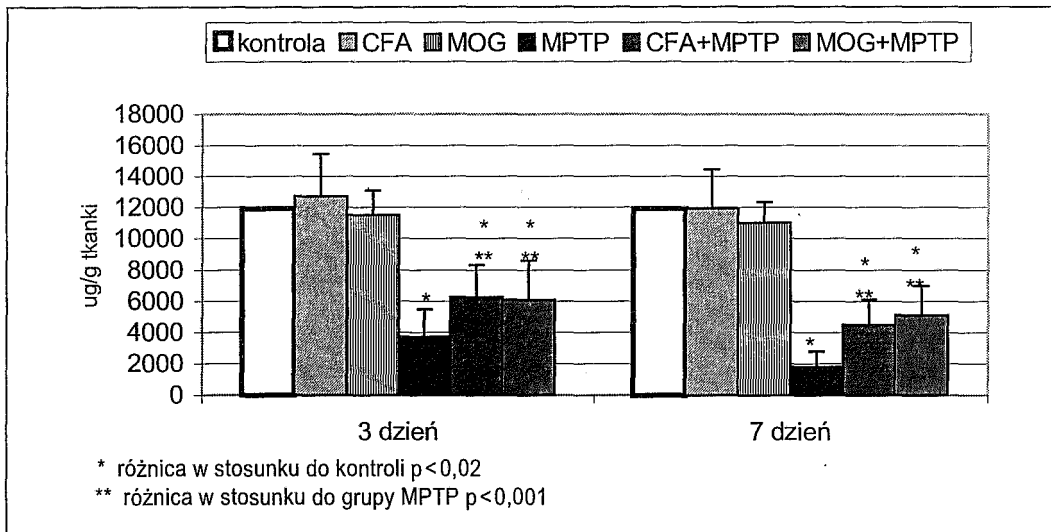


Rysunek 2. Wpływ podawania leków przeciwzapalnych: indometacyny (A) i deksametazonu (B) na degenerację komórek dopaminergicznych wywołaną MPTP. Wykresy przedstawiają zawartość dopaminy w prążkowiach zwierząt (A) 3 i 7 dnia po uszkodzeniu oraz (B) 7 dnia po uszkodzeniu. Oba leki wykazują działanie protekcyjne tylko w dawce 1 mg/kg. Dawki niższe są nieskuteczne, a wyższe toksyczne dla układu dopaminergicznego

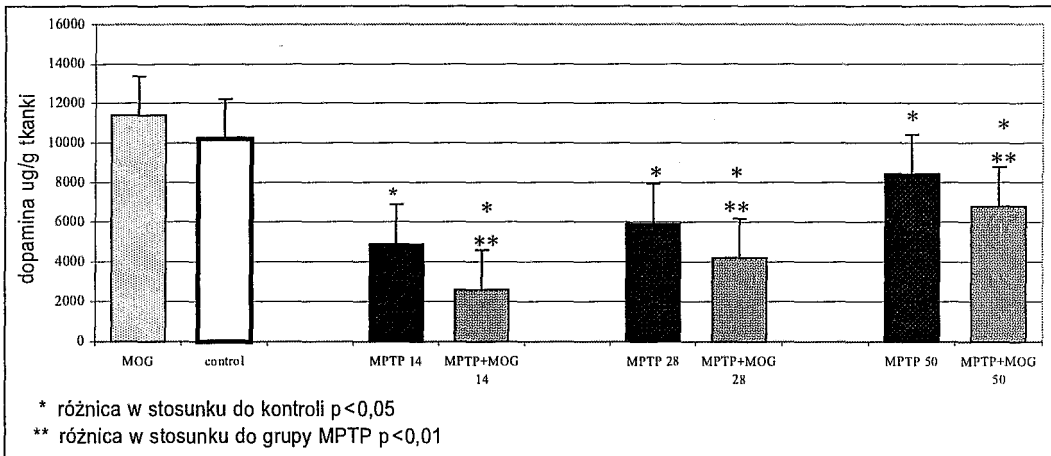
jonu MPP+. Hamowanie enzymu przez pargylinę i selegilinę ogranicza toksyczność MPTP [47]. MPTP posiada zdolność dosyć selektywnego uszkodzania neuronów dopaminergicznych części zbitiej istoty czarnej

i neuronów katecholaminergicznych części brzusznej nakrywki śródmózgowia. Część neuronów obumiera, natomiast część regeneruje, prezentując tylko zmiany w obrębie mitochondrium i czasowe obniżenie stężenia

A



B

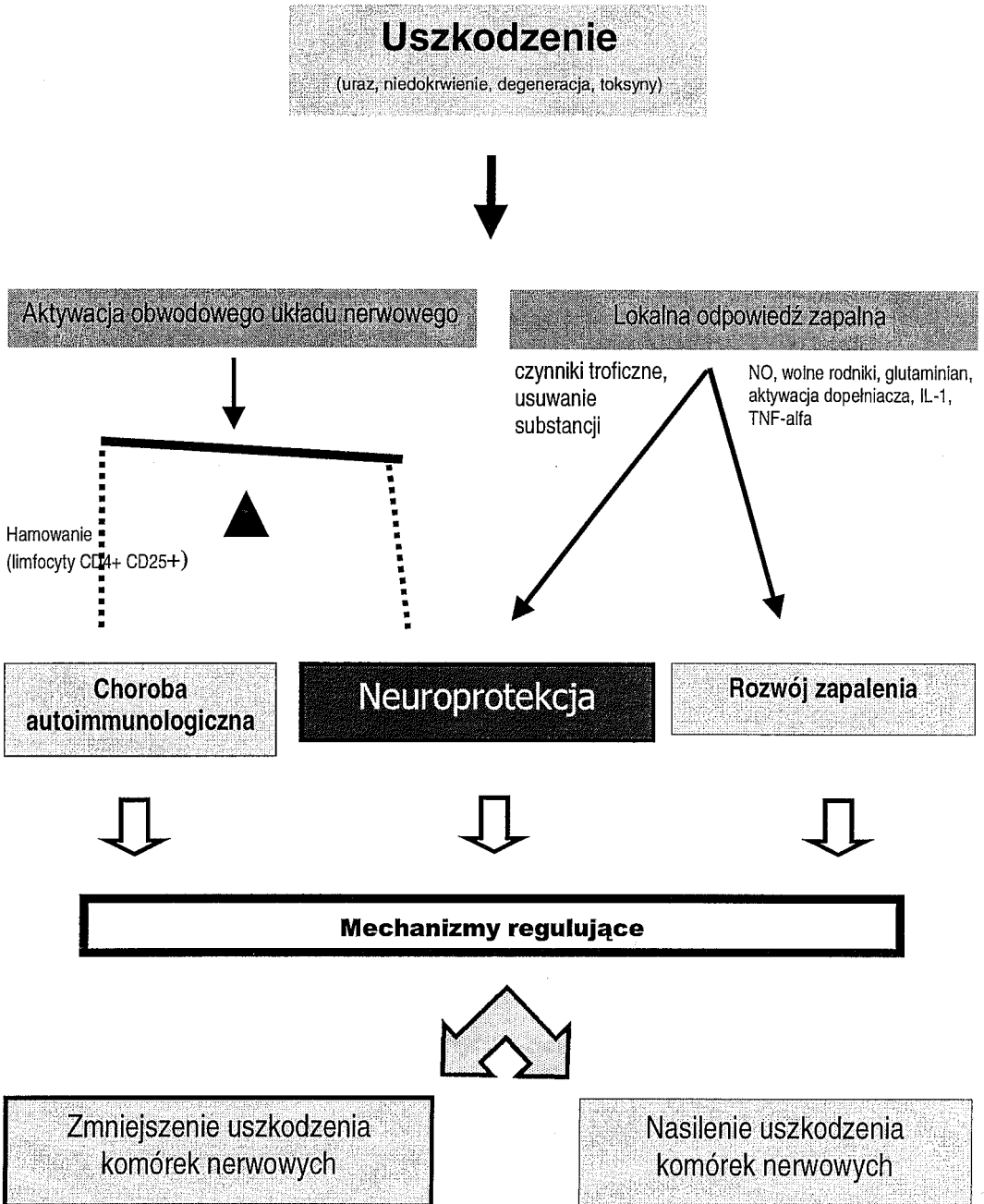


Rysunek 3. Wpływ podania MOG 35–55 na przebieg neurodegeneracji wywołanej MPTP. Wykresy przedstawiają poziomy dopaminy w prądkowcach u zwierząt kontrolnych, 7 dni po podaniu MPTP (A) oraz 14, 28 i 50 dni podaniu MPTP (B). Wykres A pokazuje, że immunizacja MOG 35–55 poprzedzająca wywołanie uszkodzenia ma działanie protekcyjne w stosunku do komórek dopaminergicznych. Podanie MOG w fazie regeneracji (tj. 7 dni po uszkodzeniu) zwalnia oraz zmniejsza odnowę układu dopaminergicznego (B).

hydroksylazy tyrozyny. Uszkodzenie neuronów powoduje rozwinięcie się reakcji zapalnej, ograniczonej do istoty czarnej i prądkowca, widocznej pod postacią aktywacji astrii i mikrogleju, jak również nacieku limfocytów T [10]. W obszarze uszkodzenia stwierdza się również podwyższenie ekspresji cząsteczek

zapalnych, takich jak: cytokiny, chemokiny, cząsteczki adhezyjne [10, 48].

W modelu tym zarówno podanie deksametazonu jak i indometacyny o 10–20% zwiększyło przeżywalność neuronów po MPTP (rys. 2). Oba leki zmniejszyły również reakcję zapalną hamując napływ limfocytów



Rysunek 4. Pierwotne uszkodzenie komórek nerwowych niezależnie od przyczyny wywołuje zarówno odpowiedź zapalną w miejscu uszkodzenia oraz układową odpowiedź autoimmunologiczną. Obie reakcje mogą stymulować odnowę i gojenie albo przeciwnie rozwój zapalenia i wtórną degenerację. Wszystko zależy od jeszcze słabo poznanych mechanizmów regulujących. Sugeruje się, że w warunkach patologii stymulowana samoczynnie odpowiedź układu immunologicznego jest kontrolowana poprzez mechanizmy hamujące rozwój choroby autoimmunologicznej.

jak i pobudzenie mikrogleju oraz ekspresję antygenów zgodności tkankowej [10, 11]. Z drugiej strony indukcja reakcji autoimmunologicznej skierowanej przeciwko jednemu z białek mieliny MOG, w okresie ostrego uszkodzenia, wykazała również działanie protekcyjne wynoszące ok. 20–25% (rys. 3). Tak więc z jednej strony hamowanie, a z drugiej pobudzanie procesu zapalnego dało w rezultacie podobne działanie ochronne dla komórek dopaminergicznych. Co więcej, taka immunizacja, ale w okresie regeneracji komórek po uszkodzeniu MPTP (tj. 7 dni po uszkodzeniu) spowodowała efekt odwrotny – zwolnioną i zmniejszoną regenerację.

PODSUMOWANIE

Nasze obserwacje potwierdzają wysuwaną ostatnio koncepcję, że to mechanizmy regulujące odpowiedź zapalną w o.u.n. decydują o protekcyjnym bądź uszkadzającym działaniu zapalenia (rys. 4). W myśl tej koncepcji uszkodzenie o.u.n. indukuje miejscową odpowiedź zapalną jak również pobudzenie obwodowego układu immunologicznego i dalej napływ komórek immunokompetentnych do miejsca uszkodzenia. Miejscowa reakcja gleju jak i napływające limfocyty miałyby wyeliminować potencjalny czynnik uszkadzający, „uprzątnąć” obumarłe komórki oraz wspomóc komórki nerwowe poprzez produkcję czynników troficznych. Regulacja takiej złożonej odpowiedzi odbywa się prawdopodobnie na kilku poziomach: w samym miejscu uszkodzenia oraz obwodowo. Hamowanie nadmiernego rozwoju autoimmunologicznej reakcji ochronnej (np. poprzez populację limfocytów CD4+CD25+) ma na celu zapobiec rozwojowi choroby autoimmunologicznej.

Pewne niedoskonałości mechanizmów regulacyjnych powodują jednak zbyt nasilone miejscowe zapalenie, powiększanie pierwotnego ogniska uszkodzenia i kaskadę wtórnej degeneracji, z drugiej zaś strony być może nadmierne hamowanie układu immunologicz-

nego i niedostateczne działanie protekcyjne limfocytów T. Poznanie dlaczego tak się dzieje jest jednym z najważniejszych wyzwań czekającym na rozwiązanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Lotan M, Schwartz M. Cross talk between the immune system and the nervous system in response to injury: Implications for regeneration. *FASEB J* 1995; 8: 1026–33.
2. Steinman L. Connections between the immune system and the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7912–4.
3. Perry VH, Andersson PB, Gordo AS. Macrophages and inflammation in the central nervous system. *Trends Neurosci* 1993; 16: 268–73.
4. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991; 28: 254–60.
5. Członkowska A, Kohutnicka M, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowski A. Microglial reaction in MPTP induced Parkinson's disease mice model. *Neurodegeneration* 1995; 5: 137–43.
6. Fiszer U, Piotrowska K, Korlak J, Członkowska A. The immunological status in Parkinson's disease. *Med Lab Sci* 1994; 48: 196–200.
7. Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW. Microglia: intrinsic immunoeffector cell of the brain. *Brain Res Rev* 1995; 20: 269–87.
8. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in Neurol Sci* 1996; 19: 312–8.
9. Aubin N, Curet O, Deffois A, Carter C. Aspirin and salicylate protect against MPTP-induced dopamine depletion in mice. *J Neurochem* 1998; 71: 1635–42.
10. Kurkowska-Jastrzębska I, Kohutnicka M, Wrońska A, Członkowski A, Członkowska A. The inflammatory reaction following MPTP intoxication in mouse. *Exp Neurol* 1999; 156: 50–61.
11. Kurkowska-Jastrzębska I, Babiuch M, Joniec I, Przybyłkowski A, Członkowski A, Członkowska A. Indomethacin protects against neurodegeneration caused by MPTP intoxication in mice. *Int Immunopharm* 2002; 2: 1213–8.
12. Mackenzie IRA. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer type pathology in aging. *Neurology* 2000; 54: 732–4.
13. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible

- protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiological studies. *Neurology* 1996; 47: 425.
14. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626.
 15. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Schwarzschild MA, Willet WC, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1059–64.
 16. Aisen PS. Anti inflammatory therapy for Alzheimer's disease: implication of the prednisone trial. *Acta Neurol Scand* 2000; 176: 85.
 17. Rogers J, Kirby LC, Hempleman SR, Berry DL, McGeer PL, Kasniak AW, Zalinski J, Cofield M, Manuskhani L, Wilson P, Kogan F. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer disease. *Neurology* 1993; 43: 1609.
 18. Schwartz M, Kipnis J. Protective autoimmunity: regulation and prospects for vaccination after brain and spinal cord injuries. *Trends Mol Med* 2001; 7: 252–8.
 19. Avital A, Goshen I, Kamsler A, Segal M, Iverfeld K, Richter-Levin G, Yirmiya R. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory process and neural plasticity. *Hippocampus* 2003; 13: 826–34.
 20. Johansson S, Stromberg I. Guidance of dopaminergic neurotrophic growth by immature astrocytes in organotypic cultures of rat fetal ventral mesencephalon. *J Comp Neurol* 2002; 443: 237–49.
 21. Gupta S. A decision between death and life during TNF alpha induced signalling. *J Clin Immunol* 2002; 22: 185–94.
 22. Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune maintenance and neuroprotection of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 111–4.
 23. Prewitt CM, Niesman IR, Kane CJ, Houle JD. Activated macrophage/microglial cells can promote the regeneration of sensory axons into the injured spinal cord. *Exp Neurol* 1997; 148: 433–43.
 24. Schwartz M, Moalem G, Leibowitz-Amit R, Cohen IR. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci* 1999; 22: 295–9.
 25. Schwartz M, Cohen IR, Lazarov-Spiegler O, Moalem G, Yoles E. The remedy may lie in ourselves: prospects for immune cell therapy in central nervous system protection and repair. *J Mol Med* 1999; 77: 713–7.
 26. Schwartz M. Autoimmune involvement in CNS trauma is beneficial if well controlled. *Prog Brain Res* 2000; 128: 259–63.
 27. Schwartz M, Cohen IR. Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunol Today* 2000; 21: 265–8.
 28. Moalem G, Monsonago A, Shani Y, Cohen IR, Schwartz M. Differential T cell response in central and peripheral nerve injury: connection with immune privilege. *FASEB J* 1999; 13: 1207–17.
 29. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IA, Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration following central nervous system axotomy. *Nature Med* 1999; 5: 49–55.
 30. Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, Velan GJ, Fraidakis M, Yoles E, Solomon A, Gepstein R, Katz A, Belkin M, Hadani M, Schwartz M. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nat Med* 1998; 4: 814–21.
 31. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, Schwartz M. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun* 2000; 15: 331–45.
 32. Wekerle H. Immune protection of the brain – efficient and delicate. *J Infect Dis* 2002; 186 (supl 2): S140–4.
 33. Schwartz M, Hirschberg DL, Beserman P. Central nervous system regeneration and the immune system. *Mol Med Today* 1995; 1: 60–1.
 34. Hauben E, Butovsky O, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov E, Mor F, Leibowitz-Amit R, Pevsner E, Akselrod S, Neeman M, Cohen IR, Schwartz M. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci* 2000; 20: 6421–30.
 35. Hauben E, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov E, Mor F, Akselrod S, Neeman M, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. *Lancet* 2000; 355: 286–7.
 36. Hauben E, Agranov E, Gothilf A, Nevo U, Cohen A, Smirnov I, Steinman L, Schwartz M. Posttraumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J Clin Invest* 2001; 108: 591–9.
 37. Moalem G, Yoles E, Leibowitz-Amit R, Muller-Gilroy S, Mor F, Cohen IR, Schwartz M.

- Autoimmune T cells retard the loss of function in injured rat optic nerves. *J Neuroimmunol* 2000; 106: 189–97.
38. Kipnis J, Yoles E, Schori H, Hauben E, Shaked I, Schwartz M. Neuronal survival after CNS insult is determined by a genetically encoded autoimmune response. *J Neurosci* 2001; 21: 4564–71.
39. Yoles E, Hauben E, Palgi O, Agranov E, Gothilf A, Cohen A, Kochroo V, Cohen IR, Weiner H, Schwartz M. Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *J Neurosci* 2001; 21: 3740–8.
40. Devaux B, Enderlin F, Wallner B, Smilek DE. Induction of EAE in mice with recombinant human MOG, and treatment of EAE with a MOG peptide. *J Neuroimmunol* 1997; 75: 169–73.
41. Flugel A, Willem M, Berkowicz T, Wekerle H. Gene transfer into CD4 T lymphocytes: Green fluorescent protein-engineered, encephalitogenic T cells illuminate brain autoimmune responses. *Nature Medicine* 1999; 7: 843–7.
42. Flugel A, Berkowicz T, Ritter T, Labeur M, Jenne DE, Li Z, Ellwart JW, Willem M, Lassmann H, Wekerle H. Migratory activity and functional changes of green fluorescent effector cells before and during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunity* 2001; 14: 547–60.
43. Fisher J, Levkovitch-Verbin H, Schori H, Yoles E, Butovsky O, Kaye JF, Ben-Nun A, Schwartz M. Vaccination for neuroprotection in the mouse optic nerve: Implications for optic neuropathies. *J Neurosci* 2001; 21: 136–42.
44. Hammarberg H, Lidman O, Lundberg C, Eltayeb SY, Gielen AW, Muhallab S, Svenningsson A, Linda H, van der Meide PH, Culheim S, Olsson T, Piehl F. Neuroprotection by encephalomyelitis: rescue of mechanically injured neurons and neurotrophin production by CNS – infiltrating T and natural killer cells. *J Neurosci* 2000; 20: 5283–91.
45. Kerschensteiner M, Gailmeier E, Behrens L, Leal VV, Nsgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle F-L, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohfeld P. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce bmff1-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation. *J Exp Med* 1999; 189: 865–70.
46. Bieganowska K, Członkowska A, Bidziński A, Mierzewska H, Korlak J. Immunological changes in the MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. *J Neuroimmunol* 1993; 42: 33–8.
47. Kohutnicka M, Lewandowska E, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowska A, Członkowski A. The microglial and astroglial involvement in Parkinson's disease mice model induced by MPTP. *Immunopharmacology* 1999; 15: 23–8.
48. Ciesielska A, Joniec I, Przybyłkowski A, Grodzka G, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowska A, Członkowski A. Dynamics of Expression of the mRNA for cytokines and inducible nitric synthase in a murine model of Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp* 2003; 63: 117–26.

Adres: Dr Iwona Kurkowska-Jastrzębska, II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa.