



Rola zakażeń wirusowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*

Viral infections and their role in sclerosis multiplex pathogenesis

IZABELA LIWEŃ

Z Zakładu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu

STRESZCZENIE. Etiopatogeneza stwardnienia rozsianego (SM) nie jest w pełni poznana. Wiadomo, że ma charakter wieloczynnikowy. Istotną rolę odgrywają w niej zakażenia bakteryjne i wirusowe. W pracy przedstawiono krytyczny przegląd danych wskazujących na udział zakażeń wirusowych w rozwoju SM. Omówiono najnowsze wyniki badań nad rolą zakażeń wirusowych w patogenezie SM, ze szczególnym uwzględnieniem wirusa Epsteina-Barr, wirusa JC (inicjały od nazwiska pacjenta), ludzkiego wirusa herpes typu 6, ludzkiego wirusa białaczki T komórkowej typu 1, retrowirusa „związanego ze stwardnieniem rozsianym” i wirusa odry. Wykazany ostatnio związek SM z zakażeniem retrowirusem związanym ze stwardnieniem rozsianym (MSRV), aczkolwiek mocno akcentowany przez odkrywców tego wirusa, nie znajduje potwierdzenia w badaniach własnych, w których stwierdzono występowanie MSRV również u osób zdrowych. Szereg danych wskazuje, że zakażenia wirusowe z pewnością odgrywają istotną rolę w patogenezie SM. Poznanie ich znaczenia w rozwoju SM mogłoby się przyczynić do wypracowania nowych sposobów leczenia chorych na SM.

SUMMARY. The aetiopathogenesis of multiple sclerosis (sclerosis multiplex – SM) is not yet fully understood. All we know is that this is a poly-aetiological disease in which viral and bacterial infection plays a significant role. This article presents a critical review of the findings indicating the contribution of viral infections to the development of SM. Particular attention is paid to Epstein-Barr virus, JC virus, human herpes-6 virus, human type 1 T-cell leukemia, the SM-related retrovirus and the measles virus. The recently suggested link between SM and the MSRV, SM-related, retrovirus has been strongly emphasised by its discoverers but we have not managed to confirm it in our own studies where the MSRV was found to be present in healthy subjects as well. The hypothetical relationship between viral infection and SM pathogenesis has gained much support, however and further advancements in understanding the contribution of viral infections to the development of SM would surely help us to develop new methods of treating SM patients.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane / patogeneza / zakażenie wirusowe
Key words: sclerosis multiplex/ pathogenesis/ virus / viral infection

Skróty:

TNF – *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy guza
EBV – *Epstein-Barr virus* – wirus Epsteina-Barr
JCV – *JC virus* – wirus JC (od inicjałów pacjenta)

HHV-6 – *human herpes virus type 6* – ludzki wirus herpes typu 6
HTLV-1 – *human T cell leukaemia virus type 1* – ludzki wirus białaczki T komórkowej
MSRV – *multiple sclerosis associated retrovirus* – retrowirus związany ze stwardnieniem rozsianym
HSV – *herpes simplex virus* – wirus opryszczki pospolitej
VZV – *varicella zoster virus* – wirus ospy wietrznej i półpaśca

* Praca finansowana z projektu badawczego KBN nr 4PO5A 095 15.

SV5	– <i>simian vacuolating (virus) 5</i> – małpi wirus wakuolizujący typu 5	env	– gen retrowirusa kodujący białka otoczki
LTR	– <i>long terminal repeat sequences</i> – długie sekwencje powtarzających się nukleotydów na zakończeniach genomu wirusa	pol	– gen kodujący odwrotną transkryptazę
CMV	– <i>cytomegalovirus</i> – wirus cytomegalii	MHC	– <i>major histocompatibility complex</i> – główny kompleks zgodności tkankowej
HRES-1	– HTLV – <i>related endogenous retroviral element</i> – endogenny element retrowirusowy związany z HTLV	MBP	– <i>myelin basic protein</i> – białko zasadowe mieliny
SSC	– <i>single strand conformational analysis</i> – analiza konformacji pojedynczej nici DNA	PCR	– <i>polimerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy
gag	– gen retrowirusa kodujący białka strukturalne wirusa	TCR	– <i>T cell receptor</i> – receptor antygenowy limfocytów T
		INF beta	– interferon beta
		LM7	– <i>leptomeningeal cells</i> – komórki naczyńówki opon miękkich

Stwardnienie rozsiane (SM – *sclerosis multiplex*) jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego, charakteryzującą się rozszanymi ogniskami demielinizacji w osrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.), których klinicznym odzwierciedleniem jest wieloogniskowość objawów neurologicznych. Etiopatogeneza SM ma charakter wieloczynnikowy. Odgrywają w niej rolę czynniki środowiskowe, w tym zakaźne, czynniki genetyczne oraz procesy odporności swoistej i nieswoistej. Do czynników środowiskowych można zaliczyć na pierwszym miejscu zakażenia, głównie wirusowe, w mniejszym stopniu bakteryjne. Genetyczne uwarunkowanie SM jest związane z genami głównego kompleksu zgodności tkankowej HLA klasy I i II oraz genami kodującymi receptor antygenowy limfocytów T (TCR – *T cell receptor*). Mechanizmy immunologiczne odgrywające rolę w SM obejmują zarówno odpowiedź swoistą, jak i nieswoistą. Zaburzona odpowiedź swoista prowadzi najczęściej do złożonego odczynu autoimmunizacyjnego, w wyniku którego dochodzi ostatecznie do niszczenia osłonek mielinowych włókien nerwowych.

Celem tej pracy jest przedstawienie najnowszych wyników badań i poglądów na rolę zakażeń wirusowych w patogenezie SM ze szczególnym uwzględnieniem wirusa Epsteina-Barr (EBV), wirusa JC (JCV – inicyjały od nazwiska pacjenta), ludzkiego wirusa *herpes* typu 6 (HHV-6), ludzkiego wirusa białaczki T komórkowej typu 1 (HTLV-1),

retrowirusa związanego z stwardnieniem rozsianym (MSRV) i wirusa odry.

Wyniki badań epidemiologicznych, immunologicznych oraz liczne obserwacje kliniczne bardzo mocno wskazują na udział wirusów w patogenezie SM. W badaniach epidemiologicznych wykazywano przebytą infekcję wirusową u chorych na SM, a także zaostrzenie się procesu chorobowego w trakcie zakażeń wirusowych. Częstość zachorowań na SM zależy od położenia geograficznego – choroba częściej występuje w krajach o klimacie umiarkowanym. Wykazano też obecność ognisk endemicznych SM, np. na Wyspach Owczych, w latach powojennych. Zaobserwowano, że migracja z lub do stref wysokiego ryzyka rozpowszechnienia SM wpływa na prawdopodobieństwo rozwoju SM u migrantów.

Występują liczne analogie między SM a eksperymentalnymi chorobami zwierząt wywołanymi zakażeniami wirusowymi, w których występuje długi okres inkubacji, przebieg z okresami remisji i zaostrzeń oraz demielinizacja. Wszystkie te cechy są bardzo zbliżone z objawami SM u ludzi. Przykładami zakażeń powodujących objawy zbliżone do SM są: zakażenie mysim pikornawirusem Theilera, mysim neurotropowym koronawirusem zapalenia wątroby, odrowe zapalenie mózgu u szczurów [45].

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność w zaostrzeniach SM interferonu beta (INF beta), posiadającego aktywność przeciwwirusową. Efekt leczniczy interfero-

Tablica 1. Wirusy odgrywające przypuszczalną rolę w patogenezie SM

Wirus	Literatura
Wirus odry	1, 2, 6, 8, 9, 17, 18, 20, 22, 31, 32, 43, 49
Wirus Epsteina-Barr – EBV	11, 27, 28, 29, 30
Wirus JC – JCV	4, 10
Ludzki herpes wirus typu 6 – HHV-6	5, 33, 45
Ludzki wirus białaczki T komórkowej typu 1 – HTLV-1	11, 38
Retrowirus związany ze stwardnieniem rozsianym – MSRV	26, 34, 35, 36, 37
Wirus różyczki	6
Wirus opryszczki pospolitej – HSV	24, 34, 39
Wirus ospy wietrznej i półpaśca – VZV	41
Wirus nosówki	40
Wirus Mareka	25
Małpi wirus wakuolizujący typu 5 – SV5	46
Wirus paragrypy typu 1	6, 23
Koronawirus	21
Wirus świnki	6, 19

nu beta może oczywiście wiązać się również z wpływem na układ odpornościowy, powodując jego potencjalizację obejmującą zarówno odporność immunologiczną swoistą jak i nieswoistą [7].

Wirusy uważane za czynniki sprawcze w patogenezie SM zostały zestawione w tablicy 1.

Większość wysuniętych wniosków z przeprowadzonych badań opierała się na analizie parametrów immunologicznych, głównie na wykazaniu obecności swoistych przeciwciał. Próby izolacji różnych wirusów nie były zwykle potwierdzane przez kolejnych autorów [22].

W latach osiemdziesiątych Sibley i wsp. [44] wszczepili materiał z biopsji mózgowych chorych na SM zwierzętom doświadczalnym. U 17% zwierząt wystąpiły objawy neurologiczne, ale nie stwierdzono ogniskowej lub rozsianej demielinizacji.

W badaniach Gildena i wsp. [16] nie powiodły się próby zakażenia organizmów zwierzęcych komórkami mózgowymi chorych na SM. Zwierzęta nie rozwinęły żadnego schorzenia neurologicznego analogicznego do SM. Nie zaobserwowano również efektu cytopatycznego w komórkach mózgowych zwierząt doświadczalnych, które to komórki były hodowane w warunkach *in vitro* łącznie z komórkami pobranymi z ognisk

demielinizacyjnych chorych na SM. Dalsze badania tych autorów [16] nie doprowadziły do wykrycia żadnych specyficznych antygenów wirusowych.

WIRUS ODRY

Podwyższenie poziomu przeciwciał odrowych u chorych na SM stwierdzano już wielokrotnie [1, 2, 6, 8, 9, 17, 18, 20, 22, 31, 32, 43, 49]. Badania Compstona i wsp. [6] wykazały, że osoby z SM przechodziły odrę i różyczkę statystycznie w późniejszym wieku niż osoby z grupy kontrolnej. Wykazano również statystycznie częstsze występowanie zachorowań na odrę i różyczkę wśród osób, które w późniejszym wieku rozwinęły stwardnienie rozsiane. Nie udało się powiązać faktu podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwdrowych z obecnością określonego haplotypu HLA u chorych na SM [22].

ZNACZENIE SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ W PATOGENEZIE SM

Obserwowane w SM różnego rodzaju przeciwciała, a w szczególności odrowe, mogą nie mieć żadnego znaczenia w patogenezie SM.

Występowanie swoistych przeciwciał przeciwko różnym patogenom można wytłumaczyć przebytymi infekcjami. Utrzymywanie się wysokiego poziomu przeciwciał, np. odrowych, może być wynikiem nieswoistej poliklonalnej stymulacji limfocytów pamięci immunologicznej odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał. Innym wytłumaczeniem może być występowanie wspólnych determinant antygenowych wśród różnych patogenów w wyniku czego jeden patogen może indukować produkcję swoistych przeciwciał przeciwko innym mikroorganizmom. Tak więc występowanie swoistych przeciwciał u chorych na SM może nie odgrywać roli w rozwoju choroby, a być jedynie objawem towarzyszącym, nie mającym ścisłego związku z patogenezą SM.

WIRUS JC (JCV, *JC VIRUS*)

Wykazano obecność regionu LT (*long terminal repeat sequences* – długie powtarzające się sekwencje na zakończeniach genomu) wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym u 9% badanych chorych na SM, a nie stwierdzono ich u żadnego z chorych na inne schorzenia neurologiczne i nieneurologiczne [10]. Wyniki tych badań nie zostały potwierdzone przez innych autorów [49]. Wyniki badań wykrywających DNA JCV w krwi i moczu nie różniły się statystycznie między grupą chorych na SM a kontrolną [10].

WIRUS EPSTEINA-BARR (EBV, *EPSTEIN-BARR VIRUS*)

Wirusowi Epsteina-Barr przypisuje się w SM rolę zarówno bezpośredniego czynnika sprawczego, czynnika wywołującego odpowiedź autoimmunizacyjną (*autoimmune inducing factor*), jak również czynnika transaktywacyjnego (*transactivating factor*) [28].

Prawie u 100% chorych na SM wykazano obecność przeciwciał anty-EBV. Nie znaleziono jednak wykładników pierwotnej infekcji EBV, tzn. przeciwciał klasy IgM w teście ELISA – co wydaje się potwierdzać

fakt, że pacjenci ulegają zarażeniu EBV przed rozwinięciem objawów SM. Powstaje pytanie, czy to właśnie infekcja EBV jest koniecznym czynnikiem dla rozwoju SM [29]. Związek między infekcją EBV a SM jest jeszcze wyraźniejszy, gdy ta infekcja ma miejsce przed 17 rokiem życia [29].

W badaniach Myhr i wsp. [30] częstość występowania IgG skierowanych przeciwko antygenowi otoczkowemu (VCA, *viral capsid antigen*), antygenowi jądrowemu (EBNA – *Epstein-Barr nuclear antigen*) i wczesnemu antygenowi (EA, *early antigen*) była znacząco wyższa u chorych z SM w porównaniu z grupą osób zdrowych. Obecność tych przeciwciał była niezależna od początkowego przebiegu choroby i jej aktywności w momencie pobierania próbek krwi. W tych samych badaniach nie wykazano statystycznej różnicy między poziomami przeciwciał skierowanych przeciwko HSV, CMV (*cytomegalovirus*, wirus cytomegalii) i VZV u chorych na SM i zdrowych [30].

W innych badaniach techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polimerase chain reaction*) wykryto DNA EBV u 43% chorych na SM w pierwszym dniu zaostrzenia choroby. W późniejszym okresie (dziesiąty dzień zaostrzenia) dochodziło do gwałtownego wzrostu genomowego regionu *tax-rex* HTLV-1. Mogłoby to potwierdzać hipotezę o interakcji tych dwóch wirusów w zaostrzeniach SM [11].

Stwierdzono również, że alfa B-krystalina, białko stresu nie ulegające ekspresji w prawidłowych limfocytach, jest wykrywane w zakażonych wirusem EB limfocytach B, które prezentują alfa B-krystalinę limfocytom T wspomagającym, a te z kolei wykazano w ogniskach demielinizacji chorych na SM. Stwierdzono, że limfocyty T skierowane przeciw alfa B-krystalinie biorą udział w odpowiedzi autoimmunizacyjnej przeciwko mielinie prowadząc do doświadczonego autoimmunizacyjnego zapalenia mózgu u myszy. Z powyższych względów zakażenie EBV może odgrywać ważną rolę w odpowiedzi autoimmunizacyjnej przeciwko mielinie [27].

LUZKI HERPES WIRUS TYPU 6 (HHV-6, HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6)

Wirusowi temu przypisuje się rolę kofaktora w patogenezie SM [33]. Występowanie DNA HHV-6 może stanowić molekularny marker aktywnej infekcji wirusowej u chorych na SM. Obecność wirusa wykazano w zmianach demielinizacyjnych w mózgu chorych na SM. Ponadto odnotowano podwyższony poziom przeciwciał klasy IgM skierowanych przeciwko wczesnemu antygenowi HHV-6 (p41/38) u chorych w okresie zaostrzeń i remisji [45]. W tych samych badaniach poziomy przeciwciał IgG i IgM skierowanych przeciwko EBV i CMV nie różniły się statystycznie między grupą chorych i kontrolną. Niestety inni autorzy nie potwierdzili tak znaczącej roli HHV w patogenezie SM [3, 12].

LUZKI WIRUS BIAŁACZKI T KOMÓRKOWEJ (HTLV-1, HUMAN T CELL LEUKAEMIA VIRUS TYPE 1)

Prowadzono badania nad rolą związanego z HTLV endogennego retrowirusowego elementu – HRES-1 (HTLV, *related endogenous retroviral element*) [38]. Sekwencje te wykazano w analizie SSC (*single strand conformational analysis*), analizie konformacji pojedynczej nici DNA). Nie znaleziono markerów HRES-1 powiązanych wyłącznie z SM, stwierdzono jedynie dwa już poznane polimorfizmy określające trzy allele HRES-1. Wykazano znaczącą różnicę w rozmieszczeniu form allelicznych u chorych na SM z okresami remisji i zaostrzeń w porównaniu z chorymi na formę przewlekłą SM [38].

RETROWIRUS ZWIĄZANY ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM (MSRV, MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATED RETROVIRUS)

W roku 1989 Perron i wsp. [35] wykryli zewnątrzkomórkowe wiriony wykazujące aktywność odwrotnej transkryptazy w hodowlach komórek naczyńki opon mię-

kich (LM7 – leptomeningeal cells) uzyskanych z płynu mózgowo-rdzeniowego chorych na SM. Dwa lata później ci sami autorzy [37] wykryli zewnątrzkomórkowe wiriony w hodowlach monocytów uzyskanych od pacjentów z SM. W przeprowadzonych badaniach kontrolnych Perron i wsp. nie stwierdzili cząstek wirusowych ani aktywności odwrotnej transkryptazy u zdrowych osobników. Co więcej, Perronowi i wsp. [36] udało się transfer wirusa do nie zakażonych komórek naczyńki opon miękkich w warunkach *in vitro*. W 1997 r. [34] udało się wyizolować tego retrowirusa z komórek naczyńki opon miękkich oraz z unieśmiertelnionych limfocytów B od chorych na SM. Perron i wsp. nadali wirusowi nową nazwę MSRV (*multiple sclerosis associated retrovirus*). MSRV należy do grupy onkowirusów i wykazuje pewną homologię z endogennymi wirusami. Trwają obecnie prace nad jego sekwencjonowaniem. Autorzy sugerują rolę wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1, *herpes simplex 1*) jako kofaktora MSRV. Jako potwierdzenie tej hipotezy wskazują na fakt, że wczesne białka transaktywacji wirusa opryszczki wzmagają ekspresję MSRV w LM7.

Inni autorzy wykryli czynnik gliotoksyczny, który razem z MSRV RNA był obecny w supernatancie hodowli makrofagów/monocytów pacjentów z aktywnym SM, a jego gliotoksyczność korelowała wyraźnie z ekspresją aktywności odwrotnej transkryptazy. Autorzy wykazali obecność czynnika gliotoksycznego w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM w okresie zaostrzenia [26].

Badania własne wykazały, że sekwencje MSRV można wykryć w RNA (cDNA) nie tylko u chorych na SM, ale i u części zdrowych osób. Można wnioskować, że sekwencje te są dość szeroko rozpowszechnione, co wykluczałoby wyłączną rolę MSRV w patogenezie SM.

ROLA SEKWENCJI RETROWIRUSOWYCH W PATOGENEZIE SM

Sekwencje retrowirusowe są szeroko rozpowszechnione w ludzkim genomie. Zajmują

ok. 0,1% genomowego DNA. Interakcja elementów retrowirusowych w obrębie genu może go wyłączyć, albo też, gdy interakcja nastąpi w obrębie promotora czy też sekwencji wzmacniacza (*enhancer*), może dojść do zwiększonej ekspresji tego genu. W przypadku połączenia się określonych sekwencji retrowirusowych z sekwencjami innymi genów w obrębie komórek rozrodczych, cecha ta może być przekazana z pokolenia na pokolenie. Struktura endogennych sekwencji retrowirusowych jest zbliżona do struktury egzogennych wirusów z trzema głównymi ramkami odczytu: *gag*, *pol*, *env*. Geny *gag* i *env* kodują białka strukturalne i otoczkowe wirusa, gen *pol* – odwrotną transkryptazę. W ewolucji sekwencje te ulegały wielokrotnym mutacjom. Jakkolwiek nie ma żadnych dowodów, że obecność tych sekwencji lub całych cząstek wirusowych ma wpływ na przebieg SM, to jest możliwa ich rola w rozwoju tej choroby. Co więcej, można sugerować, że obecność określonych sekwencji retrowirusowych mogłaby mieć działanie ochronne w patogenezie SM. Jako przykład podaje się zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości mieliny na *TNF* (*tumor necrosis factor*, czynnik nekrotyzujący guza) i proteazy albo zwiększanie czy też zmniejszanie podatności organizmu na zakażenia wirusami, które mogłyby mieć wtórne znaczenie w patogenezie SM [7].

PRAWDOPODOBNE MECHANIZMY DZIAŁANIA WIRUSÓW W SM

Infekcja wirusowa zapoczątkowuje szereg zmian związanych z przewlekłym zapaleniem, w którym biorą udział mechanizmy odpowiedzi immunologicznej swoistej i nieswoistej. Postuluje się, że sam wirus może powodować bezpośrednio lub bardziej prawdopodobnie w sposób pośredni, uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Nie można również wykluczyć roli współistnienia infekcji kilkoma wirusami, która sprzyjałaby rozwojowi SM u osób podatnych pod względem genetycznym, tj. mających

odpowiedni układ genów HLA klasy I i II lub odpowiednie geny TCR. Kolejnym mechanizmem może być reaktywacja wirusów powolnych lub przetrwałych w o.u.n. [22].

MOŻLIWE MECHANIZMY DEMIELINIZACJI POWODOWANEJ PRZEZ WIRUSA

Mechanizmy te mogą polegać na strukturalnych i funkcjonalnych zmianach zakażonych komórek – niszczeniu oligodendrocytów, upośledzeniu lub zmianie funkcji astrocytów i komórek mikrogleju; modyfikacji wewnątrzkomórkowych lub powierzchniowych antygenów komórek, jak również na uwalnianiu zmienionych antygenów. Nie można też wykluczyć, że wskutek infekcji wirusowej dochodzi do niszczenia subpopulacji limfocytów T CD4 – indukujących, jak ma to miejsce w AIDS. Największą jednak rolę infekcja wirusowa zdaje się odgrywać w reakcjach prowadzących ostatecznie do rozwoju odpowiedzi autoimmunizacyjnej. Powstające swoiste cytotoksyczne limfocyty T mogą być odpowiedzialne za niszczenie osłonek mielinowych włókien nerwowych [48]. Jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju odpowiedzi autoimmunizacyjnej może być zwiększona ekspresja antygenów zgodności tkankowej przez glejowe komórki mózgu [48].

Rudge [42] zaproponował koncepcję udziału retrowirusa w kodowaniu superantygeny, co miałyby sprzyjać rozwojowi SM. Superantygenem jest białko kodowane przez retrowirusa, które w sposób niespecyficzny, charakterystyczny dla superantygeny, stymuluje klony limfocytów T. Spośród wielu antygenów, przeciwko którym może rozwijać się odpowiedź immunologiczna, może być również białko zasadowe mieliny. Działanie superantygeny polega na związaniu go do części stałej łańcucha beta receptora antygenowego limfocytów T i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej. Reakcja stymulowana przez superantygen może w końcowym efekcie prowadzić do procesu demielinizacji.

Koncepcja molekularnej mimikry – krzyżowej reaktywności lub upodobnienia się antygenów wirusowych i bakteryjnych do własnych, zdaje się być szczególnie interesująca w wyjaśnieniu mechanizmów autoimmunizacyjnych w patogenezie SM [47]. Podobieństwa między infekcyjnymi patogenami a antygenami własnymi mogą powodować niekorzystną reakcję autoimmunizacyjną. Istnieje strukturalna homologia między białkami własnymi organizmu a wirusowymi. Np. białko zasadowe mieliny (MBP) ma homologię na poziomie aminokwasów z licznymi patogenami: wirusem odry, zapalenia wątroby typu B, grypy, adenowirusem. Reszty aminokwasowe 84–101 MBP posiadają takie same odcinki 4 do 6 aminokwasów jak wirus grypy, EBV, wirusy *herpes*, *papilloma* wirus i różne bakterie, np. *pseudomonas*. Mikroorganizmy posiadające odpowiednie homologiczne fragmenty aminokwasów wiążące się z MHC i receptorem antygenowym limfocytów T (TCR) mogą stymulować klony limfocytów T swoiste dla MBP u chorych na SM [50]. Wykazano, że eksperymentalne alergiczne zapalenie mózgu można indukować poprzez immunizację sekwencjami peptydowymi od mikroorganizmów, które to sekwencje wykazują homologię z MBP [13]. Homologia, która jest wymagana do wywołania odpowiedzi autoimmunizacyjnej może obejmować tylko kilka aminokwasów tworzących epitop (determinantę antygenową) rozpoznawany przez swoiste limfocyty T [14, 15]. Najważniejszy wpływający z tego wniosek – tolerancja immunologiczna w stosunku do białek mieliny może być przełamana przez odpowiedź immunologiczną na mikroorganizmy.

Pewne znaczenie dla rozwoju procesu autoimmunizacyjnego mogą mieć produkty genów wirusowych homologicznych z genami człowieka. I tak gen BCRF1 EBV koduje homolog interleukiny 10, gen wirusa herpes koduje glikoproteinę działającą jako receptor dla trzeciej składowej komplementu C3b, natomiast gen HCMV (*human cytomegalovirus*, ludzki wirus cytomegalii) koduje

glikoproteinę homologiczną do łańcucha ciężkiego I klasy HLA.

WNIOSKI

Szereg informacji serologicznych i immunologicznych zdaje się wskazywać na przypuszczalną rolę wirusów w rozwoju SM. Brak dowodów, że jest to jeden konkretny wirus, lecz raczej jest ich kilka działających synergistycznie. Czynniki zakaźne zdają się tylko jednym z wielu elementów w patogenezie SM, lecz ich identyfikacja mogłaby przyczynić się do odkrycia nowych metod i sposobów leczenia chorych na SM.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams J., Imagawa D.: Proc. Soc. Exp. Biol. 1962, 111, 562.
2. Allen M.: Measles virus and MS. Symposium on Viruses and MS, Dublin 1990.
3. Antkomy R.M., Coates, Bell J.: HHV-6 and multiple sclerosis. Nature Medicine 1998, 4, 5.
4. Bogdanovic A., Priftakis P., Hammarin A.L., Soderstorm M., Samnelson A., Lewensohn-Fuchs I., Dalianis T.: Detection of JC virus in cerebrospinal fluid (CSF) samples from patient with progressive multifocal leukoencephalopathy but not in CSF samples from patients with herpes simplex encephalitis, enteroviral meningitis, or multiple sclerosis. J. Clin. Microbiol. 1998, 36, 4, 1137–1138.
5. Cialloner P.B., Smith K.T., Parker J.D. i wsp.: Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, 16, 7440–7444.
6. Compston D.A.S., Vakarelis B.N., Paul E., McDonald W.I., Batchelor J.R., Mims C.A.: Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. Brain 1986, 109, 325–344.
7. Dalageish A.G.: Viruses and multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 1997, suppl. 169, 8–15.
8. De Silva S.M., McFarland H.F.: Multiple sclerosis patients have reduced HLA class II – restricted cytotoxic responses specific for both measles and herpes virus. J. Neuroimmunol. 1991, 35, 1–3, 219–226.

9. Dhib-Jalbut S., Lewis H., Bradburn E., McFarlin D.E., McFarland H.F.: Measles virus polypeptide-specific antibody profile in multiple sclerosis. *Neurology* 1990, 40, 3, 430–435.
10. Ferrante P., Omodeo-Zorini E., Caldarelli-Stefano R., Mediati M., Fainardi E., Granieri E., Caputo D.: Detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 1998, 4, 2, 49–54.
11. Ferrante P., Omodeo-Zorini E., Zuffolato M.R., Mancuso R., Caldarelli-Stefano R., Puricelli S., Mediati M., Losciale L., Caputo D.: Human T cell lymphotropic virus tax and Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood of multiple sclerosis patients during acute attack. *Acta Neurol. Scand.* 1997, suppl. 169, 79–85.
12. Fillet A.M., Lozeron P., Agut H., Lyon-Caen O., Liblau R.: HHV-6 and multiple sclerosis. *Nature Medicine* 1998, 4, 5.
13. Fujinami R.S., Oldstone M.B.A.: Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985, 230, 1043–1045.
14. Gautam A.M., Liblau R., Chelvanayagam G., Steinman L., Boston T.: A viral peptide with limited homology to a self peptide can induce clinical signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am. Ass. Immunol.* 1998.
15. Gautam A.M., Pearson C., Smilek D., Steinman L., McDevitt H.O.: A polyaniline peptide containing only five native myelin basic protein residues induces autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med.* 1992, 176, 605–609.
16. Gildea D.H., Devlin M.E., Burgoon M.P., Owens G.P.: The search for virus in multiple sclerosis brain. *Mult. Scler.* 1996, 2, 4, 179–183.
17. Godec M.S., Asher D.M., Murray R.S. i wsp.: Absence of measles, mumps and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann. Neurol.* 1992, 32, 3, 401–404.
18. Greenham L.W., Hicks D., Smith S.: Detection of DNA transcripts of measles genes in multiple sclerosis brain tissue by transfection. *J. Neurol. Sci.* 1988, 85, 1, 55–65.
19. Hays P.: Multiple sclerosis and delayed mumps. *Acta Neurol. Scand.* 1992, 85, 3, 200–203.
20. Johnson K.P., Likosky W.H., Nelson B.J., Fein G.: Comprehensive viral immunology of multiple sclerosis. 1. Clinical, epidemiological and CSF studies. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 537–541.
21. Johnson R.T.: *Viral infections of the Nervous System.* Raven Press, New York 1982.
22. Kennedy P.G.E., Steiner Q.J.: On the possible viral aetiology of multiple sclerosis. *Med.* 1994, 87, 523–528.
23. Lewandowski i wsp.: *J. Virol.* 1974, 13, 1037.
24. Martin J.R., Holt R.K., Webster H.D.: Herpes-simplex-related antigen in human demyelinating disease and encephalitis. *Acta Neuropathol.* 1988, 76, 4, 325–337.
25. McHatters G.R., Scham R.G.: Bird viruses in multiple sclerosis: combination of viruses or Marek's alone? *Neurosc. Lett.* 1995, 188, 2, 75–76.
26. Menard A., Pierig R., Pelletier J., Bensa P., Beeliveau J., Mandrand B., Perron H., Rieger F.: Detection of a gliotoxuc activity in the cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Neurosc. Lett.* 1998, 245, 49–52.
27. Multiple Sclerosis: modelling the future. The Multiple Sclerosis Society of Great Britain and Northern Ireland Conference: *Frontiers in Science and Patients Care Disease Management.* Birmingham, UK, 5–6.05.1998.
28. Munch M., Hvas J., Christensen T., Moller-Larsen A., Haahr S.: The implications of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis – a review. *Acta Neurol. Scand.* 1997, suppl., 169, 59–64.
29. Munch M., Rissom K., Christensen T., Moller-Larsen A., Haahr S.: The significance of Epstein-Barr virus seropositivity in multiple sclerosis patients? *Acta Neurol. Scand.* 1998, 97, 3, 171–174.
30. Myhr K.M., Ruse T., Barrett-Connor E., Myrmet H., Vedeler C., Gronning M., Kalvenes M.B., Nyland H.: Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpes viruses in multiple sclerosis; a population based case-control study from western Norway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998, 64, 4, 539–542.
31. Panitch H.S.: Influence of infection on exacerbation of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994, 36, suppl., 825–828.
32. Patric B.A., Mehta P.D., Sobczyk W. i wsp.: Measles virus-specific immunoglobulin D antibody in cerebrospinal fluid and serum from patients with subacute sclerosis panencephalitis and multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 1990, 26, 1, 69–74.
33. Perminova N.G., Timofeew N., Poletskaja T.F., Maksutov A.Z., Kozhina E.: Human herpes virus-6 (HHV-6): current status. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 1998, 4, 21–24.

34. Perron H., Garson J.A., Bedin F., Paranhos-Baccala G., Komurian-Pradel F., Mallet F., Tuke P.W., Voisset C., Blond J.L., Lalande B., Seigneurin J.M., Mandrad B. and Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis: Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated, from patients with multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 7583–7588.
35. Perron H., Geny C., Laurent A., Mouriquand C., Pellat J., Perret J., Seigneurin J.M.: Leptomeningeal cell line from multiple sclerosis with reverse transcriptase activity and viral particles. *Res. Virol.* 1989, 140, 551–561.
36. Perron H., Gratacap B., Lalande B., Genoulaz O., Laurent A., Geny C., Mallaret M., Innocenti P., Schuller E., Stoebner P., Seigneurin J.M.: In vitro transmission and antigenicity of a retrovirus isolated from a multiple sclerosis patients. *Res. Virol.* 1992, 143, 337–350.
37. Perron H., Lalande B., Gratacap B., Laurent A., Genoulaz O., Geny C., Mallaret M., Schuller E., Stoebner P., Seigneurin J.M.: Isolation of retrovirus from patients with multiple sclerosis. *Lancet* 1991, 337, 8745, 862–863.
38. Rasmussen H.B., Heltberg A., Christensen K., Clausen J.: Possible association between multiple sclerosis and the human T cell leukemia virus (HTLV) – related endogenous element, HRES-1. *Mult. Scler.* 1996, 2, 3, 133–136.
39. Ringer B. Jr., Pisani P.: Herpes virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann. Neurol.* 1994, 36, 6, 823–839.
40. Rohowsky-Kochan C., Dowling P.C., Cook S.D.: Canine distemper virus – specific antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1995, 45, 8, 1554–1560.
41. Ross R.T., Nicolle L.E., Cheanng M.: Varicella zoster virus and multiple sclerosis in a Hutterite population. *J. Clin. Epidemiol.* 1995, 48, 11, 1319–1324.
42. Rudge P.: Does a retrovirally encoded superantigen cause multiple sclerosis? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991, 54, 853–855.
43. Shirodaria P.V., Haire M., Fleming E., Merrett J.D., Hawkins S.A., Roberts S.D.: Viral antibody titers. Comparison in patients with multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 12, 1237–1241.
44. Sibley W. i wsp.: Attempts to transmit MS to new-born and germ-free non-human primates: a ten year interim report. W: Bauer H. (red.): *Progress in MS Research*. Springer, Berlin 1980.
45. Soldan S.S., Berti R., Salem N., Secchiero P., Flamand L., Calabresi P.A., Brennan M.B., Maloni H.W., McFarland H.F., Lin H.C., 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.
46. Souberbielle B.E., Szawłowski P.W., Russel W.C.: Is there a case for a virus aetiology in multiple sclerosis? *Scot. Med. J.* 1995, 40, 2, 55–62.
47. Steinman L.: Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 1996, 85, 299–302.
48. Ter Meulen V.: Virale Aspekte der MS un anderer humanes Entmarkungsprozesse. W: Schmidt R. (red.): *Multiple Sclerose*. Fischer Verl., Jena 1992.
49. Walsh M.J., Shapshak P., Graves M.C., Imagawa D.T., Tourtellotte W.W.: Isoelectric point restriction of cerebrospinal fluid and serum IgG antibodies to measles virus polypeptides in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 1987, 14, 3, 243–252.
50. Wucherpfening K.W., Strominger J.L.: Molecular Mimicry in T Cell-Mediated Autoimmunity. Viral Peptides Activate Human T Cell Clones specific for Myelin Basic Protein. *Cell* 1995, 80, 695–705.

*Adres: Dr Izabela Liweń, Zakład Genetyki Człowieka PAN,
ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań*