

Stwardnienie rozsiane - nowe możliwości immunoterapii

Sclerosis multiplex - new possibilities of immunotherapy

ANNA CZŁONKOWSKA, KATARZYNA BIEGANOWSKA

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPIŃ w Warszawie

STRESZCZENIE: Wieloletnie obserwacje kliniczne wykazały, że niespecyficzna globalna immunosupresja stosowana w stwardnieniu rozsianym nie wpływa w sposób zadowalający na przebieg choroby. W pracy obecnej omawiano metody bardziej selektywnej immunosupresji. Spośród nich pewne nadzieje kliniczne budzi komórkowa szczepionka, blokowanie receptora T przez kopolimer 1 i wywoływanie tolerancji poprzez podawanie doustne białka zasadowego mieliny. Mniej selektywne metody jak podawanie przeciwciał przeciw mediatorom reakcji immunologicznych (np. TNF), czy przeciwciał przeciw pewnym subpopulacjom komórkowym, są w trakcie badań eksperymentalnych. Duże zainteresowanie w ostatnich latach wzbudziło leczenie beta interferonem. Wyniki dużego wielośrodkowego badania w USA sugerują, że preparat ten zmniejsza liczbę rzutów i powstawanie nowych ognisk demielinizacji w mózgu. Obserwacje te jednak wymagają potwierdzenia.

SUMMARY: Many years' clinical observations have indicated that the administration of non-specific global immunosuppression has no satisfactory effect on the course of SM. Some more selective immunosuppression methods are discussed in the paper. One of them seems to be clinically hopeful: a cellular vaccine, i.e. T receptor blocking by copolymer 1 and evoking tolerance by oral administration of base-protein of myelin. Less selective methods, such as application of antibodies against immunological reaction mediators (e.g. TNF), or antibodies against some subpopulations of cells are currently under study. The treatment with beta-interferone has stirred much interest in recent years. Research findings of a large multi-center study in the USA suggest that the preparation reduces the relapse rate and prevents the formation of new demyelination plaques in the brain. However, the findings require corroboration.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane / immunoterapia

Key words: sclerosis multiplex / immunotherapy

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą, zapalnie-demielinizacyjną chorobą o.u.n. Chociaż etiologia SR jest ciągle niejasna, istnieje szereg przesłanek wskazujących, że w chorobie tej ważną rolę odgrywają zmiany w odczynowości immunologicznej. Spośród nich najważniejszymi są:

1. wewnątrzplwynowa synteza immunoglobulin,
2. charakterystyczne gromadzenie się podtypów komórek T w ogniskach demielinizacyjnych

oraz obecność w nich mediatorów odczynowości immunologicznej (cytokin) - interleukin, interferonów, czyzaniaka nekrotycznego guza (TNF),

3. częstsze występowanie choroby u osób z pewnymi antygenami zgodności tkankowej lub ich haplotypami,
4. powiązanie aktywności procesu choroby z ogólnoustrojową aktywacją układu immunologicznego,
5. spadek aktywności supresorowej w okresie zaostrzeń,
6. przejściowa poprawa kliniczna po zastosowaniu leczenia immunomodulacyjnego,

7. pogorszenie kliniczne po podaniu gamma-interferonu (8).

W ogniskach demielinizacyjnych o.u.n. obecne są limfocyty i makrofagi. W zależności od fazy choroby zmienia się proporcja komórek w nacieku zapalnym. O ile we wczesnym okresie dominują limfocyty T pomocnicze, o tyle w okresie późniejszym zwiększa się liczba limfocytów B. W płynie mózgowordzeniowym i ognisku zapalnym obecne są też zaktywowane limfocyty T reagujące swoiście z białkiem zasadowym mieliny (*myelin basic protein* - MBP). Uważa się (choć nie jest to pewne), że główną rolę w patogenezie choroby odgrywa właśnie limfocyt T, a MBP jest potencjalnym autoantygenem, przeciw któremu skierowana jest reakcja autoagresji (7, 24). Nie wiadomo, dlaczego dochodzi do nadmiernego rozrostu autoreaktywnych klonów komórek. Produkt genu MBP został odkryty niedawno w grasicy. W tym narządzie prawdopodobnie dochodzi w czasie życia płodowego do autoimmunizacji (29). W warunkach prawidłowych autoreaktywne klony ulegają negatywnej selekcji. Do procesu tego z nieznanych przyczyn nie dochodzi u chorych z SR. Przyjmując autoimmunologiczne tło choroby stosujemy metody lecznicze, które sprowadzają się do różnych form immunomodulacji. Stosowana przez całe lata niespecyficzna immunosupresja z zastosowaniem leków takich jak: cyklofosfamid, azotiopryna, cyklosporyna, metotreksat, napromieniowanie ciała może, jak się wydaje, zwolnić przebieg choroby, ale rezultaty kliniczne takiego postępowania nie zostały jednoznacznie udowodnione. Obawa przed objawami niepożądanymi globalnej immunosupresji i niepewny jej efekt stały się podstawą do szukania bardziej wybiórczych form immunosupresji. Takimi formami są: specyficzna i selektywna niespecyficzna immunoterapia (8, 10, 19, 24, 27).

SPECYFICZNA IMMUNOSUPRESJA

Jeżeli faktycznie limfocyty T rozpoznające białko zasadowe mieliny biorą udział w procesach demielinizacyjnych w stwardnieniu rozsianym, poznanie mechanizmów aktywacji tych limfocytów, czy też budowy ich receptora dla antygeny, może pomóc w opracowaniu nowych, bardziej swoistych strategii terapeutycznych.

Makrofagi są głównymi komórkami zaangażowanymi w przetworzenie antygeny i zaprezentowanie go komórkom T. Komórki T pomocnicze posiadają receptor specyficzny dla antygeny (TCR), który wiąże się z prezentowanym przez makrofagi antygenem i z cząstką należącą do klasy drugiej antygenów zgodności tkankowej (MCH II). To niekowalentne powiązanie pomiędzy TCR, przetworzonym fragmentem antygeny i cząstką klasy II określane jest mianem trójcząstkowego kompleksu. Bez wytworzenia tego kompleksu nie może dojść do aktywacji komórek T pomocniczych. Komórki T cytotoksyczne natomiast rozpoznają antygen w kontekście antygenów zgodności tkankowej klasy I (MCH I).

Receptor dla antygeny w komórce T jest heterodimerem składającym się z glikoproteinowych łańcuchów alfa i beta lub gamma i delta. W łańcuchach występują regiony o wysokiej zmienności odpowiedzialne za rozpoznawanie i wiązanie antygeny oraz region o stałej sekwencji aminokwasów (10, 24).

W czasie ontogenezy, na skutek rearanżacji genów TCR, powstają komórki posiadające receptory dla niemal wszystkich istniejących w przyrodzie antygenów, w tym i autoantygenów. W wyniku delekcji (usuwania) część tych komórek ginie, a proces anergizacji doprowadza do inaktywacji pozostałych. Delekcja może być pozytywna - usunięte komórki, które w swoim receptorze nie mają miejsca wiązania dla cząstki MHC klasy II gospodarza. Delekcja może też być negatywna - komórki dojrzewające w grasicy obumierają, jeżeli

zetkną się z dużą dawką antygeny. Pozostałe dojrzałe komórki są w stanie anergizacji. Hipoteza anergizacji zakłada, że aby doszło do pobudzenia klonu nie wystarcza tylko reakcja receptora z antygenem. Komórka T musi być pobudzona w jakiś sposób przez komórkę prezentującą antygen (20). Bardzo ważne dla terapii jest określenie immunodominujących etiopów białka zasadowego mieliny, które powodują aktywację limfocytów T. Badanie ekspresji receptora dla antygeny limfocytów T w eksperymentalnym zapaleniu mózgu i rdzenia (*experimental allergic encephalomyelitis* - EAE) w modelu doświadczalnym SR wykazały ograniczoną ekspresję części zmiennych TCR w odpowiedzi na immunodominujące epitopy MBP. Również badania przeprowadzone u chorych na SR wskazują, że rozpoznanie MBP przez limfocyty T związane jest z ekspresją określonych części zmiennych TCR (13, 28).

Wucherpfenning i wsp. (28) zbadał reaktywność limfocytów na dwa immunodominujące regiony białka zasadowego mieliny, obejmujące obszary 84-102 i 143-163 łańcucha polipeptydowego w powiązaniu z ekspresją MCH II oraz z typem rearanzacji receptora dla antygeny aktywowanych komórek. Stwierdzono, że chorzy mają we krwi częściej komórki T reagujące z fragmentem 84-102 niż osoby zdrowe. Reaktywność z fragmentem 84-102 związana jest z ekspresją MCH II DR2, a fragmentem 143-168 z DRw11. Jak wykazano w komórkach T rozpoznających fragment 84-102 ulega ekspresji głównie segment V beta 17 oraz V beta 12, w przypadku rozpoznawania fragmentu 143-168 segment V beta 14. Jednakże inne prace wskazują na większą różnorodność ekspresji części zmiennych TCR w komórkach odpowiadających na MBP.

Komórkowa szczepionka

Podanie zwierzętom atenuowanych klonów limfocytów T rozpoznających autoantygen, swoiście zapobiega powstawaniu EAE lub podajuwantowego zapalenia stawów. Wykazano, że mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko

obejmuje krótkotrwałą odpowiedź przeciwko reakcjom, w których biorą udział zaktywowane limfocyty T, a także długotrwałą odpowiedź antyklonotypową. Zastosowanie formy terapii, która polega na wywołaniu odpowiedzi antyklonotypowej (komórkowa szczepionka) umożliwiły badania, w których określano immunodominujące epitopy MBP, budowę TCR autoreaktywnych komórek, a także restrykcje MHC II (10, 24).

W 1993 r. Zhang i wsp. przedstawili w Science pierwszą próbę terapeutyczną, w której zastosowano komórkową szczepionkę w leczeniu SM. Opublikowane dane wskazują, że podanie atenuowanych klonów komórek T rozpoznających MBP może indukować antyklonotypowe komórki T u ludzi, a usuwanie autoreaktywnych komórek T jest zależne od ekspresji antygenów zgodności tkankowej klasy I (30).

Blokowanie receptora poprzez fałszywy antygen

Polipeptyd o budowie zbliżonej do encefalitogenego fragmentu MBP może zablokować specyficzny receptor limfocyty T, nie powodując aktywacji komórki. Mimo późniejszej prezentacji MBP przez makrofagi nie dojdzie do rozpoznania własnego antygeny i aktywacji autoreaktywnych klonów. Prace doświadczalne nad tą metodą leczenia rozpoczęto już w 1967 r. w Instytucie Weizmana. Wykazano, że polipeptyd nazywany Cop-1, składający się z l-alaniny, l-glutaminy, l-lizyny i l-tyrozyny w stosunku 6:1, 9:4, 7:10, skutecznie blokuje rozwój EAE w różnych modelach doświadczalnych. Nie był również encefalitogeny (8).

Pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem Cop-1 u ludzi przyniosły zachęcające wyniki, wskazujące że preparat ten podany we wczesnych fazach choroby zmniejsza liczbę rzutów (3). Jednakże ze względów metodycznych wyników tych nie uznano na wystarczające, aby tę formę leczenia wprowadzić na szerszą skalę. Obecnie w USA prowadzone są ponowne wielośrodkowe badania z zastosowaniem poda-

wanego podskórnie Cop-1 w dawce 20 mg co drugi dzień. Do badań włączono chorych w fazie choroby przebiegającej z rzutami i z formą postępującą. Okres leczenia będzie wynosił powyżej 2 lat. Pierwszych wyników badań oczekuje się w 1995 r.

Wywołanie tolerancji doustnym podawaniem MBP

W modelu doświadczalnym SR doustne podanie antygenów mieliny (MBP lub proteolipidu PLP) przyczyniło się do osłabienia objawów zarówno w postępującej jak i nawracającej formie choroby (2, 4). Podobne podejście zastosowano w leczeniu innych doświadczalnych chorób autoimmunologicznych (zapalenie stawów, zapalenie jagódki, cukrzyca) (25).

Na podstawie tych badań przeprowadzono pierwsze próby terapii u ludzi. Doustnie podawano wołowe MBP w dawce 300 mg przez 12 miesięcy 30 pacjentom z nawracającym typem choroby. Zaobserwowano zmniejszoną liczbę ataków w grupie chorych, którym podawano MBP, w porównaniu z grupą kontrolną (placebo). Laboratoryjnie wykazano rzadsze występowanie we krwi komórek T odpowiadających na MBP. Może to wskazywać, że zastosowane leczenie swoiście obniża reaktywność na autoantygen. Nie zanotowano zmian ekspresji na limfocytach antygenów CD3, CD4, CD8, CD28 lub CD45RA. W surowicy chorych nie występowały przeciwciała anty-MBP lub anty-PLP. Nie obserwowano objawów niepożądanych po podaniu doustnym mieliny (26).

W przypadku EAE doustne podanie MBP aktywuje limfocyty CD8 (supresorowe). Przeszczepienie tych komórek zdrowym zwierzętom zapobiega rozwojowi choroby po podaniu MBP. MBP swoiste limfocyty CD8 hamują aktywność encefalitogennych limfocytów CD4 (pomocniczych) prawdopodobnie poprzez wydzielanie TGF beta (*transforming growth factor*). Podanie zwierzętom przeciwciał TGF beta zapobiegało wywołaniu doustnej tolerancji. Przemawiają za tym również

badania immunocytochemiczne przeprowadzone na skrawkach mózgu zwierząt z EAE (14). Wykazano, że supresja procesów chorobowych po doustnym wywołaniu tolerancji na MBP, lub naturalna remisja, są związane z wydzielaniem cytokin hamujących, takich jak TGF beta lub interleukina-4. Wcześniej wykazano, że obwodowe podanie zwierzętom TGF beta zapobiega powstaniu EAE lub CIA (*collagen induced arthritis*) (25).

Nie wiadomo jeszcze, czy poprawa stanu chorych na SR po doustnym podaniu antygeny mieliny związana jest także z wydzielaniem TGF beta. Prowadzone są dalsze badania na większej grupie chorych, ze zwróceniem uwagi, czy efekt zależy od układu MHC i płci. Podobne podejście terapeutyczne zastosowano w innej chorobie o podłożu autoimmunologicznym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. 60 pacjentom podawano doustnie kolagen (białko to prawdopodobnie jest celem ataku autoimmunologicznego) przez 90 dni. Podanie doustne kolagenu wywołało wyraźną poprawę stanu chorych. W czterech przypadkach zaobserwowano remisję choroby (25). Wydaje się, że wywołanie tolerancji na autoantygen przez doustne podanie może zostać wykorzystane w leczeniu innych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

SELEKTYWNA NIESPECYFICZNA IMMUNOTERAPIA

Hamowanie aktywności cytokin

Dużą rolę w procesach demielinizacji przypisuje się również mediatorom komórkowym.

Wykazano, że TNF alfa (czynnik martwicy nowotworu) i TNF beta (limfotoksyna) mogą indukować uszkodzenie oligodendrocytów. Obserwowano zwiększoną ich ekspresję w ogniskach zapalnych u chorych z ostrym i przewlekłym typem SR (21, 22). TNF alfa i beta są cytokinami o podobnych aktywnościach, które mogłyby brać udział w chorobach demielinizacyjnych. TNF alfa i beta są

wydzielane przez aktywowane limfocyty T, natomiast TNF alfa jest produkowany również przez makrofagi po stymulacji lipopolisacharydem (LPS). Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że klon MBP swoistych limfocytów T mogą wywołać EAE tylko wtedy, gdy syntetyzują i wydzielają TNF (18). Podanie zwierzętom przeciwciał neutralizujących TNF alfa i beta zapobiegało rozwojowi EAE po podaniu MBP swoistych encefalitogennych linii limfocytów T (10, 24, 27).

Monastra i wsp. wykazali, że podanie zwierzętom fosfatydyloseryny, inhibitora wydzielania TNF alfa łagodzi objawy choroby. Powyższe badania przedstawiają nowe możliwości terapeutyczne, które mogłyby zostać wykorzystane w ewentualnej terapii SR (15).

Interferon (IFN)

Są trzy klasy tego białka: alfa, beta i gamma. Mimo, że wszystkie wykazują aktywność antywirusową, IFN alfa i beta charakteryzują się dużą homologią i działają poprzez wspólny receptor. IFN gamma ma odmienne właściwości biologiczne i działa przez inny receptor. Działanie biologiczne IFN związane jest głównie z aktywnością makrofagów, syntezą immunoglobulin, aktywnością komórek NK (*natural killer*) i wpływem na ekspresję antygenów zgodności tkankowej. IFN gamma może zwiększać ekspresję antygenów zgodności tkankowej klasy II na różnych typach komórek (astrocyty, komórki nabłonka, makrofagi/monocyty), podczas gdy IFN alfa i beta mogą mieć w tym przypadku działanie antagonistyczne (1).

W SR wykazano zmniejszoną produkcję IFN gamma, co stało się podstawą do leczenia substytucyjnego. W badaniach wstępnych zastosowano podawany dożylnie IFN-gamma u 18 pacjentów z nawracającym typem choroby. U chorych nastąpiło zaostrzenie choroby. Znotowano zwiększoną ekspresję MHC klasy II na monocytach oraz podwyższoną spontaniczną odpowiedź proliferacyjną limfocytów. Mimo, że badania zakończyły się niepowo-

dzeniem, były one ważne z punktu widzenia poznawczego, gdyż wskazywały na możliwy udział IFN gamma w rzutach SR. Sibley i wsp. zaobserwowali, że zaostrzenie choroby może być związane z infekcjami wirusowymi, które wyraźnie indukują syntezę i wydzielanie IFN-gamma (22).

Próby terapeutyczne z zastosowaniem IFN alfa nie dały jednoznacznych wyników. Podanie IFN alfa nie wpłynęło na przebieg choroby (6).

W kwietniu 1993 r. w amerykańskim piśmie "Neurology" ukazały się wyniki trzyletniej próby klinicznej z zastosowaniem preparatu beta interferonu - Betaseron. Preparat ten produkowany jest przy pomocy metod inżynierii genetycznej w laboratoriach Barlex w USA.

Preparat podawany był przez okres minimum dwóch lat, podskórnie co drugi dzień w dawce 1,6 milionów jednostek międzynarodowych (MIU) i 8 MIU chorym w lekko lub średnio zaawansowanym stadium choroby o przebiegu z rzutami i remisjami. Próba była podwójnie ślepa, kontrolowana z użyciem placebo i losowym doбором chorych do grup (125 w każdej). Wykazano, że dwuletnie podawanie leku zmniejsza liczbę rzutów, są one lżejsze, chorzy rzadziej wymagają hospitalizacji i przyjmowania kortykosteroidów. U chorych leczonych wyższą dawką leku obserwowano mniej nowych ognisk demielinizacji robiąc badania MR (magnetyczny rezonans jądrowy) głowy. Jednakże sprawność ruchowa po dwóch latach uległa takiemu samemu pogorszeniu u chorych leczonych jak i nie leczonych (1, 11).

Na podstawie tych badań amerykańskich administracja (FDA) dopuściła Betaseron do stosowania u chorych z SR będących w fazie choroby o przebiegu z rzutami i remisjami i o niezbyt zaawansowanej niesprawności (chodzący). Mimo tego optymizmu pozostaje wiele znaków zapytania. Nie wiadomo, jaka dawka jest optymalna. Testowano tylko dwie dawki, jedna była zdecydowanie nieskuteczna. Może jednak nie potrzeba aż 8 MIU co drugi dzień.

Nie wiadomo, jak długo należy leczyć, aby uzyskać zwolnienie przebiegu choroby. Może przy długim leczeniu wyczerpuje się efekt leku, a może przeciwnie - być lepszy. Nie wiadomo, czy przerwanie leczenia nie spowoduje szybkiego pogorszenia, jak to się obserwuje po długim leczeniu immunosupresyjnym. Takich pytań jest jeszcze wiele. Jest to jednak pierwszy lek, który w próbie klinicznej wykazał istotne zmniejszenie rzutów, potwierdzone redukcją występowania zmian morfologicznych w badaniach MRI.

Przed szerokim zastosowaniem IFN beta do leczenia SR konieczne są dalsze, długofalowe obserwacje chorych, w tym również chorych w fazie postępującej.

Podawanie przeciwciał monoklonalnych, antylimfocytarnych

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, które rozpoznają determinanty powierzchniowe komórek, wykorzystane zostało do wywołania immunosupresji w modelach zwierzęcych chorób autoimmunologicznych (5, 12). Badanie kliniczne przeprowadzone u ludzi, polegające na parenteralnym podaniu przeciwciał monoklonalnych rozpoznających determinanty antygenowe limfocytów T sugerowały, że przeciwciała monoklonalne mogą zostać wykorzystane w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu nerek (16). W SR przeprowadzono próby kliniczne z użyciem przeciwciał monoklonalnych rozpoznających determinanty antygenowe limfocytów T: T12, CD2, CD4. W przypadku przeciwciał anti-T12 nie zaobserwowano działania immunosupresyjnego. Podanie przeciwciał anti CD4 lub anti CD2 (CD2 - receptor dla LAF3) wywołało supresję odpowiedzi immunologicznej badanej w testach *in vitro* (9). Minusem tego typu leczenia jest to, że podawane przeciwciała są białkiem obcym (wytwarzane są przez mysie komórki) dla człowieka. Podanie dużej ilości mysiego białka może prowadzić do powstania przeciwciał anti-mysich o charakterze anti-idiotypowym, które mogą blokować specyficzne wiązanie podawanych

przeciwciał. Wytworzenie przeciwciał chimerycznych, zbudowanych z ludzkich łańcuchów globulinowych z częściami hiperzmiennymi pochodzącymi np. od myszy mogłoby doprowadzić do szerszego ich zastosowania w różnych modelach terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Arnason B.G.W.: Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology* 1993, 43, 641-643.
2. Bitar D., Whitacre C.C.: Suppression of experimental autoimmune encephalitis by oral administration of myelin basic protein. *Cell Immunol.* 1988, 112, 364.
3. Bornstein M. i wsp.: A pilot trial of COP 1 in exacerbating remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 408-414.
4. Brod S.A. i wsp.: Suppression of experimental autoimmune encephalitis by oral administration of myelin antigens. IV. Suppression of chronic relapsing disease in the Lewis rat and strain 13 guinea pig. *Ann Neurol.* 1991, 29, 615-622.
5. Brostoff S.W., Mason D.W.: Experimental allergic encephalomyelitis: successful treatment *in vivo* with monoclonal antibody that recognized T helper cells. *J. Immunol.* 1984, 133, 1938.
6. Camenga D.L. i wsp.: Systemic recombinant alfa 2 interferon therapy in remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1990, 40, 479-488.
7. Dijkstra Ch.D. i wsp.: Multiple sclerosis: some possible therapeutic opportunities. *TiPS* 1993, 41, 124-128.
8. Goodkin D.E. i wsp.: Experimental therapies for multiple sclerosis: current status. *Cleveland Clin. J. Med.* 1992, 59, 63-74.
9. Hafler D.A. i wsp.: Immunologic responses of progressive multiple sclerosis patients treated with an anti cell monoclonal antibody, anti-T12. *Neurology* 1986, 36, 777-781.
10. Hintzen R.Q. i wsp.: Multiple sclerosis: immunological findings and possible implications for therapy. *J. Neuroimmunol.* 1992, 39, 1-10.
11. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993, 43, 655-661.
12. Janker M. i wsp.: OKT 4 and OKT 4A antibody treatment as immunosuppression for kidney transplantation in rhesus monkeys. *Transplantation* 1985, 39, 247.
13. Lee S.J. i wsp.: Common T cell receptor usage in oligoclonal T lymphocytes derived from cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1991, 29, 33-40.
14. Miller A. i wsp.: Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both *in vitro* and *in vivo* immune responses by the release of TGF-beta following antigenic specific triggering. *PNAS* 1992, 89, 421-425.

15. Monastra G. i wsp.: Phosphatidylserine, a putative inhibitor of tumor necrosis factor, prevents autoimmune demyelination. *Neurology* 1993, 43, 153-163.
16. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 337-339.
17. Panitch H.S. i wsp.: Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987, 37, 1097-1102.
18. Powell M.B. i wsp.: Lymphotoxin production by myelin basic protein specific T cell clones correlates with encephalogenicity. *Immunology* 1990, 2, 539-541.
19. Reingold S.C.: Advances in the understanding and treatment of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 1993, 44, 221-224.
20. Rennie J.: The body against itself. *Sci. Am.* 1990, 10 (Dec.) 105-107.
21. Selmaj K. i wsp.: Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes. Apoptosis induced by lymphotoxin. *J. Immunol.* 1991, 147, 1522-1529.
22. Selmaj K. i wsp.: Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 949-954.
23. Sibley W.A.: Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985, 1, 1313-1315.
24. Steimman L.: Autoimmune disease. *Sci Am.* 1993, 12, 107-114.
25. Tretham D.E. i wsp.: Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 1993, 261, 1727-1730.
26. Weiner H.L. i wsp.: Double blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science* 1993, 259, 1321-1324.
27. Weinschenker B.G., Sibley W.A.: Natural history and treatment of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1992, 5, 203-211.
28. Wucherpfening K.W. i wsp.: T cell receptor V - V repertoire and cytokine gene expression in active multiple sclerosis lesion. *J. Exp. Med.* 1992, 175, 993-1002.
29. Zelenika D. i wsp.: A new family of transcripts of the myelin basic protein gene: expression in brain and the immune system. *J. Neurochem.* 1993, 60, 1547-1577.
30. Zhang J. i wsp.: MHC-restricted depletion of human myelin basic protein-reactive T cells by T cell vaccination. *Science* 1993, 261, 1451-1454.

*Adres: Prof. Anna Członkowska, Klinika Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*