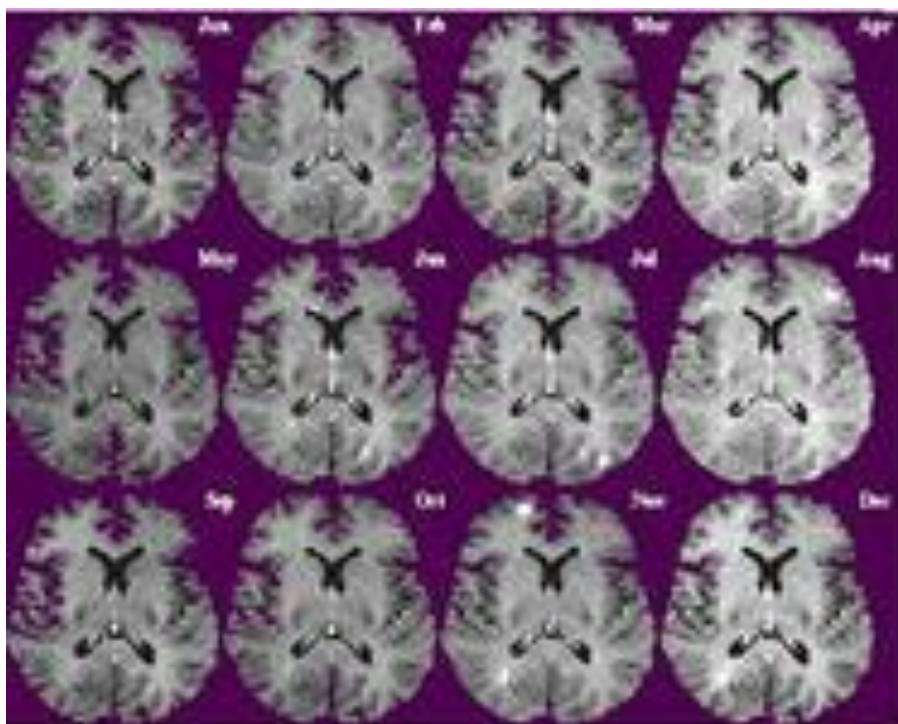


Санкт-Петербургский государственный университет
Биологический факультет

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

Лекция 7

Аутоиммунные заболевания ЦНС



Санкт-Петербург
2013

Классификация аутоиммунных заболеваний

Первую группу составляют заболевания, развивающиеся в результате нарушения сосудисто-тканевых барьеров и высвобождения антигенов из физиологических тканей организма, например, мозга, щитовидной железы, хрусталика и др. Организм отвечает на эти антигены иммунной реакцией с активацией специфических Т-лимфоцитов и образованием антител.

Ко **второй группе** относятся заболевания, вызываемые собственными тканевыми компонентами организма, измененными под влиянием физических, химических, микробных, вирусных и других факторов. Собственные компоненты настолько изменяют свои свойства, что воспринимаются организмом как чужеродные.

В **третью группу** объединяют заболевания, развивающиеся вследствие сродства собственных компонентов ткани с внешними антигенами (экзоантигенами). При этих заболеваниях реакция, вызванная экзоантигеном, может быть направлена против собственной ткани.

Четвёртая группа включает заболевания, в основе которых лежат нарушения функции самой лимфоидной ткани, появление клеток, разрушающих собственные ткани организма. Такое нарушение иммунологического аппарата часто связано с генетическими особенностями организма, проявляющими свое действие под влиянием факторов внешней среды (травм, эмоциональных потрясений, химических веществ, радиации и прочее).

Аутоиммунные заболевания нервной системы.

В 2000 г. **D. Karussis** предложил классификацию аутоиммунных заболеваний нервной системы, согласно которой выделяют три основных группы (**Пономарёв В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. – Минск: Беларуская навука, 2010. – 259с.)**

1. Идиопатические аутоиммунные неврологические заболевания:

- а) с первичным поражением ЦНС и ПНС; б) системные заболевания с вторичным поражением ЦНС и ПНС;

К идиопатическим заболеваниям с **первичным** поражением нервной системы относятся **рассеянный склероз, миастению Гравис, синдром Гийена – Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию**, а также более редкие болезни: – **мультифокальная моторная нейропатия, изолированные церебральные васкулиты, синдром «ригидного человека», синдром Исаакса, энцефалит Расмуссена.**

Идиопатические воспалительные (аутоиммунные) демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы представляют собой широкий спектр расстройств, различающихся клинически и иммунологически. Наибольшую долю среди них занимает **рассеянный склероз** с классическими вариантами течения: **ремитирующим, ремитирующе – прогрессирующим, вторично и первично прогрессирующим.** Кроме этого различают острые (фульминантные) формы: **болезнь Марбурга, болезнь Шильдера, концентрический склероз Бало, острый рассеянный энцефаломиелит.** Первые три рассматриваются сегодня как **атипичные** варианты рассеянного склероза.

Аутоиммунные заболевания нервной системы. (продолжение)

В группу системных аутоиммунных заболеваний с **вторичным** поражением нервной системы входят: *системная красная волчанка, анти-фосфолипидный синдром, идиопатические воспалительные миопатии, системная склеродермия, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, болезни Хортона, Бехчета, Такаясу.*

2. Неврологические заболевания с определённым иммунным запуском (триггером).

а) с постинфекционным триггером; б) с паранеопластическим триггером.

В качестве заболеваний с **инфекционным триггером** рассматриваются: *хорея Сиденгама, посткампилобактерный синдром Гийена – Барре, постполиомиелитический синдром, нейроборрелиоз, ВИЧ – поражения нервной системы.* К заболеваниям с **паранеопластическим триггером** отнесены: *синдром Ламберта – Итона, подострая церебеллярная дегенерация, лимбический энцефалит, синдром опсоклонус – миоклонус, нейропатия с парапротеинемией, ретинальная дегенерация.*

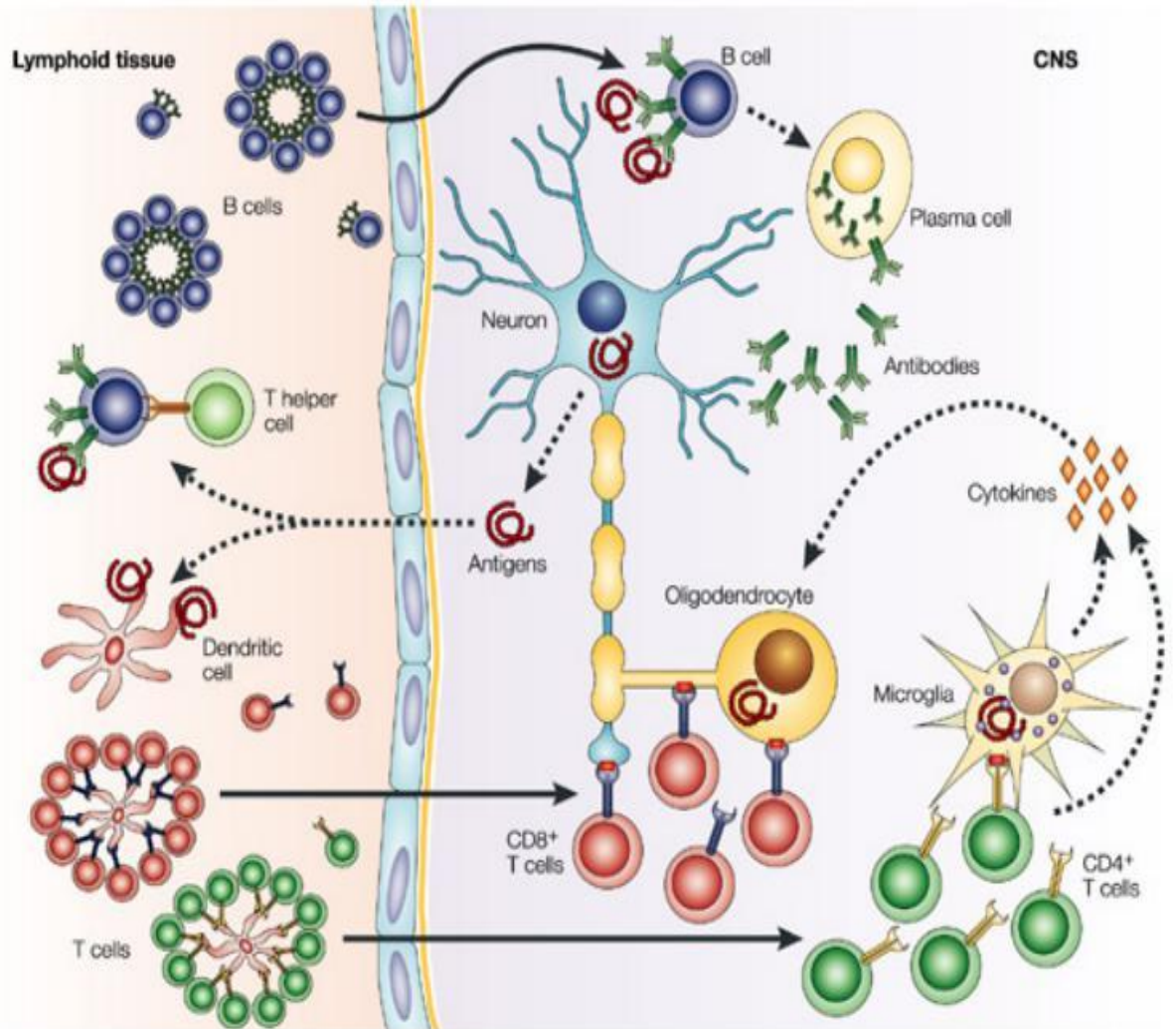
3. Неврологические заболевания с неутончённым аутоиммунным патогенезом.

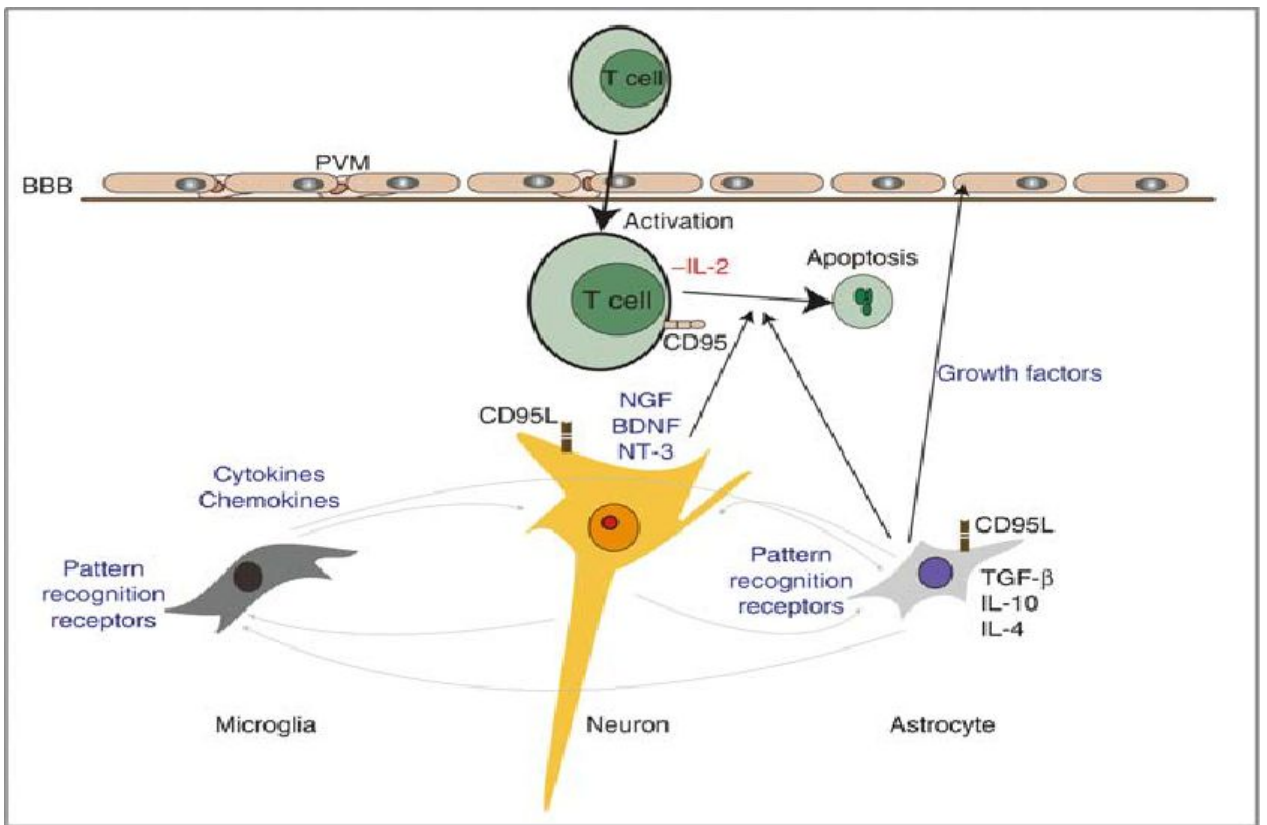
В третью группу с **неутончённым аутоиммунным патогенезом** вошли: *нейросаркоидоз, синдром Толоза – Ханта и Синдром хронической усталости (СХУ).*

Круг обозначенных аутоиммунных заболеваний нервной системы постоянно расширяется.

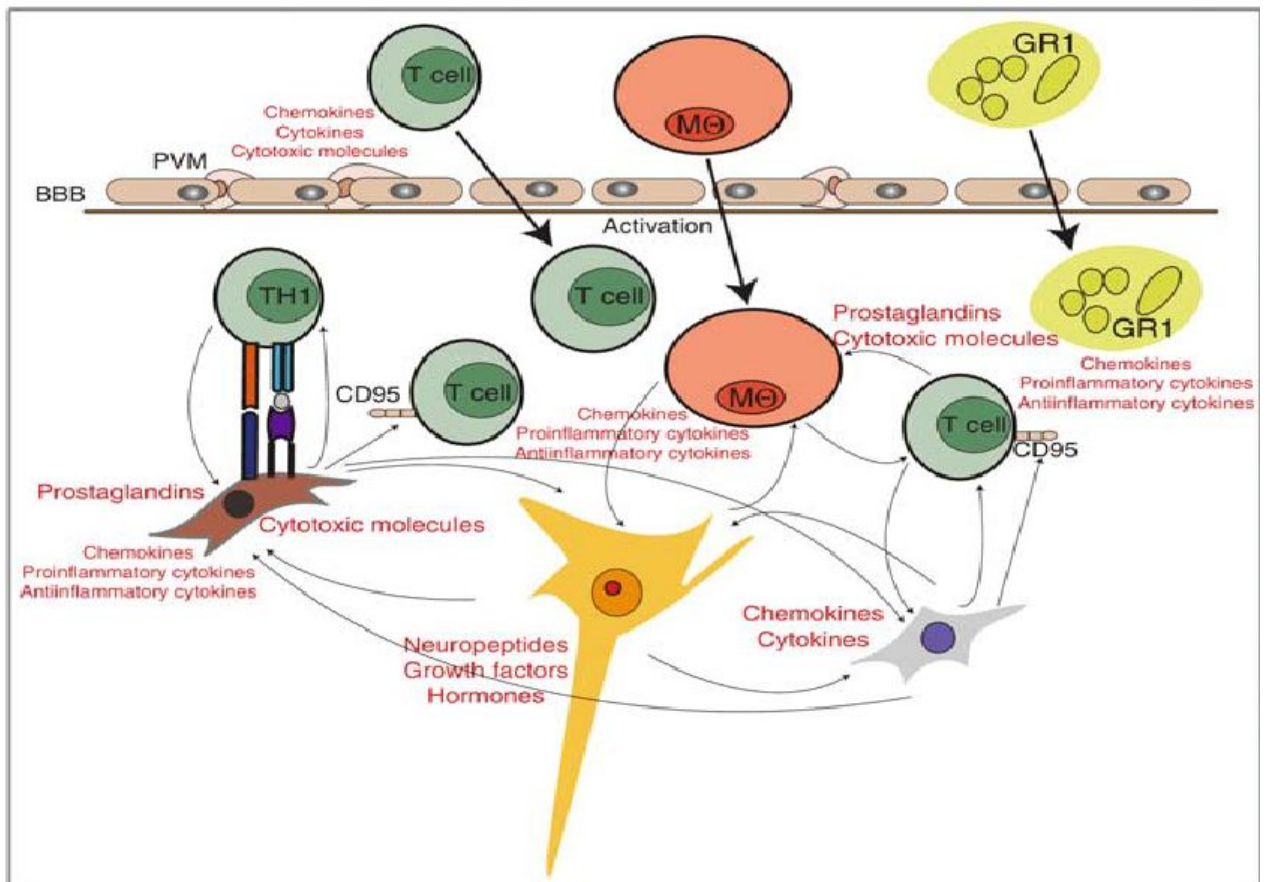
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Патогенез





a



b

The glioneuronal micromilieu regulates immunological mechanisms within the brain.

The upper panel illustrates the physiologic situation (i.e., without an inflammatory stimulus), which is characterized by secretion of immunosuppressive factors/mediators in order to maintain an immunologically downregulated state. Activated T cells may cross the blood–brain barrier (BBB), but regularly undergo apoptosis under normal conditions, because they do not recognize antigen. Astrocytes produce immunosuppressive TGF- β , IL-4, and IL-10.

Neurons produce neurotrophins such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), and neurotrophin-3 (NT-3), which have been shown to prevent expression of proinflammatory cytokines on astrocytes and microglial cells. Neurons and astrocytes express fas-ligand (CD95L). Both astrocytes and microglial cells constitutively express PRR. Perivascular macrophages are not activated and secrete low or no inflammatory mediators.

The lower panel shows inflammation which activates neurons, astrocytes, and microglial cells as well as endothelial cells and perivascular macrophages to produce chemokines, cytokines, growth factors, and cytotoxic mediators as well as prostaglandins. A chemokine gradient is thought to attract inflammatory leukocytes (T cells), granulocytes (GRA), macrophages(mf), and microglial cells to the lesion site. Specific antigen recognition stimulates T cells locally and leads to enhanced production of cytotoxic mediators and proinflammatory cytokines. Antigen presentation to invading T cells is assured by activated microglial cells, which have upregulated their MHC production

— хроническое аутоиммунное заболевание—

хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга.

Отличительная особенность болезни — наличие рассеянных по всей центральной нервной системе (15 — 40 лет). На данный момент известны случаи поражения этого диагноза у детей трёх лет и старше. Особенность болезни — наличие поражения этого диагноза у детей трёх лет и старше. Особенность болезни — наличие поражения нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразных неврологических симптомов.

Одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразных неврологических симптомов.

Морфологической основой болезни является образование так называемых бляшек рассеянного склероза — очагов разрушения миелина является одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразных неврологических симптомов.

Морфологической основой болезни является образование так называемых бляшек рассеянного склероза — очагов разрушения миелина (демиелинизация) белого вещества головного является одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразных неврологических симптомов.

Морфологической основой болезни является образование так называемых бляшек рассеянного склероза — очагов разрушения миелина

(демиелинизация) белого вещества головного и спинного мозга. Размеры бляшек, как правило, от нескольких

случайным индивидуальным сочетанием неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов риска.

К **эндогенным** факторам прежде всего следует отнести мутации в комплексе локусов генов **HLA** факторам прежде всего следует отнести мутации в комплексе локусов генов HLA II класса и, возможно, генов, кодирующих **ФНО-а**, обуславливающих генетическую несостоятельность иммунорегуляции.

Среди **внешних** факторов могут иметь значение: зона проживания в детском возрасте, особенности питания, частота вирусных и бактериальных инфекций и др.

Следует подчеркнуть, что ни один взятый изолированно фактор не может иметь значение в возникновении рассеянного склероза, только определённое сочетание ряда факторов. В организме, имеющем генетически обусловленную несостоятельность регуляторных систем иммунитета, происходит активация иммунной системы одним из неспецифических провоцирующих факторов, например, вирусной инфекцией, травмой, стрессовой ситуацией.

При этом антиген-стимулированные макрофаги и активированные Т-хелперы фиксируются на клетках эндотелия **гемато-энцефалического барьера** При этом антиген-стимулированные макрофаги и активированные Т-хелперы фиксируются на клетках эндотелия гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Цитокины, выделяемые фиксированными клетками, экспрессируют на поверхности ГЭБ антигены основного комплекса гистосовместимости I и II класса (для представления

В результате многочисленных исследований было установлено, что для рассеянного склероза существуют так называемые «гены рассеянного склероза», которые указаны в таблице

| ГЕНЫ | ЛОКАЛИЗАЦИЯ |
|--|---|
| Главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) | 6 хромосома (локусы HLA-системы I и II класса) |
| Бета цепи Т-клеточного рецептора (ТКР) | 7 хромосома |
| Альфа цепи Т-клеточного рецептора (ТКР) | 14 хромосома |
| Фактора некроза опухоли (ФНО) | 6 хромосома (между локусами HLA-системы I и III класса) |
| Осноного белка миелина (ОБМ) | 18 хромосома |
| Константных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов | 14 хромосома |
| Вареабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов | 14 хромосома |
| Комплемент | 6 хромосома (локусы HLA-системы III класса), 19 хромосома |
| Транспортных белков (ТАР-белков) | 6 хромосома (локусы HLA-системы III класса) |
| Белков протеасом (LMP-белки) | 6 хромосома (локусы HLA-системы III класса) |
| Цитохрома 450 | 6 хромосома (локусы HLA-системы III класса) |
| Митохондриальной ДНК | Митохондриальная ДНК |
| Альфа-1 антитрипсина | 14 хромосома |
| Рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1) | 2 хромосома |
| Миелин-олигодендроцитарного глкопротеина (МОГ) | 6 хромосома |

Распространенность рассеянного склероза



Основные симптомы рассеянного склероза

Высшая нервная

деятельность:
утомляемость
когнитивные нарушения
депрессия
неустойчивость настроения

Зрительные нарушения:
нистагм, двоение
нарушение остроты зрения

Речь:
дизартрия

Глотание:
дисфагия

Двигательная система:
слабость
спазмы, судороги
атаксия

Чувствительность:
снижение чувствительности
парестезии
боли

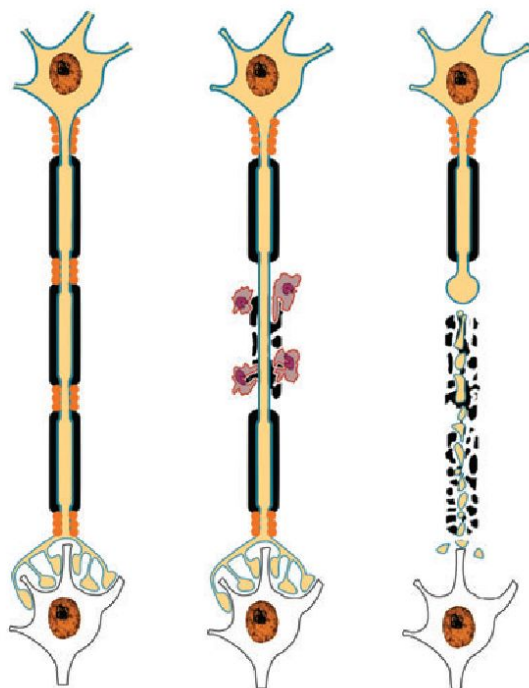
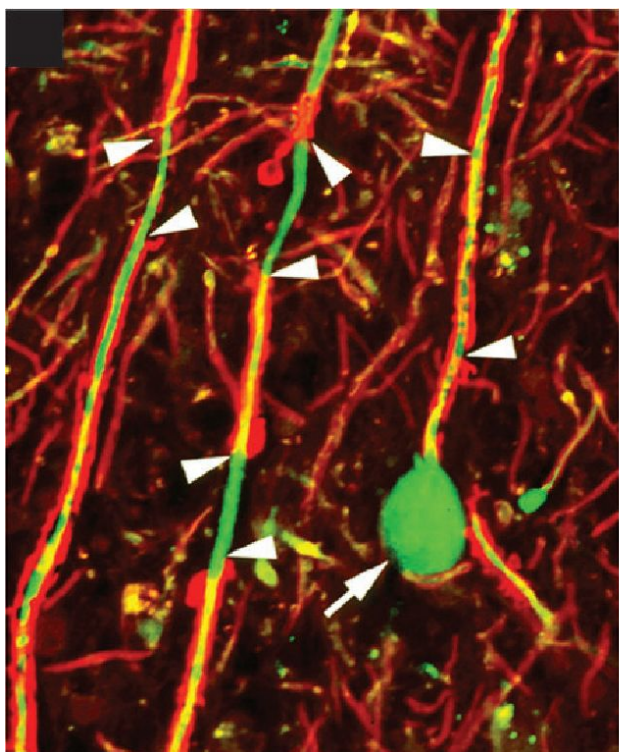
Кишечник:
недержание стула и газов
запоры или диарея

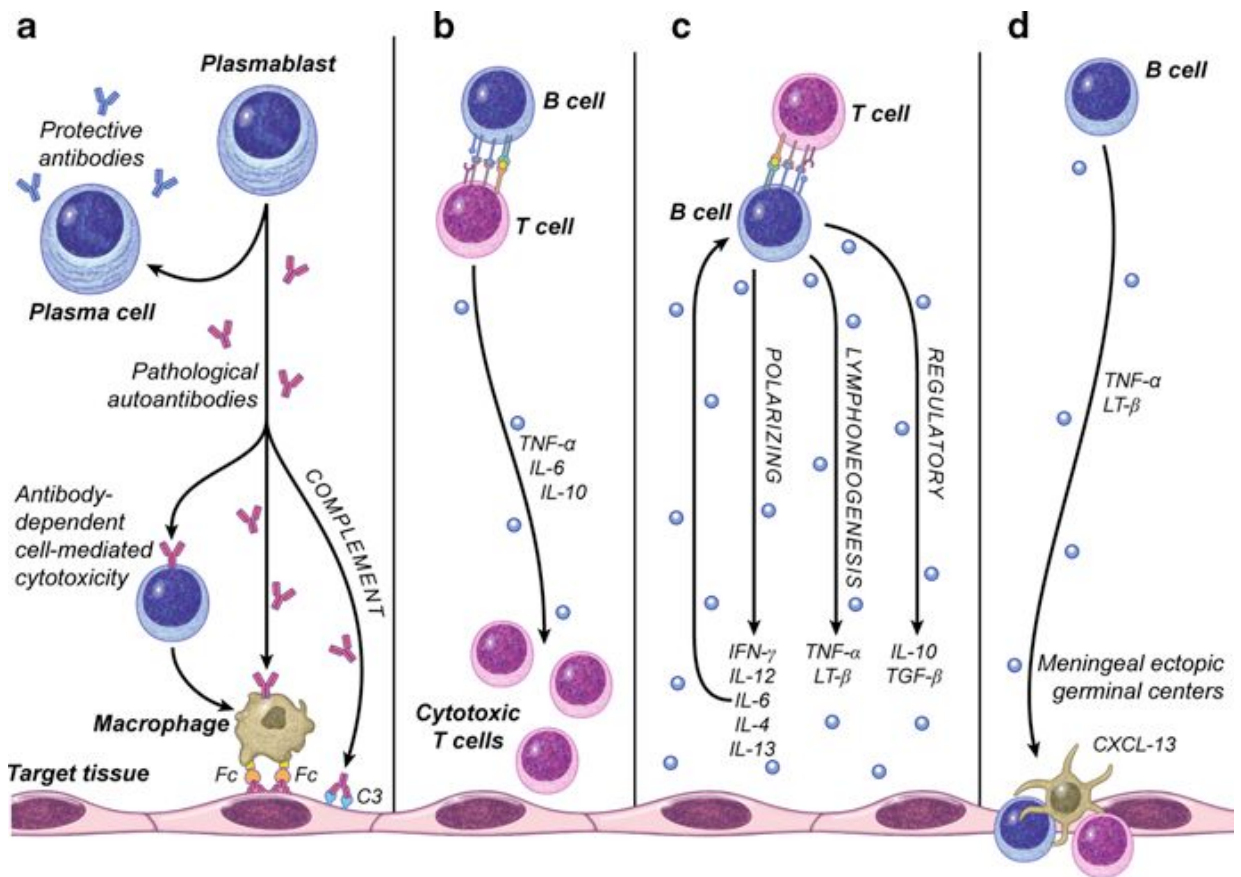
Мочепускание и половая система:
сильные позывы
недержание мочи
задержки мочеиспускания
эректильная дисфункция
снижение либидо



Патогенез рассеянного склероза

Активированные лимфоциты способны проникать через ГЭБ. Проникшие в мозг активированные CD4+ Т-клетки способны вызывать нейротоксический эффект не только опосредованно- через продукцию цитокинов, но и непосредственно –через контактное межклеточное взаимодействие. CD4+Т хелперные клетки 1 типа (Тх1) активированные в присутствии нейроантигенов, продуцируют INFgamma, TNF, IL2 и привлекают CD8+ клетки и макрофаги. INF-гамма индуцирует цитотоксическую активацию макрофагов и клеток микроглии , а также усиливает экспрессию на клетках нервной ткани продуктов главного комплекса гистосовместимости I класса, которые необходимы для активации и реализации цитотоксического действия CD8+ Т-клеток.

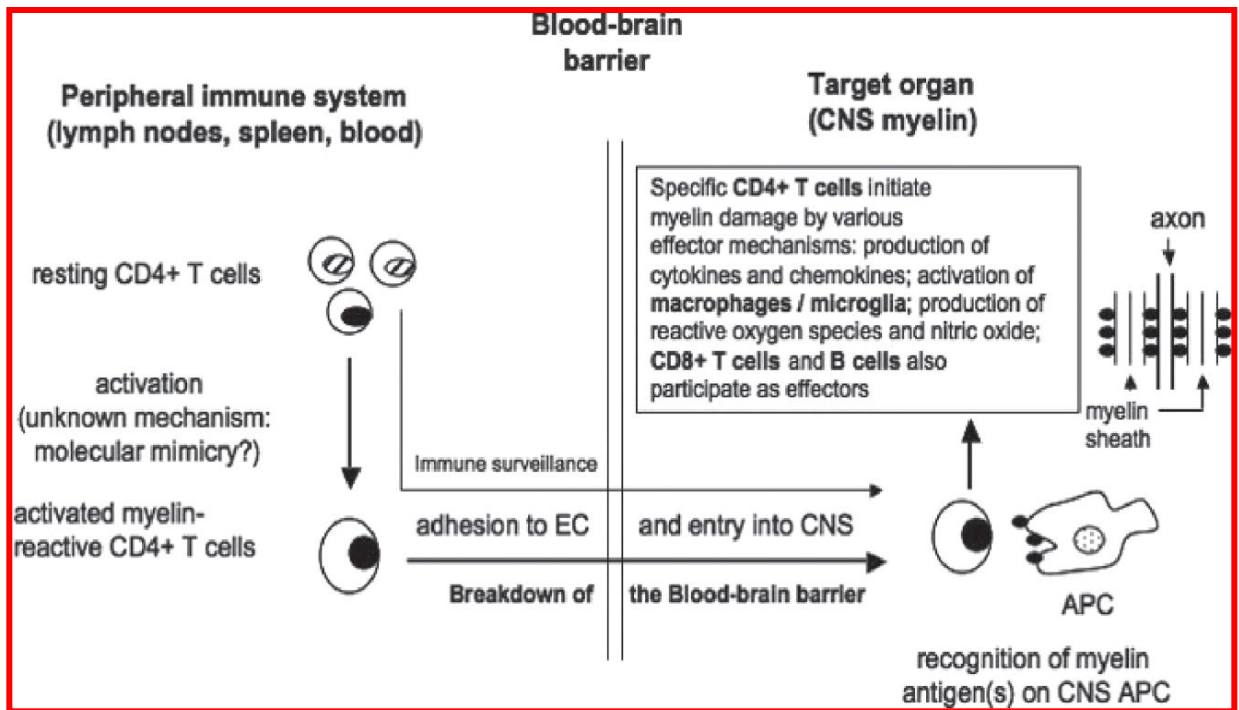




©2009 William Scavone

B-Cell functions in autoimmunity:

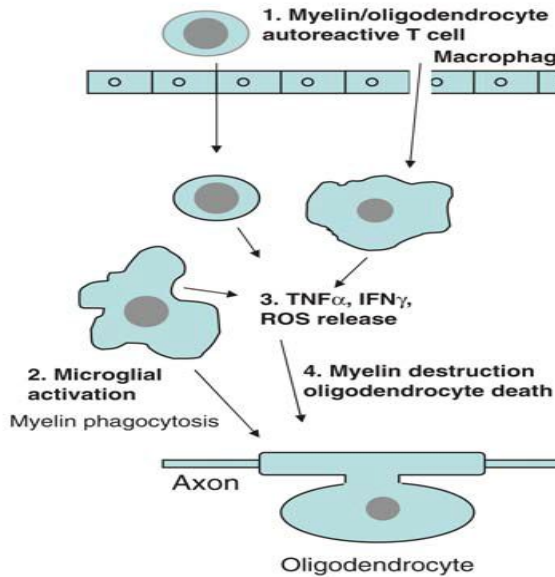
- (a) Antibody-producing cells—plasma cells.
- (b) (b) Antigen-presenting cells (autoreactive T cells with a specific antigen; regulatory with low levels of nonspecific antigen).
- (c) (c) Cytokine-producing cells; regulatory (B-cell activation with isolated CD40 stimulation), polarizing (B-cell activation with dual stimulation of BCR and CD40), lymphoneogenesis (memory B cells, primarily produce proinflammatory cytokines, TNF α /LT following dual stimulation of BCR and CD40).
- (d) (d) Development of tertiary/ectopic germinal centers



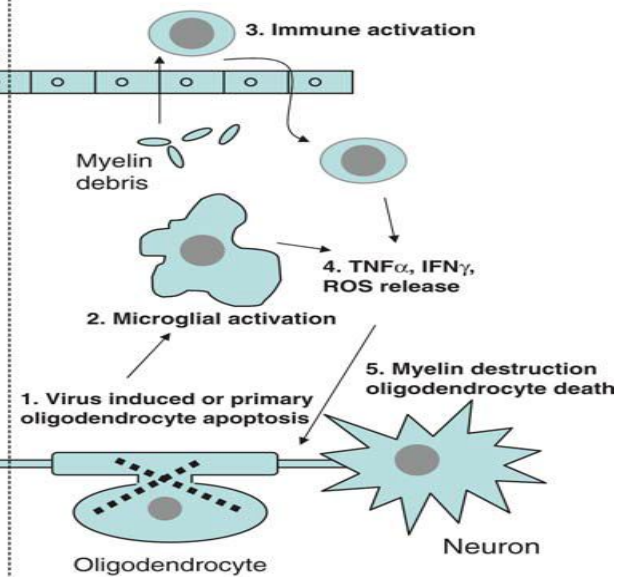
The immunopathogenesis of MS

A limited number of resting T cells may enter the CNS after crossing the intact blood-brain barrier (BBB). Autoreactive CD4+ T cells may be activated in the periphery by antigens that are structurally similar to myelin antigens (molecular mimicry). When activated T lymphocytes interact with endothelial cells (EC) of CNS venules, cell trafficking across the BBB increases. Reactivation of myelin antigen-specific T cells by local antigen-presenting cells (APC) may initiate myelin damage by several mechanisms: CD4+ T cell production of proinflammatory cytokines and chemokines that further recruit effector cells through an inflamed BBB; CD8+ T inducing cytolysis and chemokine production; activated macrophages producing oxygen radicals and NO (nitric oxide); deposition of myelin antigen-specific antibodies activating complement and facilitating myelin damage by activated macrophages. Resolution of inflammatory damage may be modulated by regulatory cells, that produce anti-inflammatory cytokines, and by elimination of effector cells by apoptosis.

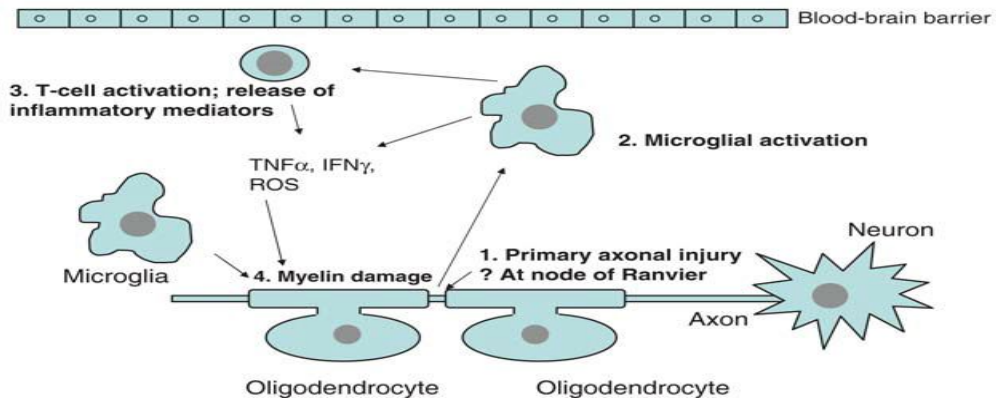
(a) T cell-mediated autoimmunity



(b) Primary oligodendrogliopathy

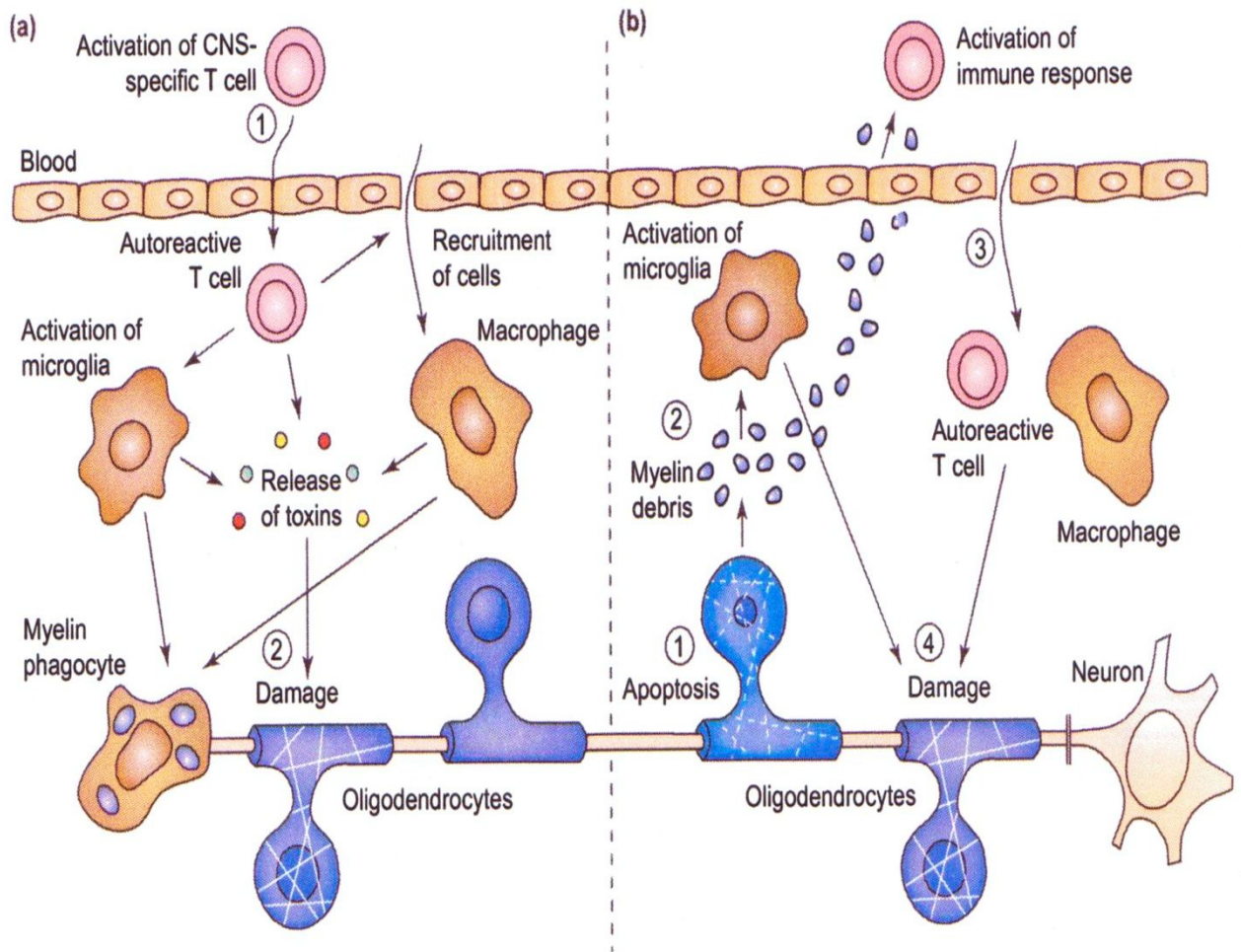


(c) "Inside-out" model (primary axonal damage)



Models of demyelination in multiple sclerosis.

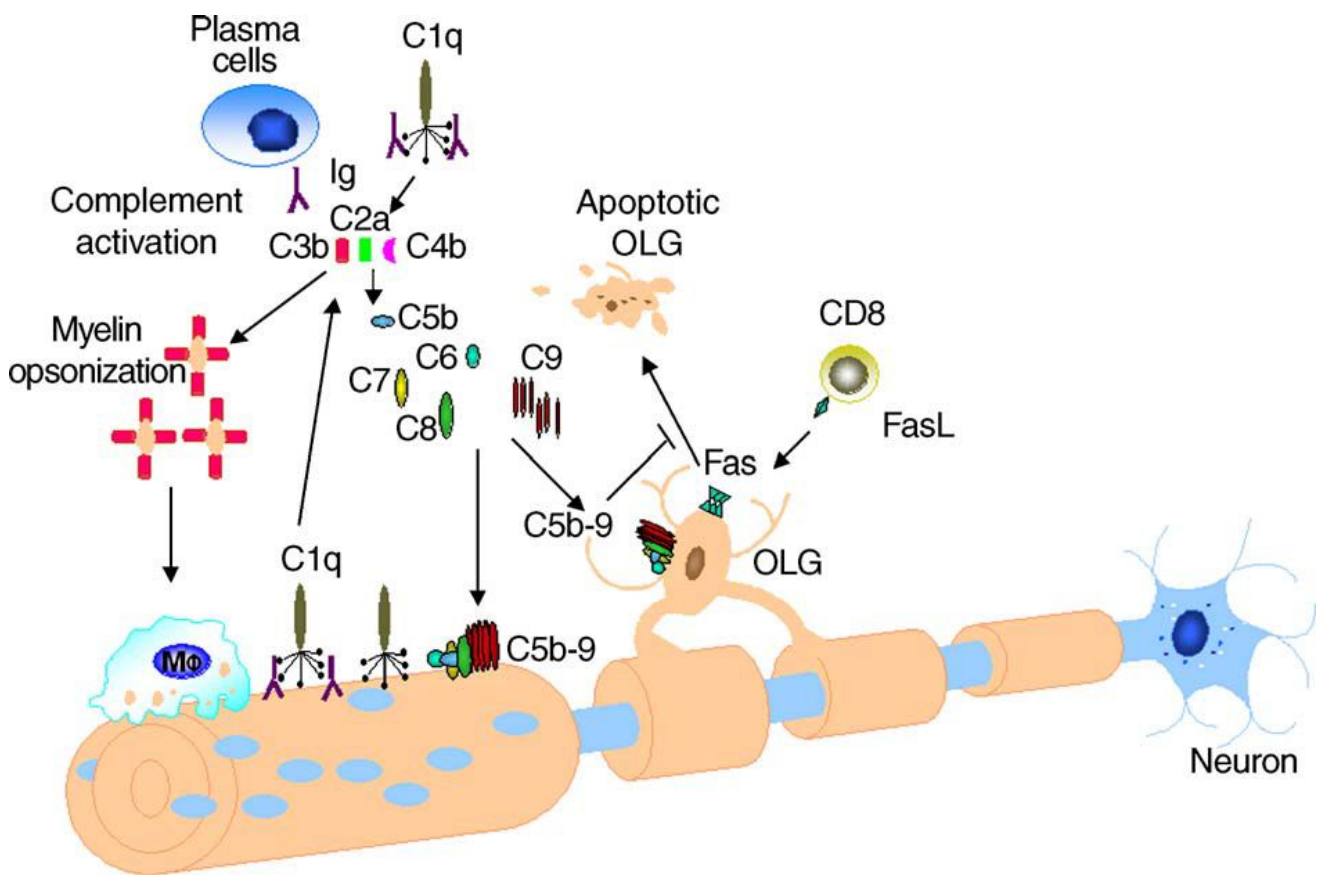
- Primary autoimmune attack. Autoreactive Th lymphocytes initiate the autoimmune attack when they gain entry across the blood–brain barrier. This leads to recruitment of microglia and macrophages and the release of inflammatory mediators, leading to the destruction of myelin, death of oligodendrocytes, and phagocytic clearance of the debris.
- Primary oligodendrogliopathy. Oligodendrocyte apoptosis is the primary event, leading to activation of microglia, which are overwhelmed by the amount of myelin debris. Circulating autoreactive T lymphocytes are then activated by the myelin debris and initiate the immune attack on myelin.
- Axonal injury. Axonal injury is the primary event, leading into microglial, and in turn, T-cell activation. The stereotypical autoimmune destruction of myelin ensues as a secondary event



Alternative views of the mechanisms of lesion formation in MS.

(a) Activated T cells migrate into the CNS (1) and initiate inflammatory events, including recruitment of blood macrophages, activation of local microglia and release of toxins. This leads to myelin destruction, oligodendrocyte death and clearance of damaged tissue by phagocytes (2).

(b) Viruses, glutamate and other agents can cause extensive oligodendrocyte apoptosis in tissue foci (1). As a consequence, large amounts of myelin debris are generated (2), overwhelming the physiological mechanisms of elimination of apoptotic leftovers and, thus, triggering inflammation. Subsequently, T cells and macrophages invade the CNS (3) and initiate a stereotyped autoimmune attack of myelin (4), as described in (a).



Role of complement activation in the pathogenesis of multiple sclerosis.

The immune response is initiated in the peripheral lymphoid tissue by myelin antigens or cross-reactive foreign antigens presented by antigen-presenting cells (APC) to T cells. In the CNS these T cells re-encounter antigens that are presented by microglial cells through the MHC class II molecules. CD8+T cells can directly affect OLG by Fas–FasL specific interaction leading to OLG apoptosis.

After B cell migrate into the brain and encounter their specific antigen they clonally expanded and mature into plasma cells. Antibodies produced by plasma cells will induce demyelination by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and by activation of the complement system with subsequent assembly of C5b-9. Complement can also be activated directly by myelin. Complement activation products like C3b also play an important role in opsonization of myelin fragments and uptake by macrophages through complement receptors. C5b-9 is known to be involved in demyelination and was also found to protect oligodendrocytes from apoptosis induced by Fas–FasL pathway.

Классическими клиническими критериями диагностики рассеянного склероза являются клинические диагностические критерии достоверного рассеянного склероза (G. Schumacher и соавт., 1965). К ним относятся

1. Наличие объективных свидетельств поражения нервной системы.
2. На основании данных неврологического осмотра или анамнеза должны быть выявлены признаки по крайней мере двух отдельно расположенных очагов.
3. Неврологические симптомы должны свидетельствовать о преимущественном поражении белого вещества, головного и спинного мозга, то есть проводников.
4. Клинические симптомы должны иметь преходящий характер, выполняя одно из следующих требований:
 - 4а - должно быть два или более эпизодов ухудшения, разделённых периодом не менее 1 мес и продолжительностью не менее 24 ч.
 - 4б - должно быть медленное, постепенное прогрессирование процесса на протяжении по крайней мере 6 мес.
5. Заболевание начинается в возрасте от 10 до 50 лет включительно.
6. Имеющиеся неврологические нарушения не могут быть более адекватно объяснены другим патологическим процессом (это заключение может сделать только врач, компетентный в клинической неврологии).

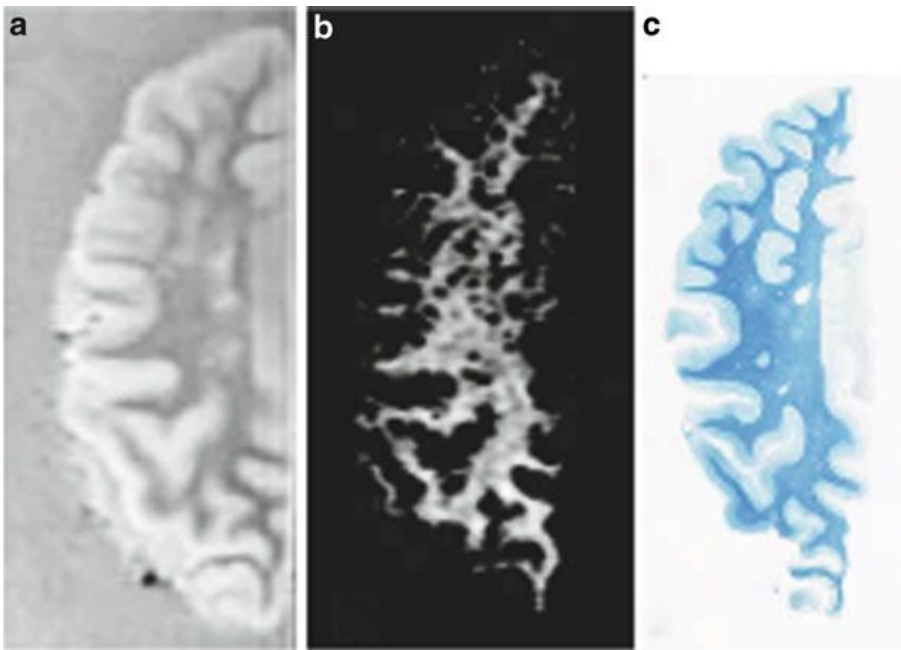
MPT в диагностике рассеянного склероза

MPT — метод диагностики, основанный на том, что из-за особенностей белково-липидного строения мембран миелина вода располагается в определённом порядке между слоями миелиновой оболочки. Этот порядок нарушается при демиелинизации, когда высвобождается часть воды. А так как вода имеет более длительное время релаксации в магнитном поле, участки демиелинизации выявляются как участки пониженной плотности в режиме T1 и как участки повышенной плотности на T2-взвешенных изображениях. При рассеянном склерозе выявляются множественные разнообразных размеров и форм очаги в различных отделах вещества головного и спинного мозга.

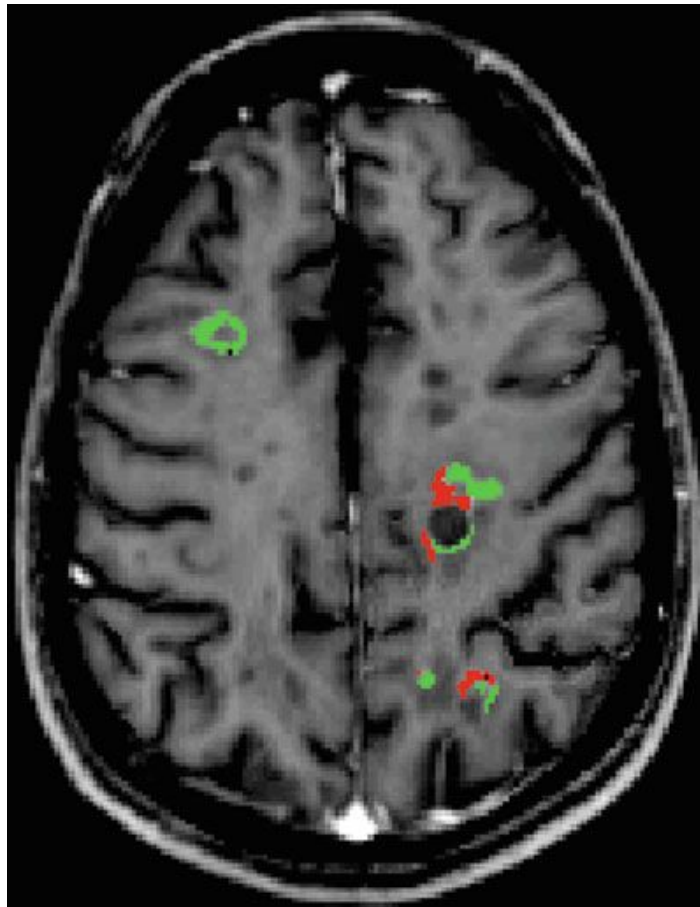
Существуют разные диагностические критерии данных MPT.

Критерии Фазекас (F.Fazekas и соавт., 1988): для рассеянного склероза характерно не менее трёх областей с повышенной интенсивностью сигнала, две из них должны быть в перивентрикулярном пространстве и по крайней мере один — супратенториально; размеры очагов должны быть не более 5 мм в диаметре.

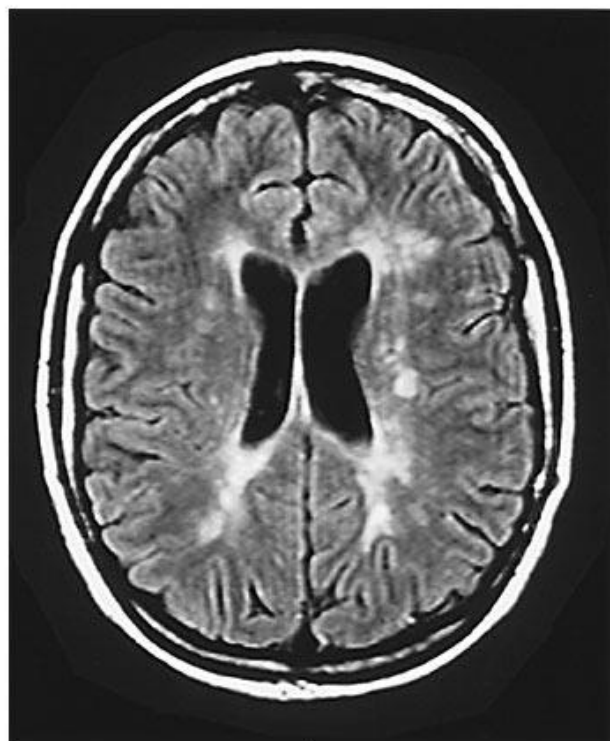
Критерии Пату (D.Paty и соавт., 1988): должно быть не менее четырёх очагов гиперинтенсивности на T2 изображениях, размерами более 3 мм, или три очага, один из которых расположен перивентрикулярно.



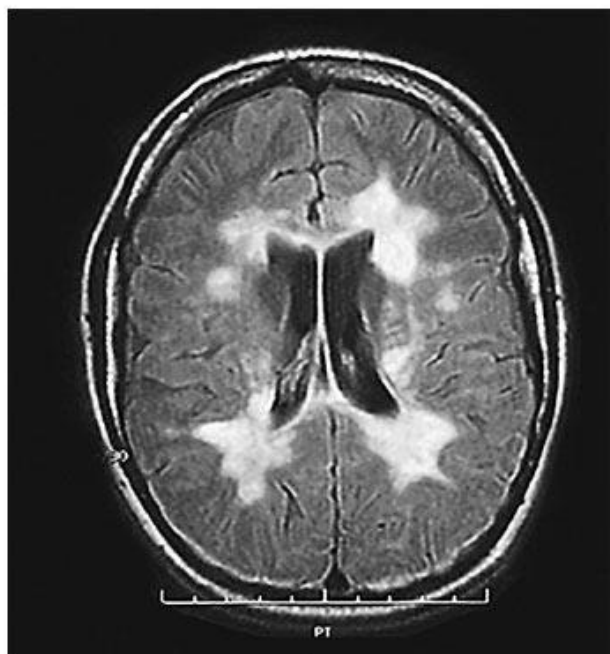
MRI –T1 (*left*),
MWF – T2
(*middle*) and
Luxol fast blue
myelin stain of
post-mortem
tissue
(*right*)



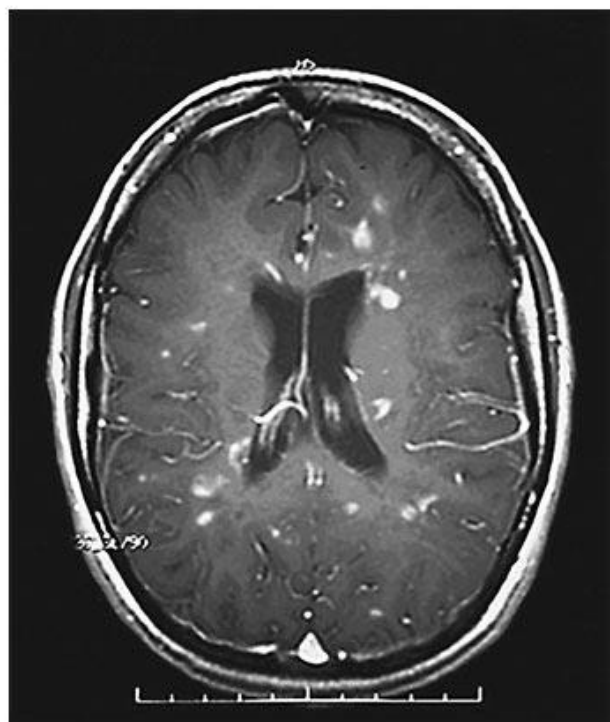
It is also possible to assess myelin in vivo using positron emission tomography (PET) and tracers such as 1,4-bis(*p*-aminostyryl)-2-methoxy benzene (BMB)



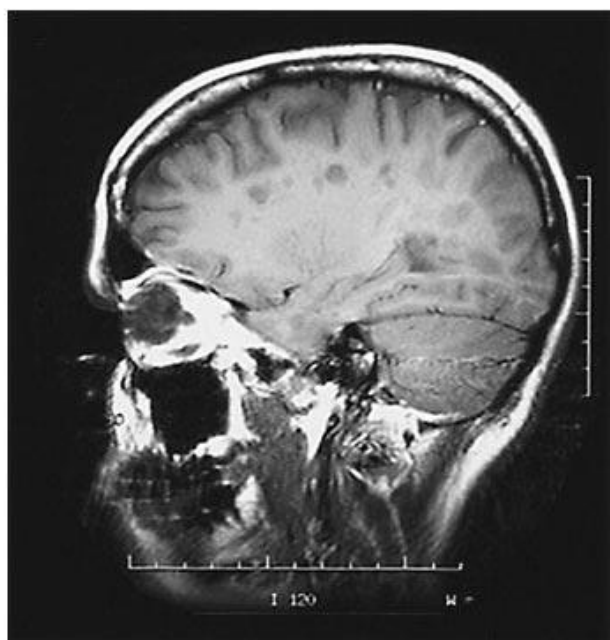
A



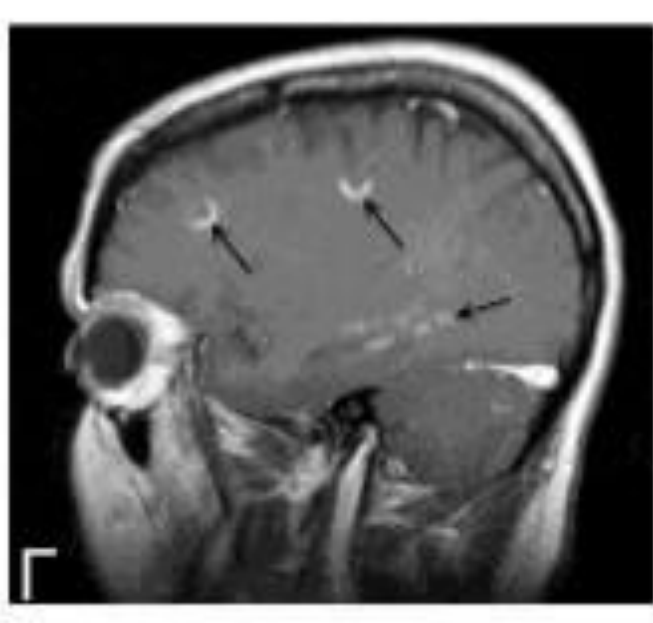
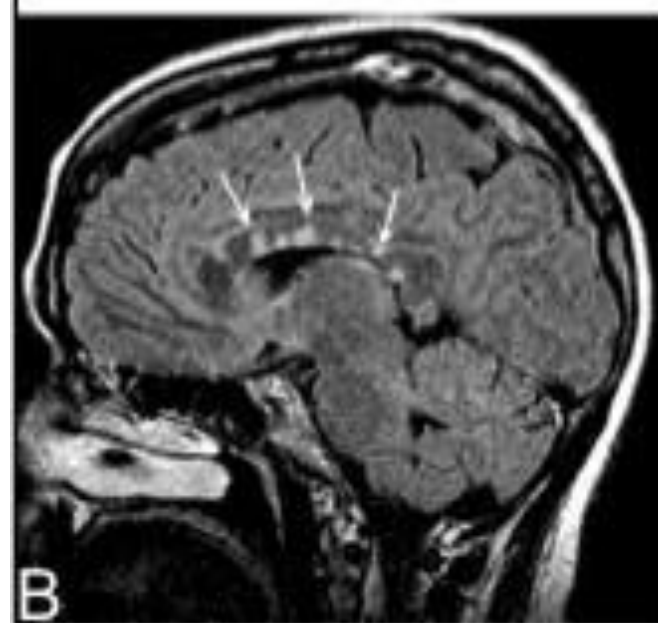
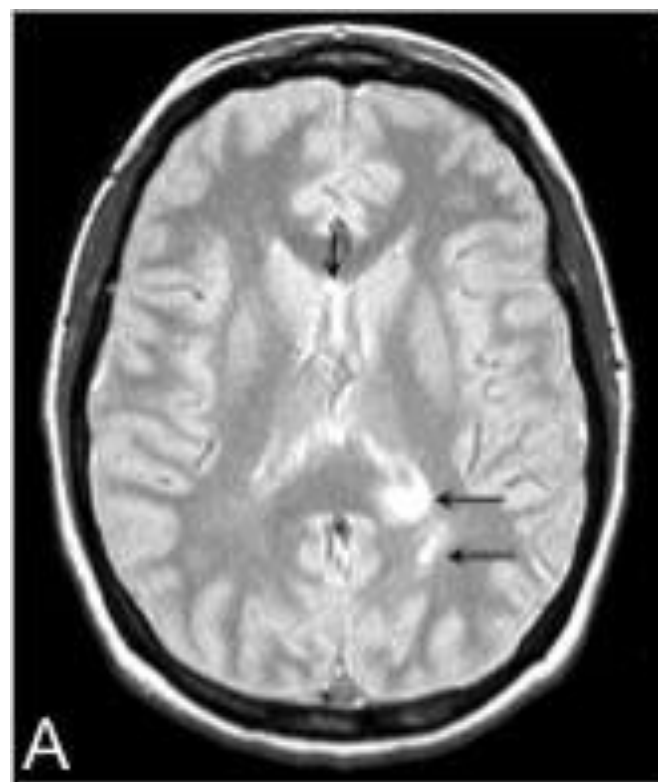
B



C



D

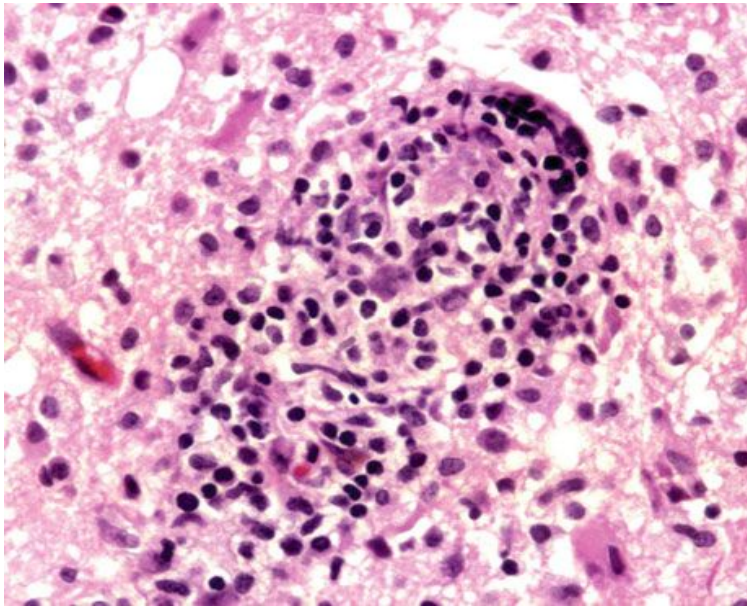




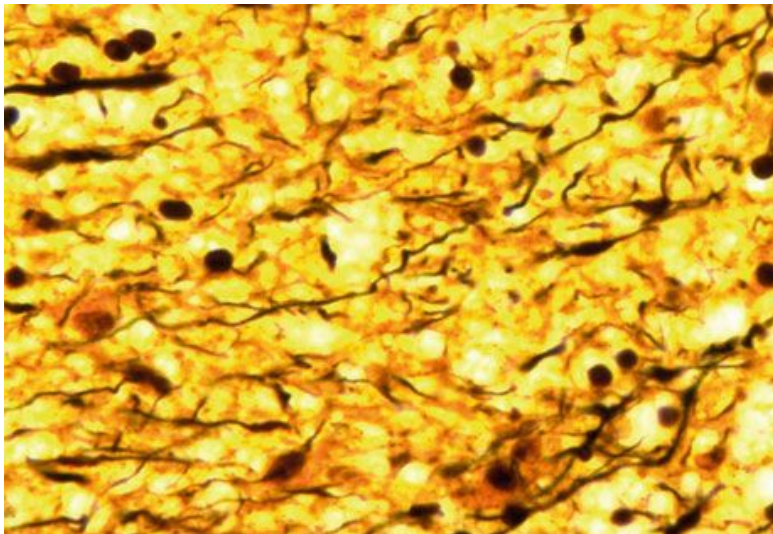
Склеротические бляшки в коре мозга при рассеянном склерозе.

Специфическим, необходимым патоморфологическим маркером РС является бляшка рассеянного склероза - очаг хронической воспалительной демиелинизации.

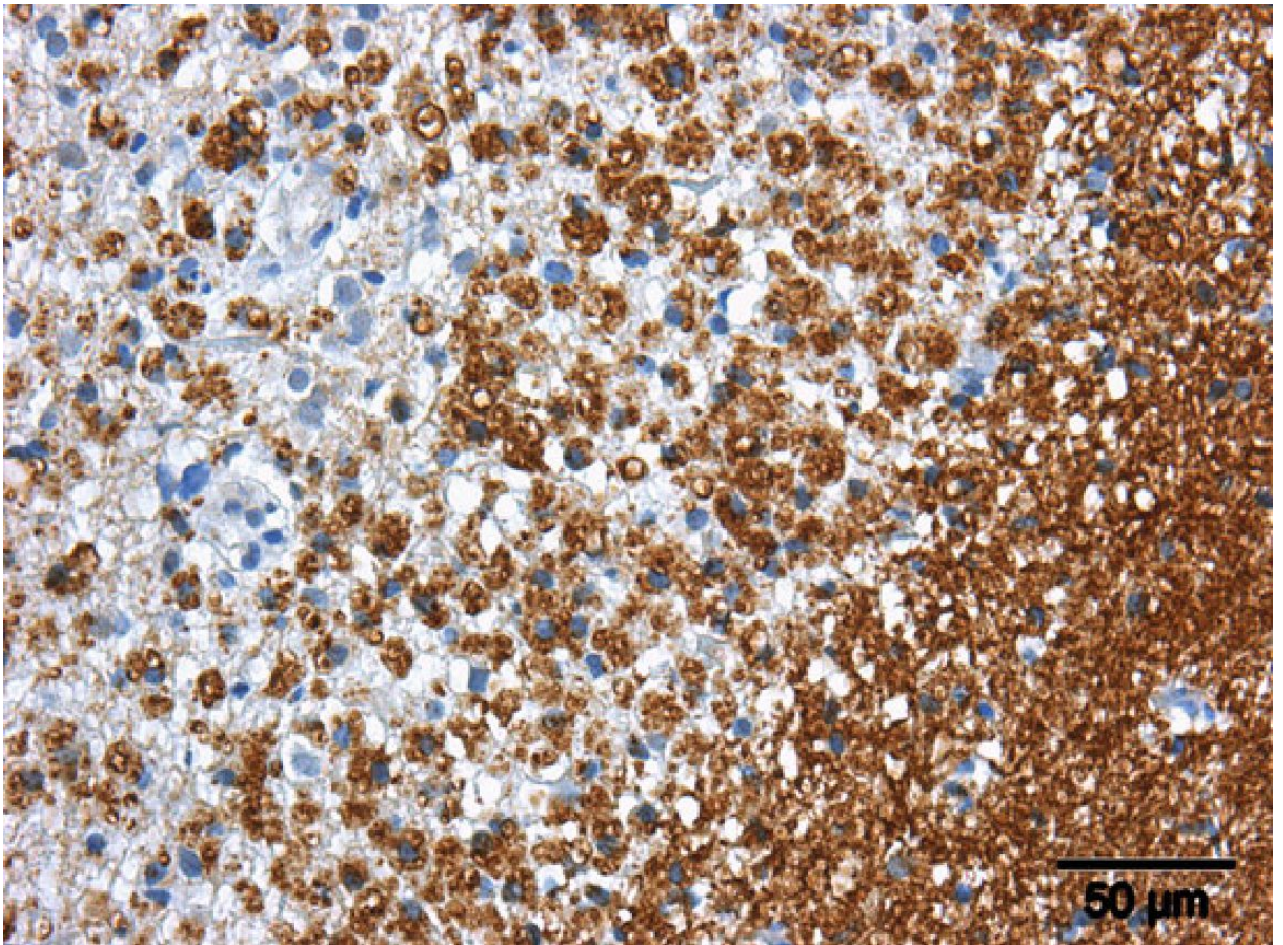
Располагаются очаги в любом отделе белого вещества головного и спинного мозга. При длительно текущем рассеянном склерозе и выраженном разрушении миелина может происходить вторичная дегенерация осевых цилиндров нервных волокон, в последующем — нервных клеток и олигодендроцитов. Это приводит к атрофии головного и спинного мозга, расширению желудочков мозга.



In this acute plaque, the central blood vessel is almost obliterated by a lymphocytic infiltrate, which extended through the wall to lie perivascularly. Inflammatory cells also lie in the tissue away from the vessels



Histology of a plaque silver stained for axons. There is a major dropout of black axons, some of which are thickened and swollen indicating damage



Actively demyelinating MS lesion.

Myelin basic protein (MBP) is a major constituent of the myelin sheath of oligodendrocytes in the central nervous system. Macrophages phagocytosing myelin debris can be easily detected in actively demyelinating lesions

Table I. Variable Elements Identified in MS Plaques

Cellular

T cells (CD41, CD81, TcRa/b, and TcR g/d)

Macrophages, B cells, and plasma cells

Reactive microglia, reactive astrocytes, and reactive endothelial cells

Molecular

Immunoglobulins (variable isotypes)

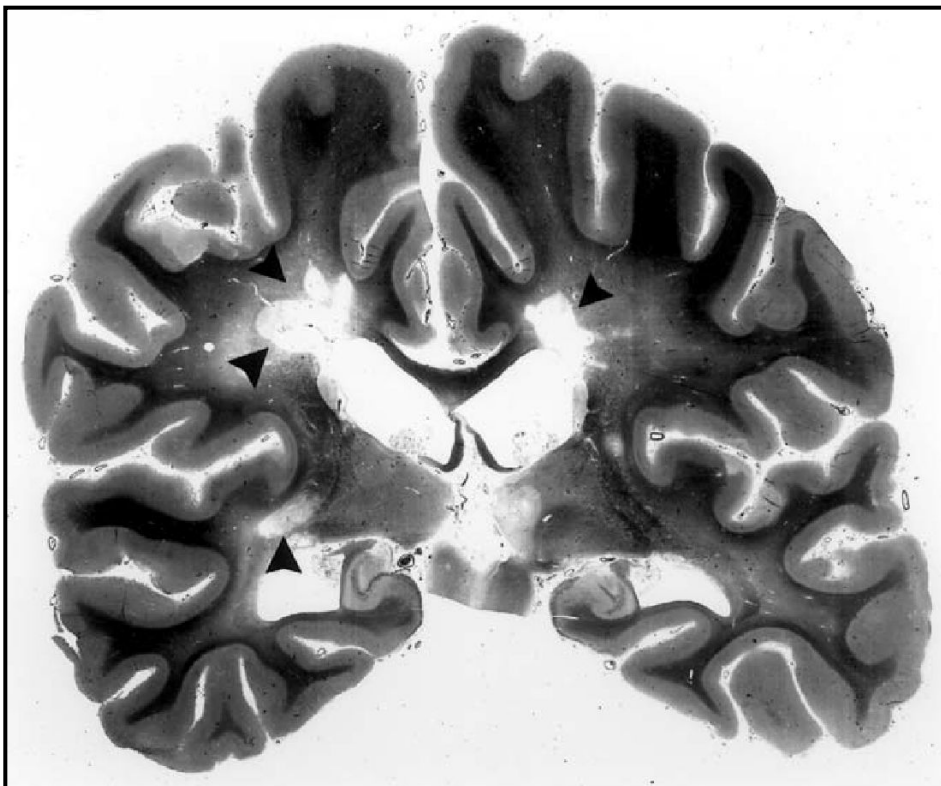
Complement components (including membrane attack complex)

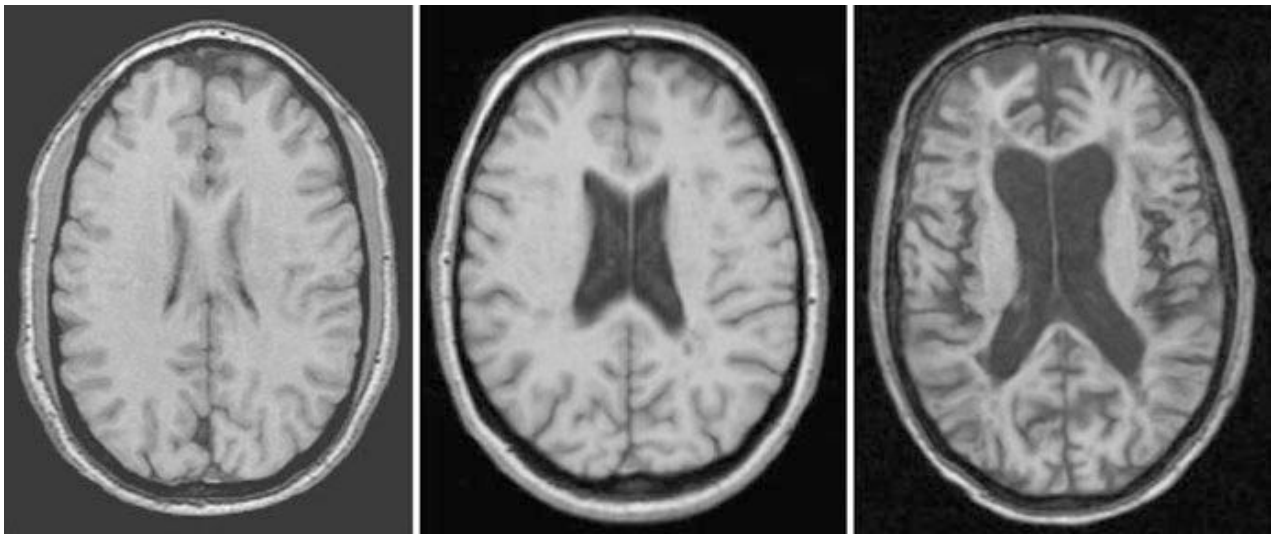
Proinflammatory cytokines (TNFa, IFNg, IL-2, IL-12, LT, etc.)

Chemokines and matrix metalloproteinases (MMPs)

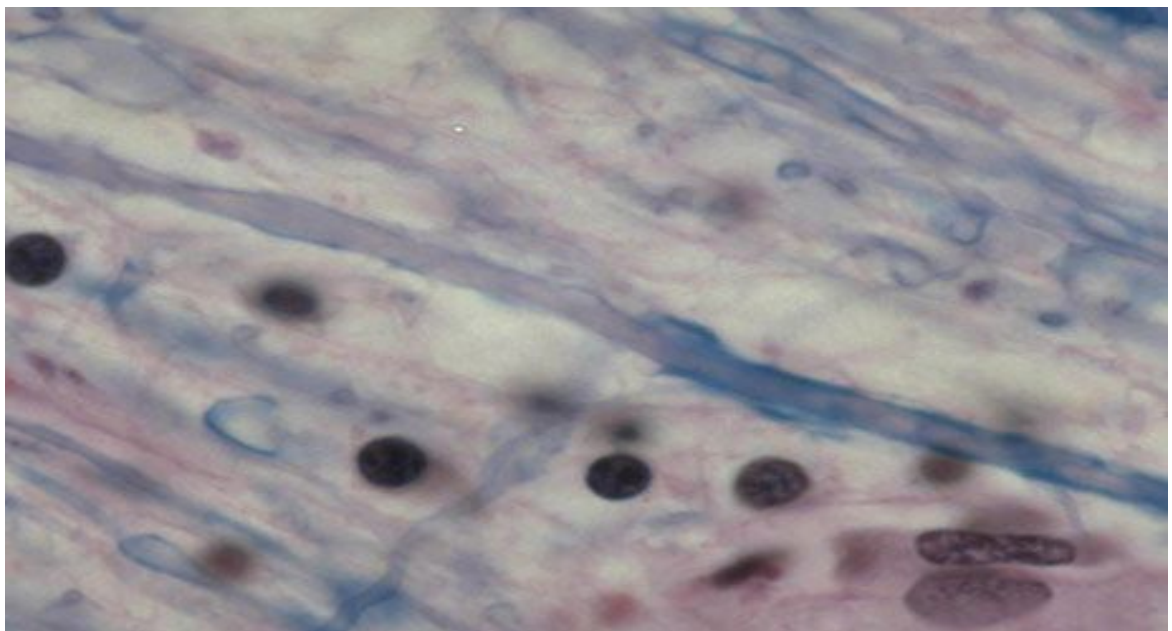
Adhesion molecules (on endothelia, leukocytes, and glia)

*a*The diversity of cellular and molecular elements found in MS

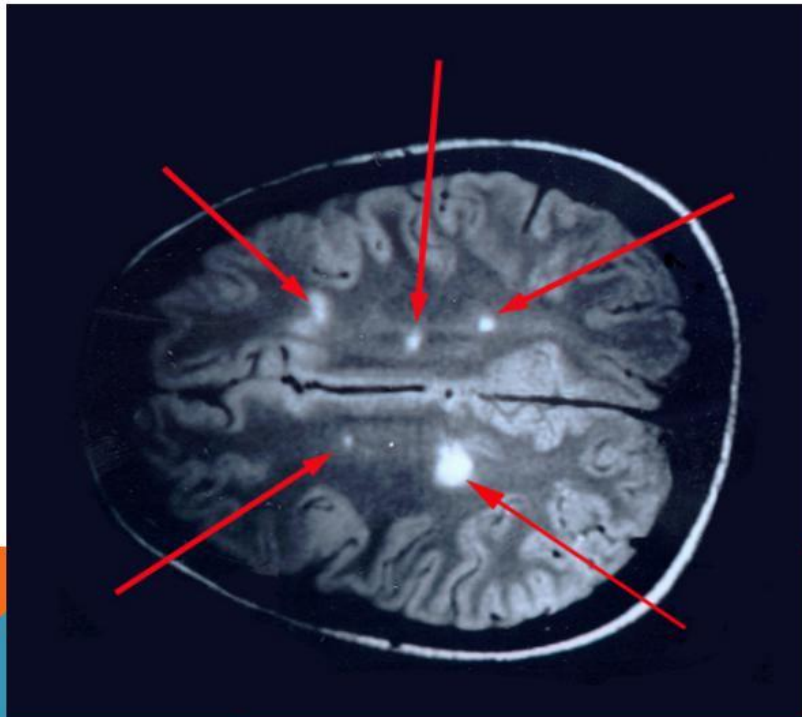
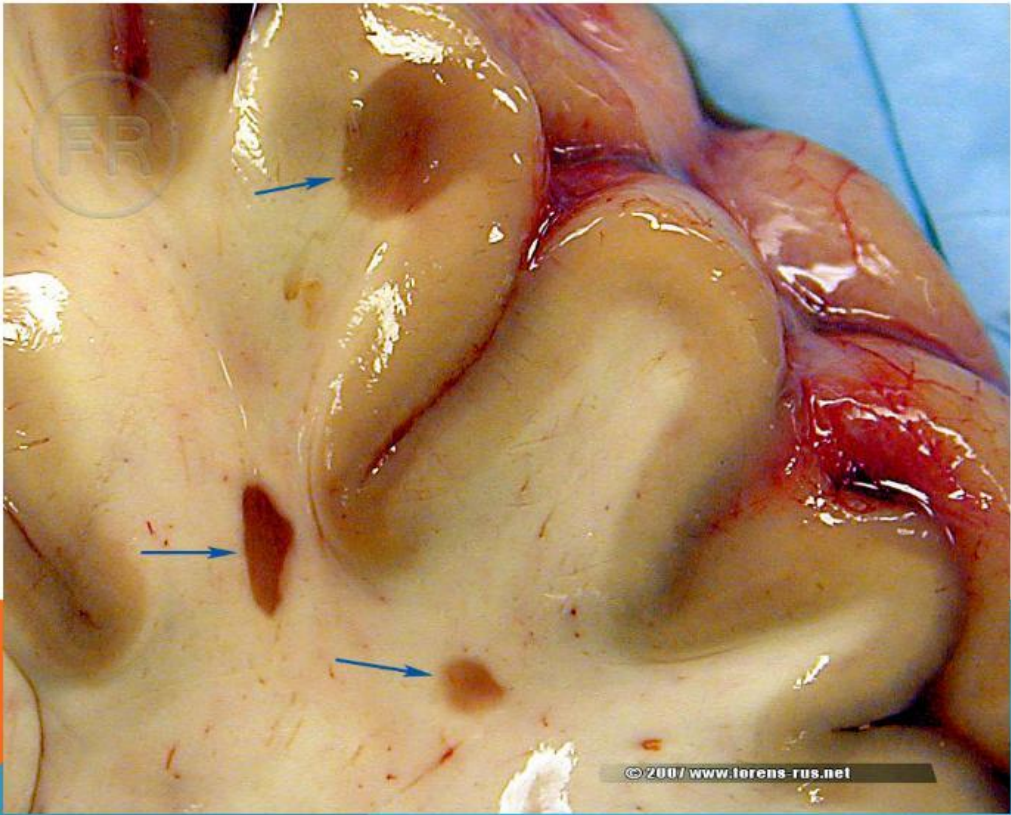


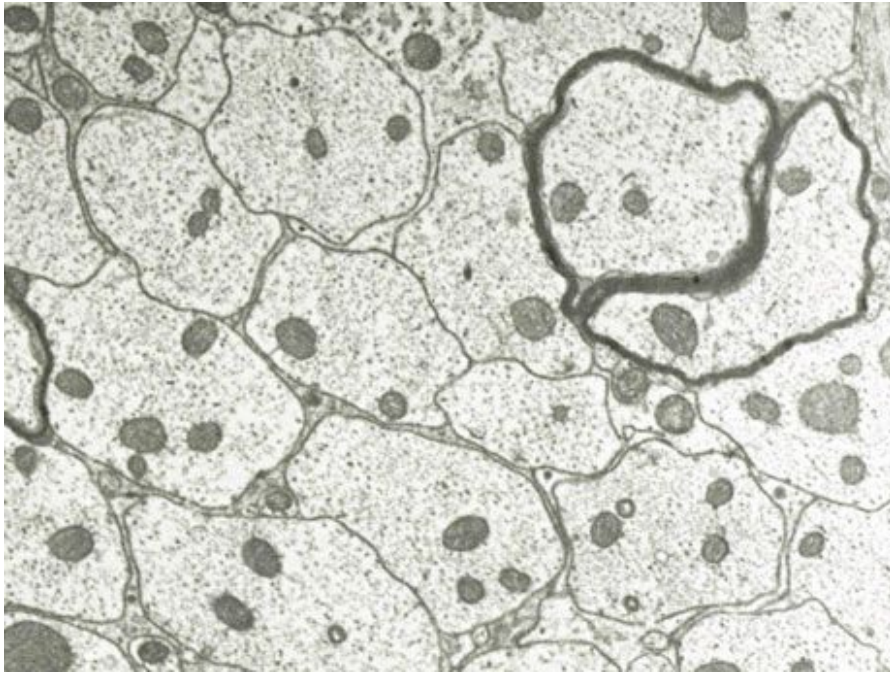


MRI from a normal subject (left), a patient with RRMS (middle) and a patient with SPMS (left). Note the enlargement of the lateral ventricles and sulci, indicative of cerebral atrophy in the MS patients

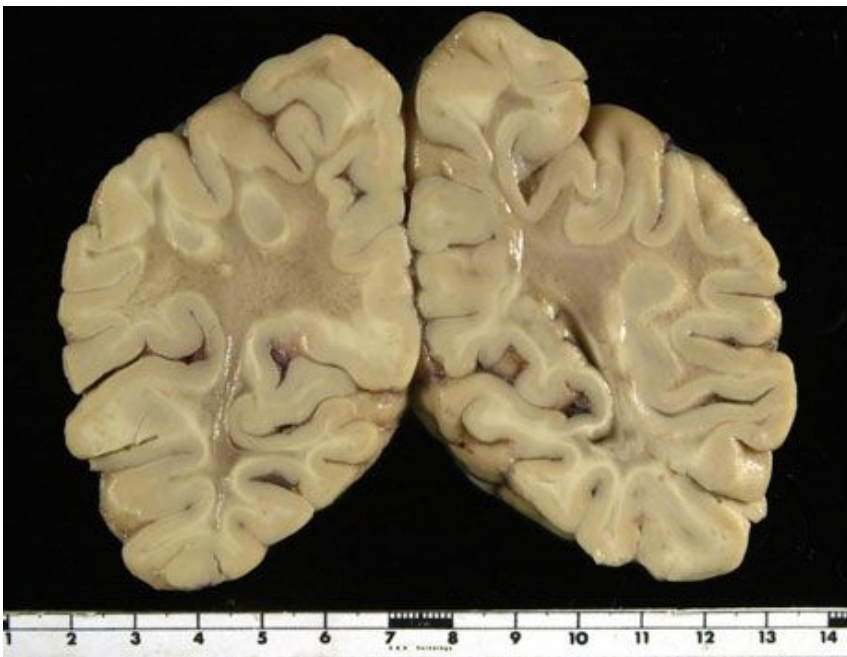


An axon (pink) runs obliquely across the figure. On the right, it is surrounded by a relatively thick blue-stained normal myelin sheath, whereas on the left, the remyelinated sheath is far thinner

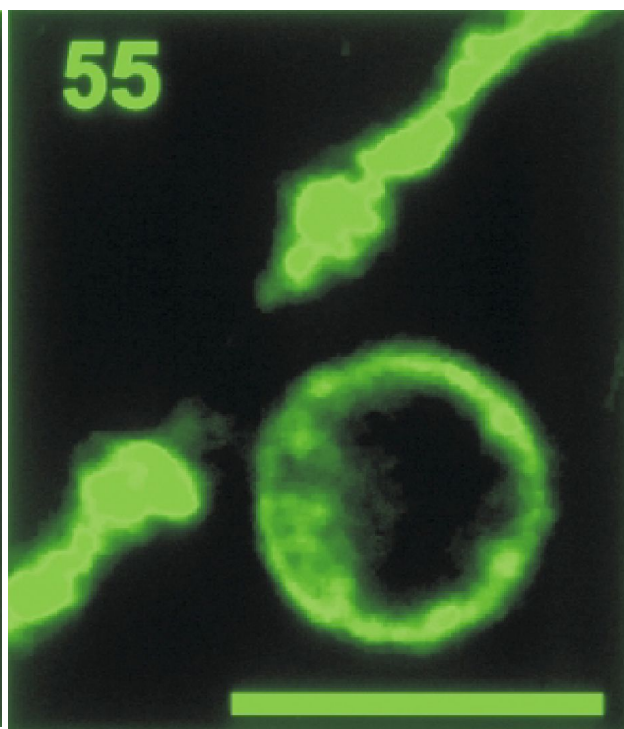
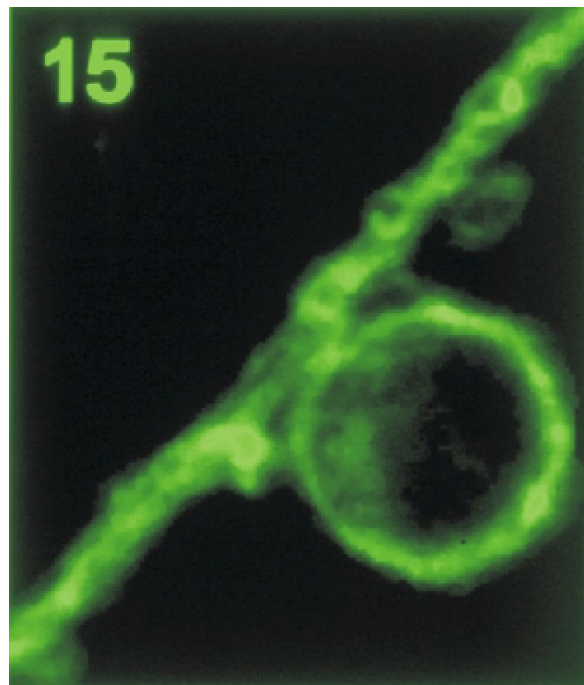
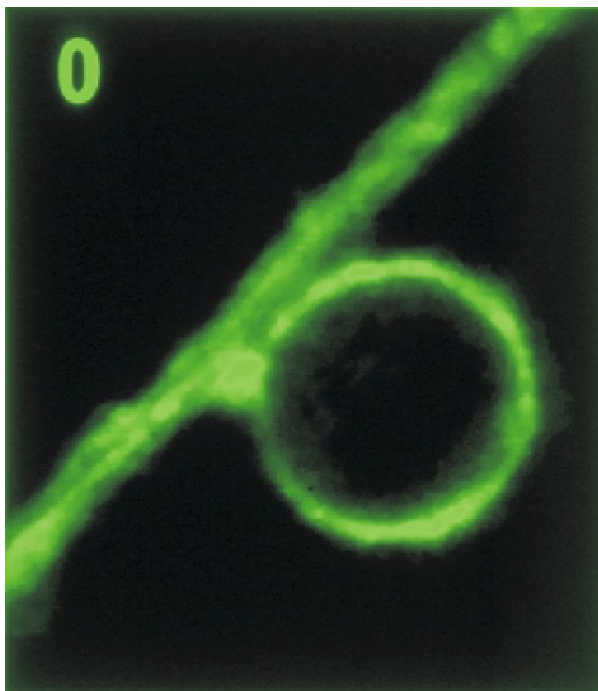




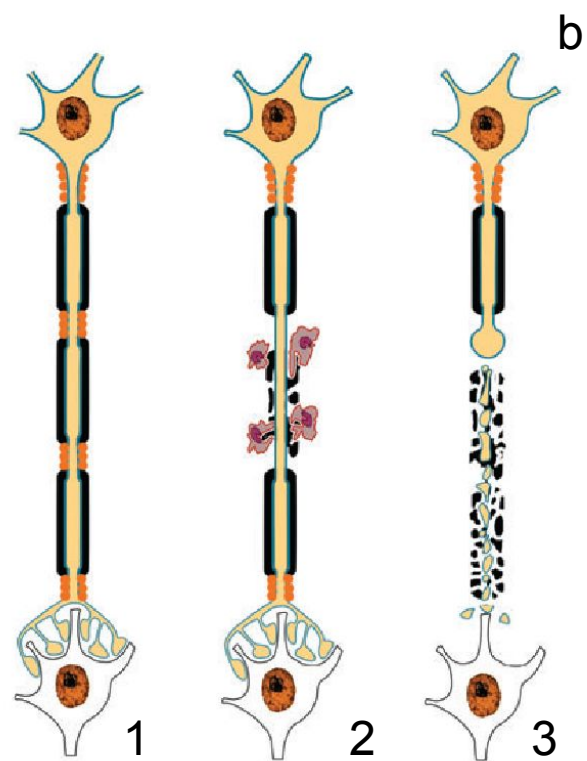
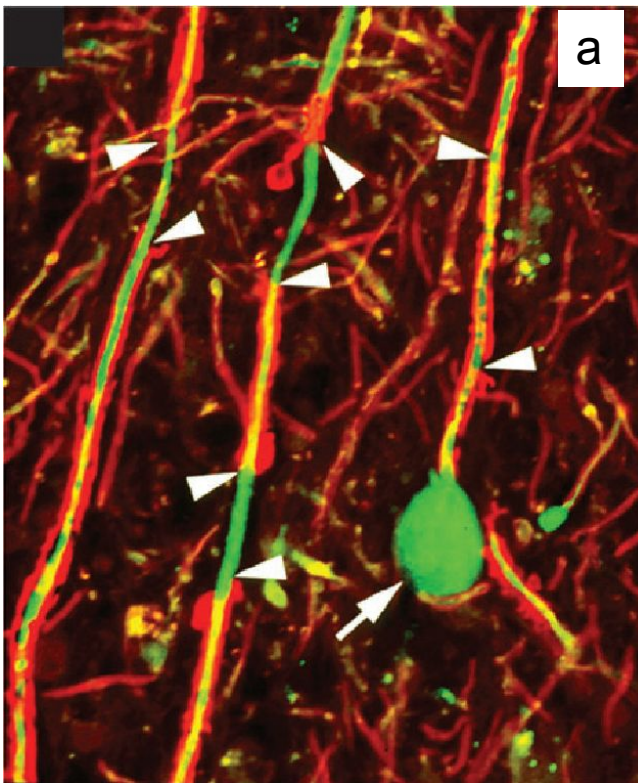
Electron micrograph showing a field of demyelinated axons. On the right, two remyelinated axons, with thin sheaths, are present



The white matter in the occipital lobes of this brain is almost totally replaced with diffuse gray plaque

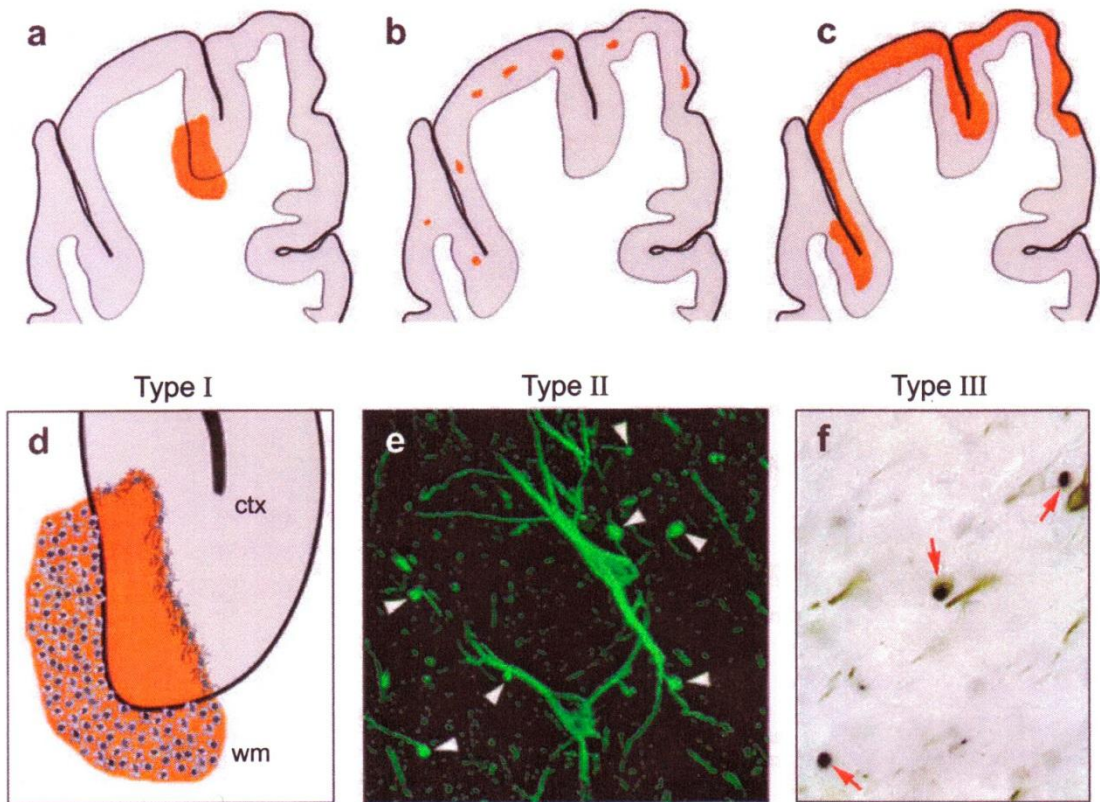


Разрушение нерва цитотоксическими Т-лимфоцитами



Axons are transected during inflammatory demyelination.

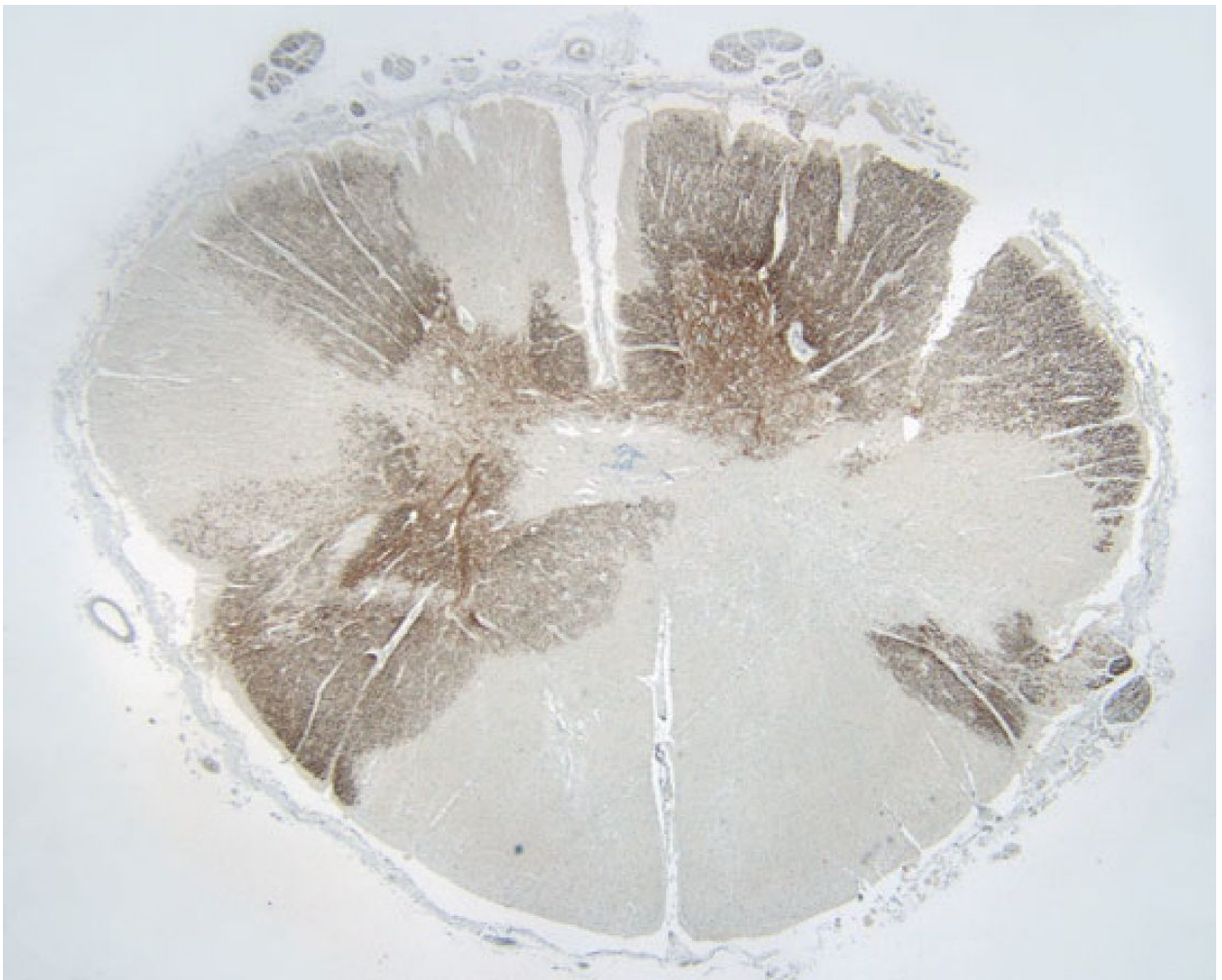
- (a) Confocal image of an actively demyelinating MS lesion stained for myelin protein (*red*) and axons (*green*). The three vertically oriented axons have areas of demyelination (*arrowheads*), which is mediated by microglia and hematogenous monocytes. The axon on the right ends in a large swelling (*arrowhead*), or axonal retraction bulb, which is the hallmark of the proximal end of a transected axon. Quantification of axonal retraction bulbs has established significant axonal transection in demyelinating lesions of MS.
- (b) Schematic summary of axonal response during and following transection.
1. Normal appearing myelinated axon.
 2. Demyelination is an immune-mediated or immune cell–assisted process.
 3. As many as 11,000 axons/mm³ of lesion area are transected during the demyelinating process. The distal end of the transected axon rapidly degenerates while the proximal end connected to the neuronal cell body survives. Following transection, the neuron continues to transport molecules and organelles down the axon, and they accumulate at the proximal site of the transection. These axon retraction bulbs are transient structures that eventually “die back” to the neuronal perikarya or degenerate.



Cortical demyelination and neuronal pathology.

Three types of cortical lesions have been described in MS brains (a–c, orange areas).

- (a) Type I lesions affect both white and gray matter.
 - (b) (b) Type II lesions are small perivascular areas of demyelination.
 - (c) (c) Type III lesions extend from the pial surface into the cortex and often demyelinate multiple gyri.
- (d) Cortical demyelination occurs without significant infiltration of haematogenous leukocytes (ctx, cortex; wm, white matter).
- (e) Axons and dendrites are transected (*white arrowheads*) during cortical demyelination. (f) Apoptotic neurons (*red arrows*), identified by tunnel staining, are increased in demyelinated cortex



Spinal cord demyelination.

The spinal cord is a predilection site for MS lesions, and in many advanced cases, only islands of myelinated tissue remain in both the white and gray matter. Immunolabeled for MBP (основной белок миелина)

Рассеянный склероз: роковая ошибка иммунной системы

Причиной рассеянного склероза, **вероятно, является широко распространенный вирус, ранее считавшийся абсолютно безвредным.** В силу несчастного стечения обстоятельств некоторые фрагменты белков этого вируса сходны с белками центральной нервной системы («**молекулярная мимикрия**»). Начав охоту за безопасным вирусом, иммунная система атакует клетки мозга.

Это два вируса, ранее считавшиеся совершенно безвредными: TTV (Torque Teno virus) и TLMV (TTV-like mini virus). Оба вируса чрезвычайно широко распространены в человеческой популяции и могут проникать в мозг.

T-лимфоциты, вызывающие рассеянный склероз, как выяснилось, **распознают определенные участки вирусных белков, богатые аминокислотой аргинином.** Точно такие же или очень похожие участки есть в некоторых белках, синтезируемых клетками мозга.

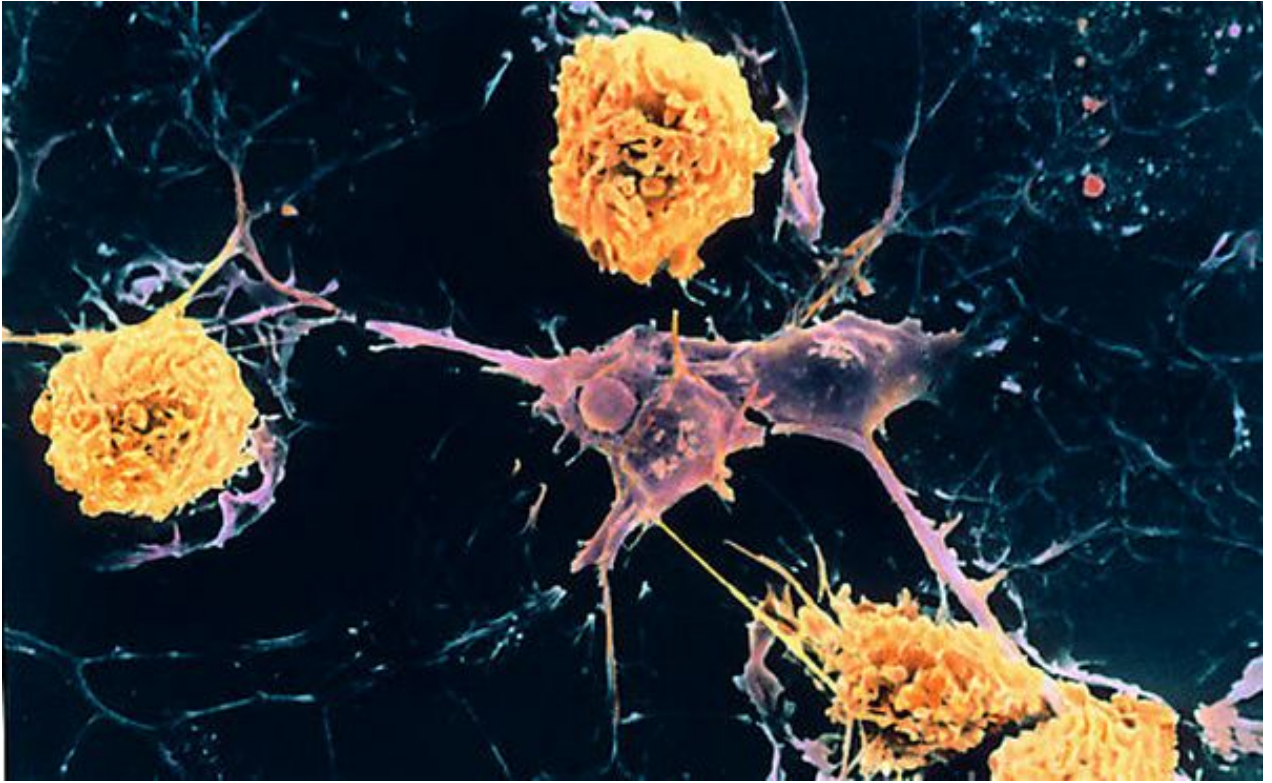
На этом и основан механизм развития рассеянного склероза. В норме проникновение в организм безвредных вирусов TTV и TLMV не вызывает заметного иммунного ответа, однако многократное или очень сильное заражение, видимо, может приводить к размножению специфических клонов T-лимфоцитов, «нацеленных» на богатые аргинином фрагменты белков этих вирусов. По несчастному стечению обстоятельств точно такие же фрагменты присутствуют в некоторых белках центральной нервной системы, что и приводит к развитию аутоиммунного заболевания.

SUMMARY POINTS

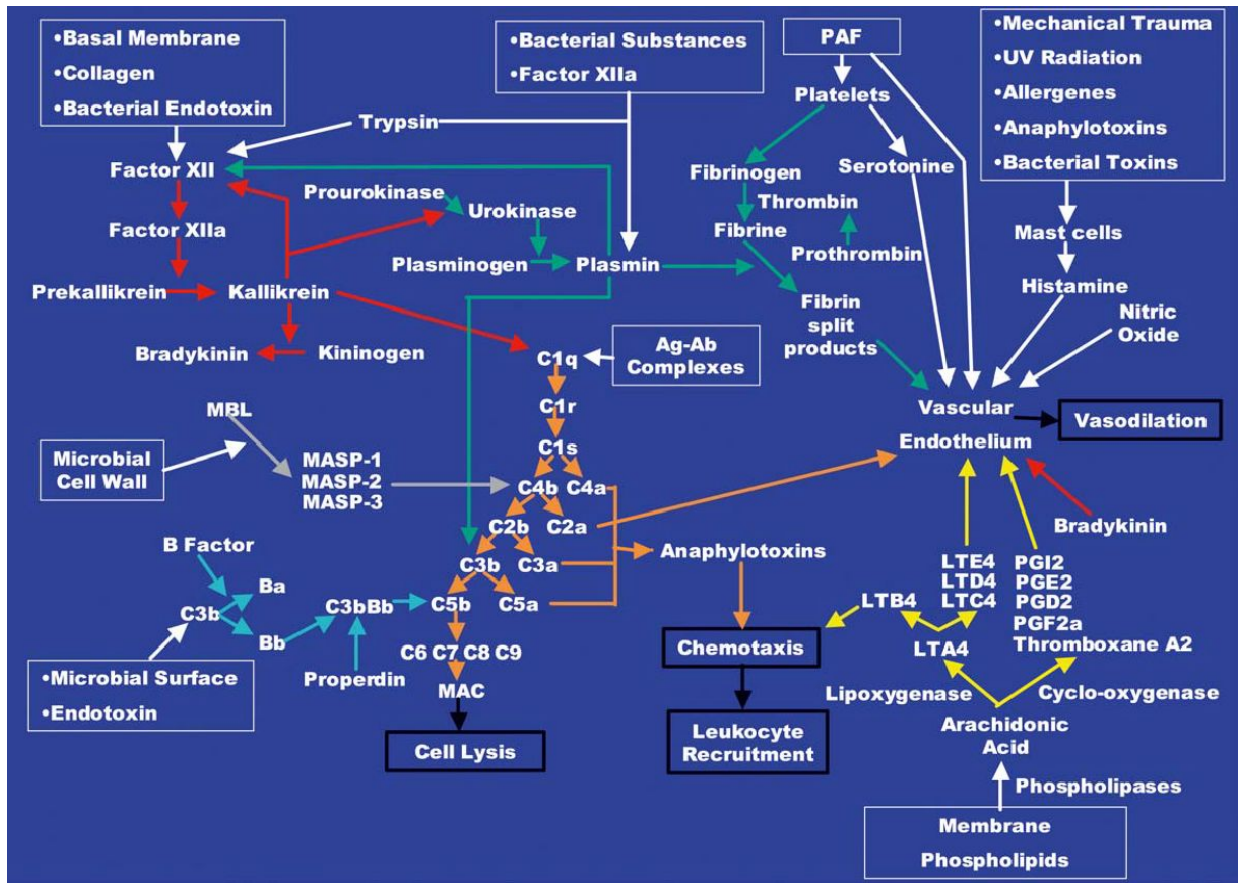
1. Multiple sclerosis is an immune-mediated demyelinating disease of the human central nervous system.
2. Neurodegeneration is the major cause of permanent neurological disability in MS patients.
3. The cerebral cortex of MS patients is demyelinated without significant influx of immune cells.
4. Despite indirect evidence supporting an autoimmune etiology of MS, it remains to be determined if inflammation is primary or secondary to a degenerative process in the brain.

FUTURE ISSUES

1. If new inflammatory demyelinating lesions can be prevented in MS brains, will the disease process be halted?
2. Are relapsing-remitting MS and primary progressive MS the same disease or two different diseases?
3. Is there a global cortical-based disease in MS patients?
4. Investigators need to develop brain imaging modalities that can detect cortical demyelination.



Рассеянный склероз: иммунные клетки нервной системы (жёлтые) нападают на олигодендроциты,



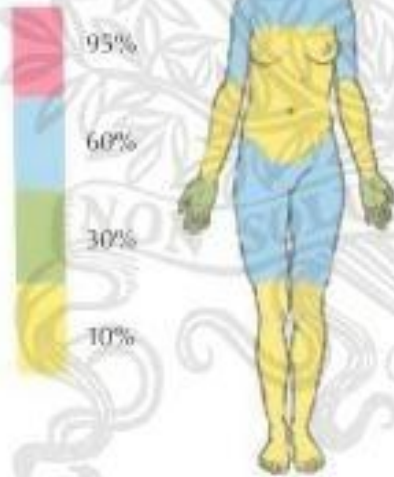
Network including most of the components of the inflammatory response.

Initiating factors of inflammation are represented in the white squares, effector functions in the black ones. The kinin system is represented in red, the fibrinolytic system in green, the classical pathway of complement in orange, the alternative pathway of complement in turquoise, the lectin pathway of complement in grey, the arachidonic acid products in yellow, in white others like histamine, serotonin, nitric oxide, etc.

PAF, platelet-activating factor; Ag, antigen; Ab, antibody; LTA₄, leukotriene A₄; LTB₄, leukotriene B₄; LTC₄, leukotriene C₄; LTD₄, leukotriene D₄; LTE₄, leukotriene E₄; PGD₂, prostaglandin D₂; PGE₂, prostaglandin E₂; PGF₂, prostaglandin F₂; PGI₂, prostaglandin I₂; MBL, mannan-binding lectin; MASP, mannan-binding lectin-associated serum protease; MAC, membrane-attack complex.

Myasthenia Gravis: Clinical Manifestations

Regional distribution of muscle weakness



Ptosis and weakness of smile are common early signs.



Improvement after edrophonium chloride

F. Netter M.D.

In early stages, patient may feel fine in the morning but develops diplopia and speech slurs later in the day.

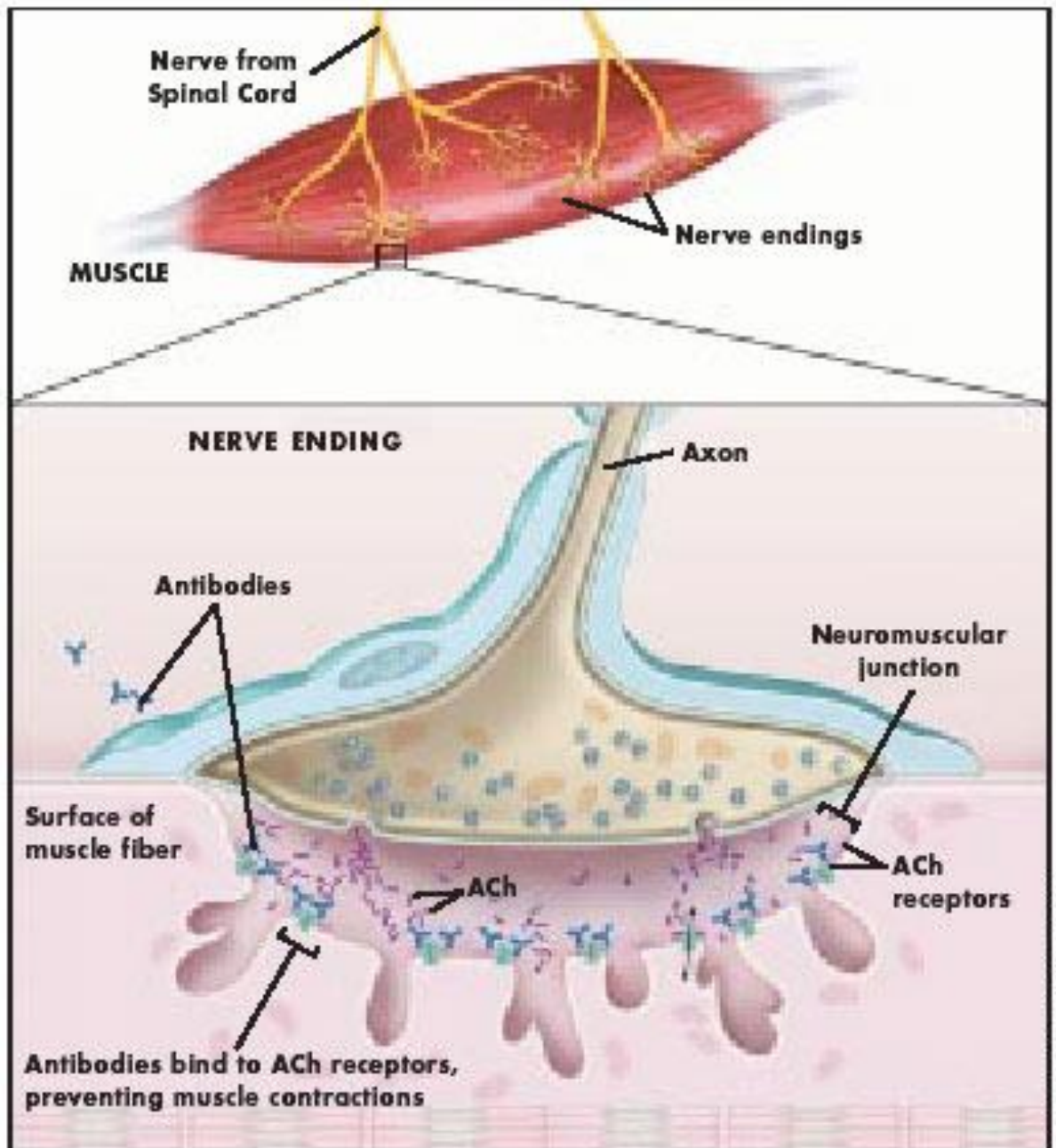


Patient with chin on chest cannot resist when physician pushes head back.



ELSEVIER

Миастения – заболевание нервной и мышечной систем, проявляющихся слабостью и повышенной утомляемостью различных групп мышц. При заболевании поражается двигательный аппарат в области мионеврального синапса.



Myasthenia gravis pseudoparalytica Болезнь Эрба-Гольдфлама

1. **Проявляется** обычно в 3 декаде жизни, но может встречаться в любом возрасте после первого года жизни, наиболее часто с птозом иди диплопией. У пациентов с генерализованным поражением развивается безболезненная усталость, часто после физических нагрузок, которая усиливается к концу дня и провоцируется инфекцией или стрессом.

2. **Симптомы миастении gravis.** Самый важный симптом — утомление, затрагивающее поперечно-полосатую мускулатуру конечностей, связанное с изменением выражения лица, движений глаз, процессов жевания и речи.
 - а) периферические симптомы: слабость, особенно в руках и проксимальных мышц ног. Долговременные миопатические изменения могут быть при длительно существующем заболевании;
 - б) фациальные симптомы: амимичность (миопатическое лицо) и птоз;
 - в) бульбарные нарушения: трудности с глотанием (дисфагия), при разговоре (дизартрия) и жевании;
 - г) дыхательные нарушения: редки, но всегда к этому следует относиться серьезно.

Cellular and molecular players in the multi-step recruitment of T lymphocytes across the blood-CNS barriers.

A For the superficial vessels of inflamed brain, E-and-P-selectin, PSGL-1 and α 4-integrin are involved in lymphocyte tethering and rolling. G protein-dependent activation of LFA-1 on T lymphocytes, probably by chemokines (yet to be identified), leads to their firm adhesion on endothelial ICAM-1. Lymphocytes migrate transcellularly through the BBB endothelium, leaving TJs intact. In EAE, the inflammatory lymphocytes present in brain (and spinal cord) parenchyma are Th1 effector memory cells with a characteristic surface-marker phenotype.

B In the spinal cord white matter, T lymphocytes arrest immediately through α 4-integrin. G protein-dependent increase in α 4-integrin avidity on the T lymphocytes is required for firm adhesion to endothelial counter-receptors. LFA-1 supports T lymphocyte diapedesis, adjacent to TJs.

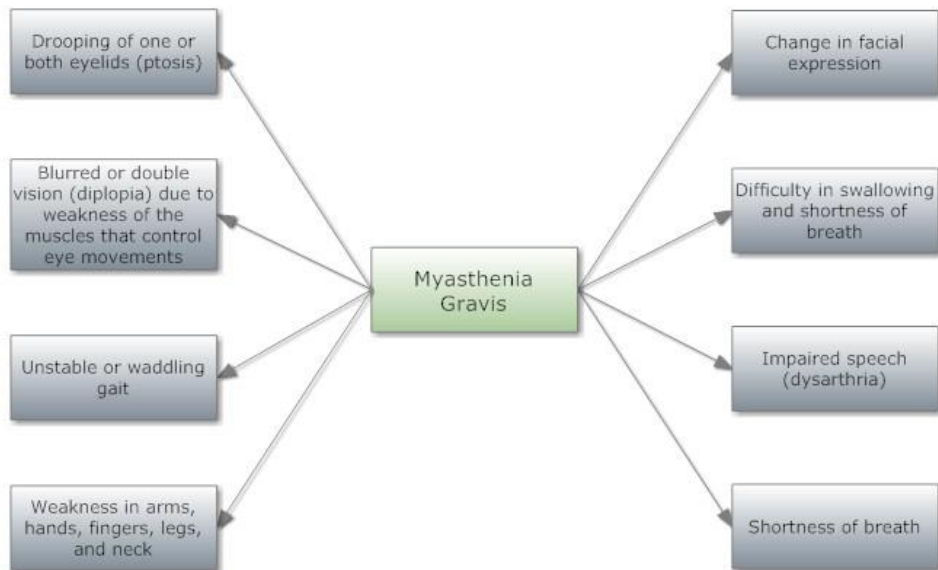
C Molecular mechanisms in lymphocyte transit across fenestrated CP microvessels, and subsequent migration across the CPE into the CSF are relatively unknown, although α 4-integrin is required. Endothelial P-selectin mediates T lymphocyte recruitment into the CP stroma. Pathways of T lymphocyte traversal across CP endothelial and epithelial barriers are equally mysterious. T lymphocytes in the CSF, both of healthy individuals and MS patients, are predominantly central-memory CD4⁺ T lymphocytes, about half of which express the recent activation marker CD69

Myasthenia gravis pseudoparalytica Болезнь Эрба-Гольдфлама

Signs and Symptoms of Myasthenia Gravis



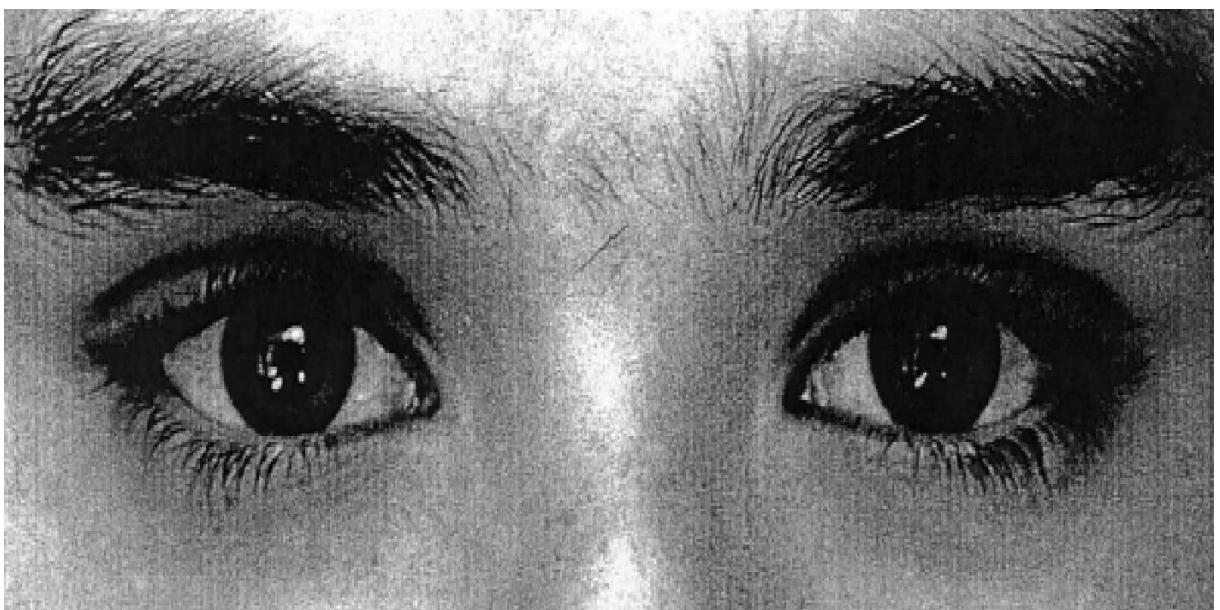
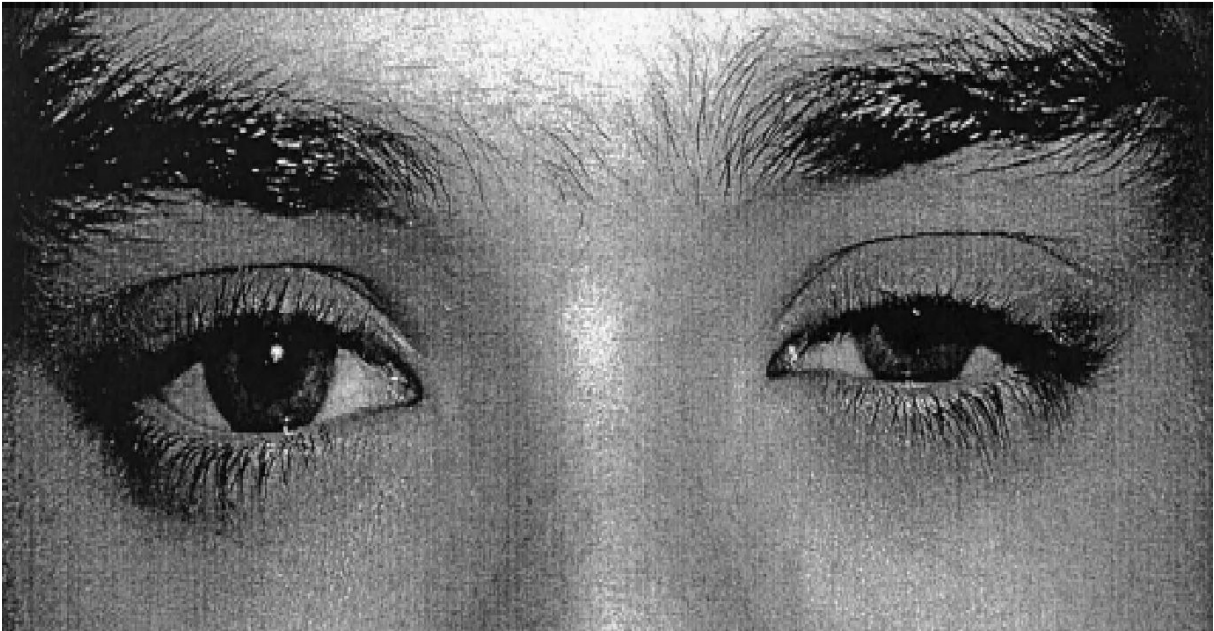
Although myasthenia gravis may affect any voluntary muscle, muscles that control eye and eyelid movement, facial expression, and swallowing are most frequently affected. The onset of the disorder may be sudden. Symptoms often are not immediately recognized as myasthenia gravis.

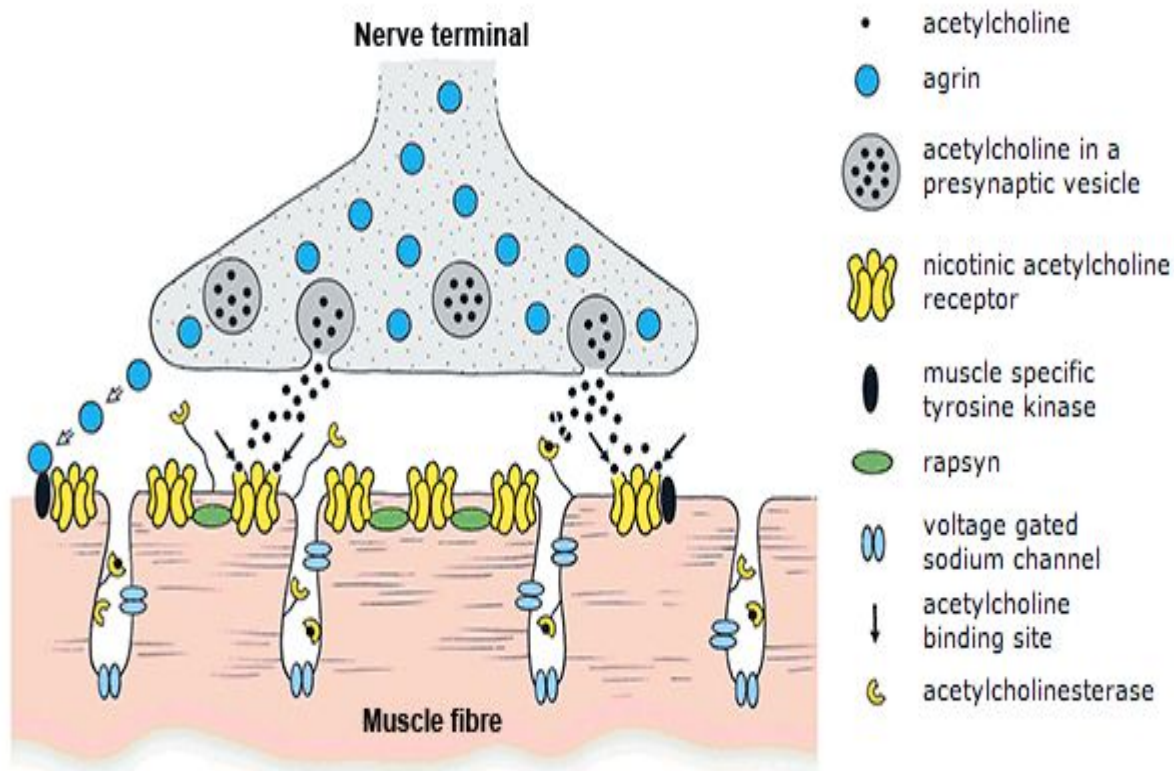


Source: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. www.ninds.nih.gov



**Myasthenia gravis initially manifest
ptosis.**





Патология является результатом выработки антител против альфа-субединицы никотиновых холинорецепторов.

Антитела к никотиновым рецепторам подобно кураре затрудняют синаптическую передачу и приводят к мышечной слабости.

Аутоантитела вытесняют ацетилхолин в мионевральных соединениях, блокируют нейромышечную синаптическую передачу.

Заболевание спорадическое, однако описаны и семейные случаи.

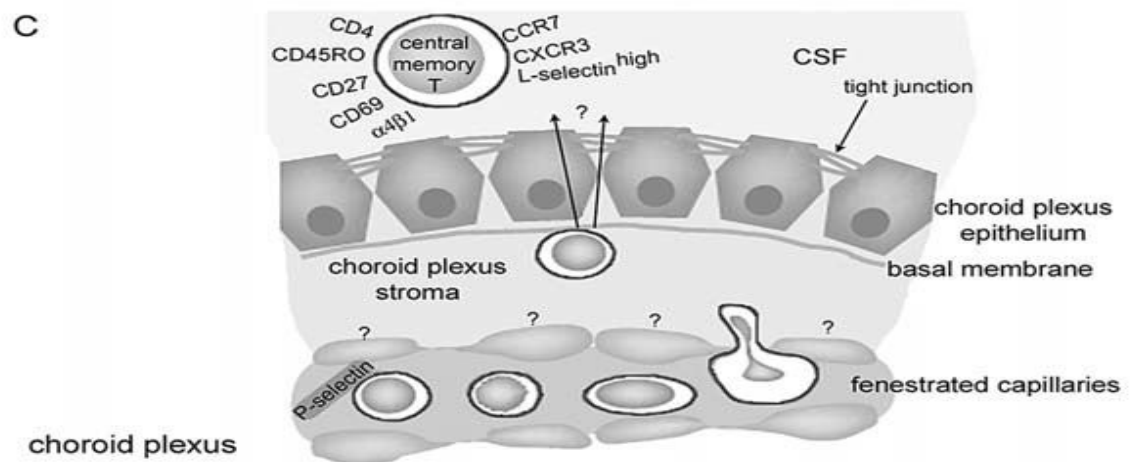
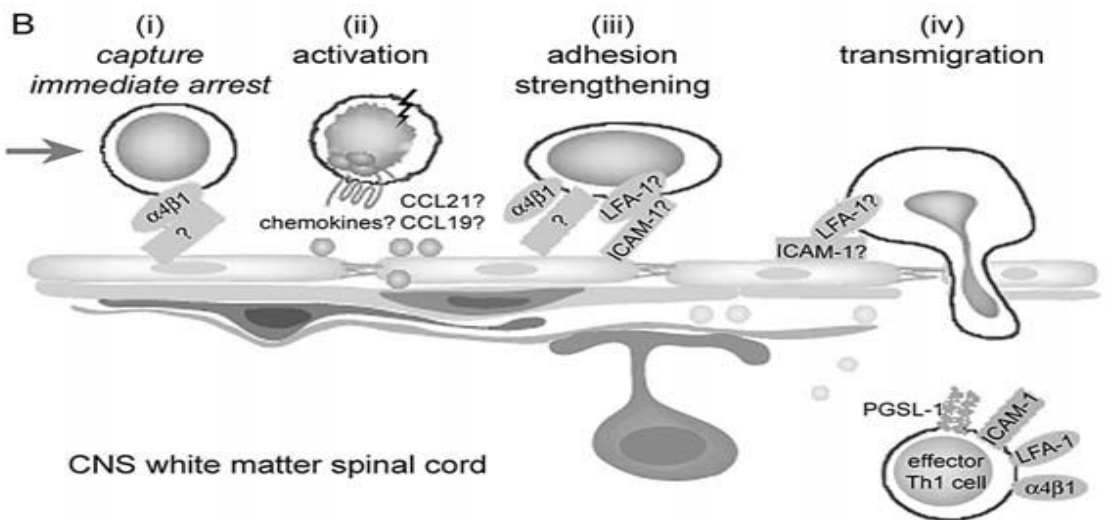
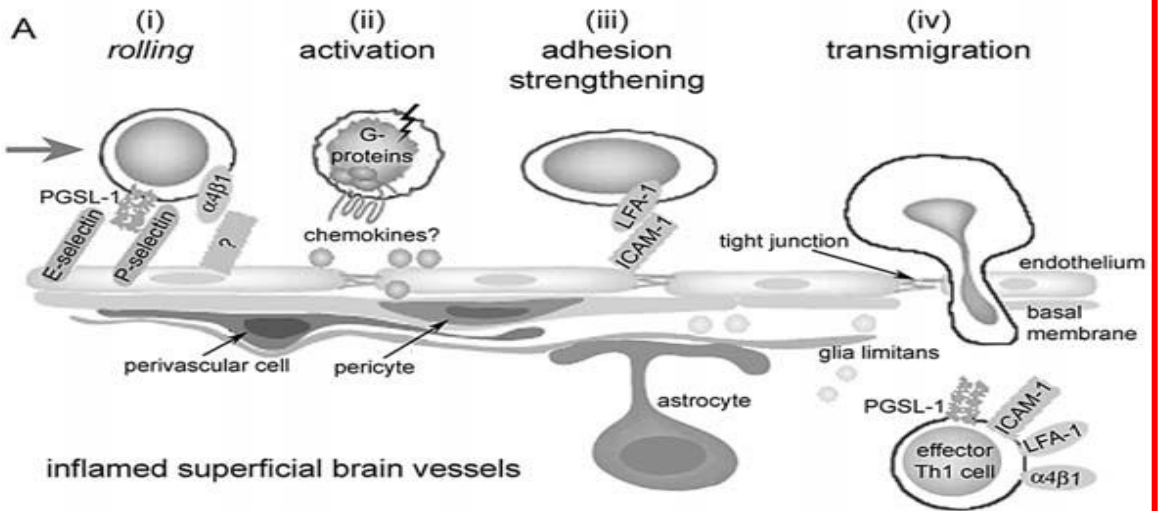


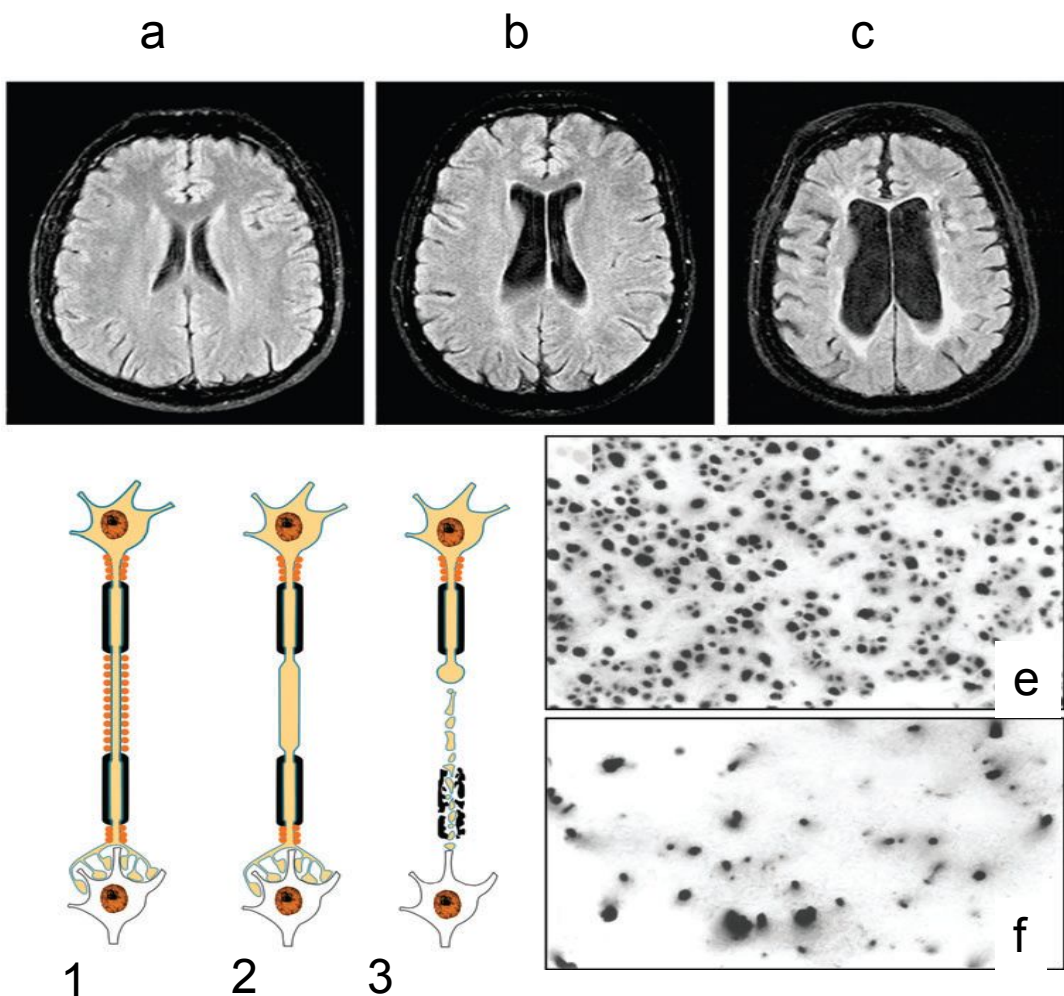
Направления виды лечения миастении

- 1 — антихолинестеразная терапия,
- 2 — иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероидная и цитостатическая),
- 3 — тимэктомия и лучевая терапия,
- 4 — сорбционные методы
- 5 — иммуно-стимулирующая и иммуномодулирующая терапия (развивается)
- 6 — неспецифическая терапия, усиливающая действие патогенетических средств.

При отсутствии эффекта от АХЭ терапии проведение иммуносупрессивной терапии, сорбционных методов лечения, молодым пациентам — тимэктомии, а пожилым — курса лучевой терапии на область вилочковой железы.

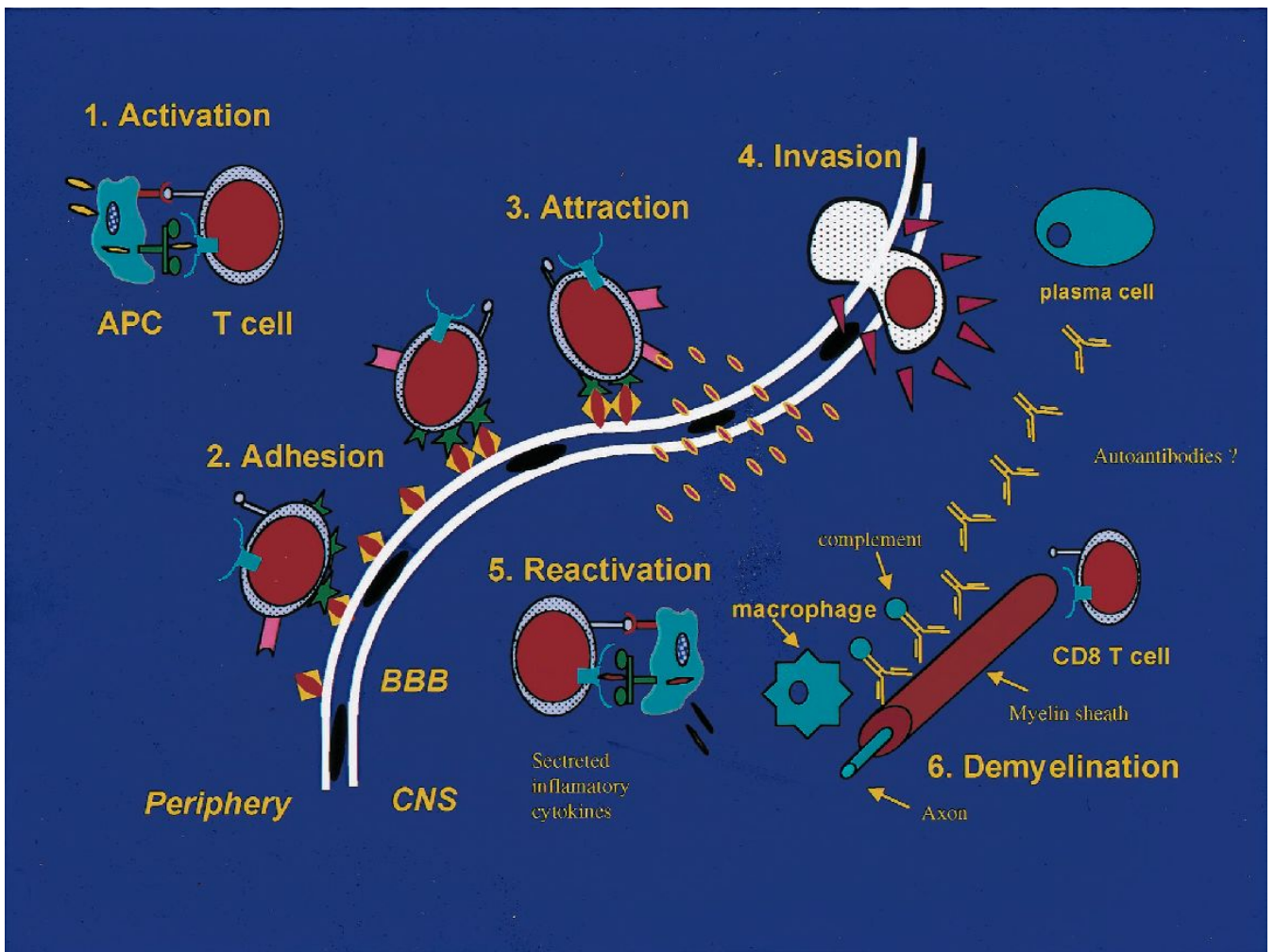
При правильно подобранном лечении, более 95 % пациентов возвращаются к нормальному качеству жизни.





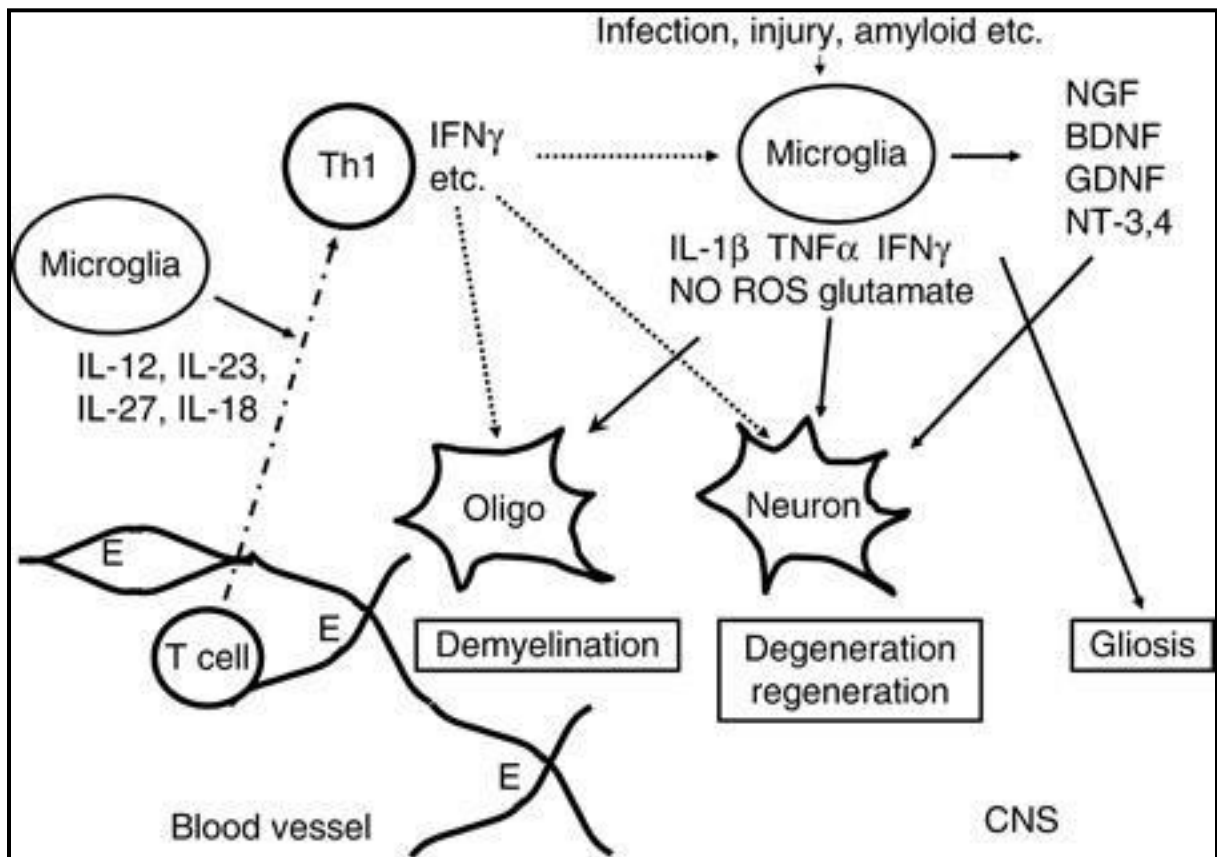
Chronically demyelinated axons degenerate owing to loss of myelin trophic support.

A continuous and irreversible loss of brain tissue occurs during the chronic stages of MS despite a dramatic reduction or paucity in new demyelinating lesions. (a) Normal brain. (b) Brain of a relapsing-remitting MS patient. (c) Brain of a secondary progressive MS patient at end-stage disease. The progressive increase in ventricular volume highlights the brain atrophy that occurs as most MS patients age. (d) Degeneration of chronically demyelinated axons is a major contributor to neurological disability and brain atrophy. 1. Most demyelinated axons survive demyelination, redistribute Na⁺ channels, and recover function. 2. Owing to loss of myelin trophic support, chronically demyelinated axons show signs of slowly progressive swelling and disorganization of the cytoskeleton. 3. These axons eventually degenerate. Quantification of total axonal loss is a challenge in MS brain because changes in axonal density and tissue atrophy must be measured. Panels e and f compare axonal density in control (e) and MS lesion (f) in spinal cord. Estimates of total axonal loss in chronic MS lesions approach 70%.



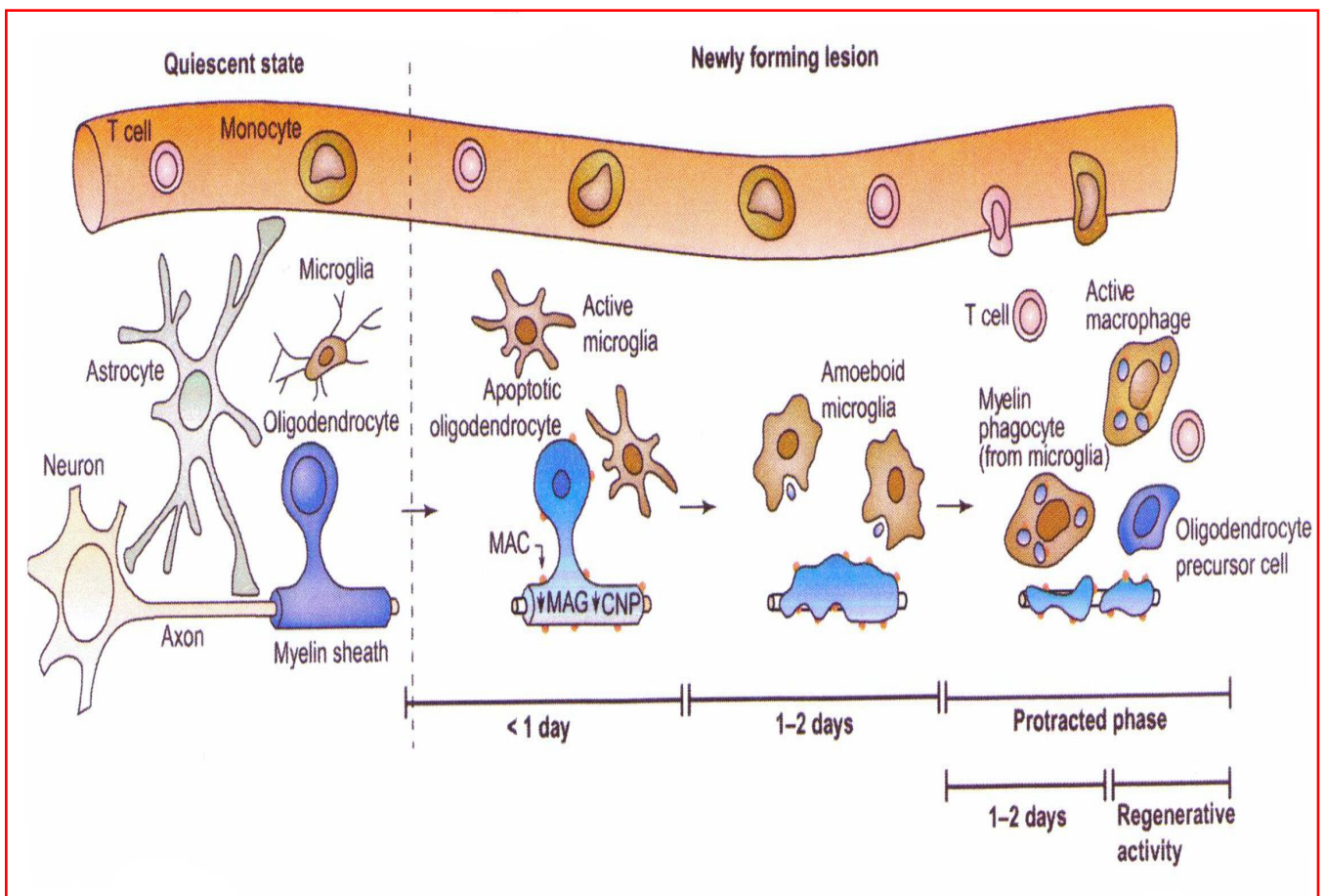
A model of MS immunopathogenesis. Myelin-autoreactive T cells are found in an enhanced state of activation in the circulation of MS patients (1) due to genetic and environmental factors (including viral infection, bacteria, and superantigens).

Endothelial adhesion molecules, such as ICAM-1 and VCAM-1, are upregulated (2), which further facilitates the migration of T cells into the CNS. Chemoattraction via chemokines (3) and elaboration of matrix metalloproteinases, which may enhance migration by degrading extracellular-matrix proteins (4), results in invasion of activated autoreactive T cells across the blood– brain barrier (BBB). Inside the central nervous system (CNS), reactivation of T cells by local or infiltrating antigen presenting cells (APCs) results in release of proinflammatory and cytotoxic mediators, leading to tissue injury. The protective myelin sheath may be injured (6) via several mechanisms: cytokine-mediated injury; digestion of surface myelin antigens by macrophages, which may include the binding of antibodies; complement-mediated injury; and direct injury by CD41 and CD81 T cells.



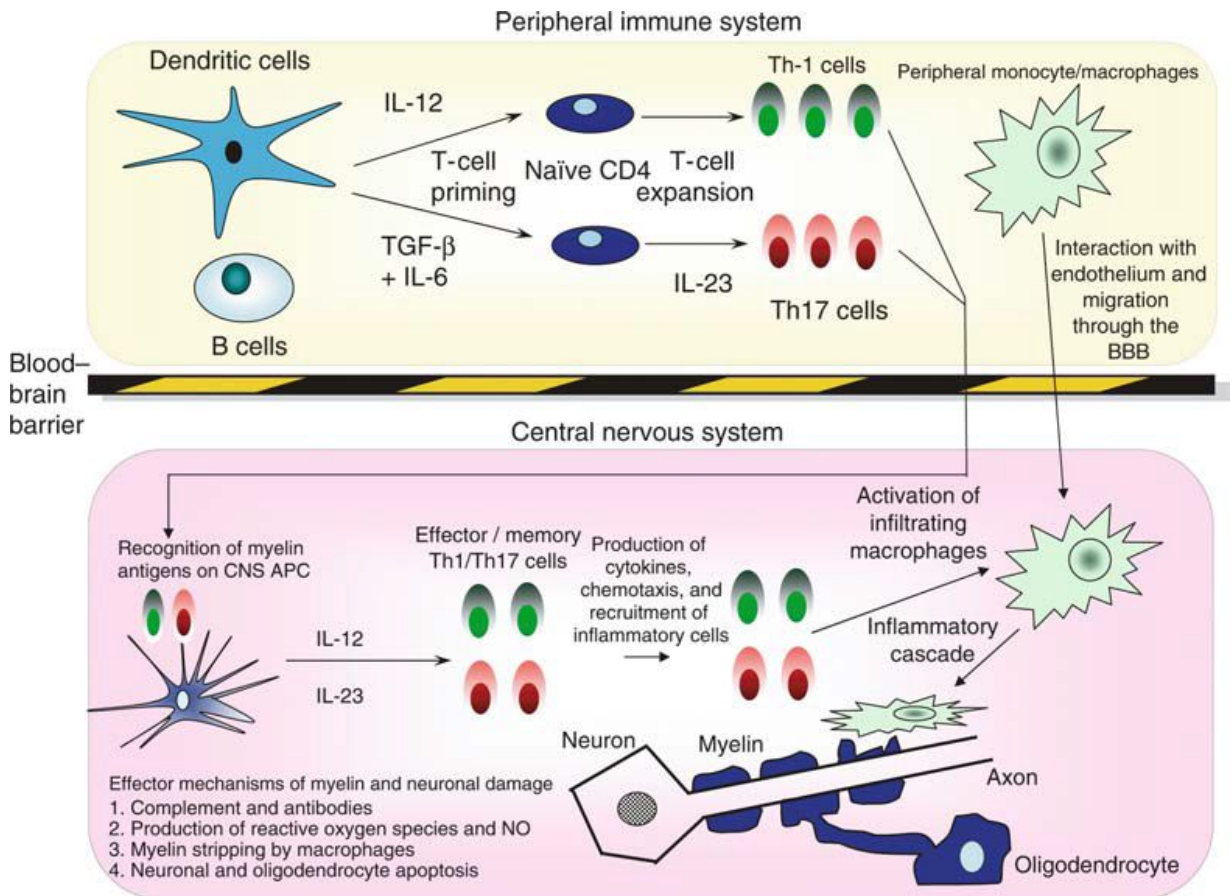
Functions of microglia in immune and inflammatory mechanisms in the CNS.

Microglia produce a variety of neuroprotective and neurotoxic factors. These factors play a role on the development of demyelination, neuronal degeneration, regeneration, and gliosis. Infiltrating T cells, especially Th1 cells, activate microglia to function as effector cells in neuroinflammation. *Arrows* indicate functions of soluble factors from microglia, and *dotted lines* indicate functions of Th1-derived factors. E: endothelial cells, oligo: oligodendrocytes,



Chronology of a newly forming lesion in the relapsing and remitting form of MS.

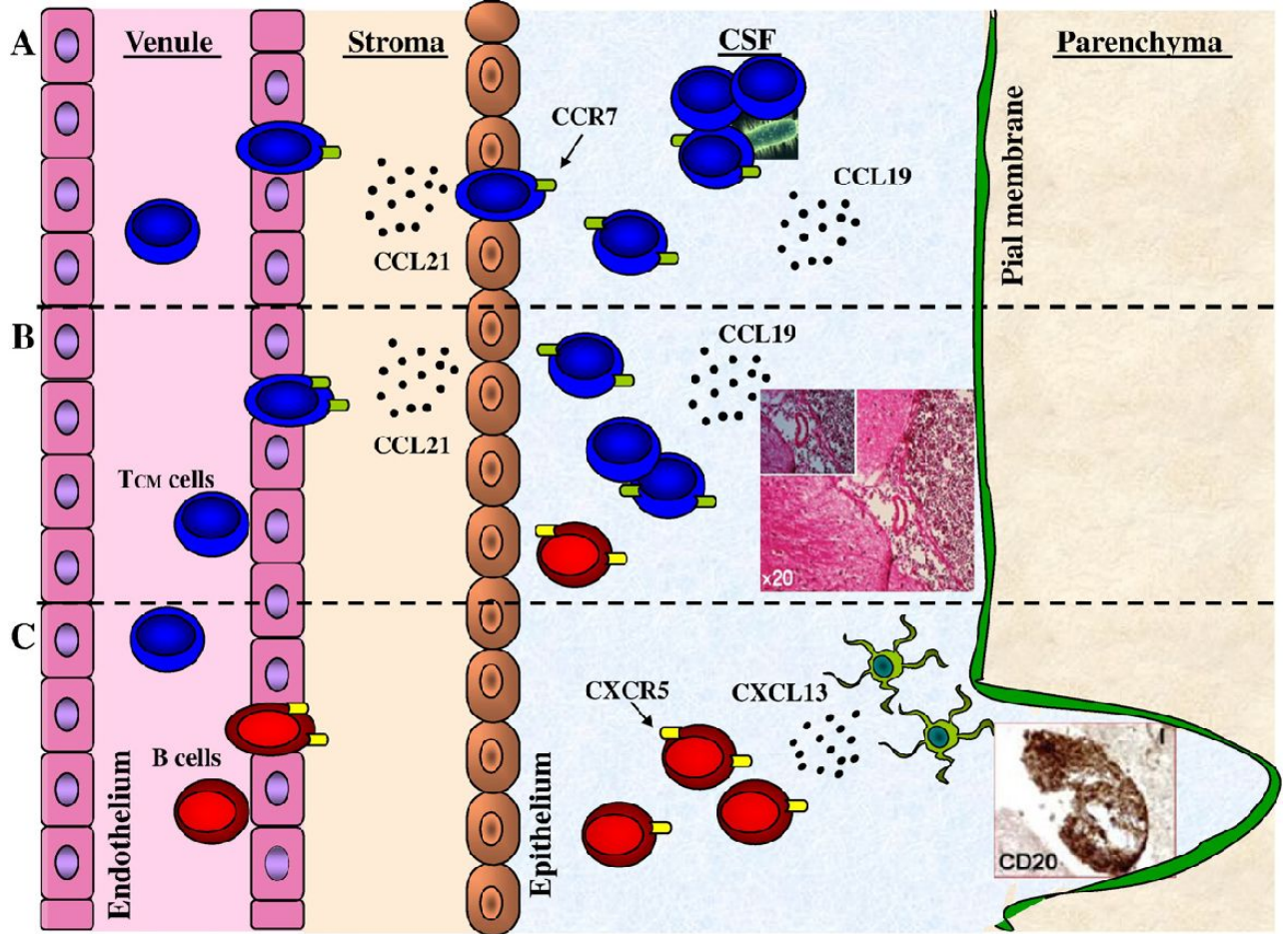
Early pathological alterations occur within hours. They include: appearance of numerous apoptotic oligodendrocytes concomitant with decreased levels of myelin-associated glycoprotein (MAG) and 20,30-cyclic nucleotide 30-phosphodiesterase (CNP); deposition of activated complement (MAC) on the oligodendrocyte and myelin membrane; and activation of microglia. Damaged oligodendrocytes are eliminated 1–2 days later, presumably phagocytosed by amoeboid microglia, and myelin sheaths become vacuolated. These short-lived changes are followed by a third, long-lasting phase involving T-cell infiltration, digestion of damaged myelin sheaths by macrophages, and migration of oligodendrocyte precursor cells into demyelinated areas. Changes in neurons and astrocytes are not conspicuous throughout the lesion formation process. The cartoon depicts major changes occurring during lesion formation



Pathogenesis of EAE.

In the peripheral immune system, antigen-presenting cells (mainly DCs but also B cells and macrophages) produce IL-12 and IL-23 which prime native CD4. T cells during activation by interaction of the T-cell receptor with cognate antigen presented by MHC class II complexes.

Activated Th1 and Th17 cells cross the blood–brain barrier into the CNS. Resident antigen-presenting cells (APCs) interact with activated myelin-specific Th1 and Th17 cells which become reactivated. Inflammatory cytokines and chemokines are produced and an inflammatory cascade is initiated. Infiltrating macrophages are activated and attack the myelin sheath on neurons

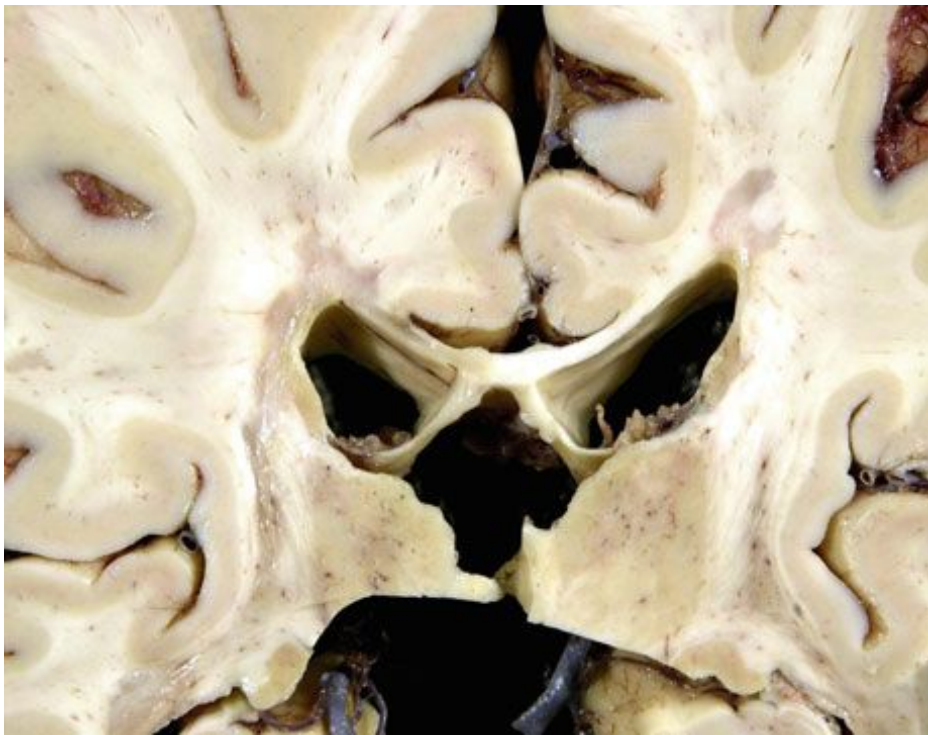


The role of lymphoid chemokines in CNS homeostatic and pathogenic states.

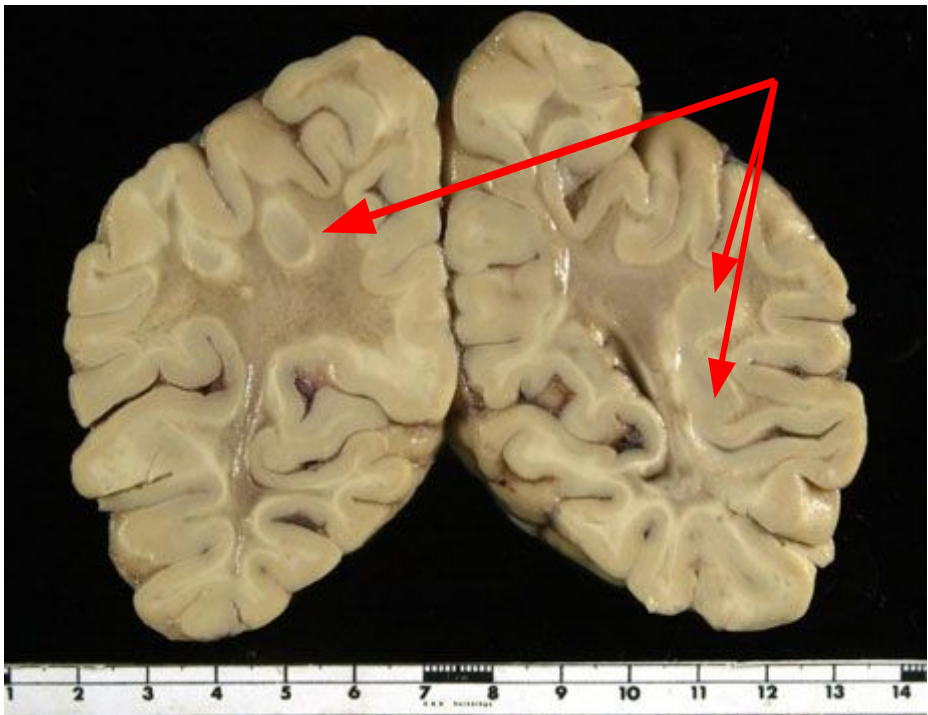
A. CCL19 and CCL21 are constitutively expressed in cerebrovascular endothelium and the choroid plexus. The majority of cells in the CSF are TCM cells that express CCR7 and may play a role in immunosurveillance of the subarachnoid and perivascular spaces, including in the clearance of local infections,

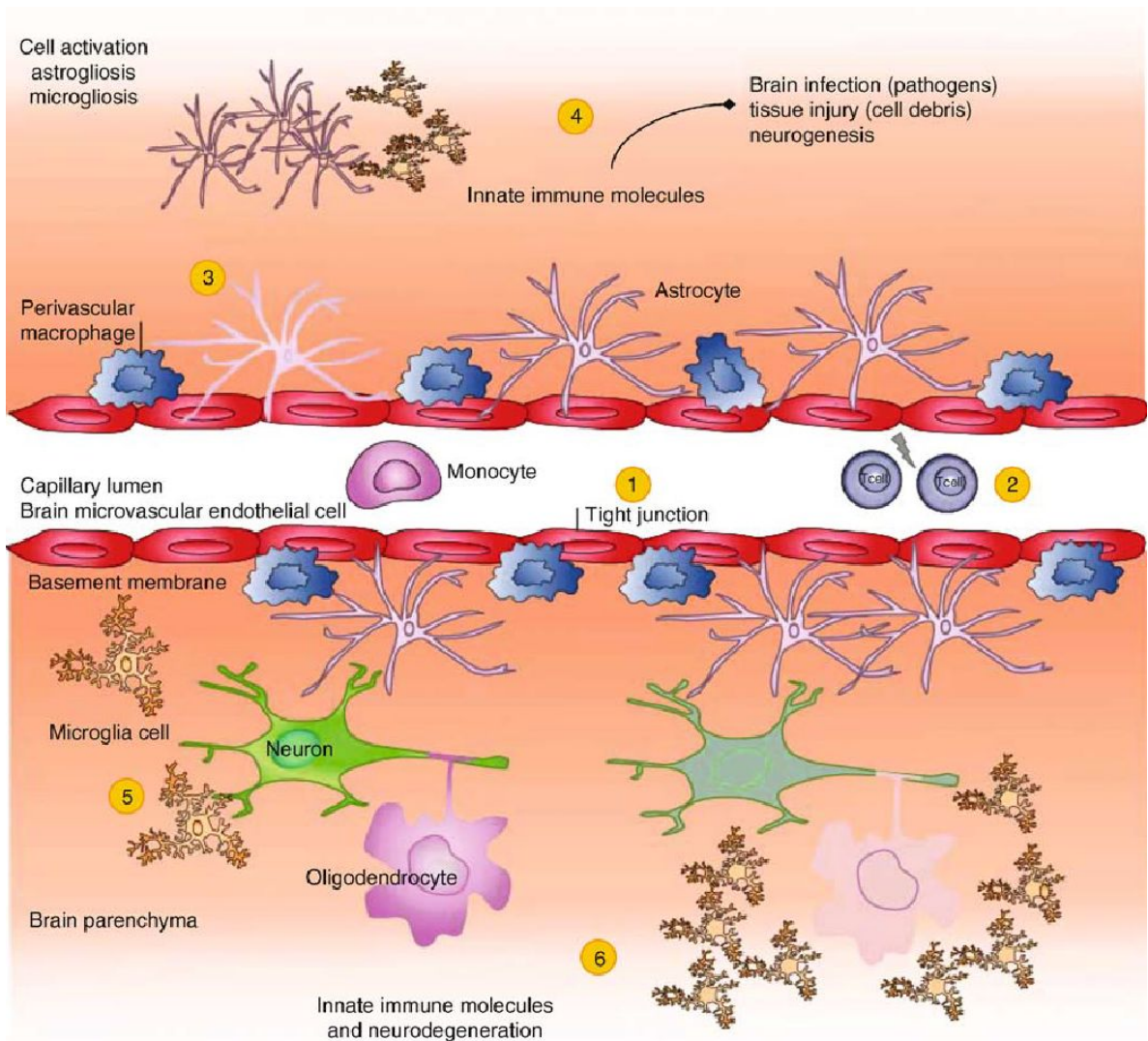
B. Conversely, aberrant production of CCL19, CCL21 and CXCL13 may support CNS infiltration by leukemic T and B cells and the establishment of hematopoietic tumors (inset) in the brain and spinal cord,

C. CXCL13 is not expressed in the healthy CNS but is upregulated during autoimmune inflammation where it may have a role in the cognate interaction of encephalitogenic T cells and DC, while later in disease CXCL13 has been associated with the development of ectopic lymphoid structures (inset) in the meninges,



Photograph of a brain with well-demarcated gray/pink MS plaques around the ventricles and extending into the white matter. Adjacent to the plaques, there are areas of less well-defined white matter changes, representing dirty-appearing white matter. Note the atrophy due to myelin and axon loss in the corpus callosum on the left and the ventricular dilatation

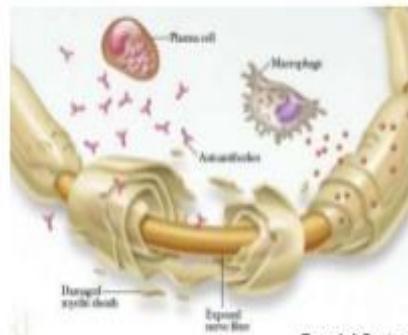
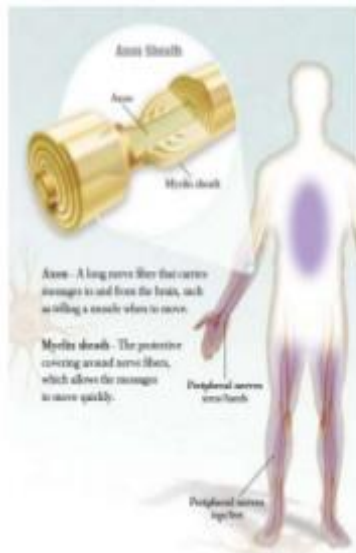




Neurodegeneration and Neuroprotection – Innate Immune Response.

Figure 1 Innate (natural) defense mechanisms in health and diseases of the CNS: (i): The physical blood brain barrier composed of endothelial cells linked by tight junctions and surrounded by the end feet of astrocytes prevents the infiltration by pathogens. (ii): Brain cells such as microglia and astrocytes can also induce apoptosis of autoimmune T lymphocytes through the Fas/FasL pathway. (iii): In response to infection or tissue injury, resident cells will be activated, i.e., reactive gliosis with the activation and proliferation of astrocytes and microglia. (iv): Remarkably, innate immune molecules will contribute to the selective recognition and removal of pathogens and toxic cell debris (apoptotic corpses, amyloid fibrils) while preserving self cells. Furthermore, several innate immune molecules will initiate tissue repair (neurogenesis). (v): This response will have to be kept under safeguard through the expression of inhibitory/regulatory molecules for example by neurons to control phagocytosis by microglia. (vi): In sharp contrast, several innate immune molecules have been involved in neuronal loss and oligodendrocyte damage in diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis, respectively. For example, host defense complement proteins are known to induce adverse cytotoxic activities against myelin-forming cells and neurons. Hence, a fine balance must exist and which is at the route of future therapeutic strategies.

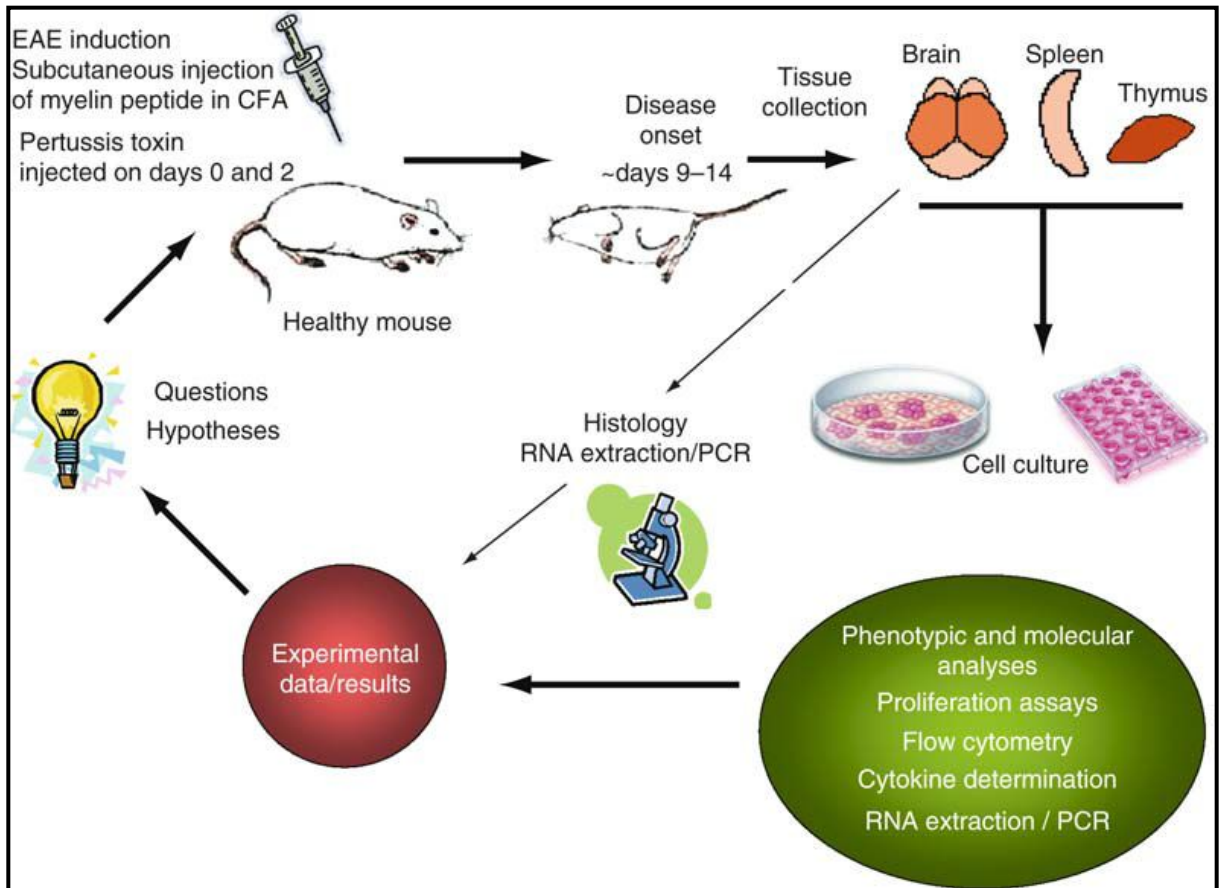
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия



Fauci AS et al, 2008

ХВДП - аутоиммунное воспалительное заболевание периферической нервной системы. Иммунная система распознает белки миелиновой оболочки периферических нервов как чужеродные и опасные, и разрушает их.

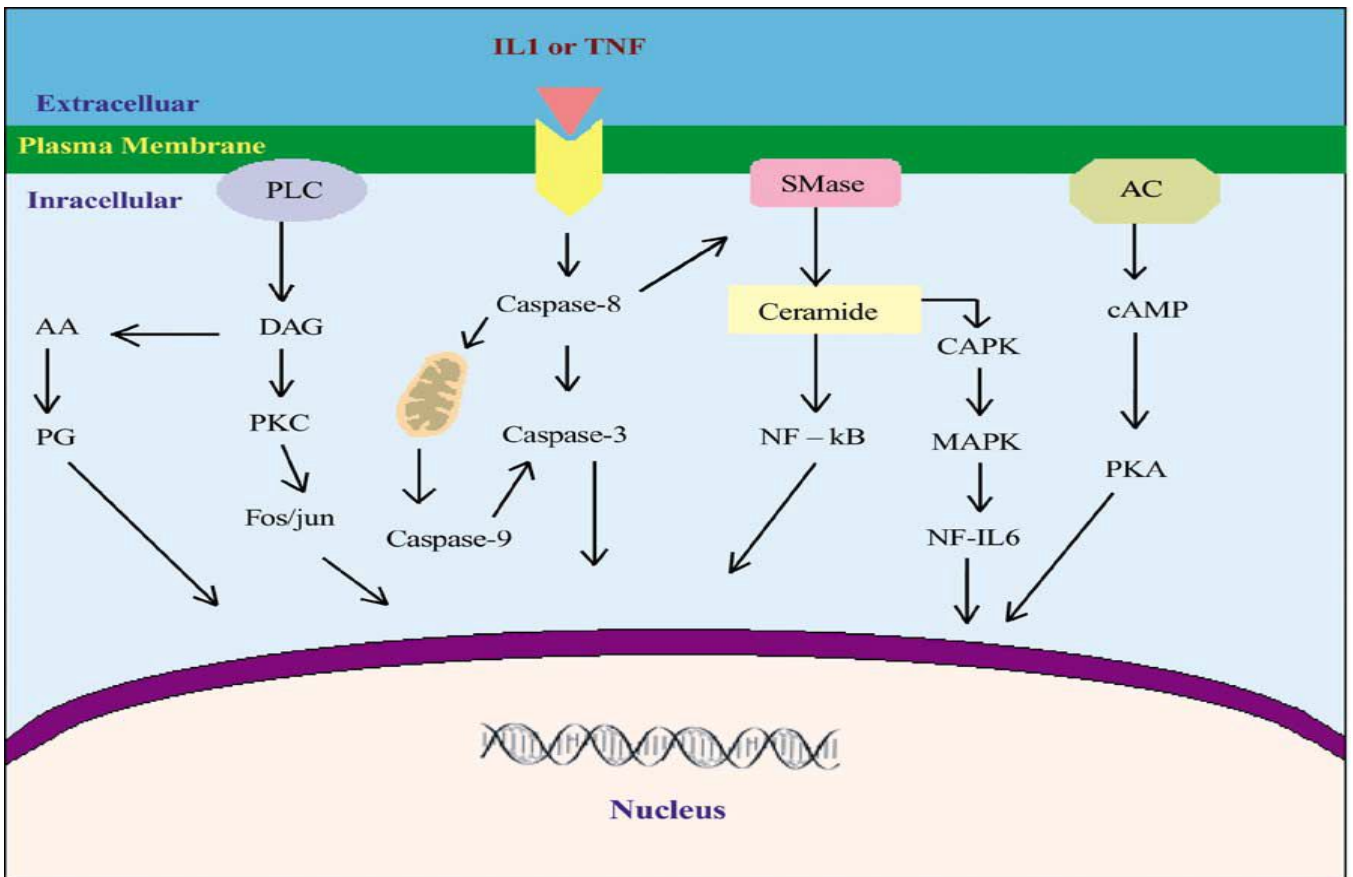




Use of EAE in neuroimmunology research.

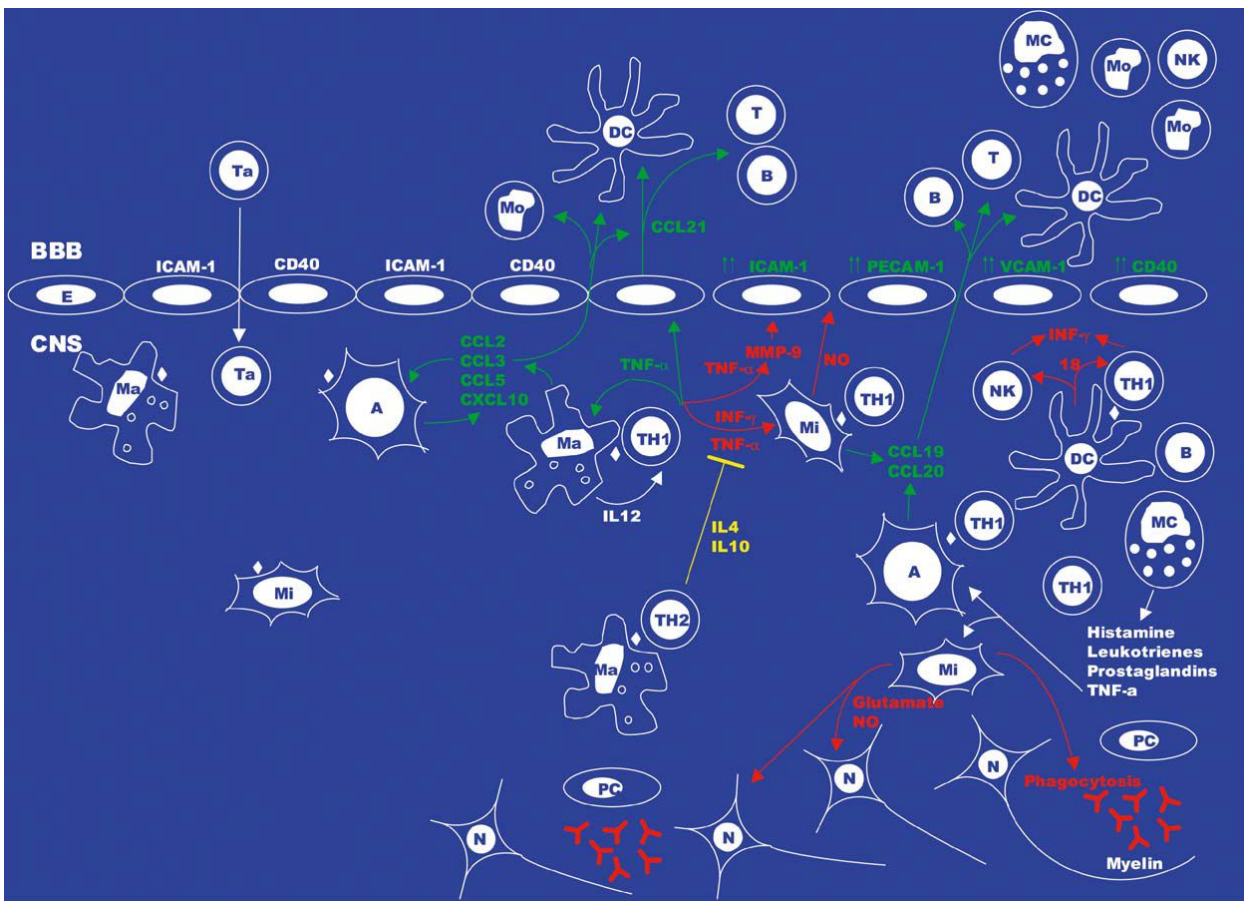
Healthy mice are immunized with a subcutaneous injection of strainspecific, immunogenic myelin peptide in complete Freud’s adjuvant (CFA) and pertussis toxin is injected on days 0 and 2. Disease onset, evident as progressive neurological disability, occurs between days 9 and 14.

Tissues are collected and are either directly analyzed histologically and by PCR or are cultured and later harvested for phenotypic and molecular analysis. Results are analyzed, interpreted, and used to evaluate the original hypothesis of the experiment and plan further studies



Schematic drawing representing signal transduction of interleukin-1 and tumor necrosis factor.

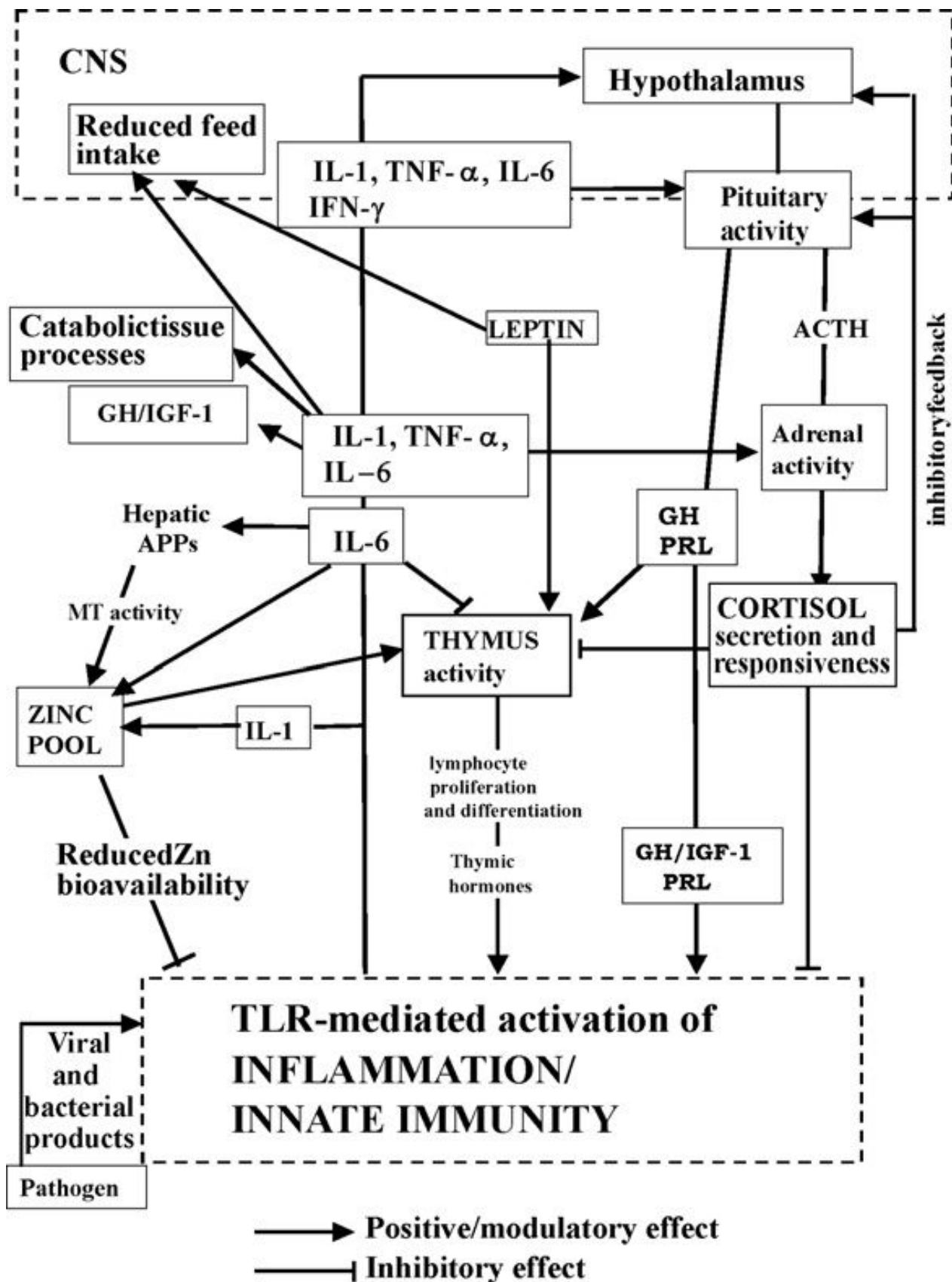
AA: arachidonic acid; AC: adenylate cyclase; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; CAPK: ceramide activated protein kinase; DAG: diacylglycerol; MAPK: mitogen activated protein kinase; NF: nuclear factor; PG: prostaglandin; PKC: protein kinase C; PLC: phospholipase C; SMase: sphingomyelinase.

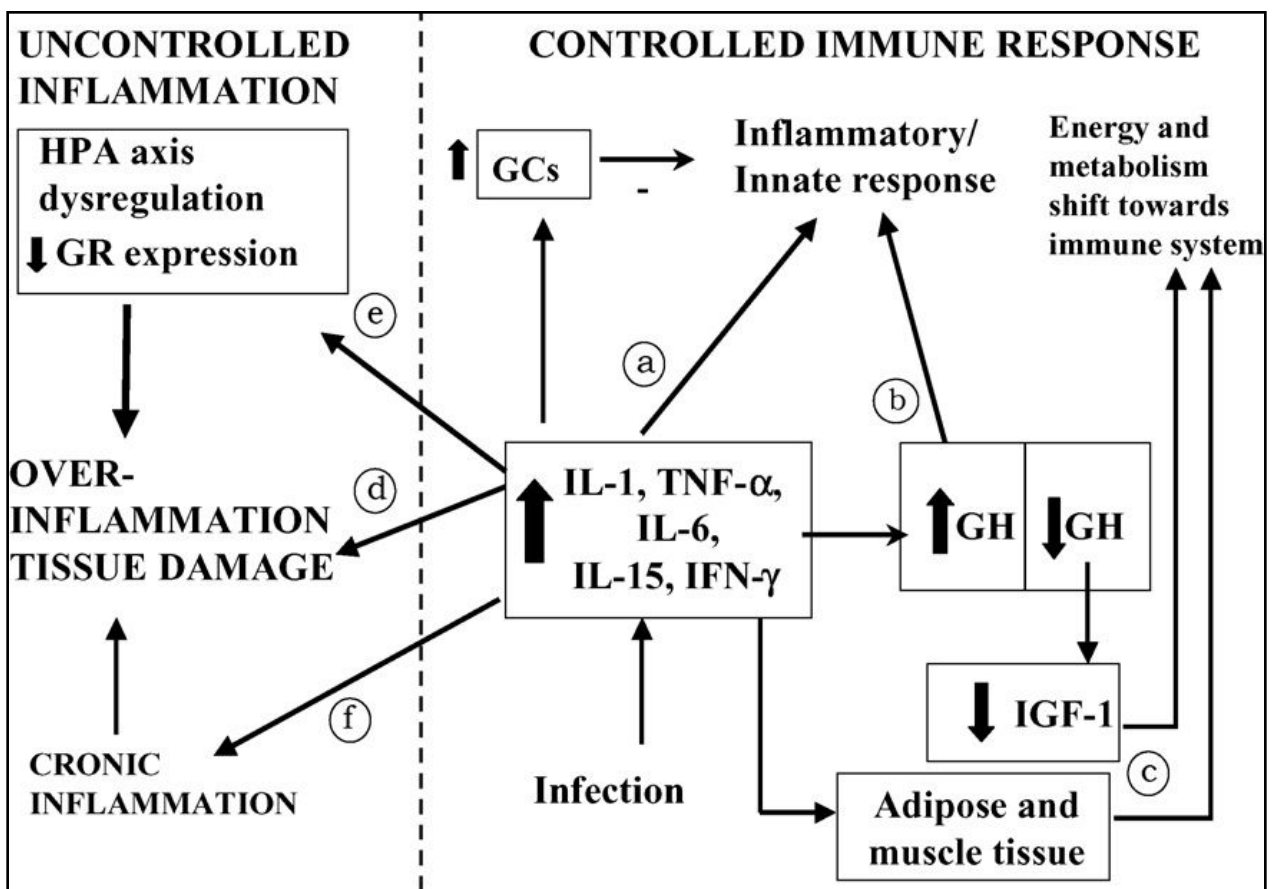


Development of central nervous system inflammation and damage.

After antigen recognition by T cells, several cytokines and chemokines are produced which have several effects on cell recruitment (represented in green), in damaging CNS cells and structures (represented in red) and in the exceptional occasion with anti-inflammatory properties (represented in yellow).

BBB, bloodbrain barrier; CNS, central nervous system; E, endothelium; T, T cell; B, B cell; NK, natural killer cell; N, neuron; Ta, activated T cell; Ma, macrophage; A, astrocyte; Mi, microglia; Mo, monocyte; DC, dendritic cell; MC, mast cell; PC, plasma cell; NO, nitric oxide; MMP, metalloproteinase.





. Possible pathways involved in controlled immune response or in uncontrolled inflammation: the central role of pro-inflammatory cytokine levels and glucocorticoids.

(a) IL-1, TNF- α and IL-6 production sustains an early and efficient inflammatory/innate response which limits and destroys the pathogen and primes acquired immunity; glucocorticoids (GCs) control the local and systemic inflammatory response preventing damage by excessive inflammation;

(b) uncoupled regulatory linkage between GH and IGF-1 during infection: increased levels of GH could be considered as a compensatory attempt to sustain innate immunity and counteract excessive GC activity;

(c) reduced GH and IGF-1 activity drives metabolic and nutritional modifications towards supporting the immune function; cytokine production in adipose and muscle tissue can favour energy partitioning;

(d) uncontrolled high levels of pro-inflammatory cytokines, IL-1, TNF- α particularly IL-6, cause inflammatory tissue damage concomitantly with

(e) HPA axis dysregulation, altered levels of ACTH and/or GCs and reduced GCs Receptor (GR) expression; (f) persistent levels of IL-6 mediate chronic inflammation