

*Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Ewa Bałkowiec-Iskra,
Ilona Joniec, Anna Muszyńska, Adam Przybyłkowski,
Andrzej Członkowski, Anna Członkowska*

Protekcynny wpływ reakcji autoimmunologicznej na przebieg neurodegeneracji w eksperymentalnym modelu choroby Parkinsona

II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Celem obecnej pracy było zbadanie wpływu reakcji autoimmunologicznej na przebieg doświadczalnej neurodegeneracji, wywołanej obwodowym podaniem toksyny MPTP. MPTP dość wybiórczo niszczy komórki dopaminergiczne istoty czarnej, wywołując spadek poziomu dopaminy w prążkowiu i ubytek komórek w istocie czarnej. Myszy C57Bl zostały poddane immunizacji białkiem mieliny MOG 35–55 w celu wywołania odpowiedzi autoimmunologicznej skierowanej przeciwko antygenom tkanki nerwowej. Po 6 dniach od uczulenia, podano MPTP i badano stopień uszkodzenia układu dopaminergicznego. Myszy, u których wywołano odpowiedź zapalną rozwinęły autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia (EAE). Pomimo tego u tych zwierząt stwierdzono mniejszy odpowiednio o ok. 35% i o 20% spadek poziomu dopaminy w 3 i 7 dniu po podaniu MPTP niż w grupie myszy, które otrzymały tylko MPTP. Nasze wyniki potwierdzają, że reakcja zapalna może mieć działanie ochronne w stosunku do uszkodzonych innym czynnikiem komórek nerwowych.

Summary

The aim of this study has been to check the influence of autoimmune response to neurodegeneration caused by MPTP intoxication in mice. MPTP quite selectively destroys dopaminergic neurons of the substantia nigra that leads to dopamine depletion in striatum and to decrease in the number of dopaminergic cells. Before intoxication with MPTP, C57Bl mice received myelin protein MOG 35–55 with Freund adjuvant (CFA) that caused autoimmune response – an autoimmune encephalomyelitis (EAE). On the 6th day following immunization mice revealed first symptoms of EAE and were injected with MPTP. The dopamine level was measured after next 3 and 7 days. Mice suffering from EAE and intoxicated with MPTP showed less dopamine depletion than mice receiving only MPTP (without previous MOG immunization). The dopamine content decrease was by 35% and 20% less in this mice on the 3rd and 7th day respectively. Our findings suggest that autoimmune reaction in the CNS may play a protective role towards neurons damaged by other factors.

Wstęp

Badania ostatnich lat wykazują, że reakcja zapalna bierze udział w patogenezie chorób degeneracyjnych. W większości procesów degeneracyjnych, również doświadczalnych, typową reakcją w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest

pobudzenie komórek gleju i rozwój zapalenia (Lotan M 1995, Perry H 1993). W jednej z najszerzej badanych chorób degeneracyjnych – chorobie Alzheimera (chA), stwierdzono między innymi obecność pobudzonych komórek mikrogleju i limfocytów, zwiększoną ekspresję składników układu dopełniacza oraz wielu cytokin (Akiyama H 2000). Również w chorobie Parkinsona (chP) wykazano zaburzenia obwodowego układu immunologicznego oraz obecność komórek zapalnych w istocie czarnej i prążkowie (McGeer P 1995). Obserwowane zmiany zapalne nie są odpowiedzialne za wywołanie procesu chorobowego, lecz rozwijają się w odpowiedzi na degenerację komórek nerwowych. Nie jest wyjaśnione w jakim stopniu reakcja zapalna bierze udział w patogenezie procesów neurodegeneracyjnych.

W wielu badaniach doświadczalnych podkreślano, że zapalenie, a szczególnie pobudzenie komórek mikrogleju może nasilać uszkodzenie komórek nerwowych (McGeer P 1998). W chorobie Alzheimera wykazano na przykład, że mikroglej zaangażowany jest w tworzenie złogów b-amyloidu, toksycznego dla komórek nerwowych. W ostatnich latach jednak, ukazało się szereg prac podkreślających, iż reakcja zapalna towarzysząca degeneracji komórek nerwowych może mieć działanie ochronne w stosunku do tkanki nerwowej (Schwarz M 2001).

Sugeruje się, że zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają specyficzne dla białek mieliny autoreaktywne limfocyty T oraz makrofagi gromadzące się w miejscu uszkodzenia (Moalem G 1999a, 2000a, b). Dzięki spełnianym przez siebie funkcjom oraz swoim właściwościom (wydzielanie czynników troficznych i cytokin oraz zdolność usuwania martwych tkanek) w istotny sposób mogą ograniczać procesy degeneracji oraz stymulować procesy regeneracji.

Ochronne działanie układu odpornościowego w stosunku do układu nerwowego ograniczane jest obecnością bariery krew–mózg. W stanie fizjologicznym obecne są w organizmie autoreaktywne limfocyty uczulone na antygeny mózgowe, nie wiadomo jednak dlaczego nie wykazują one wystarczająco silnego efektu neuroprotekcijnego (Yoles E 2001). Sugeruje się więc, że dla ochrony przed degeneracją tkanki nerwowej konieczne jest podawanie z zewnątrz lub czynne pobudzenie autoreaktywnych limfocytów T, specyficznych dla białek mieliny (Fisher J 2001, Hauben E 2000a, b, 2001, Moalem G 2000a).

Podanie zwierzętom doświadczalnym jednego z białek mieliny (MOG-myelin oligodendrocyte protein; MBP-myelin basic protein) lub autoreaktywnych limfocytów T, specyficznych dla jednego z białek mieliny, prowadzi do rozwinięcia się u nich objawów doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE-experimental autoimmune encephalomyelitis) (Devaux B 1997). Wykazano jednak, że podanie autoreaktywnych limfocytów T wywiera protekcyjny wpływ na przeżycie komórek zwojowych siatkówki po częściowym przecięciu nerwu wzrokowego, pomimo wywołania zmian demielinizacyjnych w rdzeniu (Fisher J 2001). Podobnie, pomimo rozwinięcia się odpowiedzi autoimmunologicznej, autoreaktywne limfocyty T powodują znaczne ograniczenie obszaru uszkodzenia po mechanicznych urazie rdzenia kręgowego szczura (Hauben E 2000, Hammerberg H 2000).

Do badań nad udziałem układu immunologicznego w procesach neurodegeneracyjnych wykorzystywane są różne modele eksperymentalne. Jednym z nich jest myszy model choroby Parkinsona, wywołany przez intoksykację 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydynę (MPTP). MPTP jest toksyną, która selektywnie niszczy dopaminergiczny układ nigrostriatalny, powodując zmniejszenie liczby komórek dopaminergicznych w istocie czarnej mózgu, oraz spadek poziomu dopaminy w prążkowiu (Bieganowska K 1993, Sundstrom E 1994). Zaletą tego modelu jest fakt, iż podana parenteralnie toksyna łatwo przechodzi do mózgu nie niszcząc bariery krew-mózg. Uszkodzenie komórek dopaminergicznych wywołuje odpowiedź zapalną pod postacią pobudzenia komórek mikrogleju i astrogleju oraz nacieku limfocytów T (Członkowska A 1996, Kurkowska-Jastrzębska I 1999).

W obecnej pracy pragniemy zbadać czy indukcja reakcji autoimmunologicznej (immunizacja myszy antygenem mózgowym – białkiem mieliny i oligodendrocytów MOG) wpłynie na przeżycie neuronów dopaminergicznych uszkodzonych podaniem toksyny MPTP.

Materiał i metody

Zwierzęta

Doświadczenia przeprowadzone zostały na 9–11 miesięcznych samcach myszy C57BL/6, pochodzących z lokalnej hodowli. Zwierzęta zostały podzielone na następujące grupy doświadczalne:

1. kontrola – otrzymująca 0,9% roztwór NaCl
2. MOG – myszy z indukowanym alergicznym zapaleniem mózgu
3. CFA – myszy stanowiące kontrolę rozwoju autoimmunologicznego zapalenia mózgu, które otrzymują CFA bez MOG w takim schemacie jak grupa MOG; zwierzęta z tej grupy nie powinny rozwinąć objawów autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia, aczkolwiek CFA wywołuje silne, niespecyficzne pobudzenie układu immunologicznego na obwodzie
4. MPTP – otrzymująca dootrzewnowo wyłącznie toksynę MPTP wywołującą degenerację neuronów dopaminergicznych
5. MOG + MPTP – myszy, które po indukcji EAE otrzymały toksynę MPTP
6. CFA + MPTP – myszy, które po iniekcji CFA otrzymały MPTP; grupa ta stanowi kontrolę grupy MOG+MPTP.

Indukcja EAE

EAE indukowane było poprzez podanie (w dobie 0) podskórnie 150 mg MOG 35–55 (białko mieliny i oligodendrocytów) zawieszono w 100 µl CFA (complete Freund adjuvant), wzbogacanego Mycobacterium tuberculosis (4 mg/ml), oraz toksyny krztuśca (Pertusis toxin-PT), podawanej dożylnie, w ilości 3 µl/mysz (stężenie 100 ng/ml) (w dobie 0 i 2).

Uszkodzenie układu dopaminergicznego – indukcja modelu choroby Parkinsona

W 6 dobie po indukcji EAE myszy z określonych grup zostały poddane uszkodzeniu układu dopaminergicznego. Powodowane ono było przez podanie dootrzewnowe MPTP, w czterech iniekcjach, po 10 mg/kg każda (łącznie 40 mg/kg), rozpuszczonego w 0,9% NaCl.

3 i 7 dnia po podaniu MPTP (9 i 13 doba po indukcji EAE) myszy zostały uśmiercone poprzez przerwanie rdzenia kręgowego. Wyizolowane z mózgów prądkowia zostały zamrożone w (-) 80°C i przechowane do oznaczeń poziomu dopaminy metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej – HPLC.

Oznaczenie stężenia dopaminy – HPLC

Wyizolowane z mózgów prądkowia zważono, homogenizowano w 1000 μ l 0,1N HClO₄ i następnie wirowano przez 15 minut z szybkością 13000/minutę, a uzyskane supernatanty przefiltrowano (filtr 0,2 μ m; Whatman, USA).

Oznaczenie stężenia dopaminy (RBI), DOPAC (kwas 3,4-dihydroksyfenyl-octowy; RBI), HVA (kwas homowanilinowy; Sigma), 5HT (5-hydroksytryptamina; Sigma), 5-HIAA (kwas 5-hydroxyindolooctowy; Sigma), dokonano przy użyciu wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC-Knauer) z detekcją elektrochemiczną (L-3500A, Merc).

Fazę mobilną stanowiły 58 mM fosforanu sodu (Sigma), 31 mM kwasu cytrynowego (Sigma), 1 mM octanu kwasu sulfoninowego (Aldrich), 27 μ M kwasu etylenediaminetetraacetylowego (EDTA, Sigma) w dejonizowanej, 18,3 mM wodzie zawierającej 1% acetonitrilu (Merc) i 12% metanolu (Merc).

Rozdział monoamin dokonywany był przy użyciu kolumny C-18 (250×4 mm Nucleosil, 5 μ m, Macherey-Nagel, Germany), przy przepływie 0,8 ml/min.

Dane zgromadzono i zanalizowano przy użyciu programu Eurochrom 2000 (Knauer).

Porównania stężenia neurotransmiterów w prądkowicach pomiędzy grupami dokonano przy użyciu programu Statistica. Grupy porównywano testem Manna-Whitneya.

Wyniki

Indukcja EAE

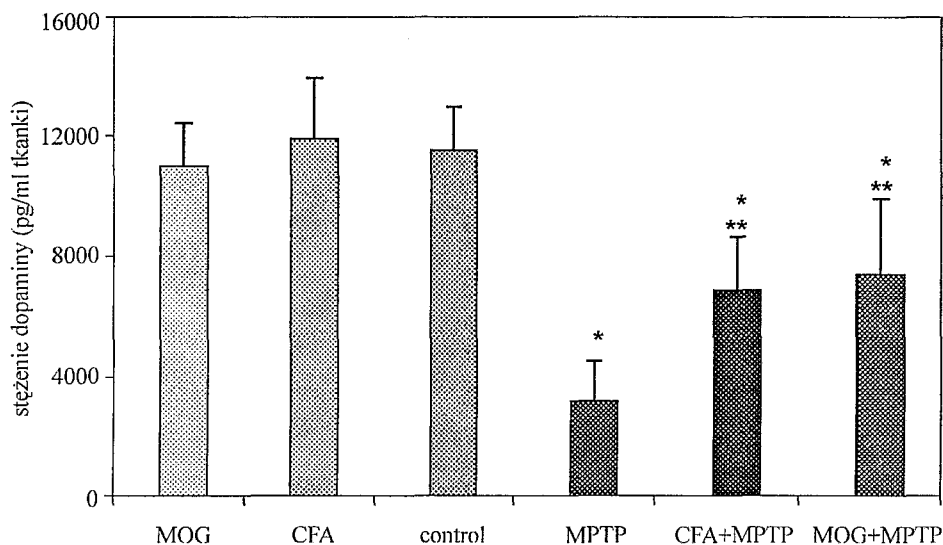
Zwierzęta z grup otrzymujących MOG wykazały typowy spadek wagi w 3 dobie po podaniu MOG o ok. 27%. Od 4 doby waga zwierząt wzrastała, osiągając w 6 dobie wagę wyjściową. W innych grupach myszy nie obserwowano spadku wagi.

Objawy EAE rozwijają się w tym modelu od 6 dnia po indukcji, aczkolwiek największe nasilenie objawów chorobowych występuje zwykle po 14 dobie. W obecnym doświadczeniu zwierzęta były obserwowane krótko – przez 13 dni od indukcji, wiadomo jednak, że uczulone na MOG limfocyty pojawiają się w oun, w tym modelu, już po kilku dniach.

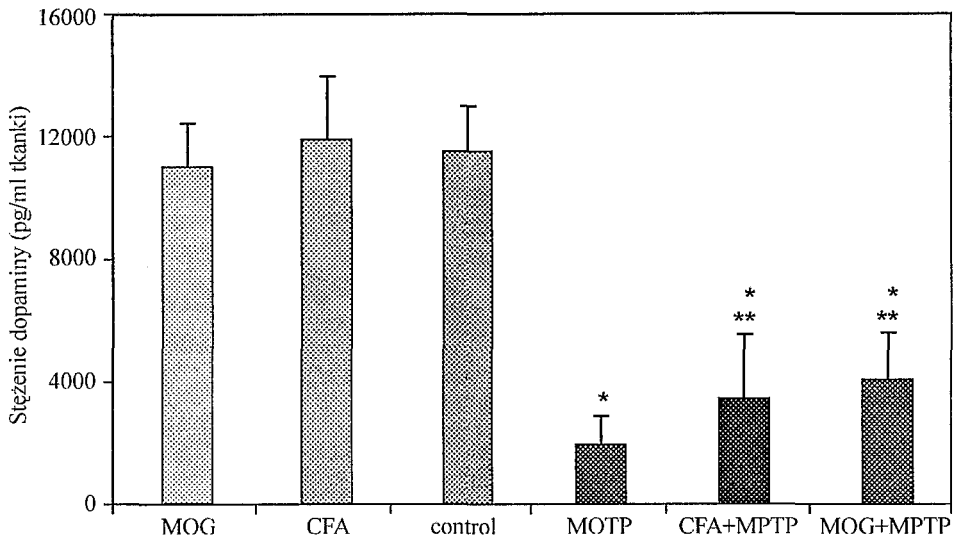
W 6 dobie po indukcji w grupach zwierząt, które otrzymały MOG zaczęły pojawiać się objawy kliniczne. U ponad połowy zwierząt otrzymujących MOG obserwowano opadanie ogona, pojedyncze zwierzęta miały niedowład tylnych łap. Objawy kliniczne EAE obserwowano przez 3 dni (6–9 doba po indukcji), po czym stan zwierząt poprawił się. Drugi rzut EAE obserwowano 13 dnia po indukcji. Zwierzęta z grup kontrolnych nie wykazywały jakichkolwiek zaburzeń ruchowych w przebiegu całej obserwacji.

Ocena stopnia uszkodzenia układu dopaminergicznego

Zawartość dopaminy była oznaczana w prążkowiach myszy w 3 i 7 dniu po podaniu MPTP, tj. 9 i 13 dobie po indukcji EAE. W grupie kontrolnej poziom dopaminy wynosił średnio 12000 pg/mg tkanki. W grupie MPTP poziom dopaminy spadał odpowiednio o 70% 3 dnia i o 83% 7 dnia po intoksykacji w stosunku do kontroli. Grupy zwierząt, które nie otrzymały MPTP (grupa MOG, CFA) nie wykazały istotnych różnic poziomu dopaminy w stosunku do kontroli. Grupy zwierząt, które przed podaniem MPTP otrzymały MOG wykazały istotnie statystycznie mniejszy spadek poziomu dopaminy w stosunku do grup z samym MPTP. Różnica ta wynosiła odpowiednio 36% 3 dnia i 18% 7 dnia po intoksykacji. Co więcej grupy myszy, które przed intoksykacją MPTP otrzymały wyłącznie CFA – silny, niespecyficzny stymulator reakcji immunologicznej i nie rozwinęły objawów EAE, wykazały również mniejszy spadek poziomu dopaminy w stosunku do grup MPTP. Różnica była nieznacznie mniejsza niż w przypadku grup MOG+MPTP i wynosiła 31% 3 dnia i 13% 7 dnia po podaniu MPTP (Rys. 1, 2).



Rysunek 1. Spadek poziomu dopaminy w prążkowiach myszy 3 dni po podaniu MPTP oraz po wcześniejszej stymulacji odpowiedzi autoimmunologicznej. Różnica statystycznie znamiennej w stosunku do: * kontroli $p < 0,03$; ** do grupy MPTP $p < 0,05$



Rysunek 2. Spadek poziomu dopaminy w prążkowie myszy 7 dni po podaniu MPTP oraz po wcześniejszej stymulacji odpowiedzi autoimmunologicznej.

Różnica statystycznie znamienne w stosunku do: * kontroli $p < 0,03$; ** do grupy MPTP $p < 0,05$

Dyskusja

W przedstawionym badaniu pokazaliśmy, że indukcja procesu autoimmunologicznego może mieć działanie protekcyjne w stosunku do neuronów dopaminergicznych uszkodzonych innym czynnikiem – toksyną MPTP. Podanie białka MOG wywołało odpowiedź immunologiczną – rozwój autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia, obserwowanego klinicznie jako porażenie ogona i niedowład tylnych łap u zwierząt doświadczalnych. Pomimo tego, podanie MOG spowodowało mniejsze uszkodzenie komórek nerwowych.

Podanie MOG wywołuje u zwierząt doświadczalnych powstawanie między innymi autoreaktywnych limfocytów T, które są odpowiedzialne za rozwój zapalenia w oun (Devaux B 1997, Pender MP 1987). Limfocyty te gromadzą się początkowo wokół naczyń w oun powodując przerwanie bariery krew–mózg i gromadzenie się makrofagów. Uważa się, że zarówno makrofagi, jak i limfocyty wywołują uszkodzenie mieliny oraz degenerację aksonów. Pobudzone limfocyty mają również zdolność gromadzenia się w miejscach uszkodzenia w oun niezależnie od czynnika uszkadzającego (Martin R 1997). Stwierdzono, np. że podanie autoreaktywnych limfocytów T po przecięciu nerwu wzrokowego wywołuje ich napływ do miejsca degeneracji. Co więcej wykazano, że limfocyty te mogą pełnić funkcje ochronne w stosunku do komórek nerwowych. Moalem i wsp. (2000a) wykazał, iż podanie aktywowanych limfocytów T, specyficznych dla jednego z białek mieliny – MBP, szczurom, które poddano częściowemu zniszczeniu nerwu wzrokowego, powoduje zmniejszenie o 30% liczby obumarłych komórek zwojowych

siatkówki. Schwartz i wsp. (2000) zastosowała z dobrym skutkiem iniekcję limfocytów T specyficznych dla własnych antygenów mieliny w szczurzym modelu chronicznej jaskry, jak również po mechanicznym uszkodzeniu rdzenia kręgowego.

Sugeruje się, że limfocyty T mogą wywierać swoje działanie ochronne poprzez wydzielanie czynników troficznych takich, jak BDNF, NGF czy inne neurotrofiny 3, 4/5 (Moalem i wsp. 2000b, Kerhensteiner i wsp. 1999). Hamowanie kinazy tyrozyny, co zmniejsza aktywność receptorów dla neurotrofin, powoduje mniejszą protekcję autoreaktywnych limfocytów T w modelu uszkodzenia nerwu wzrokowego. In vitro wykazano ogromny wpływ neurotrofin na stopień przeżycia równych populacji neuronalnych. W procesach degeneracyjnych czynniki troficzne miałyby nie tyle wpływać na regenerację uszkodzonych komórek, co hamować wtórną degenerację neuronów, np. związanych z uszkodzonymi komórkami przez połączenia synaptyczne (Lynch DR 1994). Wtórna degeneracja jest procesem stopniowym, zachodzącym w konsekwencji urazu oun, dotyczącym tkanki otaczającej miejsce urazu. Wynikiem tego procesu jest obumieranie znacznie większej ilości komórek niż wynikałoby to z siły bodźca uszkadzającego. Obumierające neurony wydzielają szereg toksyn, niszczących sąsiednie komórki. Również zmiany pH środowiska oraz tworzenie wolnych rodników indukują procesy wtórnej degeneracji.

Oprócz limfocytów aktywne makrofagi i mikroglej mogą wywierać działanie protekcyjne, choć dotychczas uważane były raczej za czynnik szkodliwy dla komórek nerwowych. Pokazano jednak, że transplantacja makrofagów stymulowanych tkanką nerwową, pochodzącą z obwodowego układu nerwowego (zdolnego do spontanicznej regeneracji) do uszkodzonego nerwu wzrokowego powoduje odbudowę aksonalną (Schori H 2001, Lazarow-Spiegler 1996). Makrofagi usuwając resztki mieliny z uszkodzonych komórek przyczyniają się do usuwania czynników hamujących wydłużanie się aksonów oraz wzrost oligodendrocytów i remielinizację. Mogą być również źródłem czynników troficznych dla neuronów, takich jak: FGF, IL-6, IL-3 (Prewitt CM 1997). Podanie szczurom, po przecięciu rdzenia kręgowego do miejsca urazu, inkubowanych *ex vivo* z tkanką nerwową makrofagów, powoduje częściowy powrót utraconych funkcji motorycznych (Schwartz M 1999, Rapalino O 1998). Komórki mikrogleju rozłączają synapsy uszkodzonych neuronów, zmniejszają dopływ bodźców aferentnych, co pozwala komórkom nerwowym na przeznaczenie całego potencjału na regenerację (Cohen IR 1999). Co więcej wykazano, że część pro-zapalnych cytokin wydzielanych przez mikroglej i makrofagi, np. IL-1, IL-6, TNF-alfa, może mieć działanie troficzne w stosunku do niektórych populacji neuronów (Schwartz M 2000).

Dotychczas protekcyjne działanie reakcji immunologicznej – limfocytów T i makrofagów wykazano tylko w modelach uszkodzenia aksonów. W naszej pracy po raz pierwszy pokazaliśmy protekcyjny efekt immunizacji MOG w stosunku do populacji neuronów dopaminergicznych uszkodzonych toksyną MPTP. Wydaje się więc, że ochronne działanie reakcji zapalnej jest powszechną reakcją w oun, niezależną od typu neuronów czy rodzaju uszkodzenia. W stanie fizjologicznym również zaobserwowano gromadzenie się makrofagów i limfocytów w miejscach

degeneracji, proces ten jest jednak, nie wiadomo dlaczego, nie wystarczający dla wywarcia ochronnego działania (Yoles E 2001). Wydaje się, że jednym z czynników ograniczających jest bariera krew–mózg, hamująca swobodne wejście do oun komórek układu immunologicznego (Hickey WF 1991). W naszej pracy wykazaliśmy również, że niespecyficzna stymulacja reakcji immunologicznej na obwodzie ma również działanie ochronne w stosunku neuronów uszkodzonych MPTP. Wydaje się, że protekcyjne działanie podanego wcześniej CFA może być spowodowane uszkodzeniem bariery krew–mózg, co pozwala na większy napływ komórek immunokompetentnych do oun.

Aczkolwiek protekcyjne możliwości reakcji zapalnej w oun znajdują się dopiero na początku badań naukowych wydają się być bardzo obiecujące i wyznaczają nowy kierunek poszukiwań strategii terapeutycznych w chorobach oun, szczególnie degeneracyjnych. Najbardziej istotne wydaje się pozabawienie reakcji zapalnej (autoimmunologicznej) jej działań bezpośrednio uszkadzających komórki nerwowe czyli, np. wywoływania w doświadczalnych modelach EAE, jak też odkrycia mechanizmów jej protekcyjnego wpływu na neurony.

Piśmiennictwo

- Akiyama H, Barger S, Barnum S et al.: Inflammation and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 2000; 21: 383–421.
- Bieganowska K, Członkowska A, Bidziński A, Mierzevska H, Korlak J (1993) Immunological changes in the MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. *J Neuroimmunol*, 42: 33–38
- Cohen IR, Schwartz M (1999) Autoimmune maintenance and neuroprotection of the central nervous system. *J Neuroimmunol*, 100: 111–114
- Członkowska A, Kohutnicka M, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowski A (1996) Microglial reaction in MPTP induced Parkinson's disease mice model. *Neurodegeneration*, 5: 137–143.
- Devaux B, Enderlin F, Wallner B, Smilek DE (1997) Induction of EAE in mice with recombinant human MOG, and treatment of EAE with a MOG peptide. *J Neuroimmunol*, 75: 169–173
- Fisher J, Levkovitch-Verbin H, Schori H, Yoles E, Butovsky O, Kaye JF, Ben-Nun A, Schwartz M (2001). Vaccination for Neuroprotection in the Mouse Optic Nerve: Implications for Optic Neuropathies. *J Neurosci*, 21: 136–142
- Hauben E, Agranov E, Gothilf A, Nevo U, Cohen A, Smirnov I, Steinman L, Schwartz M (2001) Post-traumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J Clin Invest*, 108: 591–599
- Hauben E, Butovsky O, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov G, Mor F, Leibowitz-Amit R, Pevsner E, Akselrod S, Neeman M, Cohen IR, Schwartz M (2000a) Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci*, 20: 6421–6430
- Hauben E, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov E, Mor F, Akselrod S, Neeman M, Cohen IR, Schwartz M (2000b) Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. *Lancet*, 355: 286–287
- Hickey WF, Hsu BL, Kimura H (1991) T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res*, 28: 254–260
- Kohutnicka M, Lewandowska E, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowska A, Członkowski A (1998) The microglial and astroglial involvement in Parkinson's disease mice model induced by MPTP. *Immunopharmacology*, 15: 23–28

- Kurkowska-Jastrzebska I, M Kohutnicka, A Wrońska, A Członkowski, A Członkowska (1999) The inflammatory reaction following MPTP intoxication in mouse. *Exp Neurol*, 156: 50–61
- Lazarov-Spiegler O, Solomon AS, Zeev-Brann AB, Hirschberg DL, Lavie V, Schwartz M (1996) Transplantation of activated macrophages overcomes central nervous system regrowth failure. *FASEB J*, 10: 1296–1302
- Lotan M and Schwartz M (1995) Cross talk between the immune system and the nervous system in response to injury: Implications for regeneration. *FASEB J*, 8: 1026–1033.
- Lynch DR, Dawson TM (1994) Secondary mechanisms in neuronal trauma. *Curr Opin Neurol*, 7: 510–51
- Martin R (1997) Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis and their application for new therapeutic strategies. *J Neural Transm Suppl*, 49: 53–67
- McGeer PL, McGeer EG: Glial cell reactions in neurodegenerative diseases: pathophysiology and therapeutic interventions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12Suppl2:S1–S6.
- Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IA, Schwartz M (1999a) Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration following central nervous system axotomy. *Nature Med*, 5, 49–55
- Moalem G, Monsonego A, Shani Y, Cohen IR, Schwartz M (1999b) Differential T cell response in central and peripheral nerve injury: connection with immune privilege. *FASEB J*, 13: 1207–1217
- Moalem G, Yoles E, Leibowitz-Amit R, Muller-Gilor S, Mor F, Cohen IR, Schwartz M (2000a) Autoimmune T cells retard the loss of function in injured rat optic nerves. *J Neuroimmunol*, 106: 189–197
- Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, Schwartz M (2000b) Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun*, 15: 331–345
- Pender MP: Demyelination and neurological signs in EAE. *J Neuroimmunol*, 1987; 15: 11–24
- Prewitt CM, Niesman IR, Kane CJ, Houle JD (1997) Activated macrophage/microglial cells can promote the regeneration of sensory axons into the injured spinal cord. *Exp Neurol*, 148: 433–443
- Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, Velan GJ, Fraidakis M, Yoles E, Solomon A, Gepstein R, Katz A, Belkin M, Hadani M, Schwartz M (1998) Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nat Med*, 4: 814–821
- Schori H, Kipnis J, Yoles E, Wolde Mussie E, Ruiz G, Wheeler LA, Schwartz M (2001) Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 3398–3403
- Schwartz M, Kipnis J (2001) Protective autoimmunity: regulation and prospects for vaccination after brain and spinal cord injuries. *Trends Mol Med*, 7: 252–258
- Schwartz M (2000) Autoimmune involvement in CNS trauma is beneficial if well controlled. *Prog Brain Res*, 128: 259–263
- Schwartz M, Moalem G, Leibowitz-Amit R, Cohen IR (1999a) Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci*, 22: 295–299
- Schwartz M, Cohen IR, Lazarov-Spiegler O, Moalem G, Yoles E (1999b) The remedy may lie in ourselves: prospects for immune cell therapy in central nervous system protection and repair. *J Mol Med*, 77: 713–717
- Schwartz M, Hirschberg DL and Beserman P (1995) Central nervous system regeneration and the immune system. *Mol Med Today*. 1: 60–61.
- Sundstrom E, Henriksson BG, Mohammed AH, Souverbie F (1994) MPTP-treated mice: a useful model for Parkinson's disease. In *Toxin-induced models of neurological disorders*. Sundstrom E, Ed., Plenum Press, New York, 121–137.
- Yoles E, Schwartz M (1998) Degeneration of spared axons following partial white matter lesion: implications for optic nerve neuropathies. *Exp Neurol*, 153: 1–7
- Yoles E, Hauben E, Palgi O, Agranov E, Gothilf A, Cohen A, Kochroo V, Cohen IR, Weiner H, Schwartz M (2001) Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *J Neurosci*, 21: 3740–3748