

*Ewa Balkowiec-Iskra*¹, *Iwona Kurkowska-Jastrzębska*²,
Anna Członkowska^{1/2}, *Andrzej Członkowski*¹

Wpływ reakcji autoimmunologicznej na procesy regeneracji w ośrodkowym układzie nerwowym

Autoimmune reaction influence on regenerative processes in the central nervous system

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

² II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Wiele danych wskazuje na możliwość udziału reakcji zapalnej w patogenezie chorób degeneracyjnych. W większości procesów degeneracyjnych, również doświadczalnych, typową reakcją w ośrodkowym układzie nerwowym (oun) jest pobudzenie komórek gleju i rozwój zapalenia. W chorobie Alzheimera na przykład, gdzie stwierdzono obecność w oun pobudzonych komórek mikrogleju, limfocytów, aktywację układu dopełniacza, wzrost ekspresji wielu cytokin, a także białek ostrej fazy, udział czynników zapalnych w patomechanizmie niszczenia komórek nerwowych jest chyba najlepiej udokumentowany. W ostatnich latach stwierdzono również nasiloną reakcję zapalną w istocie czarnej i prądkowiu w przebiegu choroby Parkinsona (chP).

Ostatnie lata przyniosły nowe dane dotyczące wpływu reakcji zapalnej na procesy neurodegeneracyjne, a szczególnie potencjalnie protekcyjnego działania limfocytów. Wykazano, iż obecność autoreaktywnych limfocytów T specyficznych dla białek mieliny, w miejscu urazu układu nerwowego, ochrania neurony przed procesami wtórnej degeneracji, zaś obecność makrofagów pobudza procesy regeneracji. Wykazano również, że podanie z zewnątrz autoreaktywnych limfocytów T, specyficznych dla białek mieliny lub ich czynna indukcja za pomocą jednego z białek mieliny ogranicza znacznie obszar i konsekwencje uszkodzenia komórek nerwowych. Wskazuje to, że obecność autoreaktywnych limfocytów T może mieć działanie ochronne w stosunku do komórek nerwowych uszkodzonych przez inne czynniki. Dokładna ocena udziału reakcji zapalnej w przebiegu neurodegeneracji może przyczynić się do poprawienia strategii terapeutycznych stosowanych w profilaktyce i leczeniu chorób degeneracyjnych układu nerwowego.

Summary

Inflammation has recently been shown to play an essential role in pathogenesis of neurodegenerative diseases. A typical reaction observed during neurodegenerative processes in the central nervous system is microglial activation, astrogliosis and increased expression of various inflammatory molecules. Presence of activated microglia and activated T lymphocytes as well as elevated expression of complement proteins and variety of cytokines have been reported in Alzheimer's disease. Parkinson's disease appears to be characterised by peripheral immunological system disturbances and presence of inflammatory cells in the substantia nigra and striatum. However, it has not been explained so far, what role exactly inflammatory reaction plays in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

In recent years a protective role of inflammation that accompany neurodegeneration had been studied. It has been suggested, that a clue role in these processes play myelin-specific autoreactive T lymphocytes and macrophages, gathering in area of injury. Due to its functions and properties (cytokines and trophic factors secretion, ability to necrotic tissue removal) these cells can limit degenerative processes and stimulate regeneration.

Precise evaluation of inflammation processes during neurodegeneration might help in future improving therapeutic strategies, used in prophylaxis and CNS degenerative diseases treatment.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, limfocyty T, neurodegeneracja, neurotrofiny

Key words: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, lymphocytes T, neurodegeneration, neurotrophins

Wstęp

Odpowiedź immunologiczna skierowana przeciwko własnym antygenom (czyli autoimmunologiczna) zawsze jest kojarzona ze stanem nieprawidłowej funkcji układu immunologicznego i z chorobą. Od wielu lat wiadomo jednak, że u zdrowych ludzi znajdowane są zarówno autoprzeciwciała jak i komórki układu odpornościowego uczulone przeciwko własnym antygenom występującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Występują one w niewielkiej ilości, jeśli porównać je z poziomami uzyskiwanymi od ludzi chorujących na choroby autoimmunologiczne. Poziom przeciwciał autogenicznych rośnie z wiekiem i zawsze uważny był za wyraz postępującego z wiekiem uszkodzenia układu immunologicznego.

Ostatnio pojawiła się hipoteza, że stan autoimmunizacji w stosunku do oun, jest mechanizmem chroniącym komórki nerwowe w różnego typu uszkodzeniach (urazy, neurodegeneracja).

Proces zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym

W procesach neurodegeneracyjnych, jak i po różnego typu uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego (oun), obserwuje się aktywację komórek gleju: mikrogleju i astrogleju i zwiększenie ekspresji czynników zapalnych(31). Aktywacja mikrogleju, napływ limfocytów T podobnie jak podwyższenie ekspresji białek dopełniacza i prozapalnych cytokin obserwowana była u chorych w przebiegu choroby Alzheimera i Parkinsona, stwardnienia bocznego zanikowego, jak również wielu innych chorób układu nerwowego (4, 25). Reakcja zapalna towarzysząca uszkodzeniom oun zawsze traktowana była jako czynnik potencjalnie mogący zwiększać uszkodzenie komórek nerwowych. Pobudzony mikroglej oprócz fagocytozy, jest zdolny do wydzielania wolnych rodników, tlenu azotu, glutaminianu, a więc związków toksycznych dla neuronów. Produkowane cytokiny (interleukina 1 (IL-1), IL-6, czynnik martwicy nowotworów – TNF- α) i chemokiny zwiększają przepuszczalność bariery krew-mózg, stymulują napływ

makrofagów i limfocytów(1). Wykazano, że hamowanie nadmiernego rozwoju zapalenia może mieć działanie zmniejszające stopień uszkodzenia np. w niedokrwieniu, mechanicznym uszkodzeniu nerwu czaszkowego, urazie rdzenia. Stwierdzono też, że zapalenie może dodatkowo inicjować kaskadę wtórnego uszkodzenia neuronów i nadmierną glicjozę w oun (5).

Szereg leków przeciwzapalnych, takich jak: metyloprednizolon, deksametazon, indometacyna, wykazało działanie ochronne w stosunku do komórek nerwowych uszkodzonych przez inne czynniki (21, 22). W badaniach retrospektywnych stwierdzono mniejsze ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera w grupie chorych leczonych lekami przeciwzapalnymi. Podjęte próby leczenia choroby Alzheimera lekami przeciwzapalnymi nie przyniosły jednak spodziewanych efektów (2).

Z drugiej strony badania prowadzone głównie przez Schwartz i wsp. poświęcone kluczowej roli zapalenia w przebiegu neurodegeneracji, doprowadziły do wyników wskazujących na możliwość ochronnego wpływu zapalenia na komórki nerwowe (11). W wielu pracach doświadczalnych wykazano, że reakcja zapalna, a szczególnie odpowiedź układu immunologicznego może wykazywać wpływ ochronny w stosunku do uszkodzonych poprzez różne czynniki neuronów (30). Nazwano takie działanie neuroprotekcją immunologiczną.

Neuroprotekcja immunologiczna

Uważa się, że najważniejszymi komórkami układu odpornościowego biorącymi udział w neuroprotekcji są mikroglej i autoreaktywne, specyficzne dla jednego z białek mieliny limfocyty T gromadzące się w miejscu urazu (33). Sugeruje się, że dzięki spełnianym przez siebie zadaniom i właściwościom (wydzielanie cytokin i czynników troficznych, zdolność do usuwania obumarłych tkanek) komórki te mogą ograniczać procesy neurodegeneracji i stymulować regenerację (27).

Mikroglej

Aktywowane komórki mikrogleju, otaczające miejsce urazu, stymulują procesy regeneracji min poprzez przerywanie połączeń między uszkodzonymi i nie uszkodzonymi neuronami (3, 32). Mikroglej może być również źródłem czynników neurotroficznych, takich jak FGF oraz cytokin (IL-1, IL-6, TNF), które mogą działać również jako czynniki troficzne w stosunku do neuronów oraz stymulować reakcję astrocytów (34).

Limfocyty

Limfocyty T są zasadniczym elementem nabytej odpowiedzi odpornościowej. Posiadają one zdolność reagowania na obce antygeny dzięki obecności na swojej powierzchni specyficznego receptora, łączącego się z antygenem związanym z cząsteczką głównego układu zgodności tkankowej (MHC) i grupą cząsteczek kostymulujących. Po zaktywowaniu, posiadają one zdolność zniszczenia komórki docelowej oraz produkowania cytokin, które pobudzają lub hamują wzrost

i różnicowanie komórek. Dlatego też uważa się, że odgrywają one ważną rolę w utrzymaniu równowagi tkankowej i ochronie tkanek przed urazem (29).

Pierwszą podstawową cechą limfocytów pozwalającą im wziąć udział w neuroprotekcji jest ich zdolność do gromadzenia się w miejscu uszkodzenia. W modelach zwierzęcych wykazano, że po przecięciu nerwu wzrokowego czy uszkodzeniu zmielinizowanych włókien rdzenia, w miejscu urazu, pojawiają się limfocyty T głównie populacji CD4+. Limfocyty te napływają poprzez nieprzerwaną barierę krew–mózg i mają różną specyficzność antygenową. W miejscu urazu pozostają jednak i ulegają dalszej aktywacji tylko limfocyty uczulone na antygeny mózgowo – głównie na białka mieliny (13). Podanie dootrzewnowe limfocytów uczulonych na zasadowe białko mieliny (MBP) po urazie rdzenia kręgowego powodowało większe gromadzenie się limfocytów CD4+ anti-MBP w miejscu urazu (12).

Co więcej, wykazano również, że podanie anti-MBP limfocytów T powodowało mniejsze uszkodzenie komórek nerwowych w tym modelu (12).

Uszkodzenie aksonów w oun (uraz rdzenia) wywołuje natychmiastową degenerację uszkodzonych komórek oraz opóźnioną (wtórną) degenerację komórek otaczających miejsce urazu wynikającą z naruszenia środowiska międzykomórkowego (12). Sugeruje się, że limfocyty T miałyby przeciwdziałać wtórnej degeneracji i tym samym przyspieszać zdrowienie i poprawiać stan po urazie (28).

Szereg kolejnych prac wykazało, że zwierzęta pozbawione całkowicie limfocytów T mają gorszy przebieg kliniczny po urazie rdzenia czy po podaniu neurotoksyny – kwasu glutaminowego (19). Co więcej szczury, które tuż po urodzeniu były poddane immunizacji białkami mieliny i wytworzyły tolerancję na te białka, miały jako dorosłe zwierzęta znacząco większą wrażliwość na uszkodzenie aksonów. Tym samym brak aktywacji limfocytów T anti-MBP po urazie zwiększał stopień uszkodzenia rdzenia.

Można by postawić hipotezę, że limfocyty T autoreaktywne i skierowane przeciwko antygenom mózgowym, które znajdują się w warunkach fizjologicznych we krwi obwodowej, są pobudzane w warunkach patologicznych oun jak np. w wyniku urazu rdzenia kręgowego, czy w chorobach neurodegeneracyjnych. Limfocyty te napływają do miejsca uszkodzenia i mogą działać neuroprotekcynnie.

Odpowiedź układu immunologicznego na uraz oun wydaje się jednak niedostateczna i wywierane przez nią działanie ochronne niewielkie.

Zdolność do rozwinięcia ochronnej, zależnej od limfocytów T reakcji w warunkach patologii oun, zależna jest od osobniczej podatności na choroby autoimmunologiczne i jest genetycznie uwarunkowana (20). Wykazano, że szczepy zwierząt podatne na choroby autoimmunologiczne gorzej reagują na uraz (rozwijają większe uszkodzenie w przebiegu urazu) niż szczepy odporne na rozwój reakcji autoimmunologicznej. Ochronne działanie układu odpornościowego jest ograniczane istnieniem bariery krew–mózg, jak również własnymi mechanizmami regulującymi odpowiedź immunologiczną (np. populacja limfocytów regulatorowych CD4+CD25+). Wydaje się, że obecne w organizmie w stanie fizjologicznym autoreaktywne, skierowane przeciwko białkom mieliny, limfocyty T nie są

w stanie ochraniać tkanki nerwowej w stopniu wystarczającym do zahamowania jej degeneracji lub pobudzenia regeneracji (18). Ochronę tkanki nerwowej może istotnie zwiększyć podanie z zewnątrz autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T lub aktywna indukcja odpowiedzi autoimmunologicznej poprzez podanie jednego z białek mieliny (8).

Indukcja odpowiedzi autoimmunologicznej w stosunku do antygenów tkanki nerwowej może jednak powodować odpowiedź zapalną w obrębie oun i w konsekwencji niszczenie neuronów. Podanie zwierzętom eksperymentalnym jednego z białek mieliny (białka zasadowego mieliny – myelin basic protein – MBP; białka mieliny i oligodendrocytów – myelin oligodendrocyte glycoprotein – MOG) lub autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T powoduje indukcję doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE) (6). EAE u zwierząt może przybierać różne formy, w tym ostrą jednofazową, przewlekłą postępującą lub nawracająco-ustępującą, charakteryzującą się obecnością ognisk demielinizacji, podobnych do obserwowanych w mózgach chorych na stwardnienie rozsiane. Biernie wywołane EAE (poprzez podanie autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T), charakteryzuje się klinicznie jednofazowym przebiegiem, oraz dużym naciekiem limfocytów T obserwowanym w oun w 3–4 dobie po podaniu (7).

Podanie autoreaktywnych anti-MBP limfocytów T, pomimo wywoływania objawów EAE, skutecznie chroni komórki zwojowe siatkówki po uszkodzeniu nerwu wzrokowego u szczura (23). Podobnie autoreaktywne limfocyty T skutecznie ograniczają obszar uszkodzenia po mechanicznym uszkodzeniu rdzenia kręgowego szczura (10). Stwierdzono zatem, że podanie autoreaktywnych, specyficznych dla białek mieliny limfocytów T, pomimo istniejącego ryzyka rozwinięcia choroby autoimmunologicznej, wiąże się z wywieraniem przez nie skutecznego działania neuroprotekcijnego.

Warunki konieczne do neuroprotekcijnego działania reakcji autoimmunologicznej

Początkowo z dużym sceptycyzmem podchodzono do odkryć dotyczących ochronnego wpływu reakcji autoimmunologicznej. Spowodowane było to zapewne ogólnie obowiązującymi dogmatami, mówiącymi, że układ odpornościowy wywiera niekorzystny wpływ na oun, że reakcja autoimmunologiczna jest zjawiskiem szkodliwym dla organizmu, że podanie autoreaktywnych limfocytów T powoduje rozwój EAE oraz, że poddanie zwierząt doświadczalnych urazowi rdzenia kręgowego powoduje pojawienie się klonów autoreaktywnych limfocytów T, zdolnych do wywołania EAE u szczepów syngenicznych. Przełomem w badaniach było odkrycie, że podanie splenocytów aktywowanych jednym z białek mieliny (MBP), opornym na EAE zwierzętom tuż po urazie rdzenia kręgowego nie powodowało u nich rozwoju EAE, znacznie przyspieszając jednocześnie powrót

utraconych funkcji motorycznych (10). Dalsze badania potwierdziły, że limfocyty wpływające ochronnie na uszkodzone tkanki oun należą do tego samego typu limfocytów T, co limfocyty zdolne do wywołania EAE i że są to limfocyty T pomocnicze typu 1. Wykazano również, że zdolność zwierząt do rozwoju ochronnej odpowiedzi autoimmunologicznej zależna jest nie tylko od ich genetycznej podatności na EAE, lecz również od płci (9). Obserwacja mówiąca, że zwierzęta odporne na rozwój EAE rozwijają skuteczniejszą odpowiedź autoimmunologiczną zdaje się zaprzeczać postulowanemu ochronnemu wpływowi limfocytów T. Wy tłumaczyć to zjawisko można jednak w świetle danych mówiących, że neuroprotekcja autoimmunologiczna jest zależna od zdolności do rozwoju reakcji autoimmunologicznej w odpowiednim czasie i o odpowiedniej sile. Komórkami regulującymi odpowiedź autoimmunologiczną są limfocyty regulatorowe CD4⁺CD25⁺ (TRg), zdolne do blokowania ochronnego działania autoreaktywnych limfocytów. TRg zostały odkryte przed wielu laty, uważane one były za odpowiedzialne za zjawisko obwodowej tolerancji na antygeny gospodarza. Obecnie sugeruje się, że odgrywają one również bezpośrednią rolę w zjawisku neuroprotekcji autoimmunologicznej, umożliwiając utrzymywanie autoreaktywnych limfocytów T o niższym stopniu aktywacji, likwidując ryzyko rozwoju reakcji autoimmunologicznej. Sugeruje się, że dzięki istnieniu zjawiska neuroprotekcji autoimmunologicznej wiele drobnych uszkodzeń tkanek oun naprawianych jest przez obecne w ustroju limfocyty T (18).

Mechanizmy neuroprotecyjnego działania limfocytów

Neurotrofiny

Mechanizmy ochronnego działania limfocytów T nie zostały jeszcze w pełni poznane. Postuluje się, że odpowiedzialnymi za neuroprotecyjne działanie mogą być czynniki troficzne i cytokiny, produkowane przez limfocyty T. Moalem i wsp. wykazał, że zasadniczą rolę odgrywać mogą neurotrofiny (NT-3, NT-4/5, BDNF), substancje, których produkcja w limfocytach nasilana jest stymulacją antygenową (26). Miejscowe podanie inhibitora kinazy tyrozynowej, powodującej osłabienie aktywności receptora dla neurotrofin, powodowało osłabienie neuroprotecyjnego działania limfocytów T w modelu uszkodzenie nerwu wzrokowego (28). Szczególnie silnie podkreślana jest rola BDNF i NGF odgrywających ważną rolę w regeneracji i przeżywaniu różnych populacji neuronów (16).

BDNF został odkryty w 1989 roku, jako drugi z rodziny neurotrofin, do których należy NGF i NT-3, -4/5, -6, oraz -7. Rola BDNF w regulowaniu przeżywania i różnicowania różnych populacji neuronów, włączając neurony czuciowe, mózdzkowe i rdzeniowe została dokładnie zbadana (17). Głównym źródłem BDNF w układzie nerwowym są neurony. Uważa się, że BDNF i NT-4/5 działają poprzez jedną z form receptora TrkB, określaną jako gp145TrkB, którego ekspresja jest ograniczona do neuronów. Wykazano, że zastosowanie BDNF zapobiega degeneracji neuronów po aksotomii i w innych typach uszkodzenia neuronalnego.

Dodatkowo, korzystne efekty terapii BDNF uzyskano stosując go w zwierzęcych modelach chorób neurodegeneracyjnych (35).

Ponieważ receptory dla BDNF i NT-3 są szeroko rozpowszechnione w oun, podanie z zewnątrz tych substancji mogłoby zapobiegać atrofii i pobudzać regenerację różnych klas neuronów oun (15). Zdolność produkowania BDNF posiadają obok neuronów również mysie limfocyty T oraz ludzkie komórki T i B (36). Dodatkowo, komórki wykazujące ekspresję BDNF stwierdzane są w naciekach okołonaczyniowych w oun chorych na SM (14). Obecność neurotrofin w komórkach T i NK (natural killer) może stanowić ważny mechanizm ochronny neuronów oun. Obecnie uważa się, że neurotrofiny są obok NGF i GDNF jednymi z najskuteczniejszych czynników wpływających na przeżywalność motoneuronów. Niestety, ciągle brakuje danych dotyczących ekspresji i czynnościowej reaktywności na te czynniki wzrostowe innych niż motoneurony typów komórek nerwowych w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego. Wykazano, że autoreaktywne, skierowane przeciwko białkom mieliny limfocyty T wspomagające przeżywalność neuronów po mechanicznym uszkodzeniu nerwu wykazują wysokie poziomy ekspresji neurotrofin, takich jak: NT-3, BDNF oraz GDNF. Postuluje się, że stanowi to mechanizm neuroprotekcynny działania komórek układu odpornościowego w stanach patologii oun (26).

Receptory dla neurotrofin – TrkB są obecne również na powierzchni dojrzewających limfocytów, a BDNF wzmacnia przeżywalność niedojrzałych tymocytów. Stwierdzenie ekspresji receptorów TrkB i TrkC na pewnych populacjach dojrziałych leukocytów pozwoliło na postawienie hipotezy o immunomodulacyjnym działaniu neurotrofin, bezpośrednich dowodów potwierdzających jednak ciągle brakuje (24).

Kwas glutaminowy

Kwas glutaminowy jest jednym z głównych neurotransmiterów w oun, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania oun. Nadmierny wzrost stężenia tego neuroprzekaźnika może być groźny dla tkanki nerwowej, co obserwowane jest w ostrych urazach oun, przewlekłych chorobach neurodegeneracyjnych oraz w przebiegu zaburzeń psychicznych (37). Homeostaza kwasu glutaminowego zachowywana jest dzięki skutecznemu usuwaniu go z przestrzeni pozakomórkowej poprzez wychwyty zwrotny przez neurony oraz przez astrocyty. Ekspresję transporterów glutaminianu oraz zdolność wychwytywania go posiadają także aktywowane makrofagi i komórki mikrogleju (38). Stwierdzono również, że miejscowy wzrost stężenia kwasu glutaminowego powoduje ogólnoustrojową aktywację odpowiedzi immunologicznej, głównie limfocytów T skierowanych przeciwko antygenom obecnym w miejscu podwyższonego stężenia glutaminianu (czyli w miejscu urazu oun). W konsekwencji wywołuje to aktywację komórek mikrogleju oraz makrofagów, które poprzez usuwanie resztek uszkodzonych komórek, pobudzają procesy regeneracji tkanek oun. Wydaje się, że może to być również obok wytwarzania czynników troficznycych, jeden z mechanizmów protekcynnego działania komórek układu odpornościowego. Wzrost stężenia neuroprzekaźnika toksyczny dla neuronów stanowi jednocześnie sygnał aktywujący dla sił obronnych organizmu (38).

Podsumowanie

Mechanizmy współdziałania układów odpornościowego i nerwowego są przedmiotem wielu badań. Wzajemna regulacja obu układów została potwierdzona wielokrotnie, nie ustalono jednak dotychczas charakteru tego współdziałania. Coraz więcej danych wskazuje jednak na ochronne działania układu odpornościowego w stosunku do tkanek oun.

Przedstawione dane dotyczące ochronnego wpływu reakcji autoimmunologicznej na komórki nerwowe wskazują nowe możliwości terapii takich schorzeń jak choroby neurodegeneracyjne czy urazy rdzenia kręgowego. Pod uwagę bierze się podawanie do miejsca uszkodzenia neurotrofin lub cytokin przeciwzapalnych (np. IL-10), leków przeciwzapalnych i immunomodulujących czy stosowanie szczepionek. Oddziaływanie na odbudowę oun za pomocą komórek układu odpornościowego budzi również nadzieje, tym większe, że komórki te, mogą same poszukiwać miejsc uszkodzenia i na miejscu produkować czynniki troficzne i przeciwzapalne.

Piśmiennictwo

1. Allan S.M., Rothwell N.J.: Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 734–744.
2. Aisen P.S., Schafer K.A., Grundman M., Pfeiffer E., Sano M., Davis K.L., Farlow M.R., Jin S., Thomas R.G., Thal L.J.: Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2819–2826.
3. Cohen I.R., Schwartz M.: Autoimmune maintenance and neuroprotection of the central nervous system. *J Neuroimmunol.* 1999; 100: 111–114.
4. Członkowska A., Kohutnicka M., Kurkowska-Jastrzębska I., Członkowski A.: Microglial reaction in MPTP induced Parkinson's disease mice model. *Neurodegeneration* 1996; 5: 137–143.
5. Członkowska A., Kurkowska-Jastrzębska I., Członkowski A., Peter D., Stefano G.B.: Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease – a potential role for microglia and nitric oxide. *Medical Science Monitor* 2002; 8: RA 165–177.
6. Furlan R.: MBP-specific experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *J. Immunol.* 2004; 173: 5.
7. Flugel A., Berkowicz T., Ritter T., Labeur M., Jenne DE., Li Z., Ellwart JW., Willem M. Lassmann H., Wekerle H.: Migratory activity and functional changes of green fluorescent effector cells before and during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunity* 2001; 14: 547–560.
8. Hauben E., Schwartz M.: Therapeutic vaccination for spinal cord injury: helping the body to cure itself. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24: 7–12.
9. Hauben E., Mizrahi T., Agranov E., Schwartz M.: Sexual dimorphism in the spontaneous recovery from spinal cord injury: a gender gap in beneficial autoimmunity? *Eur. J. Neurosci.* 2002; 16: 1731–1740.
10. Hauben E., Agranov E., Gothilf A., Nevo U., Cohen A., Smirnov I., Steinman L., Schwartz M.: Posttraumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 591–599.

11. Hauben E., Nevo U., Yoles E., Moalem G., Agranov E., Mor F., Akseleod S., Neeman M., Cohen I.R., Schwartz M.: Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. *Lancet* 2000; 355: 286–287.
12. Hauben E., Butovsky O., Nevo U., Yoles E., Moalem G., Agranov E., Mor F., Leibowitz-Amit R., Pevsner E., Akseleod S., Neeman M., Cohen I.R., Schwartz M.: Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J. Neurosci.* 2000; 20: 6421–30.
13. Hirschberg DL., Moalem G., He J., Mor F., Cohen I.R., Schwartz M.: Accumulation of passively transferred primed T cells independently of their antigen specificity following central nervous system trauma. *J. Neuroimmunol.* 1998; 89: 88–96.
14. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H.: The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2002; 107(2): 161–6.
15. Kerschensteiner M., Hohlfeld R.: Neurotrophic factors protect myelin from attack. *Int. MS J.*, 2003; 10: 2–4.
16. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal VV., Misgeld T., Klinkert WE., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle RL., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R.: Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J. Exp. Med.* 1999; 189: 865–870.
17. Kerschensteiner M., Stadelmann C., Dechant G., Wekerle H., Hohlfeld R.: Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann. Neurol.*, 2003; 53: 292–304.
18. Kipnis J., Mizrahi T., Hauben E., Shaked I., Shevach E., Schwartz M.: Neuroprotective autoimmunity: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells suppress the ability to withstand injury to the central nervous system. *PNAS USA* 2002; 99: 15620–15625.
19. Kipnis J., Mizrahi T., Yoles E., Ben-Nun A., Schwartz M., Ben-Nur A.: Myelin specific Th1 cells are necessary for post-traumatic protective autoimmunity. *J. Neuroimmunol.* 2002; 30: 78–85.
20. Kipnis J., Yoles E., Schori H., Hauben E., Shaked I., Schwartz M.: Neuronal survival after CNS insult is determined by a genetically encoded autoimmune response. *J. Neuroscience* 2001; 21: 4564–4571.
21. Kurkowska-Jastrzebska I., Babiuch M., Joniec I., Przybylkowski A., Czlonkowski A., Czlonkowska A.: Indomethacin protects against neurodegeneration caused by MPTP intoxication in mice. *Int. Immunopharm.* 2002; 2: 1213–1218.
22. Kurkowska-Jastrzebska I., Wronska A., Kohutnicka M., Czlonkowski A., Czlonkowska A.: The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine intoxication in mouse. *Exp.Neurol.* 1999; 156: 50–61.
23. Levkovitch-Verbin H., Harris-Cerruti C., Groner Y., Wheeler LA., Schwartz M., Yoles E.: RGC death in mice after optic nerve crush injury: oxidative stress and neuroprotection. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2000; 41: 4169–4174.
24. Maroder M., Bellavia D., Vacca A., Felli MP., Screpanti I.: The thymus at the crossroad of neuroimmune interactions. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 917: 741–747.
25. Mc Geer P.L., McGeer E.G.: Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2002; 8: 529–538.
26. Moalem G., Gdalyahu A., Shani Y., Otten U., Lazarovici P., Cohen IR., Schwartz M.: Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J. Autoimmunity*, 2000; 15: 331–345.
27. Moalem G., Yoles E., Leibowitz-Amit R., Muller-Gilor S., Mor F., Cohen IR., Schwartz M.: Autoimmune T cells retard the loss of function in injured rat optic nerves. *J. Neuroimmunol.* 2000; 106: 189–197.

28. Moalem G., Leibowitz-Amit R., Yoles E., Mor F., Cohen I.R., Schwartz M.: Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat. Med.*, 1999; 5: 49–55.
29. Moalem G. Monsonogo A. Shani Y. Cohen I.R. Schwartz M.: Differential T cell response in central and peripheral nerve injury: connection with immune privilege. *FASEB Journal* 1999; 13: 1207–17.
30. Nevo U., Golding I., Neumann A.U., Schwartz M., Akselrod S.: Autoimmunity as an immune defense against degenerative processes: a primary mathematical model illustrating the bright side of autoimmunity. *J. Theoretical Biol.* 2004; 227: 583–592.
31. Perry V.H.: The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Br Behav. Immun.* 2004; 18: 407–413.
32. Schwartz M.: Macrophages and microglia in central nervous system injury: are they helpful or harmful? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003; 23: 385–394.
33. Schwartz M., Moalem G., Leibowitz-Amit R., Cohen I.R.: Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 295–9.
34. Schwartz M., Cohen I., Lazarov-Spiegler O., Moalem G., Yoles E.: The remedy may lie in ourselves: prospects for immune cell therapy in central nervous system protection and repair. *J. Mol. Med.* 1999; 77: 713–717.
35. Stadelmann C., Kerschensteiner M., Misgeld T., Bruck W., Hohlfeld R., Lassmann H.: BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain*, 2002; 125: 75–85.
36. Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R.: Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J. Exp. Med.* 1999; 189: 865–870.
37. Schori H., Yoles E., Schwartz M.: T-cell-based immunity counteracts the potential toxicity of glutamate in the central nervous system. *J. Neuroimmunol.*, 2001; 119: 199–204.
38. Schori H., Yoles E., Wheeler L.A., Raveh T., Kimchi A., Schwartz M.: Immune-related mechanisms participating in resistance and susceptibility to glutamate toxicity. *Eur. J. Neurosci.*, 2002; 16(4): 5575–64.