

Mikroglijos reikšmė išsėtinės sklerozės patogenezėje ir sąsajos su imunomoduliuojančiu gydymu

P. Valiukevičius*
R. Liutkevičienė**
R. Balnytė***

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas*

***Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorija*

****Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika*

Santrauka. Išsėtinė sklerozė yra lėtinė autoimuninė centrinės nervų sistemos liga, kurios metu vyksta demielinizacija, sutrinka nervų sistemos funkcija ir galiausiai vystosi neurodegeneracija. Mikroglia – centrinės nervų sistemos ląstelės, embriogenezės metu kilusios iš trynio maišo makrofagų. Jos atlieka svarbias funkcijas, vystantis centrinei nervų sistemai ir tinklainei, formuojantis sinapsėms, apsaugo nuo patogenų, dalyvauja šalinant pažeistas struktūras. Reaguodama į aplinkoje esančius veiksnius, mikroglia gali įgyti uždegiminį ar priešuždegiminį fenotipą. Ji taip pat atlieka svarbų vaidmenį išsėtinės sklerozės patogenezėje – manoma, kad šios ląstelės dalyvauja tiek demielinizacijos, tiek remielinizacijos procesuose. Mikroglijos ląstelės fagocituoja žalingus mielino fragmentus, skatina remielinizaciją ir kontroliuoja periferinių imuninių ląstelių tinkamą atsaką. Sutrikus šioms funkcijoms, gali vystytis demielinizacija ir neurodegeneracija. Nemaža dalis ligos eigą modifikuojančių vaistų, vartojamų gydant išsėtinę sklerozę, gali veikti ir mikroglijos ląsteles, slopindami jų uždegiminį atsaką. Šiuo metu tyrinėjami nauji preparatai, kurie galėtų būti pritaikomi gydant išsėtinę sklerozę, taip pat veikia mikroglijos ląsteles, skatina perėjimą į priešuždegiminį fenotipą. Naujausi pažangios ląstelių terapijos vaistai turi platesnį veikimo spektrą – slopina uždegimą, skatina angiogenezę, atlieka trofinę funkciją ir slopina oksidacinę pažeidimą.

Raktažodžiai: mikroglia, išsėtinė sklerozė, patogenezė, imunomoduliuojantis gydymas, pažangios terapijos vaistai.

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė autoimuninė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri dėl demielinizacijos ir vėliau sekančios neuronų degeneracijos gali pasireikšti plačiu simptomų spektru: regos funkcijos sutrikimais, smegenų kamieno, smegenėlių ir piramidinės sistemos pažeidimu, jutimų sutrikimais, šlaplės ir (ar) išangės raukų disfunkcija bei kitais simptomais. Patvirtinti IS diagnozę galima tik esant klinikiniam ir (ar) radiologiniam CNS pažeidimo požymių išplitimui laike ir erdvėje [1]. IS paplitimas svyruoja nuo 30 iki 300 atvejų 100 000 gyventojų. Manoma, kad apie 2,3 mln. žmonių pasaulyje serga IS. Liga daugiau paplitusi Kanadoje, Grenlandijoje, Šiaurės ir Vakarų Euro-

poje, palyginti su kitais pasaulio regionais. Moterys IS serga 2–3 kartus dažniau. IS pirmą kartą dažnai pasireiškia 20–40 m. asmenims [2]. Vitamino D trūkumas, tabako rūkymas, Epšteino-Baro viruso infekcija didina riziką sirgti IS. Šią riziką taip pat didina ir šeiminė anamnezė. Genominiai tyrimai parodė, kad to priežastis gali būti tam tikri *HLA-DR* geno aleliai: *HLA-DR15*, *HLA-DR16*, *HLA-DRB1*15:01* ir kt. Manoma, kad 20–30 % genetinės rizikos lemia tam tikri *HLA* aleliai [3]. IS ligos eigos formos skirstomos į dvi grupes: recidyvuojančių remituojančių (kurią sudaro izoliuotas klinikinis sindromas (IKS) ir recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė (RRIS)) ir progresuojančių eigos formų (kurią sudaro pirminė ir antrinė progresuojanti eigos forma) [4].

Mokslinių tyrimų duomenimis, IS patogenezėje gali būti svarbi mikroglia. Mikroglia – tai į makrofagus panašios įgimtos imuninės sistemos ląstelės, esančios centrinėje nervų sistemoje. Šios ląstelės atlieka daug funkcijų, susijusių su kitomis CNS ląstelėmis, ir yra įvardijamos kaip daugelio CNS ligų determinantas [5]. Mikroglijos morfologija yra artimai susijusi su aktyvumu bei vykdoma funk-

Adresas:

Paulius Valiukevičius
LSMU Medicinos akademija, Medicinos fakultetas
A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas
El. paštas paulius.valiukevicius@lsmu.lt

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

cija. Pagal morfologiją mikrogliją galima suskirstyti į penkis morfotipus [5]:

- **Ramifikuota (išsišakojusi) morfologija** – būdinga neaktyvioms (ramybės būsenos) mikroglijos ląstelėms. Jos dėstosi taisyklingu tinklu, kurio atšakos yra artimai susijusios su įvairiomis CNS struktūromis: sinapsėmis, kraujagyslėmis, neuroglia ir neuronais.

- **Hiperramifikuota morfologija** – būdinga suaktyvėjusioms ląstelėms, kaip atsakas į pasikeitusią aplinką. Atšakos būna ilgesnės, storesnės, ląstelių kūnai būna netaisyklingos formos.

- **Aktyvuota morfologija** – formuojasi po kontakto su kenksmingu dirgikliu. Atšakos tampa trumpos, daug storesnės, mažėja jų skaičius.

- **Ameboidinė morfologija** – susidaro po užsitęsusių kontakto su kenksmingu dirgikliu. Būdinga suaktyvėjusi fagocitinė funkcija, ląstelė keliauja iki pažeidimo židinio ir fagocituoja pažeistas struktūras.

- **Lazdelės morfologija** – ypač ilgas ląstelės kūnas, su nedideliu kiekiu atšakų. Dėstosi pagal nervines skaidulas, tačiau jų funkcija nėra žinoma.

Šiame straipsnyje apžvelgiame mikroglijos kilmę, funkciją ir funkcijos reguliaciją, mikroglijos svarbą tinklainėje, vaidmenį IS patogenezėje, sąsajas su IS gydymu. Galiausiai aprašome pažangios terapijos vaistinių preparatų poveikį gydant IS.

MIKROGLIJOS KILMĖ

Apie mikroglijos kilmę embriogenezėje daugiausia informacijos gauta iš tyrimų, atliktų su laboratorinėmis pelių veislėmis, augintomis steriliomis sąlygomis, todėl trūksta duomenų apie vystymąsi ir kaitą žmogaus CNS, sergant įvairiomis ligomis [6]. Mikroglia priklauso mononuklearų fagocitinei sistemai, kuri yra viena iš imuninės sistemos šakų, tačiau, skirtingai nei audinių makrofagai, formuojasi ne iš cirkuliuojančių monocitų, o iš primityvių trynio maišo makrofagų, kurie įsitvirtina besiformuojančiose smegenyse [7]. Mikroglia susiformuoja anksčiausiai iš visų neuroglijos ląstelių. Kaulų čiulpų kilmės makrofagai, kurie morfologiškai yra panašūs į mikroglia, tačiau kyla iš monocitų, suaugusiųjų CNS fiziologinėmis sąlygomis nepatinkami, nebent esant padidėjusiam hematoencefalinio barjero laidumui dėl CNS pažeidimo [7]. Į *Sal 1* panašus (angl. *Sal-like 1*, *SALL1*) transkripcijos veiksnys yra specifiskas mikroglijos ląstelėms ir leidžia atskirti jas nuo CNS infiltravusių monocitų [8].

MIKROGLIJOS FUNKCIJA IR FUNKCIJOS KONTROLĖ

Mikroglia atlieka svarbų vaidmenį, kontroliuojant neuronų skaičių ir funkciją. Prenataliniu periodu mikroglijos pirmtakai kolonizuoja besivystančią CNS, aktyviai proliferuoja ir kontroliuoja CNS architektūros formavimąsi.

Šios ląstelės svarbios ne tik neuronų skaičiaus reguliacijai, kurią užtikrina fagocituodamos neuronų pirmtakų ląsteles [9], bet ir neurotropinių faktorių, kurie reikalingi bręstantiems neuronams, sekrecijai [6]. Taip pat, mikroglia aktyviai dalyvauja formuojantis sinapsėms – užtikrina stiprių sinapsių išgyvenimą ir pašalina nefunkcionuojančias sinapses [6]. Sinapsių skaičiaus kontrolėje ypač svarbus yra komplemento sistemos baltymas C1q, kuris pažymi silpnas sinapses ir yra atpažįstamas mikroglijos ląstelių. Mikroglia sąveikauja ne tik su neuronais ir jų struktūromis, bet ir su kitomis neuroglijos ląstelėmis: oligodendrocitais ir jų pirmtakais, kraujagyslių ląstelėmis, reguliuoja jų veiklą [6]. Mikroglia taip pat atsakinga ir už klasikinės makrofagų funkcijas: greitą atsaką į audinio pažeidimą, pažeistų struktūrų ir ląstelių fagocitozę, su pažeidimu susijusių molekulių ir patogenų atpažinimą bei gebėjimą aktyvuoti imuninį atsaką [6]. Mikroglijos paviršiuje yra aibė receptorių, bendrai vadinamų mikroglijos sensomų, kurie leidžia atpažinti patogenus, netaisyklingai susilanksčiusius baltymus, chemokinus, citokinus, metabolitus, neorganinius junginius, pH pokytį [10]. Senstant, genų ekspresija, susijusi su endogeninių ligandų atpažinimu, mažėja, o genų, susijusių su patogenų ligandų atpažinimu, didėja [10].

Mikroglijos tapatumas (genų ekspresija, morfologija, epigenetiniai žymenys) priklauso nuo sąveikos su įvairiomis biologiškai aktyviomis molekulėmis. Transformuojantis augimo faktorius beta (angl. *Transforming growth factor beta*, TGF- β), reikalingas mikrogliai palaikyti neaktyvios būsenos, ir TGF- β receptoriaus inaktyvacija lemia greitą mikroglijos konversiją į uždegiminį fenotipą [8]. Kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 (CSF1) ar neuronų išskiriamas IL-34 jungiasi prie CSF1 receptoriaus (CSF1R) ir yra svarbus palaikant mikroglijos populiaciją – farmakologinis šio receptoriaus blokavimas slopina mikroglijos proliferaciją, skatina apoptozę ir gali lemti iki 99 % populiacijos išsekimą [11]. Tarpusavyje bei su kitomis CNS ląstelėmis mikroglia gali komunikuoti ir per egzomas – 30–150 nm pūsles, pripildytas įvairių signalinių baltymų arba mikroRNR (miRNR). Taip gali būti perduodamas ir uždegimą inicijuojantis signalas [12]. Pelių eksperimentiniuose modeliuose atlikti tyrimai parodė, kad pelių, kurių žarnynas nekolonizuotas bakterijomis, mikroglia pasižymi sutrikusiu brendimu ir funkcija, didesniu ląstelių tankiu, o kitos neuroglijos ląstelės išlieka nepaveiktos [13]. Vėliau atlikti tyrimai parodė, kad labiausiai tikėtinas žarnyno mikrofloros poveikio mikrogliai mediatorius yra bakterijų išskiriamos trumpos grandinės riebalų rūgštys [13]. Mikroglijos tapatumas taip pat skiriasi ir skirtinguose smegenų regionuose. Smegenėlių mikrogliai yra būdingas didesnis su imunine sistema susijusių genų aktyvumas, nei galinių smegenų žievėje ar dryžuotajame kūne [11]. Mikroglijos aktyvumui įtaką daro net cirkadinis ritmas – cirkadinio ritmo pertraukimas sustiprina uždegiminį mikroglijos atsaką [12]. Iš ramybės būsenos per paviršiaus receptorius aktyvuota mikroglijos ląstelė gali įgyti du fenotipus: uždegiminį (M1, prisijungus su patogenais ar pažeidimu susijusioms molekulėms) ir priešuždegiminį arba regeneracinį fenotipą (M2, prisijungus IL-4, IL-6 ar IL-10)

[14]. Uždegiminės M1 mikroglijos ląstelės siejamos su neurouždegimu ir šis fenotipas dažniausiai susiformuoja po CNS pažeidimo. M1 ląstelės išskiria IL-1, IL-12, TNF- ir indukuojamą azoto oksido sintazę (iNOS) [15]. M1 mikroglija pradeda ekspresuoti MHCII, kuris yra reikalingas antigeno pateikimui T limfocitams ir jų aktyvacijai [14]. M2 ląstelės išskiria priešūždegiminius mediatorių (IL-4, IL-13, IL-10, TGF-) ir trofinius veiksmus (IGF-1) [15]. Naujausi tyrimai, atlikti pelių modeliuose, atskleidžia, kad egzistuoja daugiau nei du mikroglijos fenotipai. Buvo nustatyta, kad eksperimentiniame autoimuninio encefalomyelito (EAE) modelyje kai kurios mikroglijos ląstelės, aktyvuotos per TREM2 receptorių, slopina su homeostazės palaikymu susijusius genus (tokius kaip *TGF-β1*, *CSF1R* bei kt.) ir didina su uždegimu susijusių genų ekspresiją. Vienas iš labiausiai ekspresuojamų genų šiose ląstelėse buvo apolipoproteino E (APOE). Autoriai šią ląstelių grupę pavadino neurodegeneratyvaus fenotipo mikroglija (MGnD), kadangi pagal genų ekspresiją jų nebuvo galima priskirti nei M1, nei M2 fenotipams. Šiam fenotipui priskiriama mikroglija neišskiria priešūždegiminių citokinių T limfocitams, todėl galimai sustiprėja uždegiminis T limfocitų atsakas ligos metu [16]. Kitose publikacijose MGnD fenotipas dar vadinamas su liga susijusia mikroglija (angl. *disease-associated microglia*, DAM) [12]. Aktyvuotos mikroglijos ląstelės gali sugrįžti į ramybės būseną. Manoma, kad yra keli signaliniai keliai, lemiantys sugrįžimą į ramybės būseną, kurie aktyvuojami per citokinus, steroidinius hormonus ar riebalų rūgščių metabolitus [14].

MIKROGLIJA TINKLAINĖJE

Mikroglija tinklainėje, kaip ir CNS, vystosi iš primityvių trynio maišo ląstelių ir jau dešimtą vystymosi savaitę gali būti aptinkama tinklainėje [17]. Didžioji dalis mikroglijos tinklainėje aptinkama sinapsių sluoksniuose – išoriniame ir vidiniame tinkliniame, kur vystydamosi šios ląstelės kontroliuoja sinapsių skaičių [17]. Kaip ir smegenyse, taip ir tinklainėje, mikroglija išskiria trofinius veiksmus, lemiančius neuronų išgyvenamumą [18]. Vystantis tinklainei, dalis neuronų žūsta dėl apoptozės ir mikroglija fagocituoja apoptotines pūsleles bei tiesiogiai kontroliuoja neuronų skaičių per apoptozės stimuliaciją arba neuronų pirtakų fagocitozę [18]. Subrendusių gyvūnų tinklainėje, eksperimentiškai panaikinus mikroglijos populiaciją, stebimas regos sutrikimas, o elektroniniu mikroskopu matoma sinapsių degeneracija. Vadinasi, mikroglija yra svarbi tinklainės sinapsių funkcijai palaikyti [18]. Manoma, kad mikroglija yra svarbi glaukomos, pigmentinio retinito, amžinės geltonosios dėmės degeneracijos patogenezėje [18]. Sergusiųjų IS tinklainėje nustatoma, kad labiausiai paveikiami tie tinklainės sluoksniai, kuriuose randama mikroglija. Tyrėjai mano, kad pažeidimą lemia jos sukeltas imuninis atsakas [5]. Taigi, mikroglija tinklainėje yra kritiškai svarbi brendimui, funkcijos palaikymui ir įvairių ligų patogenezėje.

IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS PATOGENEZĖ IR MIKROGLIJOS VAIDMUO

IS patogenezėje pagrindinį vaidmenį atlieka imuninės sistemos ląstelės, kurios tiesiogiai ir netiesiogiai gali lemti uždegiminių, demielinizuojančių ir neurodegeneracinių procesų vystymąsi. Manoma, kad už CNS ribų aktyvuotos imuninės ląstelės, patekusios į CNS, gali lemti recidyvuojančios remituojančios IS eigos formą, o progresuojančios eigos forma gali vystytis dėl į CNS patekusių ir „įkalintų“ imuninių ląstelių sukkelto lėtinio uždegimo bei neurodegeneracijos [19]. Taip pat svarbus skirtumas tarp RRIS ir progresuojančios IS yra pažeidimų lokalizacija: RRIS būdingi pažeidimai gerai venine kraujotaka aprūpintose CNS srityse, o progresuojančiai IS – prastą kraujotaką turinčiose CNS srityse [19]. Toks skirtumas gali atsirasti dėl progresuojančiai IS būdingos sutrikusios remielinizacijos, kurią apsunkina hipoksija, susikaupusi ląstelių oksidacinė pažeida ir mitochondrijų disfunkcija [19]. Ūmaus uždegimo patogenezėje ypač svarbų vaidmenį atlieka T pagalbiniai (Th) limfocitai, kurie per išskiriamus citokinus moduluoja imuninį atsaką. Pagal išskiriamus citokinus Th limfocitai skirstomi į potipius, iš kurių Th1, Th17 ir folikuliniai Th limfocitai siejami su IS uždegimo palaikymu [20]. 2022 m. atliktas tyrimas su identiškais dvyniais, iš kurių vienas sirgo IS, nagrinėjo veninio kraujo imuninių ląstelių žymenų ekspresiją. Tyrėjai nustatė, kad sergančiųjų IS Th limfocitai ekspresuoja didesnius IL-2 receptorius (CD25), o monocitai – CCR2 ir GM-CSF receptorių. Taip pat sergančiųjų Th limfocitai pasižymėjo didesniu VLA4 kiekiu ląstelių paviršiuje, kuris yra reikalingas leukocitų migracijai į CNS per hematoencefalinį barjerą [21]. Apibendrintai, šio tyrimo duomenys rodytų, kad sergančiųjų IS Th limfocitai yra jautresni aktyvacijai (daugiau IL-2 receptorius), labiau linkę migruoti į CNS. Aktyvuoti Th limfocitai išskiria GM-CSF, kuris sužadina monocitus (sergančiųjų IS monocitai yra jautresni GM-CSF, nes turi daugiau receptorių). Sužadinti monocitai patenka į CNS, tampa makrofagais ir lemia pažeidimą [22]. Taip pat labai svarbus Th potipis yra reguliaciniai T limfocitai (Treg), kurie slopina užsitęsusių uždegimą.

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad nuo patologinio uždegimo apsaugo tinkama Th1/Th17/Treg limfocitų pusiausvyra, kurią gali paveikti vitamino D koncentracija, žarnyno mikrobiota, nutukimas ir rūkymas [20]. Neseniai atrasti silpnai CD20 teigiami T limfocitai (CD20^{dim}) galėtų būti anti-CD20 terapijos (rituksimabas, okrelizumabas, ofatumumabas) didelio efektyvumo priežastis. Šie limfocitai pasižymi atminties ląstelių funkcija ir ekspresuoja CNS būdingų chemokinių receptorių. Taip pat, CD20^{dim} T limfocitai gali būti aptinkami sergančiųjų IS likvoroje ir jų atmintis CNS antigenams galėtų reaktyvuoti uždegimą, kuris lemia IS recidyvą [23]. CD8 T (citotoksiniai) limfocitai dažniausiai aptinkami CNS pažeidimo židiniuose ir likvoroje. Šiems limfocitams taip pat būdinga atminties funkcija. Jie pasižymi gebėjimu proliferuoti, patekus į CNS. CD8 T limfocitai tiesiogiai sukelia oligodendrocitų ir neuronų žūtį, išskirdami ląstelių membraną pažeidžian-

čius baltymus [20]. Imuninio atsako aktyvacijai svarbūs yra ne tik T limfocitai, bet ir jiems antigeną pateikiančios (mieloidinės) ląstelės: kraujo monocitai, audinių makrofagai, dendritinės ląstelės ir audiniams specifinės ląstelės (CNS – mikroglija). Pateikdamos antigeną, šios ląstelės tam tikra linkme gali pakreipti Th limfocito diferenciaciją ir tolimesnį imuninės sistemos atsaką. Jei, pateikdamos antigeną, mieloidinės ląstelės išskiria IL-12 ar IL-6, susidarys Th1 ar Th17 limfocitai, atitinkamai. Jei, pateikiant antigeną, bus sekretuojamas IL-10, susiformuos Treg limfocitai, siejami su priešūždegimine funkcija [20]. Vadinasi, mieloidinės ląstelės, taip pat ir mikroglija, gali netiesiogiai keisti imuninės sistemos atsaką. Taip pat, pelių EAE modelyje atlikti tyrimai parodė, kad mikroglija geba tiesiogiai slopinti uždegimą, fagocituodama patogeninius CNS infiltruojančius Th17 limfocitus, ir taip pristabdyti ligos eigą [24].

2019 m. „Science“ žurnale paskelbti didelio masto viso genomo sąsajų tyrimo (angl. *Genome Wide Association Study*, GWAS) rezultatai parodė, kad iš visų CNS ląstelių mikroglija daugiausia ekspresuoja su IS susijusius genus [25]. Mikroglija yra svarbi ne tik kaip antigeną pateikianti ląstelė, moduluojanti imuninės sistemos atsaką, bet ir tiesiogiai dalyvaujanti demielinizacijos ir remielinizacijos procese. Pažeidimo vietoje tarp ląstelių kaupiasi ir oksiduojasi mielinio „šiukšlės“ – susidaro oksiduotas fosfatidilcholinai (OxPC), kuris tiesiogiai sukelia neuronų ir oligodendrocitų žūtį bei tolimesnę demielinizaciją [26]. Mikroglija, fagocituodama OxPC daleles, apsaugo neuronus nuo pažeidimo. Šiai funkcijai įgyvendinti reikalingas anksčiau minėtas TREM2, kuris yra svarbus mikroglijos lipidų receptoriui [26]. Histologiniai sergančiųjų IS biopsijų tyrimai parodė, kad įgytos imuninės sistemos ląstelės (T, B limfocitai, plazmocitai) įprastai dėstosi smegenų dangaluose ir perivaskuliniuose tarpuose, o jų išsidėstymas yra susijęs su demielinizacijos židiniiais. Manoma, kad šių ląstelių išskiriami nenustatyti tirpūs veiksniai, patekę į CNS, gali tiesiogiai arba netiesiogiai sukelti demielinizaciją – per mikroglijos aktyvaciją ar infiltruojančius iš monocitų kilusius makrofagus [19]. Pažeidimo židiniuose yra aptinkamos mieliną fagocituojančios makrofagocitinės ląstelės, kurios, manoma, yra tiesiogiai atsakingos už patologinės demielinizacijos procesą, tačiau kol kas nėra tiksliai žinoma, ar jos susiformuoja iš CNS mikroglijos, ar iš per hematoencefalinį barjerą patekusių monocitų [27].

Pažeistas mielinio dangalas gali atsistatyti remielinizacijos metu ir šiam procesui ypač svarbi yra mikroglija. Remielinizacijos pradžioje pasikeičia mikroglijos populiacija – iš uždegiminės M1 į regeneracinę M2 [28]. Tyrimai, atlikti naudojant pelių demielinizacijos modelį, rodo, kad trečią dieną po pažeidimo pasireiškia uždegiminis mikroglijos atsakas, suaktyvėja fagocitozė, o dešimtą dieną po pažeidimo ekspresuojami su regeneracija, remielinizacija ir priešūždegiminiu poveikiu susiję genai. Uždegiminė mikroglijos populiacija sunaikinama vykstant nekroptozei [29], t. y. ląstelės nekrozė kontroliuojama, kai susidaro nekroptosomos kompleksas, kuris pažeidžia membraną ir lemia ląstelės lizę. Įdomu tai, kad kitų neuroglijos ląstelių ir

neuronų nekroptozė yra vienas iš neurodegeneracines ligas lemiančių veiksnių [30], tačiau nekroptozės slopinimas eksperimentiniame demielinizacijos modelyje sutrikdo sėkmingą remielinizaciją [29]. Mikroglijos repopuliacija po nekroptozės vyksta proliferuojant likusioms mikroglijos ląstelėms, šio proceso iniciacijai reikalingas 1 tipo interferono (IFN) signalas [29]. Galų gale, regeneracinė M2 mikroglijos populiacija skatina oligodendrocitų pirmąją diferenciaciją ir brendimą bei remielinizaciją [28]. Vadinasi, mikroglija dalyvauja kiekviename demielinizacijos ir remielinizacijos etape.

IMUNOMODULIUOJANTIS IS GYDYMAS IR MIELOIDINĖS CNS LĄSTELĖS

Nacionalinės išsėtinės sklerozės draugijos (*National Multiple Sclerosis Society*) duomenimis, šiuo metu JAV maisto ir vaistų administracija (*Food and Drug Administration*) yra patvirtinusi 23 skirtingus ligos eigą modifikuojančius vaistinius preparatus [31]. Lentelėje pateikiami kai kurių šių preparatų taikiniai, veikimo mechanizmai ir poveikis CNS glijos ląstelėms. Nemaža dalis šių vaistų tiesiogiai arba netiesiogiai slopina mikroglijos uždegiminį atsaką. Registruotų vaistų veikimo mechanizmai, efektyvumas ir nepageidaujamas poveikis išsamiau aprašyti 2019 m. Romer ir kt. apžvalginiame straipsnyje [32].

Ieškant efektyviausio vaisto IS gydymui, šiuo metu atliekama daugybė ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų. Ila fazės klinikinis tyrimas, tiriantis HspB5 (angl. *small heat shock protein alpha B-crystallin*) efektyvumą ir saugumą, parodė, kad šis vaistas yra saugus ir kelios pakartotinės dozės reikšmingai slopina pažeidimų progresavimą, lyginant su placebo kontrole [33]. HspB5 skatina mikrogliją ir makrofagus išskirti IL-10, IL-6, TNF- α , bet slopina IL-1 ir IL-12 išskyrimą – toks citokinų profilis atitinka M2 poliarizaciją [33]. Šis preparatas turi būti leidžiamas atsargiai kontroliuojama doze, kadangi per didelė koncentracija gali aktyvuoti T limfocitus [33]. Nimodipinas – dihidropiridininis kalcio kanalų inhibitorius, įprastai vartojamas neurologinių komplikacijų prevencijai ištikus subarachnoidiniam kraujavimui, yra tiriamas kaip potencialus IS vaistas. Tyrimai su EAE pelių modeliu parodė, kad nimodipinas efektyviai palengvino ligos eigą ir skatino remielinizaciją. Nimodipino efektas labiausiai pasireiškė per mikrogliją – skatino mikroglijos apoptozę, mažino žalingų molekulių (NO, deguonies radikalų) išskyrimą [34]. Dar viena vaistų grupė, kuri gali užimti svarbią vietą IS gydyme, yra atipiniai antipsichotikai (AAP). Per pastaruosius penkerius metus atlikta nemažai tyrimų, vertinančių AAP efektyvumą gydant EAE pelių modelį. Buvo tiriami šios grupės atstovai klopazinas, kvetiapinas ir risperidonas. Nustatyta, kad šie vaistai turėjo priešūždegiminį poveikį CNS ir palengvino ligos eigą [35]. Manoma, kad AAP poveikis dopamino ir serotonino išskyrimui lemia sumažėjusį uždegiminių citokinų kiekį CNS [35]. Kiti šiuo metu aktyviai tyrinėjami preparatai yra etilo piruvatas, spermidinas, briostatinas-1

Lentelė. IS ligos eigą modifikuojantis gydymas ir poveikis CNS ląstelėms

	Pagrindinis taikinytis	Veikimo mechanizmas	Poveikis CNS ląstelėms
IFN	Ląstelės, kurios ekspresuoja IFN receptorius.	Priešuždegiminė įvairių imuninių ląstelių moduliacija	Mažina neurotoksiškumą, nes slopina mikroglijos ir astrocitų uždegiminį atsaką.
Glatiramero acetatas	Indukuoja imuninį atsaką, reaguojantį į glatiramero acetatą.	Lemia imuninės sistemos poslinkį į priešuždegiminį atsaką.	Slopina aktyvaciją, skatina gebėjimą indukuoti Th2 limfocitų diferenciaciją, skatina fagocitinę funkciją.
Natalizumabas	Blokuoja 4-integriną.	Slopina imuninių ląstelių patekimą į CNS.	Slopina mikroglijos aktyvaciją.
Sfingozino-1-fosfato receptoriaus modulatoriai	Moduliuoja sfingozino-1-fosfato receptorius.	Sulaiko recirkuliuojančias imunines ląsteles limfmazgiuose.	Sumažina uždegiminių citokinų kiekį ir neurotoksiškumą, didina neurotrofinių veiksnių sekreciją.
Teriflunomidas	Slopina dihidroorotato dehidrogenazę.	Slopina imunometabolizmą.	Slopina mikroglijos ir astrocitų uždegiminių citokinų produkciją.
Dimetilo fumaratas	Slopina Nrf2 ir NF-signalinius kelius.	Moduliuoja imunometabolizmą, indukuoja imuninių atminties ląstelių apoptozę.	Slopina mikroglijos ir astrocitų uždegiminių citokinų produkciją.
Antikūnai prieš CD52	CD52	Naikina CD52 teigiamas ląsteles.	Nežinomas poveikis
Daklizumabas	CD25	Blokuoja IL-2 poveikį.	Nežinomas poveikis
Antikūnai prieš CD20	CD20	Naikina CD20 ekspresuojančius B ir T limfocitus.	Nežinomas poveikis
Kladribinas	Purino analogas	Vaisto akumuliacija lemia limfocitų kiekio sumažėjimą.	Slopina mikroglijos aktyvaciją.
Brutono tirozino kinazės inhibitoriai	Brutono tirozino kinazė	Moduliuoja B limfocitų ir mieloidinių ląstelių aktyvaciją ir funkciją.	Slopina nuo antikūnų Fc dalies priklausomą aktyvaciją.
Antikūnai prieš CD19	CD19	Naikina CD19+ B limfocitus ir plazmoblastus.	Nežinomas poveikis
Autologinė hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija	Hemopoetinė sistema	Imuninės sistemos išsekvojimas ir atstatymas, persodinant kamienines ląsteles	Nežinomas poveikis

Lentelė adaptuota iš Bar-Or A, Li R. *Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. Lancet Neurol* 2021; 20(6): 470–83.

ir lenalidomidas [36]. Tyrimas, atliktas su kuprizono dietos sukeltos demielinizacijos pelių modeliu, parodė, kad etilo piruvatas efektyviai slopino ligos progresavimą. Eksperimentiniai duomenys parodė, kad etilo piruvatas skatino mikrogliją fagocituoti mielino nuolaužas ir poliarizavo mikrogliją į priešuždegiminį M2 fenotipą [37]. Spermidinas – natūraliai daugelyje ląstelių sutinkamas poliaminas, turintis labai platų poveikio spektrą. Tyrime su EAE pelių modeliu spermidinas palengvino ligos simptomus, mažino CNS infiltruojančių T limfocitų ir makrofagų skaičių. Taip pat, spermidinas sumažino uždegiminių citokinų koncentraciją ir skatino makrofagų poliarizaciją į priešuždegiminį M2 fenotipą [38]. Briostatinas-1, samangyvių *Bugula neritina* išskiriamas junginys, taip pat buvo tiriamas pasitelkiant EAE pelių modelį. Nustatyta, kad briostatino-1 terapija prieš EAE indukciją visiškai apsaugojo nuo ligos pradžios. Taip pat ši terapija po ligos pradžios palengvino simptomatiką. Autoriai nustatė, kad tikėtinas briostatino-1 efekto paaiškinimas yra antigeną pateikiančių ląstelių užslopinimas [39]. Paskutinis minėtas preparatas – lenalidomidas – vaistas, registruotas mielodisplastiniams sindromams ir daugybinėms mielomoms gydyti. Tyrimai, atlikti su EAE pelių modeliu, parodė, kad lenalidomidas tiesiogiai sukėlė makrofagų poliarizaciją į M2 fenotipą, slopino ligos progresavimą, demielinizaciją ir sumažino uždegiminį Th1 ir Th17 atsaką. Tyrėjai nustatė, kad esminis lena-

lidomido efektorius buvo M2 makrofagų išskiriamas priešuždegiminis IL-10 [40]. Taigi, šiuo metu tyrinėjami preparatai parodė gerus rezultatus gyvūnų modeliuose, tačiau dar nėra duomenų apie jų efektyvumą klinikiniuose tyrimuose.

Dar viena inovatyvi potencialo turinti gydymo strategija – PADRE-Kv1.3 vakcina. Kv1.3 – kalio kanalai, sutinkami T limfocituose ir mikroglijos ląstelėse. Šie kanalai palaiko membranos depoliarizaciją ir suteikia sąlygas Ca²⁺ koncentracijos didėjimui ląstelėje. Ca²⁺ koncentracijos padidėjimas – svarbus signalas citokinų produkcijai ir T limfocitų proliferacijai, vadinasi, Kv1.3 blokavimas sukeltų imunosupresiją [41]. PADRE-Kv1.3 vakcina sujungia du epitopus – Kv1.3 peptido ir Pan HLA-DR peptido (PADRE). PADRE peptidas buvo reikalingas imuniniam atsakui sužadinti. Žiurkės buvo paskiepytos PADRE-Kv1.3 prieš EAE indukciją. Eksperimento rezultatai parodė, kad susiformavo specifiniai anti-Kv1.3 antikūnai, vakcina buvo saugi, o skiepytų žiurkių ligos eiga – lengvesnė. Histologiškai buvo stebimi mažesni infiltruojančių mononuklearų kiekiai ir mažesni demielinizacijos plotai. Taip pat skiepytų žiurkių grupėje buvo reikšmingas makrofagų fenotipo poslinkis iš M1 į M2 [42]. Taigi, vakcinacija galėtų būti potencialus IS gydymo būdas, tačiau dar trūksta duomenų apie efektyvumą po ligos pradžios ir poveikį klinikiniuose tyrimuose.

PAŽANGIOS TERAPIJOS VAISTINIAI PREPARATAI IS GYDYMUI

Tyrimai su įvairių ląstelių išskiriamomis egzozomomis – vis daugiau dėmesio sulaukianti sritis. Mikroglijos, išskiriamos CD11b/c teigiamos egzozomos, potencialiai gali būti naudojamos kaip recidyvo žymuo, o IB4 egzozomos – stabilios ir recidyvuojančių pacientų atskyrimui [43]. Tyrimai, atlikti su EAE pelių modeliu, parodė, kad mezenchiminis kamieninių ląstelių išskiriamas egzozomas efektyviai slopino ligos eigą, mažino imuninių ląstelių infiltraciją ir slopino mikroglijos uždegiminį atsaką [43]. Egzozomos taip pat gali būti inovatyvus būdas transportuoti vaistinius preparatus tiesiogiai į pažeidimo vietą. 2022 m. tyrėjai iš neuroninių kamieninių ląstelių ekspresuojančių trombocitų augimo faktoriaus receptorių (PDGFR) išskyrė egzozomas ir prisotino jas minėtu briostatinu-1. PDGFR buvo naudojamas kaip egzozomų taikynys, kadangi tyrėjai nustatė, kad patologinėmis sąlygomis oligodendrocitų pirmtakai ekspresuoja didesnę kiekį šio baltymo [44]. Tyrime buvo panaudotas pelių kuprizono demielinizacijos modelis. Buvo lyginamas įprasto briostatino-1 ir egzozomų, prisotintų briostatinu-1, efektyvumas gydant demielinizaciją. Tyrėjai nustatė, kad egzozomos, prisotintos briostatinu-1, daug efektyviau slopino demielinizaciją, astrogliozę ir uždegimą nei briostatinas-1 [44].

Manoma, kad mezenchiminės kamieninės ląstelės (angl. *mesenchymal stromal/stem cell*, MSC) turi stiprų priešuždegiminį poveikį, kurį jos sukelia per tiesioginį tarpląstelinį kontaktą, išskiriamas tirpūs molekules (TGF- β , IL-10, PGE₂ ir kt.) ar anksčiau minėtas egzozomas, pripildytas epigenetinių poveikių turinčių miRNR [45, 46]. Papildomai, šios ląstelės gali skatinti angiogenezę, slopinti oksidacinę pažeidimą, išskirti neurotrofinius veiksnius, skatinti remielinizaciją ir kontroliuoti matrikso metaloproteazės (MMP) – visi šie aspektai kartu slopintų IS eigą [47]. Klinikiniai tyrimai su MSC arba jų išskiriamomis egzozomomis atliekami labai įvairioms indikacijoms, tarp kurių 2010–2019 m. populiariausios buvo stuburo smegenų pažeidimas, osteoartritas, miokardo infarktas. Klinikiniai tyrimai buvo atliekami ir su neurodegeneracinėmis bei neurouždegiminėmis ligomis: IS, amiotrofinė šoninė skleroze [48]. Šiuo metu Europos vaistų agentūra (EMA) yra įregistravusi kelis retuosius vaistus (angl. *Orphan Drugs*), kurių sudėtyje yra mezenchiminis kamieninių ląstelių ar jų egzozomų. Keli pavyzdžiai būtų: „Obnitix®“ – transplantato prieš šeimininką ligai gydyti (EU/3/18/2044), „Alofisel®“ – Krono ligos sukeltos išangės fistulei gydyti (EMA/H/C/004258), alogeninės virkštelės MSC egzozomos bronchopulmonalinės displazijos prevencijai (EU/3/21/2508). 2012–2016 m. buvo atliktas I-IIa fazės klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti autologinių kaulų čiulpių MSC (BM-MS) ir jų kondicionuotos terpės efektyvumą, gydant IS. Tyrime dalyvavo pacientai, sergantys IS, kuriems buvo neefektyvus pirmo pasirinkimo gydymas. Iš viso dalyvavo 15 pacientų. BM-MS buvo leidžiamos intratekaliai, praėjus mėnesiui taip pat buvo suleista ir kondicionuota terpė. 10 pacientų baigė visą gydymo kursą ir bu-

vo įtraukti į galutinę analizę, iš kurių 8 sirgo antrine progresuojančia IS (APIS), 2 – recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS). Nė vienam iš dalyvavusiųjų nepasireiškė gyvybei pavojingų šalutinių reiškinių. Gydymo efektyvumą buvo sunku įvertinti dėl mažos imties ir netaikytos placebo kontrolės, tačiau per 12 mėnesių stebimą padidėjo T2 stebimų pažeidimo židinių tūris galvos smegenyse, o stuburo smegenyse pažeidimų tūris išliko panašus. Nebuvo stebimas reikšmingas regėjimo pagerėjimas. Pagrindinis klinikinis kriterijus buvo išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS): 40 % pacientų nepakito, 40 % – suprastėjo, o 20 % – pagerėjo [49]. 2018 m. buvo publikuoti I-II fazės trigubai aklo klinikinio tyrimo rezultatai. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti autologinių riebalinių MSC (AdMSC) efektyvumą, gydant APIS. Atrankos kriterijai buvo: diagnozuota APIS, EDSS – tarp 5,5 ir 9, nesėkmingas atsakas į skirtą gydymą. Pacientai buvo suskirstyti į tris grupes: placebo, mažos AdMSC dozės (1 × 10⁶/kg) ir didelės AdMSC dozės (4 × 10⁶/kg). Preparatai buvo leidžiami intraveniškai vieną kartą. Vienas pacientas žuvo po dviejų dienų po infuzijos dėl aspiracijos maistu. Galutinėje analizėje 12 mėnesių po infuzijos buvo įtraukti 29 pacientai (10 – placebo, 10 – maža dozė, 9 – didelė dozė). Nė vienam pacientui nepasireiškė su vaistu susijęs gyvybei pavojingas šalutinis reiškinys. Tarp tiriamųjų grupių EDSS 12 mėnesių po gydymo reikšmingai nesiskyrė. Buvo stebimas nežymus T1 gadoliną kaupiančių židinių sumažėjimas terapinėse grupėse, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Kitais instrumentiniais tyrimais reikšmingų skirtumų taip pat nebuvo nustatyta [50]. Apibendrinant, pažangios terapijos vaistai, gydant IS, ateityje gali užimti svarbią vietą, jie yra saugūs, tačiau šiuo metu trūksta klinikinių duomenų apie jų efektyvumą.

APIBENDRINIMAS

Mikroglia yra kritiškai svarbios ląstelės. Jos dalyvauja besivystant smegenims ir tinklainei, palaiko normalią nervų sistemos funkciją, apsaugo nuo patogenų. Mikroglijos funkcijos reguliavimas yra ypač sudėtingas, jame dalyvauja daugybė įvairių molekulių. Paveikti funkciją gali ne tik CNS viduje vykstantys procesai, bet ir periferinės imuninės ląstelės, netgi žarnų mikrobiota. Išbalansuotas, pernelyg stiprus mikroglijos atsakas gali lemti įvairias CNS ligas, taip pat ir IS. IS patogenezėje mikroglia turi svarbų vaidmenį – pašalina mielino fragmentus, dalyvauja remielinizacijoje, tačiau uždegiminis mikroglijos atsakas gali būti ir pažeidimą sukeliančiu veiksmu. Nemaža dalis šiuo metu IS gydyti vartojamų vaistų veikia ir mikroglijos atsaką, ne tik periferines imunines ląsteles. Taip pat yra tyrinėjami nauji daug potencialo turintys preparatai: pradedant nuo seno kitoms indikacijoms vartojamais vaistais, baigiant vakcinomis ar ląstelių terapija. Žinant mikroglijos svarbą IS patogenezėje, galima tikėtis, kad ateityje bus daugiau selektyvių vaistų, veikiančių būtent šias CNS ląsteles.

Literatūra

- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(6): 752–9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
- Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(3): 269–85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Choi S, Guo L, Cordeiro MF. Retinal and brain microglia in multiple sclerosis and neurodegeneration. *Cells* 2021; 10(6): 1507. <https://doi.org/10.3390/cells10061507>
- Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell* 2019; 179(2): 292–311. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>
- Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(8): a020537. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020537>
- Buttgereit A, Lelios I, Yu X, Vrohling M, Krakoski NR, Gautier EL, et al. Sall1 is a transcriptional regulator defining microglia identity and function. *Nat Immunol* 2016; 17(12): 1397–406. <https://doi.org/10.1038/ni.3585>
- Norris GT, Kipnis J. Immune cells and CNS physiology: microglia and beyond. *J Exp Med* 2019; 216(1): 60–70. <https://doi.org/10.1084/jem.20180199>
- Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, Borowsky ML, Wang LC, Means TK, et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2013; 16(12): 1896–905. <https://doi.org/10.1038/nn.3554>
- Askew K, Gomez-Nicola D. A story of birth and death: insights into the formation and dynamics of the microglial population. *Brain Behav Immun* 2018; 69: 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.009>
- Rodríguez-Gómez JA, Kavanagh E, Engskog-Vlachos P, Engskog MKR, Herrera AJ, Espinosa-Oliva AM, et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response. *Cells* 2020; 9(7): 1717. <https://doi.org/10.3390/cells9071717>
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology* 2017; 150(1): 7–15. <https://doi.org/10.1111/imm.12645>
- Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 775–87. <https://doi.org/10.1038/nri3086>
- Ramirez AI, de Hoz R, Salobarra-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 214. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00214>
- Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity* 2017; 47(3): 566–581.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>
- Li F, Jiang D, Samuel MA. Microglia in the developing retina. *Neural Dev* 2019; 14(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s13064-019-0137-x>
- Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease. *Annu Rev Vis Sci* 2018; 4: 45–77. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-091517-034425>
- Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(3): a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
- Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol* 2021; 20(6): 470–83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00063-6)
- Ingelfinger F, Gerdes LA, Kavaka V, Krishnarajah S, Friebe E, Galli E, et al. Twin study reveals non-heritable immune perturbations in multiple sclerosis. *Nature* 2022; 603: 152–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04419-4>
- Croxford AL, Lanzinger M, Hartmann FJ, Schreiner B, Mair F, Pelczar P, et al. The cytokine GM-CSF drives the inflammatory signature of CCR2+ monocytes and licenses autoimmunity. *Immunity* 2015; 43(3): 502–14. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.08.010>
- Von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142(1): 120–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awy301>
- Wasser B, Luchtman D, Löffel J, Robohm K, Birkner K, Stroh A, et al. CNS-localized myeloid cells capture living invading T cells during neuroinflammation. *J Exp Med* 2020; 217(6): e20190812. <https://doi.org/10.1084/jem.20190812>
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 2019; 365(6460): eaav7188. <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>
- Dong Y, D'Mello C, Pinsky W, Lozinski BM, Kaushik DK, Ghorbani S, et al. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nat Neurosci* 2021; 24(4): 489–503. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00801-z>
- Prineas JW, Parratt JDE. Multiple sclerosis: microglia, monocytes, and macrophage-mediated demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021; 80(10): 975–96. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab083>
- Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci* 2013; 16(9): 1211–8. <https://doi.org/10.1038/nn.3469>
- Lloyd AF, Davies CL, Holloway RK, Labrak Y, Ireland G, Carradori D, et al. Central nervous system regeneration is driven by microglia necroptosis and repopulation. *Nat Neurosci* 2019; 22(7): 1046–52. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0418-z>
- Yuan J, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20(1): 19–33. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0093-1>
- National Multiple Sclerosis Society. Medications. National Multiple Sclerosis Society [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 12]. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications>
- Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, et al. Immunological aspects of approved MS thera-

- peutics. *Front Immunol* 2019; 10: 1564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01564>
33. Van Noort JM, Bsibsi M, Nacken PJ, Verbeek R, Venneker EHG. Therapeutic intervention in multiple sclerosis with alpha B-crystallin: a randomized controlled phase IIa trial. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143366>
 34. Schampel A, Volovitch O, Koeniger T, Scholz CJ, Jörg S, Linker RA, et al. Nimodipine fosters remyelination in a mouse model of multiple sclerosis and induces microglia-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(16): 3295–304. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620052114>
 35. Stamoula E, Ainatzoglou A, Stamatellos V, Dardalas I, Sifafis S, Matsas A, et al. Atypical antipsychotics in multiple sclerosis: a review of their in vivo immunomodulatory effects. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 58: 103522. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103522>
 36. Wang J, Wang J, Wang J, Yang B, Weng Q, He Q. Targeting microglia and macrophages: a potential treatment strategy for multiple sclerosis. *Front Pharmacol* 2019; 10: 286. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00286>
 37. He Y, An J, Yin JJ, Sui RX, Miao Q, Ding ZB, et al. Ethyl pyruvate enhances spontaneous remyelination by targeting microglia phagocytosis. *Int Immunopharmacol* 2019; 77: 105929. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105929>
 38. Yang Q, Zheng C, Cao J, Cao G, Shou P, Lin L, et al. Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages. *Cell Death Differ* 2016; 23(11): 1850–61. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.71>
 39. Kornberg MD, Smith MD, Shirazi HA, Calabresi PA, Snyder SH, Kim PM. Bryostatin-1 alleviates experimental multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(9): 2186–91. <https://doi.org/10.1073/pnas.1719902115>
 40. Weng Q, Wang J, Wang J, Wang J, Sattar F, Zhang Z, et al. Lenalidomide regulates CNS autoimmunity by promoting M2 macrophages polarization article. *Cell Death Dis* 2018; 9(2): 251. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0290-x>
 41. Wang X, Li G, Guo J, Zhang Z, Zhang S, Zhu Y, et al. Kv1.3 channel as a key therapeutic target for neuroinflammatory diseases: state of the art and beyond. *Front Neurosci* 2020; 13: 1393. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01393>
 42. Fan C, Long R, You Y, Wang J, Yang X, Huang S, et al. A novel PADRE-Kv1.3 vaccine effectively induces therapeutic antibodies and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Clin Immunol* 2018; 193: 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.02.012>
 43. Gutiérrez-Fernández M, de la Cuesta F, Tallón A, Cuesta I, Fernández-Fournier M, Laso-García F, et al. Potential roles of extracellular vesicles as biomarkers and a novel treatment approach in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(16): 9011. <https://doi.org/10.3390/ijms22169011>
 44. Wu X-Y, Liao B-Y, Xiao D, Wu W-C, Xiao Y, Alexander T, et al. Encapsulation of bryostatin-1 by targeted exosomes enhances remyelination and neuroprotection effects in the cuprizone-induced demyelinating animal model of multiple sclerosis. *Biomater Sci* 2022; 10(3): 714–27. <https://doi.org/10.1039/D1BM01142A>
 45. Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(8): 493–507. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5>
 46. Cagliani J, Grande D, Molmenti EP, Miller EJ, Rilo HLR. Immunomodulation by mesenchymal stromal cells and their clinical applications. *J Stem Cell Regen Biol* 2017; 3(1): 126–39. <https://doi.org/10.15436/2471-0598.17.022>
 47. Abbasi-Kangevari M, Ghamari SH, Safaeinejad F, Bahrami S, Niknejad H. Potential therapeutic features of human amniotic mesenchymal stem cells in multiple sclerosis: immunomodulation, inflammation suppression, angiogenesis promotion, oxidative stress inhibition, neurogenesis induction, MMPs regulation, and remyelination stim. *Front Immunol* 2019; 10: 238. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00238>
 48. Wilson AJ, Rand E, Webster AJ, Genever PG. Characterisation of mesenchymal stromal cells in clinical trial reports: analysis of published descriptors. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 360. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02435-1>
 49. Dahbour S, Jamali F, Alhattab D, Al-Radaideh A, Ababneh O, Al-Ryalat N, et al. Mesenchymal stem cells and conditioned media in the treatment of multiple sclerosis patients: clinical, ophthalmological and radiological assessments of safety and efficacy. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(11): 866–74. <https://doi.org/10.1111/cns.12759>
 50. Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, Leyva L, Reyes V, Guerrero M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS One* 2018; 13(5): e0195891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195891>

P. Valiukevičius, R. Liutkevičienė, R. Balnytė

ROLE OF MICROGLIA IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND LINKS TO IMMUNOMODULATORY THERAPY

Summary

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system. Multiple sclerosis causes demyelination, impaired nervous system function, and eventually neurodegeneration. Microglia are cells of the central nervous system that develop from yolk sac macrophages during embryogenesis. These cells perform important functions in the development of the central nervous system and the retina, in the formation of synapses, protect against pathogens, and are involved in the removal of damaged structures. In response to environmental factors, microglia can acquire an inflammatory or anti-inflammatory phenotype. Microglia also play an important role in the pathogenesis of multiple sclerosis, and these cells are thought to be involved in both demyelination and remyelination processes. Microglial cells phagocytose harmful myelin remnants, promote remyelination, and control the proper response of peripheral immune cells, but disruption of these functions can lead to demyelination and neurodegeneration. Many of the disease-modifying drugs used to treat multiple sclerosis also affect microglial cells and inhibit their inflammatory response. Currently, new drugs are being researched that could be used to treat multiple sclerosis promoting the transition of microglia to an anti-inflammatory phenotype. The latest advanced cell therapy drugs have a broader spectrum of action – they inhibit inflammation, promote angiogenesis, perform trophic function, and inhibit oxidative damage.

Keywords: microglia, multiple sclerosis, pathogenesis, advanced therapy medicinal products.

Gauta:
2022 04 03

Priimta spaudai:
2022 04 11