ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟΥ 23 - Τ.Κ. 546 25 - ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΤΗΛΕΦΩΝΟ: +30 2313 050 426
E-MAIL: journal@helani.gr

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠ ΚΡ.
Αριθμός Αδείας 701
PRESS POST X+5
ΕΛΤΑ Hellenic Post

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

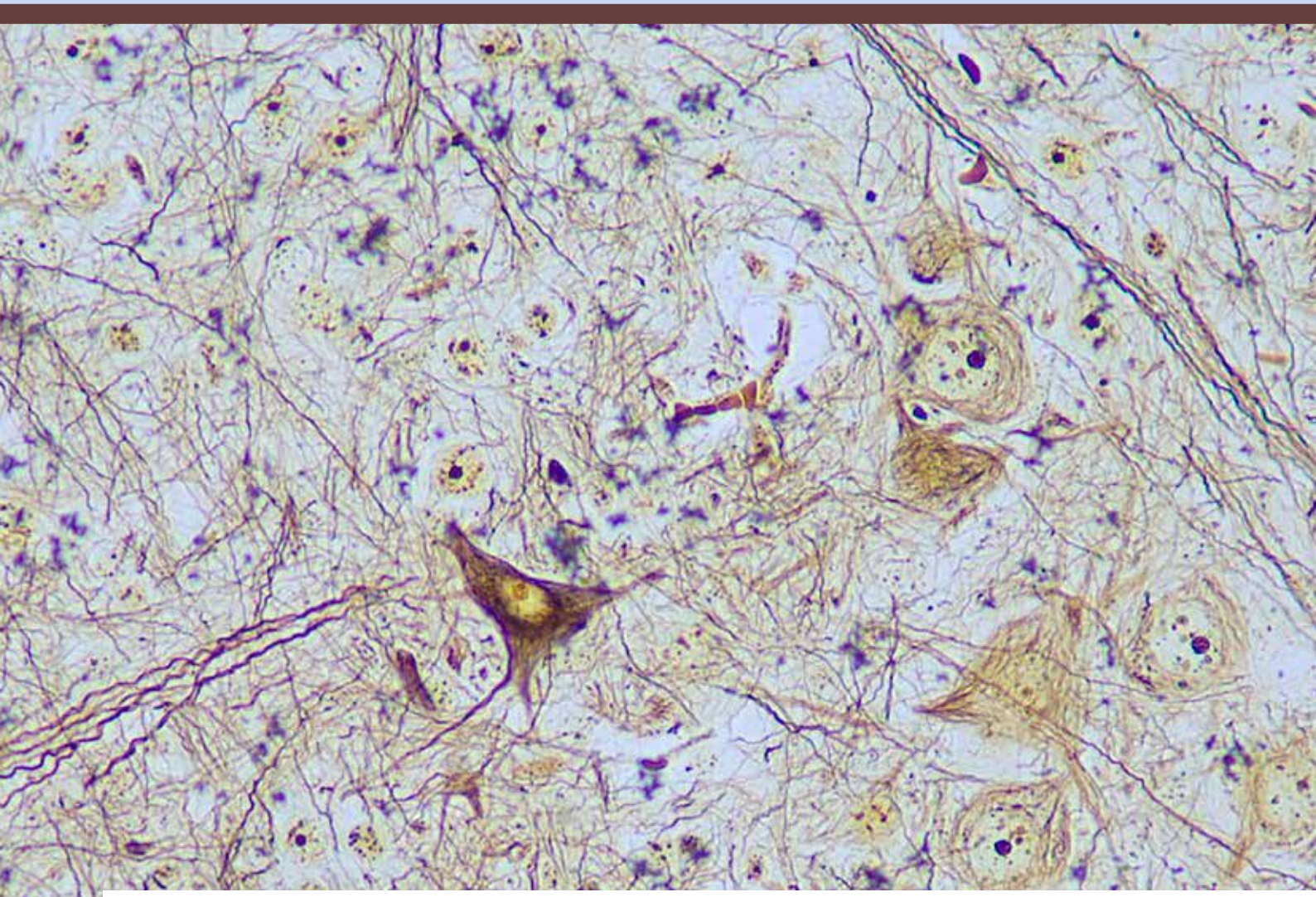
HELLENIC ACADEMY OF NEUROIMMUNOLOGY

ISSN: 2944-9960

Νευροανοσολογία

Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2023
October-November-December 2023

Τόμος **4** - Τεύχος **4**
Vol. **4** - Issue **4**



▶ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ
▶ POST-TRANSCIPTIONAL REGULATION OF MICROGLIAL-INDUCED INFLAMMATION IN PARKINSON'S DISEASE
▶ Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER
▶ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΚΡΙΣΙΜΟ ΡΟΛΟ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας
Πολυτεχνείου 23
Τ.Κ. 546 25
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΕΛΛΑΔΑ
Τηλ.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ
Γ. Γραμματέας - Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Δ. Καραγωγέως
Γ. Κόλλιας
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Πελίδου
Π. Σιδεράς
Κ. Σταματόπουλος
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 4ου ΤΟΜΟΥ - 4ου ΤΕΥΧΟΥΣ

Π. ΘΕΟΤΟΚΗΣ - Ε. ΚΕΣΙΔΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής
Μ. Μποζίκη
Π. Σταθόπουλος
Β. Μαστοροδήμος
Κ. Κλεόπα
Χ. Αλεξόπουλος
Δ. Ντάφου
Ε. Ευαγγελοπούλου
Π. Θεοτόκης
Α. Αρτεμιάδης
Γ. Δερετζή
Ε. Κεσίδου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ – ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσης

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23, Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 25

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
Χαμόμυλο Αχαρνών
Τ.Κ. 136 71,
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1
Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Νευροανοσολογία

Τόμος 4, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2023

Περιεχόμενα

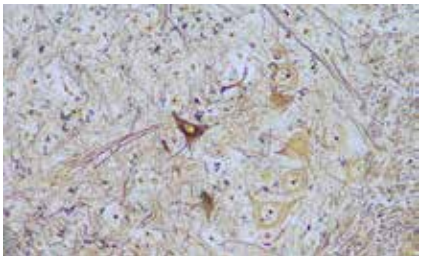
ΑΡΘΡΑ

▶ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ
Ελένη Καραφουλίδου, Μαρία-Κωνσταντίνα Νέλλα, Ηλίας Σαλαμώτας, Ευαγγελία Κεσίδου, Πασχάλης Θεοτόκης, Ηλιάνα Μιχαηλίδου, Απόστολος Μπαχάρης, Μαρίνα-Κλεοπάτρα Μποζίκη, Νικόλαος Γρηγοριάδης 8

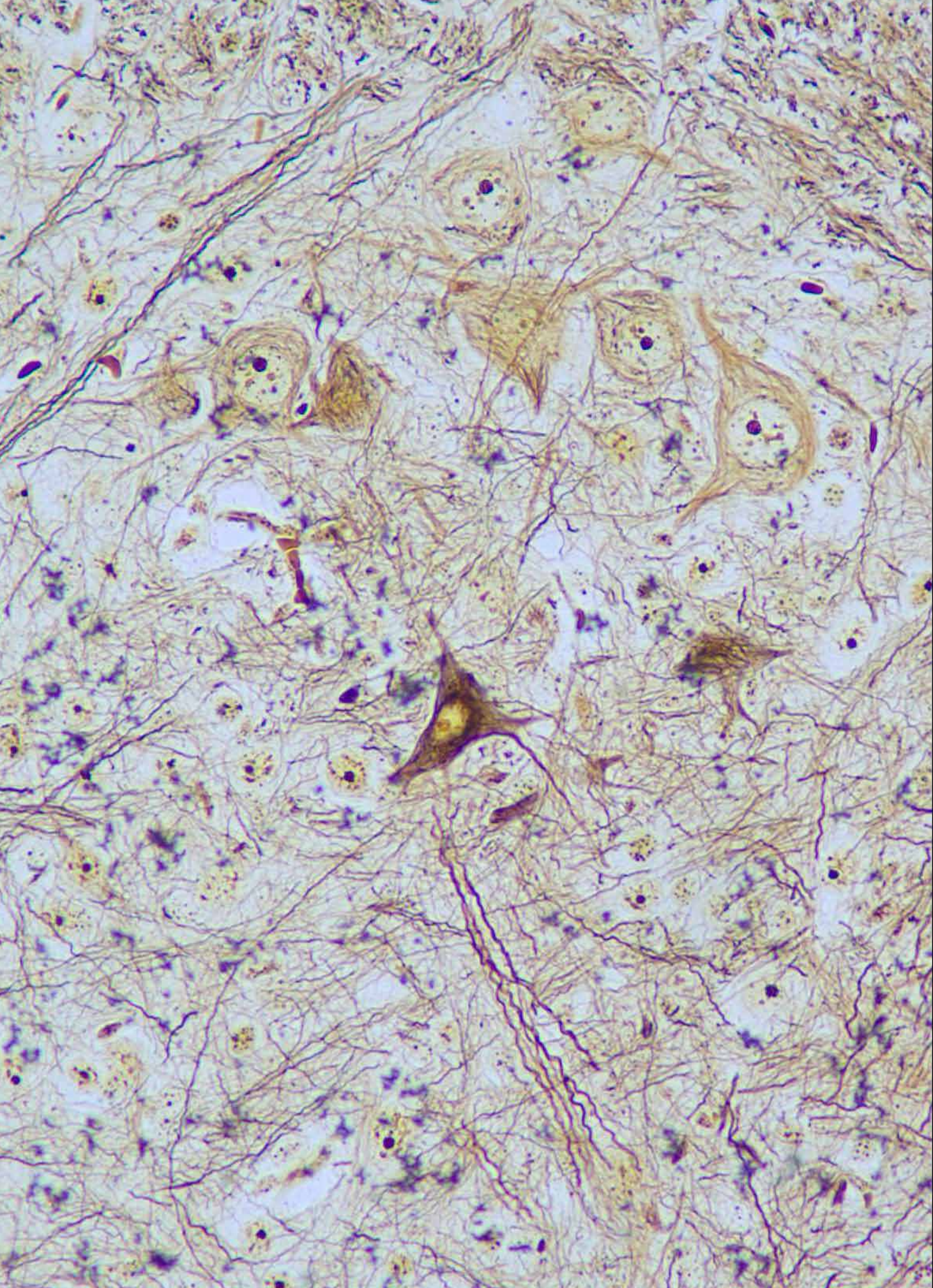
▶ POST-TRANSCIPTIONAL REGULATION OF MICROGLIAL-INDUCED INFLAMMATION IN PARKINSON'S DISEASE
Mantiana Topouzi, Theodoros Dame, Spyros Pettas, Era Taoufik, Dimitra Dafou 16

▶ Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER
Μαρία Λίμα, Ηλιάνα Μιχαηλίδου, Απόστολος Μπαχάρης, Νικόλαος Γρηγοριάδης, Παναγιώτης Ιωαννίδης 23

▶ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΚΡΙΣΙΜΟ ΡΟΛΟ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ
Ισίδωρος Κωνσταντάκης, Βασιλική Ρενιέρη, Ειρήνη Λιάπτση, Γιόμπστ Ρουντολφ, Γεωργία Δερετζή 31



Εικόνα εξωφύλλου:
Απεικονίζοντας νευρωνικές μεταβολές σε πειραματικό μοντέλο Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας - Η χρώση αργύρου (Bielschowsky) αποτυπώνει τις αλλαγές στους κινητικούς νευρώνες του προσθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού σε μύες με NMA.
Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας & Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική κλινική ΑΧΕΠΑ, Στίλπωνος Κυριακίδη 1, Θεσσαλονίκη, 54636, Ελλάδα



Official Journal of the Hellenic Academy for Neuroimmunology
23, Politechniou
P.C. 546 25
THESSALONIKI - GREECE
Tel.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

HELANI BOARD OF DIRECTORS

President: I. Iliopoulos
Vice President: L. Probert
G. Secratery - Treasurer: N. Grigoriadis
Members: K. Voumvourakis
D. Karagogeos
G. Kollias
P. Papathanasopoulos
S. Pelidou
P. Sideras
K. Stamatopoulos
G. Xatzigeorgiou

EDITOR IN CHIEF

I. ILIOPOULOS

EDITORS 4rd VOL. - 4rd ISSUE

P. THEOTOKIS - E. KESIDOU

ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis
M. Boziki
P. Stathopoulos
V. Mastorodemos
K. Kleopa
H. Alexopoulos
D. Dafou
E. Evangelopoulos
P. Theotokis
A. Artemiadis
G. Deretzi
E. Kesidou

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WEB-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC ACADEMY
OF NEUROIMMUNOLOGY
Address: 23, Politechniou
Thessaloniki - Greece
P.C. 546 25

PRINTED EDITION AND PDFs

Lyhnia S.A.
7, Andravidas str., Athens
P.C. 136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: +30 210 34.10.436 - 1
Fax: +30 210.34.25.967
www.lyhnia.com

SUBSCRIPTIONS FEES

Free

Νευροανοσολογία

Vol. 4, Issue 4, October-November-December 2023

Contents

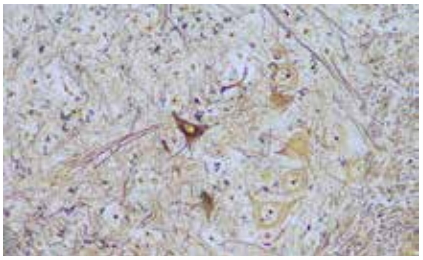
ARTICLES

▶ IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF MOTOR NEURON DISEASES
Eleni Karafoulidou, Maria-Konstantina Nella, Ilias Salamotas, Evangelia Kesidou, Paschalis Theotokis, Iliana Michailidou, Apostolos Bacharis, Marina-Kleopatra Boziki, Nikolaos Grigoriadis 8

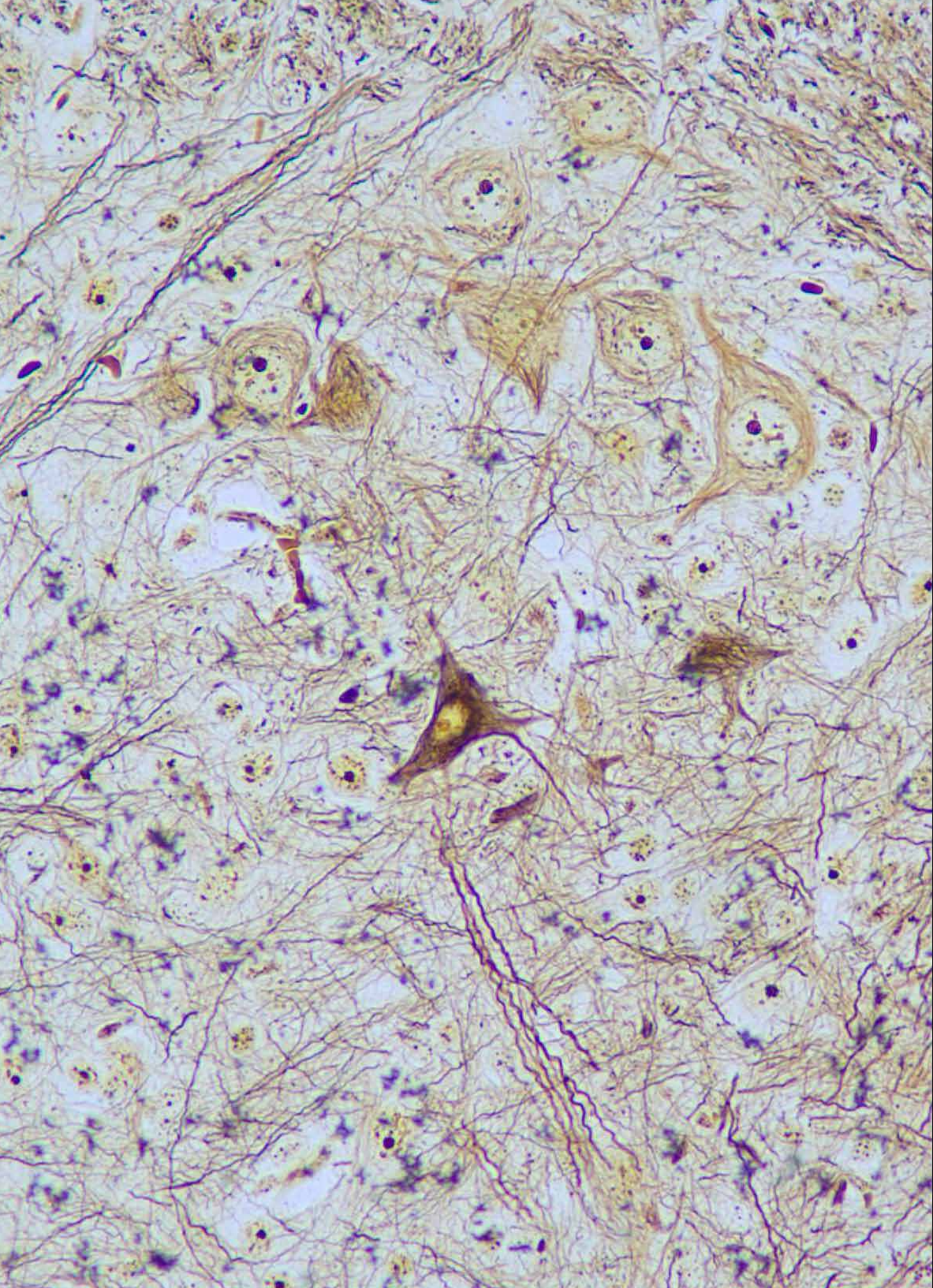
▶ POST-TRANSCIPTIONAL REGULATION OF MICROGLIAL-INDUCED INFLAMMATION IN PARKINSON'S DISEASE
Mantiana Topouzi, Theodoros Dame, Spyros Pettas, Era Taoufik, Dimitra Dafou 16

▶ THE INVOLVEMENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN ALZHEIMER'S DISEASE
Maria Lima, Iliana Michailidou, Apostolos Bacharis, Nikolaos Grigoriadis, Panagiotis Ioannidis 23

▶ DECIPHERING THE CRUCIAL ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN ISCHEMIC STROKE
Isidoros Konstantakis, Vasiliki Renieri, Eirini Liaptsi, Jobst Rudolf, Georgia Deretzi 31



Cover Photo:
Imaging neuronal changes in an experimental model of Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Silver staining (Bielschowsky stain) depicts changes in anterior horn motor neurons of the spinal cord in mice with SMA.
By Laboratory of Experimental Neurology & Neuroimmunology, 2nd Neurological Department, AHEPA university hospital, Stilponos Kyriakidis 1, Thessaloniki, 54636, Greece



Πρόλογος

Το παρόν τεύχος του περιοδικού ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. φιλοδοξεί να υπενθυμίσει στους αναγνώστες το ρόλο του ανοσιακού συστήματος στην Νευρολογία παρουσιάζοντας τέσσερα πολύ ενδιαφέροντα άρθρα για την παθοφυσιολογία, τονίζοντας τις ανοσοδιαμεσολαβούμενες διαδικασίες νευροεκφύλισης σε παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η επιλογή των άρθρων γίνεται πάντα με γνώμονα τις πιο πρόσφατες εξελίξεις σε αυτόν τον τομέα με στόχο την επικαιροποίηση των γνώσεών μας.

Το πρώτο άρθρο πραγματεύεται τη νέα θεώρηση των σπάνιων νευρομυϊκών διαταραχών, όπως η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία και η Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση ως πολυσυστημικές διαταραχές με σημαντικού βαθμού εμπλοκή ανοσιακού υποβάθρου, κυρίως μέσω διαταραχών στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, στην απαρχή και εξέλιξη της νευροφλεγμονής και νευροεκφύλισης.

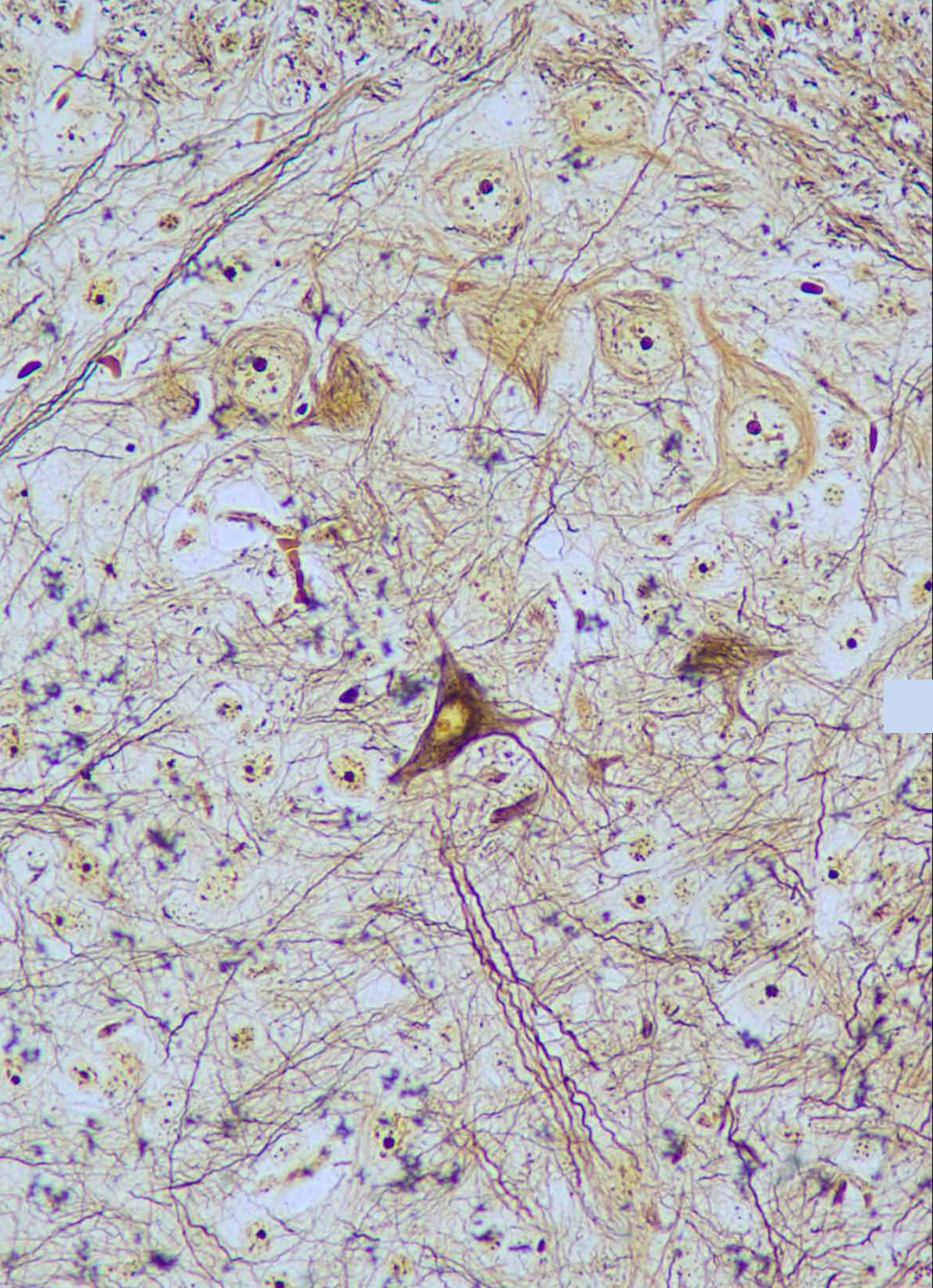
Το δεύτερο άρθρο αναλύει το θεμελιώδη ρόλο της μικρογλοίας, του έμφυτου ενορχηστρωτή της ανοσιακής απάντησης στη νόσο του Parkinson και το πως οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις του RNA ασκούν ροπή στη στροφή του ανοσοφαινοτύπου της προς προφλεγμονώδη ενεργοποιημένη M1 μικρογλοία. Ο μηχανισμός αυτός δύναται να αποτελέσει στόχο μελλοντικών θεραπευτικών στρατηγικών ή ανάπτυξη διαγνωστικών και προγνωστικών βιοδεικτών για τη νόσο.

Το τρίτο άρθρο επισημαίνει το φάσμα της ανοσιακής διαταραχής κατά την πορεία της νόσου Alzheimer που εγκαθιδρύει μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση με κύριους τελεστές το συμπλήρωμα, τη μικρογλοία και τα αστροκύτταρα, καθώς και τα επιστρατευόμενα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας.

Η συμμετοχή της νευροφλεγμονής στην παθογένεση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αναλύεται στο τελευταίο άρθρο, υπογραμμίζοντας τον ρόλο της φλεγμονής στην αλλοίωση της αγγειακής λειτουργίας και τη δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, προωθώντας την ανάπτυξη εγκεφαλικών παθολογιών. Η στενή επικοινωνία μεταξύ αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και νευροφλεγμονής αναδεικνύεται ως σημαντικός παράγοντας, καθώς η φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να επιδεινώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Καλή Ανάγνωση!

Εκ της σύνταξης



Άρθρα...

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ

Ελένη Καραφουλίδου[1], Μαρία-Κωνσταντίνα Νέλλα[1], Ηλίας Σαλαμώτας[1], Ευαγγελία Κεσίδου[1], Πασχάλης Θεοτόκης[1], Ηλιάνα Μιχαηλίδου[1], Απόστολος Μπαχάρης[1], Μαρίνα-Κλεοπάτρα Μποζίκη[1], Νικόλαος Γρηγοριάδης[1]

[1]Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Τα νοσήματα του κινητικού νευρώνα αποτελούν νευροεκφυλιστικές διαταραχές και χαρακτηρίζονται για την παθολογική επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων και σκελετικών μυών. Ως απόρροια της δυσλειτουργικής επικοινωνίας του νευρικού-μυικού συστήματος εμφανίζεται η προοδευτική ατροφία των σκελετικών μυών, ενώ συγχρόνως ανιχνεύεται διαταραχή της εκούσιας και ακούσιας κινητικής λειτουργίας. Τα κατεξοχήν νοσήματα του κινητικού νευρώνα θεωρούνται η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (SMA – Spinal muscular atrophy) και η Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS - Amyotrophic lateral sclerosis). Η επιστράτευση του ανοσιακού συστήματος έχει διαφορετικές εκφάνσεις στα δύο νοσήματα, αφού εντοπίζονται παρεμφερή παθολογικά ευρήματα σε λεμφοκυτογόνα όργανα. Ευρήματα σε πειραματικά μοντέλα εντοπίζουν βλάβες σε όργανα εκτός του νευρικού συστήματος, όπως ο θύμος και ο σπλήνας, σημαντικά λεμφοκυτογόνα όργανα με αποτέλεσμα να διερευνάται η εμπλοκή του ανοσιακού συστήματος στην εγκαθίδρυση και εξέλιξη των εν λόγω νοσημάτων. Ωστόσο, παρά τις επιμέρους διαφορές παρουσιάζονται και τα συγκλίνοντα σημεία των δύο νοσημάτων αναφορικά με τη δράση του ανοσιακού συστήματος.

Λέξεις κλειδιά: Νοσήματα κινητικού νευρώνα; Νωτιαία Μυική Ατροφία; Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF MOTOR NEURON DISEASES

Eleni Karafoulidou[1], Maria-Konstantina Nella[1], Ilias Salamotas[1], Evangelia Kesidou[1], Paschalis Theotokis[1], Iliana Michailidou[1], Apostolos Bacharis[1], Marina-Kleopatra Boziki[1], Nikolaos Grigoriadis[1]

[1]Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, Multiple Sclerosis Center, 2nd Neurological Department, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Motor neuron diseases are a wide spectrum of neurodegenerative disorders accompanied by neuromuscular manifestation and motor neuron decline. The pathological communication between nerve cells and skeletal muscles that defines motor neuron disorders causes progressive muscle atrophy and impaired motor function. Among motor neuron diseases that severely affect motor neurons the most common are Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Findings in experimental models identify damage to organs beyond the nervous system, such as the thymus and spleen, important lymphoid organs. Thus, investigation of the involvement of the immune system in the establishment and progression of these diseases is necessary. The contribution of the immune system differs between the two diseases, since different individual pathological findings are identified. However, despite the differences, the current article also presents the points of convergence of compromised immune function for the two diseases.

Keywords: Motor neuron diseases; Spinal muscular atrophy; Amyotrophic lateral sclerosis

---

1. Εισαγωγή

Οι Σπάνιες Νευρομυϊκές Διαταραχές (ΣΝΔ) αποτελούν ένα πολυπληθές σύνολο παθήσεων με κύριο γνώρισμα την παθολογική συνεργασία μεταξύ νευρικών κυττάρων και σκελετικών μυών. Οι ΣΝΔ διακρίνονται σε επιμέρους κατηγορίες όπως μυϊκές δυστροφίες, μυοπάθειες, νοσήματα του κινητικού νευρώνα, νόσοι σχετιζόμενες με ιοντικούς διαύλους, μιτοχονδριακές ασθένειες, νόσοι των νευρομυϊκών συνάψεων και ασθένειες περιφερικών νεύρων.[1] Τα νοσήματα του κινητικού νευρώνα αποτελούν μια εκτενή και ετερογενή ομάδα νευροεκφυλιστικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από τη δυσλειτουργική επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων και σκελετικών μυών.[2] Ως αποτέλεσμα χαρακτηρίζονται από τη μη θρέψη (ατροφία) των μυών. Απόρροια των παθήσεων αυτής της ομάδας είναι η διαταραχή της εύρυθμης και συντονισμένης κίνησης των μελών του σώματος, αφού επαγωγικά επηρεάζεται ένα σύνολο μυών, ενώ συγχρόνως παρατηρείται σταδιακή αδυναμία. Στα νοσήματα αυτά ανήκουν η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (SMA – Spinal muscular atrophy) και η Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS - Amyotrophic lateral sclerosis).

Τόσο η SMA όσο και η ALS έχουν πάψει να θεωρούνται αμιγώς νοσήματα του νευρικού συστήματος, αλλά αντίθετα η σύγχρονη επιστημονική θεώρηση τα κατατάσσει στις πολυσυστημικές διαταραχές. Πράγματι, σε πειραματικά μοντέλα εντοπίζονται βλάβες σε ιστούς και όργανα εκτός του νευρικού συστήματος, όπως ο θύμος αδένας και ο σπλήνας, σημαντικά πρωτογενή και δευτερογενή λεμφοκυτογόνα όργανα με αποτέλεσμα να διερευνάται η εμπλοκή του ανοσιακού συστήματος στην εγκαθίδρυση και εξέλιξη των εν λόγω νοσημάτων.[3] Τα ερωτήματα που εγείρονται προκύπτουν από ευρήματα στα οποία υποστηρίζεται πως το ανοσιακό σύστημα συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία νευροεκφύλισης, ένα από τα κύρια παθολογικά ευρήματα στα νοσήματα του κινητικού νευρώνα.[4]

2. Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (SMA – Spinal muscular atrophy)

Η SMA εντάσσεται σε μια εκτενή ομάδα σπάνιων παθήσεων γενετικής αρχής και προκύπτει ως απόρροια της ελλιπούς σύνθεσης της πρωτεΐνης επιβίωσης των κινητικών νευρώνων SMN (Survival Motor Neuron). Η διαταραχή χαρακτηρίζεται από πρόδηλη εκφύλιση των κατώτερων α-κινητικών νευρώνων των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού και σε ορισμένες περιπτώσεις του προμήκη και ακολουθεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο μενδελικής κληρονόμησης.[5, 6] Ως συνέπεια, οι πάσχοντες εμφανίζουν μυϊκή αδυναμία και γενικευμένη ατροφία των κινητικών μυών.

Η πρωτεΐνη SMN (UniProtKB-Q16637 / SMN_HUMAN) είναι μείζονος σημασίας για την εύρυθμη λειτουργία όλων των κυττάρων και είναι γνωστό πως εμπλέκεται στα στάδια επεξεργασίας και ωρίμανσης του πρόδρομου mRNA (pre-mRNA). Η πρωτεΐνη SMN στον άνθρωπο κωδικοποιείται από δύο γονίδια, το τελομερικό γονίδιο *SMN1* και το κεντρομερικό γονίδιο *SMN2* που εδράζονται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 5 (5q13).[7, 8] Αν και τα δύο γονίδια παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ομολογίας, η ειδοποιός διαφορά μεταξύ τους είναι η αντικατάσταση μιας βάσης που τελικά οδηγεί σε διαφορετικές παραγόμενες αλληλουχίες. Έτσι, η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *SMN1* είναι λειτουργική και σταθερή, ενώ αντίθετα η πρωτεΐνη που παράγεται από το *SMN2* γονίδιο είναι ασταθής και οδηγείται ταχύτατα σε αποικοδόμηση. Η νόσος εμφανίζεται επί ομόζυγης μετάλλαξης στο γονίδιο *SMN1*, με αποτέλεσμα την αδυναμία παραγωγής λειτουργικής και σταθερής πρωτεΐνης SMN. Στην περίπτωση αυτή, ο φαινότυπος της νόσου καθορίζεται από τον αριθμό αντιγράφων κάθε γονιδίου *SMN2* που διαθέτει ο ασθενής. Ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται σε πέντε επιμέρους κατηγορίες (0-IV).[9-12] Η πρώιμη εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και σοβαρότερες μορφές, ενώ το προσδόκιμο ζωής μπορεί να είναι σχεδόν φυσιολογικό κατα την όψιμη έναρξη. Ωστόσο, η χρήση των σύγχρονων νοσοτροποποιητικών θεραπειών που έχουν αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου οδηγούν σταδιακά στην εγκαθίδρυση μόνο τριών υποκατηγοριών (μη καθήμενοι, καθήμενοι και περιπατητές).[13]

Η συμβολή του ανοσιακού συστήματος στην SMA διερευνάται κατόπιν ευρημάτων που έχουν περιγραφεί τόσο σε πειραματικά μοντέλα της νόσου όσο και νεκροτομικά στον άνθρωπο και τα οποία αναφέρουν συστηματική αδυναμία ανάπτυξης του σπλήνα και του θύμου αδένα.[14-16] Τα δύο αυτά λεμφοκυτογόνα όργανα κατέχουν εξέχουσα θέση αναφορικά με την παραγωγή και ωρίμανση των Τ και Β λεμφοκυττάρων, των κύριων τελεστών που ενορχηστρώνουν την άμυνα του ανοσιακού συστήματος έναντι ξένων παθογόνων. Αναφορικά με τον σπλήνα, κύριο παθολογικό εύρημα στην SMA αποτελεί η ατροφία του οργάνου, που προηγείται της εμφάνισης των κινητικών ελλειμμάτων.[16] Εντοπίζεται επίσης συνοδός απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής δομής και της σαφούς οριοθέτησης των περιοχών του ερυθρού και λευκού πολφού, με εμφανή περιορισμό των λεμφοζιδίων των Β –λεμφοκυττάρων.[15] Οι εκτενείς ιστολογικές βλάβες στην επιχείλια ζώνη, γνωστή για την πλούσια αγγείωση και περιεκτικότητα σε φαγοκύτταρα, υπογραμμίζουν την πιθανή ελλιπή αιμάτωση του οργάνου. Η ταυτοποίηση των ιστολογικών ευρημάτων γίνεται κατά τα τελικά στάδια της νόσου. Η αδυναμία τεκμηρίωσης των ιστολογικών ευρημάτων σε πειραματικά μοντέλα σοβαρής μορφής τα οποία εμφανίζουν ατροφία του σπλήνα εξ αρχής, αποδίδεται στο μικρό χρονικό διάστημα επιβίωσης, το οποίο πιθανότατα δεν επιτρέπει την πλήρη ανάπτυξη των ιστολογικών ευρημάτων.

Όσον αφορά στην ανάπτυξη του θύμου αδένα, του εξειδικευμένου οργάνου που είναι υπεύθυνο για την ωρίμανση των Τ λεμφοκυττάρων, δεν παρατηρείται ατροφία του οργάνου.[16] Ωστόσο, τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν δραματική λέπτυνση του φλοιού και αυξημένη παρουσία αποπτωτικών δεικτών.[16].

Το συγκλίνον σημείο των προαναφερόμενων μελετών είναι το γεγονός πως οι βλάβες αυτές είναι άμεσα συνδεδεμένες με τα επίπεδα της πρωτεΐνης SMN στα δύο εξεταζόμενα όργανα, σπλήνα και θύμο. Όπως φαίνεται από πειραματικά δεδομένα, τα επίπεδα της πρωτεΐνης SMN σε υγιή πειραματόζωα είναι υψηλότερα στο σπλήνα συγκριτικά με τον νωτιαίο μυελό και τους σκελετικούς μύες, υπογραμμίζοντας τις υψηλότερες απαιτήσεις του οργάνου και αιτιολογώντας εν μέρει την εκτεταμένη ατροφία του οργάνου κατά την απουσία της πρωτεινης.[16] Ακόμα, από την ίδια ερευνητική ομάδα αναφέρεται πως η συστημική ένθεση ενός αντιγράφου του *SMN2* γονιδίου σε πειραματικό μοντέλο SMA σοβαρού φαινοτύπου επαρκεί για να επεκτείνει το προσδόκιμο ζωής και τελικά αποκαθιστά τόσο την ατροφία του σπλήνα όσο και του θύμου.[16] Επίσης, μια διαφορετική προσέγγιση μέσω ενδοθηκικής χορήγησης αντισημαίνοντων ολιγονουκλεοτιδίων που αυξάνουν την παραγωγή της λειτουργικής πρωτεΐνης SMN περιορίζει την ατροφία του σπλήνα σε πειραματικό μοντέλο SMA σοβαρού φαινοτύπου.[15]

3. Επιπτώσεις της δυσπλασίας των λεμφοκυτογόνων οργάνων στην SMA

Οι ανωμαλίες στην ανάπτυξη των λεμφοκυτογόνων οργάνων δύνανται να επηρεάζουν την εύρυθμη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος (***Πίνακας 1***). Όπως προαναφέρθηκε, η δομή του σπλήνα είναι μείζονος σημασίας για τη λειτουργία του.[17] Η εισροή του αίματος στην επιχείλια ζώνη η οποία βρίθει μακροφάγων και Β λεμφοκυττάρων λειτουργεί ως ένα φίλτρο διαλογής για την ανίχνευση των αντιγόνων της συστημικής κυκλοφορίας. Η ταυτοποίηση των εισβολέων πυροδοτεί την επιστράτευση τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας. Επιπλέον, ο σπλήνας διαθέτει περιοχές εναπόθεσης εξειδικευμένων μακροφάγων με υψηλή συγγένεια αναγνώρισης συγκεκριμένων παθογόνων όπως του γένους *Streptococcus pneumoniae*.[18-21] Η παρουσία των εξειδικευμένων αυτών 'μισθοφόρων' κατατάσσει τον σπλήνα ως κύριο ενορχηστρωτή της κάθαρσης των βακτηρίων που περικλείονται από περίβλημα, όπως τα στελέχη *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumonia* και *Staphylococcus aureus*, ενώ υπο διερεύνηση βρίσκεται η ανταπόκριση των ίδιων κυττάρων έναντι του καψιδίου των ιών.[17-21] Οι ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή λόγω της αδυναμίας ανταπόκρισης σε παθογόνα αντιμετωπίζονται ως ευπαθής κατηγορία ασθενών έναντι λοίμωξης.[22, 23] Μάλιστα οι ανωμαλίες του σπλήνα μπορεί να οδηγήσουν τους ασθενείς με SMA σε καταστάσεις που εντοπίζεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως η μη βλεννώδης καντιντίαση.[24] Επίσης, λοιμώξεις του αναπνευστικού, όπως η πνευμονία, αποτελούν συχνό φαινόμενο στους ασθενείς με SMA.[25-27] Συγκεντρωτικά, από τα αναφερόμενα γίνεται αντιληπτό πως η ατροφία του σπλήνα και η επακόλουθη δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος των ασθενών με SMA να ανταποκριθούν σε γνωστά παθογόνα καθιστά αυτούς τους ασθενείς ιδιαίτερα ευάλωτους σε ευκαιριακές λοιμώξεις.

Εν συνεχεία, εκτός από τη συμμετοχή του στην άμυνα κατά των παθογόνων ο σπλήνας εμπλέκεται και στην ομοιόσταση του σιδήρου.[17] Εκτός από το φίλτρο που αποτελεί λόγω της δομής του κατά την εισροή του αίματος της κυκλοφορίας, στον σπλήνα εδράζονται και τα εξειδικευμένα μακροφάγα που συμμετέχουν στην ανακύκλωση του σιδήρου. Η κατηγορία αυτών των κυττάρων απουσιάζει από τους ασθενείς με SMA.[15] Η ομοιόσταση του σιδήρου στην SMA είναι μια αποδιοργανωμένη διαδικασία και σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ και βρίσκεται ακόμα υπο διερεύνηση.[28, 29]

Η εκτενής δυσπλασία των λεμφοκυτόγονων οργάνων, όπως ο σπλήνας και ο θύμος αδένας, που παρατηρείται σε περιπτώσεις ασθενών και σε πειραματικά μοντέλα τόσο της SMA όσο της ALS υποδεικνύουν την παθολογική λειτουργία του ανοσιακού συστήματος και πιθανότατα σχετίζονται με περιπτώσεις νευροφλεγμονής. Η συστηματική ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος οδηγεί σε αυξημένη αστρογλοίωση, όπως παρατηρείται από περιπτώσεις ασθενών με SMA.[30-33] Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε αύξηση του αστροκυτταρικού δείκτη GFAP στη φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού, ενώ παράλληλα ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών δεικτών. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης με το ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο SMNΔ7 υπογραμμίζουν τη σταδιακή εγκαθίδρυση της αστρογλοίωσης σε συμπτωματικό επίπεδο, κατά τα τελικά στάδια του μοντέλου. Τα δεδομένα αυτά αναπαράγονται στο πειραματικό μοντέλο της νόσου, τόσο σε προσυμπτωματικό όσο και σε συμπτωματικό στάδιο.[34] Επιπλέον, η αποκατάσταση των επιπέδων της SMN στον πληθυσμό των αστροκυττάρων επεκτείνει το προσδόκιμο ζωής και βελτιώνει την κινητική λειτουργία πειραματοζώων.[31] Παράλληλα, η ταυτόχρονη ενεργοποίηση των κυττάρων της μικρογλοίας και η επιζήμια δράση της έχει διαπιστωθεί σε πειραματικά μοντέλα της νόσου.[32, 33, 35]

4. Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis)

Αναφορικά με την ALS, πρόκειται για μια εκφυλιστική νόσο η οποία προσβάλλει τόσο τον ανώτερο όσο

Πίνακας 1. Ανοσολογικά σχετιζόμενα παθολογικά ευρήματα και εμπλεκόμενοι κυτταρικοί πληθυσμοί λόγω της δυσπλασίας των λεμφοκυτογόνων οργάνων στα νοσήματα του κινητικού νευρώνα.

Ευρήματα	SMA	ALS	Παραπομή
Ατροφία σπλήνα και απώλεια της δομής του οργάνου	+	+	[14-16, 44]
Απώλεια των θώκων εξειδικευμένων μακροφάγων στον σπλήνα	+	-	[15, 24]
Ατροφία θύμου αδένα	+	+	[14-16, 45]
Διαταραχή της ομοιόστασης του σιδήρου	+	-	[15, 28, 29]
Λεμφοπενία	-	+	[44]
Αύξηση πληθυσμού αστρογλοίας	+	+	[30-34, 65-69]
Αύξηση πληθυσμού μικρογλοίας	+	+	[32, 33, 35, 56-64]
Μειωμένο ρεπερτόριο Τ- λεμφοκυττάρων	-	+	[45]
Αύξηση άλλων κυτταρικών πληθυσμών (μονοκύτταρα, σιτευτικά, ολιγοδενδροκύτταρα)	-	+	[46-52, 54]
Ευπάθεια σε ευκαιριακές λοιμώξεις	+	+	[24-27, 70, 71]

SMA: Spinal muscular atrophy - **ALS:** Amyotrophic lateral sclerosis

και τον κατώτερο περιφερικό νευρώνα, ξεχωριστά ή / και ταυτόχρονα. Οι κύριες αιτίες για τις οικογενείς περιπτώσεις θεωρούνται γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως τα γνωστά γονίδια *SOD1, TDP-43, C9ORF72, FUS* και *TARDBP,*[36] ενώ για τη σποραδική εμφάνιση της νόσου οι αιτίες αποδίδονται σε περιβαλλοντικές επιδράσεις, χωρίς να προϋπάρχει κάποιο οικογενειακό ιστορικό στους νοσούντες. Χαρακτηριστικά, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι νευροτοξίνες β-μεθυλαμινο-L-αλανίνη (b-Methylamino-L-alanine, BMAA) και οι φορμαλδεΰδες εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την εμφάνιση της ALS.[37-40]

Στα κύρια παθολογικά χαρακτηριστικά της ALS συγκαταλέγονται οι διαταραχές στην κυτταροπλασματική μεταφορά πρωτεϊνών και μορίων που αλληλεπιδρούν με το RNA, όπως οι TDP-43 και FUS.[41] Η επακόλουθη διαταραχή στον μεταβολισμό του RNA έχει ως συνέπεια τη λανθασμένη εντόπιση και σταδιακά τη συσσώρευση των πρωτεϊνών σε κυτταροπλασματικές εναποθέσεις, οι οποίες διαφεύγουν από τον αυστηρά διατηρημένο μηχανισμό της πρωτεόστασης και της αυτοφαγίας.[42, 43] Ακόμα, σοβαρά ελλείμματα προκύπτουν και στη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA καθώς αρκετοί από τους εμπλεκόμενους γενετικούς παράγοντες της νόσου (*FUS, TARDBP, TAF15, SETX* και *EWSR1*) συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή.[36]

5. Επιπτώσεις της δυσπλασία των λεμφοκυτογόνων οργάνων στην ALS

Όπως και στην περίπτωση της SMA βλάβες σε περιφερικά λεμφοκυτογόνα όργανα εντοπίζονται και στην ALS (*Πίνακας 1*). Συγκεκριμένα, η ατροφία του σπλήνα και η αποδιοργανωμένη δομή του οργάνου είναι τα παθολογικά ευρήματα που εντοπίζονται κατά τη συμπτωματική περίοδο, τα οποία συχνά συνοδεύονται και με λεμφοπενία.[44] Ακόμα, η δραματική εκφύλιση του θύμου αδένα και η παντελής απώλεια της δομής του σε ασθενείς με ALS επιφέρει σημαντική μείωση του ρεπερτορίου των Τ λεμφοκυττάρων.[45] Πειραματικά δεδομένα σε μοντέλο της ALS υποστηρίζουν την καταφανή δυσπλασία του θύμου αδένα με συνοδά ευρήματα το μειωμένο ρεπερτόριο των Τ λεμφοκυττάρων. Η επέκταση των δεδομένων αυτών σε PBMCs ασθενών με ALS αναδεικνύει ακόμα την αυξημένη παρουσία προ-αποπτωτικών δεικτών όπως BAX/BCXL2 και την ταυτόχρονη μειωμένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων όπως τα γονίδια *CD80, CD86, IFN-γ* και *IL18*. [45]

Οι εκτενείς βλάβες των λεμφοκυτογόνων οργάνων οδηγούν σε σοβαρά ελλείματα σε κυτταρικούς πληθυσμούς του ανοσιακού συστήματος όπως στα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα της περιφέρειας και τα Τ λεμφοκύτταρα.[46-49] Νεκροτομικές μελέτες σε ασθενείς με ALS αποκαλύπτουν αλλαγές σε κυτταρικούς πληθυσμούς όπως η μικρογλοία, τα αστροκύτταρα, τα μακροφάγα, τα σιτευτικά κύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, ενώ ανιχνεύεται και αυξημένη παρουσία χημειοτακτικών παραγόντων, αύξηση των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC-I, MHC-II) και αύξηση των διηθούντων CD4+ και CD8+ Τ λεμφοκυττάρων στις πληγείσες περιοχές του ΚΝΣ.[50-52] Από τα έως τώρα δεδομένα υποστηρίζεται η συμμετοχή και εκτενής ενεργοποίηση τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας στην εξέλιξη της νόσου.[53]

Άλλα ευρήματα νευροπαθολογίας της ALS θεωρούνται η συσσώρευση νευροϊνιδίων, η επακόλουθη νευροφλεγμονή και η τοξικότητα από γλουταμικό.

Η συμβολή των κυττάρων της γλοίας είναι σημαντική καθώς όπως φαίνεται η συνεχής απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μικρογλοιακά κύτταρα οδηγεί στην επακόλουθη ενεργοποίηση των αστροκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους δύνανται να επιδεικνύουν νευροτοξική δράση τόσο για τους νευρώνες όσο και για τα ολιγοδενδροκύτταρα αποτελώντας στοιχεία της επερχόμενης νευροφλεγμονής.[54] Συγκεκριμένα, τόσο η μικρογλοία όσο και τα αστροκύτταρα συμβάλλουν στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και στη διήθηση Τ- λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ,[55] ενώ διαρκώς προκύπτουν νέες μελέτες στη βιβλιογραφία αναφορικά με την ενεργοποίηση των κυττάρων της μικρογλοίας στην ALS.[56-60] Η επιβεβαίωση της εμπλοκής των μικρογλοιακών κυττάρων στην παθογένεια της ALS υποστηρίχτηκε με την ταυτοποίηση ALS- σχετιζόμενων δεικτών όπως τα γονίδια *C9ORF72, TBK1* και *PGRN*, τα οποία εκφράζονται σε υψηλό ποσοστό στα κύτταρα της μικρογλοίας, [61-63] άλλοτε επιφέροντας προστατευτική και άλλοτε επιζήμια δράση.[64] Αναφορικά με την τοξικότητα από γλουταμικό στην ALS, αυτή αποδίδεται είτε στην αυξημένη συναπτική απελευθέρωση, είτε σε αλλαγές στους υποδοχείς AMPA, είτε σε μειωμένη εκκαθάριση του γλουταμικού από τα αστροκύτταρα.

Συζήτηση

Η δυσπλασία του σπλήνα και του θύμου αδένα διαταράσσει την εύρυθμη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος και επηρεάζει διαδικασίες όπως η παραγωγή και η ωρίμανση των Τ και Β λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, αρκετοί κυτταρικοί πληθυσμοί και όργανα του ανοσιακού συστήματος παραμένουν υπό διερεύνηση αναφορικά με τα νοσήματα του κινητικού νευρώνα, όπως οι λεμφαδένες, ο μυελός των οστών, ο βλεννοσχετιζόμενος λεμφοειδής ιστός (MALT) και ο σχετιζόμενος με το γαστρεντερικό λεμφοειδής ιστός (GALT). Τα όργανα αυτά επηρεάζουν ολόκληρο τον οργανισμό καθώς η αδυναμία ταυτοποίησης των ξένων αντιγόνων μπορεί να οδηγήσει σε συστημική δυσλειτουργία του ανοσιακού. Επιπλέον, ο μυελός των οστών αποτελεί τον θώκο ανάπτυξης των Β - λεμφοκυττάρων καθώς και των κυττάρων της μυελοειδούς σειράς (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα).[72] Με το γεγονός αυτό πιθανότατα να συνδέεται και η απώλεια των λεμφοζιδίων των Β- λεμφοκυττάρων στον σπλήνα στις περιπτώσεις της SMA και της ALS.[14] Η απουσία λεμφοζιδίων Β-λεμφοκυττάρων στον σπλήνα πιθανώς να σχετίζεται είτε με ελλιπή σύνθεση εξ αρχής από τον μυελό των οστών, είτε με αδυναμία ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων αυτών στον σπλήνα.[73] Στον σπλήνα γίνεται μέσω της αιματικής κυκλοφορίας η επαφή με αντιγόνα της περιφέρειας. Έτσι, είτε τα κύτταρα που φτάνουν στο σημείο από την περιφέρεια στον σπλήνα είναι λιγοστά σε αριθμό (απουσία λεμφοζιδίων), είτε τα κύτταρα φτάνουν στον σπλήνα σε επαρκή αριθμό και μετέπειτα αδυνατούν να ωριμάσουν.

Αναφορικά με την προαγωγή της νευροφλεγμονής περισσότερα είναι γνωστά για την ALS, ενώ υπό διερεύνηση βρίσκεται ακόμα η διαδικασία της φλεγμονώδους απόκρισης στην SMA. Συγκεκριμένα, η παρουσία εκτενούς αστρογλοίωσης στο ΚΝΣ σε ασθενείς και στο πειραματικό μοντέλο της ALS επιβεβαιώνει την ανάπτυξη φλεγμονής και συνδέεται με την εκφύλιση των κινητικών νευρώνων.[65-68] Η απαλοιφή της mSOD1 στα αστροκύτταρα μειώνει δραματικά την κινητοποίηση της μικρογλοίας και επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου σε πειραματικό μοντέλο της ALS.[68] Επιπλέον, το υπερκείμενο καλλιεργειών των mSOD1 αστροκυττάρων επιφέρει τοξική δράση στους κινητικούς νευρώνες.[69] Η αντι-φλεγμονώδης δράση των Th-2 Τ λεμφοκυττάρων και της Μ2 μικρογλοίας σχετίζονται με την επιβραδυνόμενη εξέλιξη της ALS, ενώ η μεταστροφή τους σε Th-1 και Μ1 φαινότυπο συσχετίζεται με επιταχυνόμενη εξέλιξη της νόσου. [70, 71] Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά πειραματικά ευρήματα τα σκευάσματα όπως η μονοκυκλίνη, η οποία έχει ως off-target αντι- φλεγμονώδη δράση την καταστολή της μικρογλοίας δεν ανέδειξε σημαντικά αποτελέσματα σε επίπεδο κλινικών μελετών.[74, 75] Δυστυχώς, παρά τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε πειραματικά μοντέλα πολλά από τα υποψήφια φαρμακευτικά σκευάσματα με επίδραση και στο ανοσοποιητικό απέτυχαν να φτάσουν στην κλινική πράξη. Μεταξύ αυτών στην ALS ελέγχθηκαν παράγοντες όπως ο ειδικός αναστολέας της C0X-2 σελεκοξίμπη, η οξική γλατιραμέρη, ο ρυθμιστής της ενεργοποίησης των μακροφάγων παράγοντας NP001 και η πιογλιταζόνη. [76-80] Στην περίπτωση της SMA μελετήθηκε αντίστοιχα η σελεκοξίμπη, χωρίς ωστόσο ενθαρρυντικά αποτελέσματα (NCT02876094). Εν κατακλείδι, η μελέτη των στοιχείων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους απόκρισης καθώς και των κυτταρικών πληθυσμών που προάγουν την εγκαθίδρυσή της χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

[1] Muscular Dystrophy Association https://www.mda.org/disease/list [Available from: https://www.mda.org/disease/list.

[2] Foster LA, Salajegheh MK. Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Am J Med. 2019;132(1):32-7.

[3] Deguise MO, Kothary R. New insights into SMA pathogenesis: immune dysfunction and neuroinflammation. Ann Clin Transl Neurol. 2017;4(7):522-30.

[4] Ajmo CT, Jr., Vernon DO, Collier L, Hall AA, Garbuzova-Davis S, Willing A, et al. The spleen contributes to stroke-induced neurodegeneration. J Neurosci Res. 2008;86(10):2227-34.

[5] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont

O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995;80(1):155-65.
[6] Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2017;1860(3):299-315.
[7] Survival of motor neuron 1 (SMN1 gene) telomeric https://medlineplus.gov/genetics/gene/smn1/ [11/12/2020].
[8] Survival of motor neuron 2 (SMN2 gene) centromeric https://medlineplus.gov/genetics/gene/smn2/ [
[9] SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE I; SMA1 [Internet]. [cited 17/9/2023].
[10] SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE II; SMA2 [Internet]. [cited 17/9/2023].
[11] SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE III; SMA3 [Internet]. [cited 17/9/2023].
[12] SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE IV; SMA4 [Internet]. [cited 17/9/2023].
[13] Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2020;21:231-61.
[14] Thomson AK, Somers E, Powis RA, Shorrock HK, Murphy K, Swoboda KJ, et al. Survival of motor neurone protein is required for normal postnatal development of the spleen. J Anat. 2017;230(2):337-46.
[15] Khairallah MT, Astroski J, Custer SK, Androphy EJ, Franklin CL, Lorson CL. SMN deficiency negatively impacts red pulp macrophages and spleen development in mouse models of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet. 2017;26(5):932-41.
[16] Deguise MO, De Repentigny Y, McFall E, Auclair N, Sad S, Kothary R. Immune dysregulation may contribute to disease pathogenesis in spinal muscular atrophy mice. Hum Mol Genet. 2017;26(4):801-19.
[17] Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. Nat Rev Immunol. 2005;5(8):606-16.
[18] Kang YS, Yamazaki S, Iyoda T, Pack M, Bruening SA, Kim JY, et al. SIGN-R1, a novel C-type lectin expressed by marginal zone macrophages in spleen, mediates uptake of the polysaccharide dextran. Int Immunol. 2003;15(2):177-86.
[19] Kang YS, Kim JY, Bruening SA, Pack M, Charalambous A, Pritsker A, et al. The C-type lectin SIGN-R1 mediates uptake of the capsular polysaccharide of Streptococcus pneumoniae in the marginal zone of mouse spleen. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(1):215-20.
[20] Geijtenbeek TB, Groot PC, Nolte MA, van Vliet SJ, Gangaram-Panday ST, van Duijnhoven GC, et al. Marginal zone macrophages express a murine homologue of DC-SIGN that captures blood-borne antigens in vivo. Blood. 2002;100(8):2908-16.
[21] Elomaa O, Kangas M, Sahlberg C, Tuukkanen J, Sormunen R, Liakka A, et al. Cloning of a novel bacteria-binding receptor structurally related to scavenger receptors and expressed in a subset of macrophages. Cell. 1995;80(4):603-9.
[22] Amlot PL, Hayes AE. Impaired human antibody response to the thymus-independent antigen, DNP-Ficoll, after splenectomy. Implications for post-splenectomy infections. Lancet. 1985;1(8436):1008-11.
[23] Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. 2011;155(3):308-17.
[24] Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(5):349-55.
[25] Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. Neuromuscul Disord. 2008;18(7):541-4.
[26] Mannaa MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. J Clin Neuromuscul Dis. 2009;10(3):85-9.
[27] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016;388(10063):3017-26.
[28] Vitte JM, Davoult B, Roblot N, Mayer M, Joshi V, Courageot S, et al. Deletion of murine Smn exon 7 directed to liver leads to severe defect of liver development associated with iron overload. Am J Pathol. 2004;165(5):1731-41.
[29] Szunyogova E, Zhou H, Maxwell GK, Powis RA, Muntoni F, Gillingwater TH, et al. Survival Motor Neuron (SMN) protein is required for normal mouse liver development. Sci Rep. 2016;6:34635.
[30] Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). Neuropathology. 2009;29(1):63-7.
[31] Rindt H, Feng Z, Mazzasette C, Glascock JJ, Valdivia D, Pyles N, et al. Astrocytes influence the severity of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet. 2015;24(14):4094-102.
[32] Dachs E, Hereu M, Piedrafita L, Casanovas A,

Caldero J, Esquerda JE. Defective neuromuscular junction organization and postnatal myogenesis in mice with severe spinal muscular atrophy. J Neuropathol Exp Neurol. 2011;70(6):444-61.
[33] Tarabal O, Caraballo-Miralles V, Cardona-Rossinyol A, Correa FJ, Olmos G, Llado J, et al. Mechanisms involved in spinal cord central synapse loss in a mouse model of spinal muscular atrophy. J Neuropathol Exp Neurol. 2014;73(6):519-35.
[34] McGivern JV, Patitucci TN, Nord JA, Barabas MA, Stucky CL, Ebert AD. Spinal muscular atrophy astrocytes exhibit abnormal calcium regulation and reduced growth factor production. Glia. 2013;61(9):1418-28.
[35] Ling KK, Lin MY, Zingg B, Feng Z, Ko CP. Synaptic defects in the spinal and neuromuscular circuitry in a mouse model of spinal muscular atrophy. PLoS One. 2010;5(11):e15457.
[36] Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? Front Neurosci. 2019;13:1310.
[37] Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. Neurology. 2003;61(3):387-9.
[38] Murch SJ, Cox PA, Banack SA, Steele JC, Sacks OW. Occurrence of beta-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. Acta Neurol Scand. 2004;110(4):267-9.
[39] Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(5):558-61.
[40] Roberts AL, Johnson NJ, Cudkowicz ME, Eum KD, Weisskopf MG. Job-related formaldehyde exposure and ALS mortality in the USA. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(7):786-8.
[41] Rezvykh AP, Ustyugov AA, Chaprov KD, Teterina EV, Nebogatikov VO, Spasskaya DS, et al. Cytoplasmic aggregation of mutant FUS causes multistep RNA splicing perturbations in the course of motor neuron pathology. Nucleic Acids Res. 2023;51(11):5810-30.
[42] Zuo X, Zhou J, Li Y, Wu K, Chen Z, Luo Z, et al. TDP-43 aggregation induced by oxidative stress causes global mitochondrial imbalance in ALS. Nat Struct Mol Biol. 2021;28(2):132-42.
[43] Ramesh N, Pandey UB. Autophagy Dysregulation in ALS: When Protein Aggregates Get Out of Hand. Front Mol Neurosci. 2017;10:263.
[44] Banerjee R, Mosley RL, Reynolds AD, Dhar A, Jackson-Lewis V, Gordon PH, et al. Adaptive immune neuroprotection in G93A-SOD1 amyotrophic lateral sclerosis mice. PLoS One. 2008;3(7):e2740.
[45] Seksenyan A, Ron-Harel N, Azoulay D, Cahalon L, Cardon M, Rogeri P, et al. Thymic involution, a co-morbidity factor in amyotrophic lateral sclerosis. J Cell Mol Med. 2010;14(10):2470-82.
[46] Zhang R, Gascon R, Miller RG, Gelinas DF, Mass J, Hadlock K, et al. Evidence for systemic immune system alterations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). J Neuroimmunol. 2005;159(1-2):215-24.
[47] Boillee S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. Neuron. 2006;52(1):39-59.
[48] Lobsiger CS, Cleveland DW. Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. Nat Neurosci. 2007;10(11):1355-60.
[49] Zhang R, Gascon R, Miller RG, Gelinas DF, Mass J, Lancero M, et al. MCP-1 chemokine receptor CCR2 is decreased on circulating monocytes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). J Neuroimmunol. 2006;179(1-2):87-93.
[50] Troost D, Van den Oord JJ, Vianney de Jong JM. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathol Appl Neurobiol. 1990;16(5):401-10.
[51] McGeer PL, McGeer EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2002;26(4):459-70.
[52] Graves MC, Fiala M, Dinglasan LA, Liu NQ, Sayre J, Chiappelli F, et al. Inflammation in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord and brain is mediated by activated macrophages, mast cells and T cells. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004;5(4):213-9.
[53] Lee SH, Choi SM, Yang EJ. Melittin ameliorates the inflammation of organs in an amyotrophic lateral sclerosis animal model. Exp Neurobiol. 2014;23(1):86-92.
[54] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017;541(7638):481-7.
[55] Komine O, Yamanaka K. Neuroinflammation in motor neuron disease. Nagoya J Med Sci. 2015;77(4):537-49.
[56] Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CC, Shaw CE, Brooks DJ, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. Neurobiol Dis. 2004;15(3):601-9.
[57] Corcia P, Tauber C, Vercoullie J, Arlicot N, Prunier C, Praline J, et al. Molecular imaging of microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2012;7(12):e52941.
[58] Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Uru-

shitani M, Julien JP, et al. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury. Glia. 2010;58(2):231-43.
[59] Beland LC, Markovinovic A, Jakovac H, De Marchi F, Bilic E, Mazzini L, et al. Immunity in amyotrophic lateral sclerosis: blurred lines between excessive inflammation and inefficient immune responses. Brain Commun. 2020;2(2):fcaa124.
[60] Sargsyan SA, Blackburn DJ, Barber SC, Monk PN, Shaw PJ. Mutant SOD1 G93A microglia have an inflammatory phenotype and elevated production of MCP-1. Neuroreport. 2009;20(16):1450-5.
[61] Irwin D, Lippa CF, Rosso A. Progranulin (PGRN) expression in ALS: an immunohistochemical study. J Neurol Sci. 2009;276(1-2):9-13.
[62] Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Muller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nat Neurosci. 2015;18(5):631-6.
[63] Lall D, Baloh RH. Microglia and C9orf72 in neuroinflammation and ALS and frontotemporal dementia. J Clin Invest. 2017;127(9):3250-8.
[64] Liu J, Wang F. Role of Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Cellular Mechanisms and Therapeutic Implications. Front Immunol. 2017;8:1005.
[65] Nagy D, Kato T, Kushner PD. Reactive astrocytes are widespread in the cortical gray matter of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurosci Res. 1994;38(3):336-47.
[66] Schiffer D, Cordera S, Cavalla P, Migheli A. Reactive astrogliosis of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1996;139 Suppl:27-33.
[67] Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. Glia. 1998;23(3):249-56.
[68] Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, Fujimori-Tonou N, Yamashita H, Gutmann DH, et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. Nat Neurosci. 2008;11(3):251-3.
[69] Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC, Maniatis T, Eggan K. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. Nat Neurosci. 2007;10(5):608-14.
[70] Beers DR, Henkel JS, Zhao W, Wang J, Huang A, Wen S, et al. Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2011;134(Pt 5):1293-314.
[71] Zhao W, Beers DR, Appel SH. Immune-mediated mechanisms in the pathoprogression of amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimmune Pharmacol. 2013;8(4):888-99.
[72] Rosenbauer F, Tenen DG. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. Nat Rev Immunol. 2007;7(2):105-17.
[73] Shahaf G, Zisman-Rozen S, Benhamou D, Melamed D, Mehr R. B Cell Development in the Bone Marrow Is Regulated by Homeostatic Feedback Exerted by Mature B Cells. Front Immunol. 2016;7:77.
[74] Van Den Bosch L, Tilkin P, Lemmens G, Robberecht W. Minocycline delays disease onset and mortality in a transgenic model of ALS. Neuroreport. 2002;13(8):1067-70.
[75] Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C, et al. Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. Lancet Neurol. 2007;6(12):1045-53.
[76] Cudkowicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Zhang H, Andreasson KI, Rothstein JD, et al. Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2006;60(1):22-31.
[77] Gordon PH, Doorish C, Montes J, Mosley RL, Diamond B, Macarthur RB, et al. Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS. Neurology. 2006;66(7):1117-9.
[78] Meininger V, Drory VE, Leigh PN, Ludolph A, Robberecht W, Silani V. Glatiramer acetate has no impact on disease progression in ALS at 40 mg/day: a double- blind, randomized, multicentre, placebo-controlled trial. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):378-83.
[79] Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2012;7(6):e37885.
[80] Miller RG, Zhang R, Bracci PM, Azhir A, Barohn R, Bedlack R, et al. Phase 2B randomized controlled trial of NP001 in amyotrophic lateral sclerosis: Pre-specified and post hoc analyses. Muscle Nerve. 2022;66(1):39-49.

POST-TRANSCIPTIONAL REGULATION OF MICROGLIAL-INDUCED INFLAMMATION IN PARKINSON'S DISEASE

Mantiana Topouzi[1], Theodoros Dame[2], Spyros Pettas[1], Era Taoufik[2], Dimitra Dafou[1]

[1] Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki
[2] Laboratory of Cellular and Molecular Neurobiology, Hellenic Pasteur Institute

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a debilitating and progressive neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms, primarily resulting from the loss of dopaminergic neurons and alpha-synuclein aggregation. Microglia, the resident immune cells of the central nervous system, play a pivotal role in PD pathogenesis, exhibiting both neuroprotective and neurotoxic functions. This review explores the influence of RNA modifications on microglial responses in the context of PD. Activated microglia, particularly the proinflammatory M1 phenotype, contribute to neuroinflammation through the release of cytokines and chemokines, impacting dopaminergic neurons. RNA modifications, such as N6-methyladenosine (m6A) and 5-methylcytosine (m5C), emerge as crucial regulators of microglial functions, influencing gene expression and inflammatory responses. Despite challenges in understanding the complexity and heterogeneity of microglia, investigating RNA modifications provides insights into potential therapeutic avenues for PD. Profiling RNA modifications in microglia in physiological conditions and throughout PD progression, could lead to the development of targeted therapies that modulate these epitranscriptomic markers for precise intervention in neuroinflammatory processes.

Keywords: Parkinson's disease, microglia, RNA modifications

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative condition with a spectrum of motor and non-motor consequences, profoundly impacting patients' quality of life [1]. The hallmark motor symptoms, such as tremors, bradykinesia, and rigidity, result from the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra [2]. Complementing these motor impairments, a range of non-motor manifestations, including cognitive decline, sleep disturbances, and autonomic dysfunction, significantly contribute to the complex clinical picture of PD [3]. At the molecular level of the disease, the aggregation of alpha-synuclein (α-Syn) plays a pivotal role in PD pathogenesis [4]. The misfolding of α-Syn leads to insoluble protein accumulation and formation of Lewy bodies, impacting the physiology of neurons in brain regions critical for motor control and cognitive functions [5][6]. Despite significant strides in understanding α-Syn, the intricate relationships between its aggregation and immune responses in PD remain an enigma [7]. Microglia, the resident immune cells of the central nervous system, is found to be involved in PD although its clear role is still unknown [8]. Microglia engage with aggregated α-Syn, fostering neuroinflammatory processes that contribute to neuronal damage [9]. Furthermore, brain invasion of peripheral immune cells, involving T-cells and macrophages infiltration, could enhance loss of dopamine-producing neurons and neurodegeneration [10][11]. This lymphocyte infiltration is associated with microglial-derived chemokines like CCL3, CCL4 and CXCL10 that attract T cells into the brain through chemotaxis, promoting inflammation [12]. Microglial cells change their transcriptome in response to neuroinflammation [13], where RNA modifications are altered compared to physiological conditions, impacting the expression of various proteins, processes that are poorly understood [14]. This article explores the microglial responses in the context of PD, with a specific focus on the emerging role of RNA modifications in microglia.

Microglia in PD

Microglia are the resident macrophages of the central nervous system (CNS) and exert both neuroprotective and neurotoxic functions. In a healthy brain, resting microglia are dynamic cells that continuously survey their surrounding microenvironment for infection and cellular distress, trying to maintain the homeostasis, while secreting neurotrophic factors, removing toxic substances and participating in neuronal repair. Besides the resting phenotype microglia exhibits two more phenotypes known as the proinflammatory M1 and the anti-inflammatory M2

phenotype as a response to inflammatory processes challenges [15]. Various studies in tissue cultures and in animal models of PD indicate a crucial role of the activated microglia in PD's neuroinflammation. Dying neurons release damage-associated molecular patterns (DAMPs) such as ATP, neuromelanin, m-calpain, and matrix metalloproteinase 3, while astrocytes secrete proinflammatory mediators like CCL2, and misfolded or aggregated proteins such as α-Syn, along with signals delivered by Toll-like receptors (TLRs) are main factors that contribute to the development of the M1 proinflammatory phenotype in microglia. The M1 phenotype is characterized by a large cell body, amoeboid morphology, upregulation of major histocompatibility complex (MHC) I and II molecules, and increased production of proinflammatory mediators including cytokines (IL1β, IL6), tumor necrosis factor α (TNFα), chemokines, and bioactive lipids [16]. Consequently, M1 microglia can disrupt the blood-brain barrier (BBB) permeability and facilitate brain infiltration by circulating leukocytes, thereby strengthening the local inflammatory response [17]. Moreover, DAMPs released by stressed and dying neurons induce the expression of genes encoding components of the NADPH oxidase (NOX) system. This leads to the generation of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (via NOS1 and NOS3 in humans), which possess antimicrobial properties and may contribute to chronic inflammation. In physiological conditions, negative feedback mechanisms involving anti-inflammatory factors such as cytokines (IL4 and IL10) and pro-resolving mediators (lipoxins, resolvins, protectins, and maresins) are believed to promote the resolution of inflammation. However, in chronic pathologies, these mechanisms may be deficient. Consistent with the M1 microglial phenotype observed in PD, elevated levels of IL1β, IL6, and TNFα have been found in the striatum and substantia nigra (SN) of postmortem samples [18]. On top of that, single-nuclei RNA sequencing to post-mortem midbrain tissue and matched control subjects points out a disease-specific neuronal cell cluster, possibly indicating the generation of dopaminergic neurons, and an upregulation of microglia activation [19]. Another study demonstrated that conditioned medium from glial cells treated with lipopolysaccharide (LPS) containing IL1β and TNFα induced the death of cultured dopaminergic rat neurons [20]. Furthermore, microglial stimulation with LPS/IFNγ was shown to enhance exosome release in midbrain slices, and microglia-derived exosomes were found to transfer αSyn to neurons and increase neuronal apoptosis [21]. The results of a study conducted on pre-clinical mouse models confirmed that the depletion of genes or the use of shRNA to silence the protein kinase Cδ (PKCδ) gene in the microglia led to a decrease in the production of neurotoxic factors, a reduction in the activation of NFκB pathway, and a decrease in the production of substances that promote inflammation. PKCδ knockout mice that were exposed to LPS or MPTP exhibited a phenotype that was consistent with a decrease in motor impairments, along with a decrease in microglial activation and the preservation of the integrity of dopaminergic neurons in the nigrostriatal region. These findings support the hypothesis that heightened activation of PKCδ in correlation with an increase in oxidative conditions associated with aging, contribute to the maintenance of a subpopulation of proinflammatory microglia, which in turn have detrimental effects on dopaminergic neurons in the brains of PD patients [22].

RNA modifications in microglial cells

RNA modifications play a crucial role in regulating various cellular processes, including gene expression, RNA stability, and protein translation [23]. The process of RNA modifications entails the reversible addition or removal of chemical groups from RNA molecules, defining its potential in the cell [24]. Among the RNA modifications, N6-methyladenosine (m6A) is the most prevalent, impacting on diverse biological functions [25]. The mechanism of m6A involves writers, such as methyltransferases (e.g., METTL3, methyltransferase-like protein 3), erasers like demethylases (e.g., FTO, fat mass and obesity-associated protein), and readers represented by m6A-binding proteins like YTH domain-containing proteins. These components collectively orchestrate the addition and removal of methyl groups on nitrogen-6 of adenosine residues [26]. It is found that the METTL3-METTL14-WTAP complex (WTAP, Wilm's tumor 1-associating protein) catalyzes the addition of methyl groups, while FTO and ALKBH5 act as erasers, ensuring the dynamic nature of m6A levels. The m6A-modified transcripts are recognized by specific reader proteins, such as YTHDF and YTHDC families, which influence mRNA degradation, translation efficiency, and alternative splicing [27]. Microglia perform crucial functions in maintaining CNS homeostasis, and dysregulation of their activities has been implicated in various neurodegenerative diseases [28]. Although m6A modifications under physiological conditions in microglia and how they regulate functions are still poorly discovered, data from dysregulation of m6A modifications factors in microglia show correlation with brain pathology, for example Zheng et al. studying the inflammatory response in cerebral ischemia found that YTHDF1 specifically binds to the m6A site of p65 mRNA to promote its translation, triggering the NF-κB pathway [29]. Similarly, m6A reader YTHDC1 was downregulated in retinal microglia YTHDC1 followed by proinflammatory response in microglia [30]. Another m6A reader, insulin like growth factor

2 mRNA-binding protein 2 (IGF2BP2) is overexpressed in brain of Alzheimer's disease patients, impacting on ECM receptor interaction, focal adhesion, cytokine-cytokine receptor interaction, and TGF-beta signaling pathway [31]. CD14, a microglial receptor involved in inflammatory signals [32], was found significantly upregulated where METTL14 and FTO were downregulated in rat cerebral cortex following traumatic brain injury [29]. These findings offer evidence regarding the role of m6A modifications in microglial-triggered neuroinflammation, underscoring their significance in regulating the behavior of microglia within the brain. Beyond m6A, the second most common modification is 5-methylcytosine (m5C). m5C, catalyzed by RNA methyltransferases like NSUN2 (NOL1/NOP2/SUN domain protein 2) and DNMT2 (DNA methyltransferase homolog 2) which introduce a methyl group to Carbon-5 of Cytosine detected by readers such as ALYREF, influences RNA stability and translation efficiency [33][34]. Johnson and his colleagues showed that m5C has significant impact on synaptic plasticity and brain development, suggesting cell-type specific methylation in brain tissue that could regulate homeostasis [35]. Loss of function mutations in NUNS2 leads to neurological abnormalities and brain-cell apoptosis in mice and humans, due to hypomethylation and cleavage of tRNAs [36]. The importance of NSUS2 in tRNA-methylation was also found by a different study, suggesting it plays a crucial role for efficient migration and differentiation of intermediate progenitors [37]. Although m5C modifications are not studied in microglia, the above results regarding brain development modulated by m5C, provide preliminary signs of m5C significance affecting the brain cells, including microglia, via mechanisms that need further investigation. RNA editing is another epitranscriptomic procedure that occurs in mRNA, alternating the sequence in specific ribonucleotide sites [38].The most common type of RNA editing is A-to-I (Adenosine to Inosine) editing by double-stranded RNA-specific adenosine deaminase (ADAR) enzymes, leading to non-synonymous substitutions in protein-coding sequences. Inosine is recognized by the translational machinery as Guanosine [39]. The other RNA-editing molecular mechanism is C-to-U editing which involves the hydrolytic deamination of a cytosine to a uracil base. C-to-U (Cytosine to Uracil) editing is mediated by RNA-specific cytidine deaminases such as APOBEC family (apolipoprotein B mRNA editing catalytic polypeptide) and several complementation factors like RNA-binding motif 47, RBM47 [40]. In microglia, APOBEC1 was found higher compared to other brain cells, where researchers found that APOBEC1-mediated RNA editing in microglia is required for brain homeostasis and normal neurological and behavioral function, while Apobec1 knockout mice manifested increased neuroinflammation [41]. Study that highlighted the importance of ADAR-mediated editing in neuroinflammation, demonstrated that ADAR1 p.K999N mutation activates the interferon pathway both in neurons and microglia, affecting the expression of different interferon-induced genes due to insufficient RNA-editing [42]. Such results provide strong evidence of both RNA-editing's mechanisms (A to I and C to U) impacting on microglial gene regulation and further inflammation.

Changes of RNA modification in microglia of PD patients

Although research on RNA modifications in neurodegenerative diseases is still emerging, several associations between RNA modifications and disease processes have been identified. In the context of Parkinson's disease, although RNA modifications in microglial cells have not been studied thoroughly, there are some implications on this field. With the advancement of RNA sequencing technology, various forms of RNA modifications have been revealed, including N6-methyladenosine (m6A) and N6,2'-O-dimethyladenosine (m6Am), as well as 5-mC and its oxidized state, 5-hmC. m6A, being the prevailing post-transcriptional mRNA modification, is capable of regulating numerous biological processes during both neurodevelopment and neurodegenerative diseases. In an AD mouse model, the m6A methylase, METTL3, has been observed to increase, whereas the m6A demethylase, fat mass and obesity-associated protein (FTO), has been downregulated in an APP/PS1 AD mouse model. Many studies have focused on m6A modification during macrophage activation. Like microglia, macrophages can be categorized into two phenotypes: the classically activated M1 macrophage and the alternatively activated M2 macrophage. METTL3 has demonstrated the ability to enhance the population of M1 macrophages, and its excessive expression stimulates the activation of these macrophages by the methylation of STAT1 mRNA. On the other hand, deficiency of FTO is capable of diminishing the levels of phosphorylation in IKKα/β, IκBα, and p65, which are responsible for the NF-κB signaling pathway. Based on this data researchers hypothesize a similar function of m6A modification in microglial activation during the development of PD [43]. Moreover, the miRNA alterations in microglia-induced neuroinflammation have been extensively investigated. Among these miRNAs, miR-155 tends to induce a pro-inflammatory response, while miR-124, miR-146a, and miR-21 are more closely associated with anti-inflammatory effects. In mice with PD intoxicated by MPTP, miR-124 significantly reduced the LPS-induced expression of pro-inflammatory cytokines and inhibited the activation of the MEKK3/NF-κB pathway,

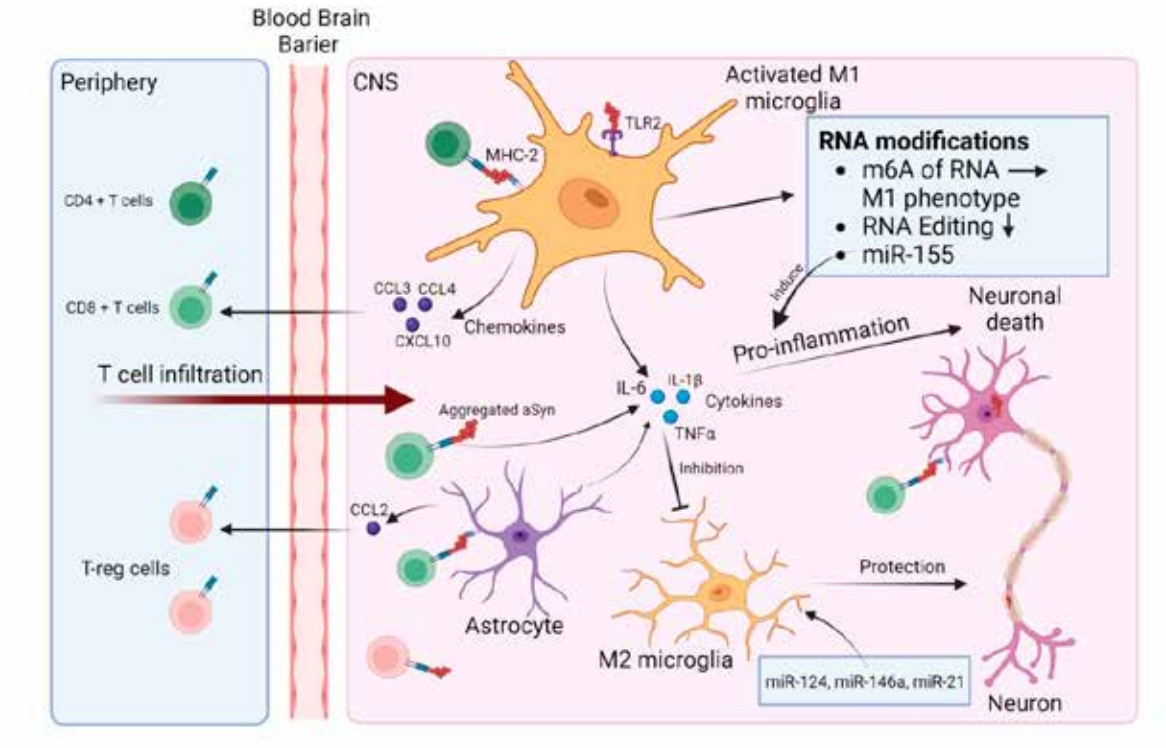


Figure 1. Microglia activation during inflammation: Aggregated fibrils of a-Syn trigger the activation of M1 via the TLR2, inducing the chemokine and cytokine expression, leading to neuroinflammation. m6A modifications, reduced RNA editing and miR-155 are involved in pro-inflammatory response ; chemokines derived from M1 microglia and from astrocytes induce the recruitment of peripheral immune cells through the BBB; microglial CCL3, CCL4, CXCL10 attract CD4+ and CD8+, astrocytic CCL2 attracts T-regs respectively. T-cells, microglia and astrocytes release cytokines such as IL-1β, IL-6 and TNF-a, inhibiting the activation of M2 microglia, suppressing the anti-inflammatory regulation, thus extending the neuroinflammation, causing neuronal death. miR-124, miR-146a, miR-21 are associated with M2 microglia activation, modulating anti-inflammatory response.

resulting in a decrease in neuronal death. miR-155 serves as a prototypical pro-inflammatory miRNA. It is significantly increased in primary microglia treated with LPS, and miR-155 knockout mice exhibited reduced microglial activation in vivo. The overexpression of miR-155 stimulated microglial proliferation and led to the development of an amoeboid morphology in the hippocampus, which is also noticed in the case of PD [43]. In the context of RNA editing a study showed that dysregulation and subsequent age-related neurodegeneration in the central nervous system, characterized by increased inflammation, abnormal myelination, and anomalies in neuronal and microglial lysosomes can be observed as a consequence of the genetic inactivation of Apobec1. These data support that APOBEC1-mediated RNA editing has a crucial role in maintaining the balance between the homeostatic and activated immune functions of microglia [41]. On the other hand, although A-to-I editing has not been studied yet in microglial cells, studies confirmed the presence of many editing events that can alter miRNA binding and dysregulate genes associated with PD [44], while others identified an increase of editing levels in prefrontal cortices of PD patients and a disruption of the positive correlation between editing events and age observed in normal samples [45].

Challenges and future direction

Searching how RNA modifications in microglia relate to Parkinson's disease comes with its share of challenges, but it also brings the promise of finding new ways to treat the condition. One significant hurdle is complexity of RNA modifications and their impact on microglial processes so much in physiological conditions as in inflammation, like PD. Figuring out how specific changes in microglia contribute to the development of the disease [46] is essential for untangling complicated regulatory networks and understanding how epitranscriptomics changes affect the disease's progress. The diversity of microglia poses another challenge. Due to alteration of phenotypes for different responses to various signals [47], it seems like RNA modifications contribute to this diversity. Identifying the specific changes linked to either protective or harmful states of microglia in the context of PD is a tough task. Technological limits also make the research challenging. While there have been advancements in high-throughput techniques for mapping RNA modifications like m6A [48], understanding the timing and location of these dynamic changes in microglia is still a puzzle. Improving methods to precisely map

and measure RNA modifications in specific groups of microglia is crucial for moving our understanding forward. Looking ahead, the next steps in research should approach the profiling of RNA modifications in microglia as PD progresses. This means combining various multi-omics techniques [49]to get a full picture of associations with molecular shifts. Turning research findings into treatments is the ultimate goal. Although there is still a gap of knowledge in exact biological functions that are regulated by RNA modifications, let alone its therapeutic and diagnostic potential, signs of involvement in neuroinflammation could be a promising way to treat PD. The focus will be on creating therapies that can tweak specific RNA modifications in microglia without affecting other cell types, targeting pathways involved in the regulation of the neurodegeneration.

Conclusion

Inflammation can directly or indirectly contribute to the etiology and progression of PD. Microglia, a key player in the pathogenesis of neurodegenerative disorders such as PD, may contribute to the disease process through various mechanisms, including both pro- and anti-inflammatory signaling, clearance of a-synuclein, and its spreading. The heterogeneity of microglia, as well as its changes during aging or neurodegeneration, have a crucial role in the initiation and progression of the disease. Due to its undeniable involvement in the disease process, microglia represent a strong candidate for both diagnostic and progression biomarkers, as well as a potential therapeutic target. RNA modifications in microglial cells, and significantly RNA editing, suggest that as heritable but epitranscriptomic markers, may serve as valuable predictors for brain diseases which is why further investigation is considered important.

Abbreviation

LPS:Lipopolysaccharides

MPTP:1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

MAP3K3:Mitogen-activated protein kinase kinasekinase 3

IFNγ: Interferon γ

References

[1] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021 May;20(5):385-397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2

[2] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2017 Aug;124(8):901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y

[3] Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Nonmotor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017 Jul;18(7):435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62.

[4] Alam MM, Yang D, Li XQ, Liu J, Back TC, Trivett A, Karim B, Barbut D, Zasloff M, Oppenheim JJ. Alpha synuclein, the culprit in Parkinson disease, is required for normal immune function. Cell Rep. 2022 Jan 11;38(2):110090. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110090.

[5] Sanford AM. Lewy Body Dementia. Clin Geriatr Med. 2018 Nov;34(4):603-615. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.

[6] Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol. 2013 Apr;47(2):495-508. doi: 10.1007/s12035-012-8280-y.

[7] Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics. Nat Rev Neurol. 2020 Jun;16(6):303-318. doi: 10.1038/s41582-020-0344-4.

[8] Ho MS. Microglia in Parkinson's Disease. Adv Exp Med Biol. 2019;1175:335-353. doi: 10.1007/978-981-13-9913-8_13.

[9] Li Y, Xia Y, Yin S, Wan F, Hu J, Kou L, Sun Y, Wu J, Zhou Q, Huang J, Xiong N, Wang T. Targeting Microglial α-Synuclein/TLRs/NF-kappaB/NLRP3 Inflammasome Axis in Parkinson's Disease. Front Immunol. 2021 Oct 8;12:719807. doi: 10.3389/fimmu.2021.719807.

[10] Brochard V, Combadière B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthat V, Bonduelle O, Alvarez-Fischer D, Callebert J, Launay JM, Duyckaerts C, Flavell RA, Hirsch EC, Hunot S. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. J Clin Invest. 2009 Jan;119(1):182-92. doi: 10.1172/JCI36470.

[11] Öberg M, Fabrik I, Fabrikova D, Zehetner N, Härtlova A. The role of innate immunity and inflammation in Parkinson's disease. Scand J Immunol. 2021 May;93(5):e13022. doi: 10.1111/sji.13022.

[12] Chen X, Firulyova M, Manis M, Herz J, Smirnov I, Aladyeva E, Wang C, Bao X, Finn MB, Hu H, Shchukina I, Kim MW, Yuede CM, Kipnis J, Artyomov MN, Ulrich JD, Holtzman DM. Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy. Nature. 2023 Mar;615(7953):668-677. doi: 10.1038/s41586-023-05788-0.

[13] Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. Int J Neurosci. 2017 Jul;127(7):624-633. doi:

10.1080/00207454.2016.1212854.
[14] Chokkalla AK, Mehta SL, Vemuganti R. Epitranscriptomic regulation by m6A RNA methylation in brain development and diseases. J Cereb Blood Flow Metab. 2020 Dec;40(12):2331-2349. doi: 10.1177/0271678X20960033.
[15] Su R, Zhou T. Alpha-Synuclein Induced Immune Cells Activation and Associated Therapy in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2021 Nov 5;13:769506. doi: 10.3389/fnagi.2021.769506. PMID: 34803660; PMCID: PMC8602361.
[16] Pajares M, I Rojo A, Manda G, BoscáL, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Cells. 2020 Jul 14;9(7):1687. doi: 10.3390/cells9071687. PMID: 32674367; PMCID: PMC7408280.
[17] Salvi V, Sozio F, Sozzani S, Del Prete A. Role of Atypical Chemokine Receptors in Microglial Activation and Polarization. Front Aging Neurosci. 2017 May 26;9:148. doi: 10.3389/fnagi.2017.00148. PMID: 28603493; PMCID: PMC5445112.
[18] Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl. 2000;(60):277-90. doi: 10.1007/978-3-7091-6301-6_19. PMID: 11205147.
[19] SmajiáS, Prada-Medina CA, Landoulsi Z, Ghelfi J, Delcambre S, Dietrich C, Jarazo J, Henck J, Balachandran S, Pachchek S, Morris CM, Antony P, Timmermann B, Sauer S, Pereira SL, Schwamborn JC, May P, Grünewald A, Spielmann M. Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state. Brain. 2022 Apr 29;145(3):964-978. doi: 10.1093/brain/awab446. PMID: 34919646; PMCID: PMC9050543.
[20] Long-Smith, C.M.; Collins, L.; Toulouse, A.; Sullivan, A.M.; Nolan, Y.M. Interleukin-1beta contributes to dopaminergic neuronal death induced by lipopolysaccharide-stimulated rat glia in vitro. J. Neuroimmunol. 2010, 226, 20–26.
[21] George S, Rey NL, Tyson T, Esquibel C, Meyerdirk L, Schulz E, Pierce S, Burmeister AR, Madaj Z, Steiner JA, Escobar Galvis ML, Brundin L, Brundin P. Microglia affect α-synuclein cell-to-cell transfer in a mouse model of Parkinson's disease. Mol Neurodegener. 2019 Aug 16;14(1):34. doi: 10.1186/s13024-019-0335-3. PMID: 31419995; PMCID: PMC6697982.
[22] Gordon R, Singh N, Lawana V, Ghosh A, Harischandra DS, Jin H, Hogan C, Sarkar S, Rokad D, Panicker N, Anantharam V, Kanthasamy AG, Kanthasamy A. Protein kinase Cδ upregulation in microglia drives neuroinflammatory responses and dopaminergic neurodegeneration in experimental models of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2016 Sep;93:96-114. doi: 10.1016/j.nbd.2016.04.008. Epub 2016 May 2. PMID: 27151770; PMCID: PMC4995107.
[23] Boo SH, Kim YK. The emerging role of RNA modifications in the regulation of mRNA stability. Exp Mol Med. 2020 Mar;52(3):400-408. doi: 10.1038/s12276-020-0407-z.
[24] Zhao BS, Roundtree IA, He C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017 Jan;18(1):31-42. doi: 10.1038/nrm.2016.132.
[25] Zhu W, Wang JZ, Xu Z, Cao M, Hu Q, Pan C, Guo M, Wei JF, Yang H. Detection of N6-methyladenosine modification residues (Review). Int J Mol Med. 2019 Jun;43(6):2267-2278. doi: 10.3892/ijmm.2019.4169.
[26] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019 Oct;20(10):608-624. doi: 10.1038/s41580-019-0168-5.
[27] Boulias K, Greer EL. Biological roles of adenine methylation in RNA. Nat Rev Genet. 2023 Mar;24(3):143-160. doi: 10.1038/s41576-022-00534-0.
[28] Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. J Neuroinflammation. 2021 Nov 6;18(1):258. doi: 10.1186/s12974-021-02309-6.
[29] Yu J, Zhang Y, Ma H, Zeng R, Liu R, Wang P, Jin X, Zhao Y. Epitranscriptomic profiling of N6-methyladenosine-related RNA methylation in rat cerebral cortex following traumatic brain injury. Mol Brain. 2020 Jan 28;13(1):11. doi: 10.1186/s13041-020-0554-0.
[30] Zhou H, Xu Z, Liao X, Tang S, Li N, Hou S. Low Expression of YTH Domain-Containing 1 Promotes Microglial M1 Polarization by Reducing the Stability of Sirtuin 1 mRNA. Front Cell Neurosci. 2021 Dec 15;15:774305. doi: 10.3389/fncel.2021.774305.
[31] Deng Y, Zhu H, Xiao L, Liu C, Liu YL, Gao W. Identification of the function and mechanism of m6A reader IGF2BP2 in Alzheimer's disease. Aging (Albany NY). 2021 Oct 27;13(21):24086-24100. doi: 10.18632/aging.203652.
[32] Janova H, Böttcher C, Holtman IR, Regen T, van Rossum D, Götz A, Ernst AS, Fritsche C, Gertig U, Saiepour N, Gronke K, Wrzos C, Ribes S, Rolfes S, Weinstein J, Ehrenreich H, Pukrop T, Kopatz J, Stadelmann C, Salinas-Riester G, Weber MS, Prinz M, Brück W, Eggen BJ, Boddeke HW, Priller J, Hanisch UK. CD14 is a key organizer of microglial responses to CNS infection and injury. Glia. 2016 Apr;64(4):635-49. doi: 10.1002/glia.22955.

[33] Bohnsack KE, Höbartner C, Bohnsack MT. Eukaryotic 5-methylcytosine (m5C) RNA Methyltransferases: Mechanisms, Cellular Functions, and Links to Disease. Genes (Basel). 2019 Jan 30;10(2):102. doi: 10.3390/genes10020102.
[34] Blanco S, Frye M. Role of RNA methyltransferases in tissue renewal and pathology. Curr Opin Cell Biol. 2014 Dec;31:1-7. doi: 10.1016/j.ceb.2014.06.006.
[35] Johnson Z, Xu X, Lin Y, Xie H. Dynamics of RNA m5C modification during brain development. Genomics. 2023 May;115(3):110604. doi: 10.1016/j.ygeno.2023.110604.
[36] Blanco S, Dietmann S, Flores JV, Hussain S, Kutter C, Humphreys P, Lukk M, Lombard P, Treps L, Popis M, Kellner S, Hölter SM, Garrett L, Wurst W, Becker L, Klopstock T, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hrabáde Angelis M, Káadátir RT, Helm M, Ule J, Gleeson JG, Odom DT, Frye M. Aberrant methylation of tRNAs links cellular stress to neuro-developmental disorders. EMBO J. 2014 Sep 17;33(18):2020-39. doi: 10.15252/embj.201489282.
[37] Flores JV, Cordero-Espinoza L, Oeztuerk-Winder F, Andersson-Rolf A, Selmi T, Blanco S, Tailor J, Dietmann S, Frye M. Cytosine-5 RNA Methylation Regulates Neural Stem Cell Differentiation and Motility. Stem Cell Reports. 2017 Jan 10;8(1):112-124. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.11.014.
[38] Christofi T, Zaravinos A. RNA editing in the forefront of epitranscriptomics and human health. J Transl Med. 2019 Sep 23;17(1):319. doi: 10.1186/s12967-019-2071-4.
[39] Eisenberg E, Levanon EY. A-to-I RNA editing - immune protector and transcriptome diversifier. Nat Rev Genet. 2018 Aug;19(8):473-490. doi: 10.1038/s41576-018-0006-1.
[40] Vu LT, Tsukahara T. C-to-U editing and site-directed RNA editing for the correction of genetic mutations. Biosci Trends. 2017 Jul 24;11(3):243-253. doi: 10.5582/bst.2017.01049.
[41] Cole DC, Chung Y, Gagnidze K, Hajdarovic KH, Rayon-Estrada V, Harjanto D, Bigio B, Gal-Toth J, Milner TA, McEwen BS, Papavasiliou FN, Bulloch K. Loss of APOBEC1 RNA-editing function in microglia exacerbates age-related CNS pathophysiology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Dec 12;114(50):13272-13277. doi: 10.1073/pnas.1710493114.
[42] Guo X, Wiley CA, Steinman RA, Sheng Y, Ji B, Wang J, Zhang L, Wang T, Zenatai M, Billiar TR, Wang Q. Aicardi-Goutières syndrome-associated mutation at ADAR1 gene locus activates innate immune response in mouse brain. J Neuroinflammation. 2021 Jul 31;18(1):169. doi: 10.1186/s12974-021-02217-9.
[43] Li C, Ren J, Zhang M, Wang H, Yi F, Wu J, Tang Y. The heterogeneity of microglial activation and its epigenetic and non-coding RNA regulations in the immunopathogenesis of neurodegenerative diseases. Cell Mol Life Sci. 2022 Sep 6;79(10):511. doi: 10.1007/s00018-022-04536-3. PMID: 36066650.
[44] Wu S, Xue Q, Qin X, Wu X, Kim P, Chyr J, Zhou X, Huang L. The Potential Regulation of A-to-I RNA Editing on Genes in Parkinson's Disease. Genes (Basel). 2023 Apr 15;14(4):919. doi: 10.3390/genes14040919. PMID: 37107677; PMCID: PMC10137963.
[45] Lu C, Ren S, Xie W, Zhao Z, Wu X, Guo S, Suo A, Zhou N, Yang J, Wu S, Zheng Y. Characterizing Relevant MicroRNA Editing Sites in Parkinson's Disease. Cells. 2022 Dec 24;12(1):75. doi: 10.3390/cells12010075. PMID: 36611869; PMCID: PMC9818192.
[46] Wendimu MY, Hooks SB. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. Cells. 2022 Jun 30;11(13):2091. doi: 10.3390/cells11132091.
[47] Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Prinz M. Microglia Heterogeneity in the Single-Cell Era. Cell Rep. 2020 Feb 4;30(5):1271-1281. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.010.
[48] Bhattarai DP, Aguilo F. m^6A RNA Immunoprecipitation Followed by High-Throughput Sequencing to Map N^6-Methyladenosine. Methods Mol Biol. 2022;2404:355-362. doi: 10.1007/978-1-0716-1851-6_19.
[49] Vandereyken K, Sifrim A, Thienpont B, Voet T. Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics. Nat Rev Genet. 2023 Aug;24(8):494-515. doi: 10.1038/s41576-023-00580-2.

Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Μαρία Λίμα, Ηλιάνα Μιχαηλίδου, Απόστολος Μπαχάρης, Νικόλαος Γρηγοριάδης, Παναγιώτης Ιωαννίδης

Β΄ Νευρολογική Κλινική και Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι η ανάδειξη της συμμετοχής του ανοσιακού συστήματος στην νόσο Alzheimer. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, το ανοσιακό σύστημα φαίνεται ότι συμμετέχει ενεργά με μηχανισμούς φυσικής και επίκτητης ανοσίας στην προσπάθεια επαναφοράς της ομοιοστασίας του πάσχοντος εγκεφάλου στην νόσο Alzheimer, τόσο μέσω ενεργοποίησης των τοπικών ανοσιακών μηχανισμών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, με βασικούς συντελεστές τη μικρογλοία και το συμπλήρωμα, όσο και με ενεργοποίηση μηχανισμών και κυττάρων της περιφερικής ανοσίας, όπως των Τ-λεμφοκυττάρων. Η συνεχής ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος οδηγεί σε μία κατάσταση χρόνιας φλεγμονής και νευροφλεγμονής, με περαιτέρω επιβλαβείς συνέπειες στην εξέλιξη της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Alzheimer, Ανοσιακό Σύστημα, Νευροφλεγμονή, Αυτοανοσία/Αυτοτοξικότητα, Χρόνια φλεγμονή

THE INVOLVEMENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN ALZHEIMER'S DISEASE

Maria Lima, Iliana Michailidou, Apostolos Bacharis, Nikolaos Grigoriadis, Panagiotis Ioannidis

B′ Department of Neurology and Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology and the Multiple Sclerosis Center, AHEPA University General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Abstract

The purpose of this review is to highlight the involvement of the immune system in Alzheimer's disease. According to the current literature, the immune system seems to be actively involved with mechanisms of innate and adaptive immunity in the attempt to restore the homeostasis of the affected brain in Alzheimer's disease, both through activation of the local immune responses of the Central Nervous System, with the main contributors being microglia and complement, as well as by activating mechanisms and cells of the peripheral immunity, such as T-lymphocytes. Continuous activation of the immune system leads to a state of chronic inflammation and neuroinflammation, with further deleterious consequences in disease progression.

Keywords: Alzheimer’s Disease, Immune System, Neuroinflammation, Autoimmunity/Autotoxicity, Chronic Inflammation

Εισαγωγικά

Ο εγκέφαλος, ο οποίος στο παρελθόν έχει χαρακτηριστεί ως «ανοσολογικά προνομιούχος» (‘‘immune-privileged’’), θα μπορούσε σήμερα ορθότερα να χαρακτηριστεί ως *ανοσολογικώς μοναδικός*, καθώς η σχέση του με το ανοσιακό σύστημα είναι πράγματι διαφορετική και μοναδική από ότι των περιφερικών ιστών [1]. Σημαντικός σταθμός αυτής της αναθεώρησης, της αποδοχής δηλαδή ότι ο εγκέφαλος *δεν* είναι «ανοσολογικά προνομιούχος» και *δεν* στερείται επιρροής του ανοσιακού συστήματος, ήταν η ανακάλυψη του γλυμφατικού συστήματος των μηνίγγων, που παροχετεύει τα «απόβλητα» του ΚΝΣ από το Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ) στο λεμφικό σύστημα των εν τω βάθει αυχενικών λεμφαδένων [2]. Κύτταρα της φυσικής και επίκτητης ανοσίας παρίστανται εντός

του ΚΝΣ με κυρίαρχη επιβλέπουσα την μικρογλοία, ενώ κύτταρα εκ της περιφερικής ανοσίας μπορούν να μεταναστεύσουν στο ΚΝΣ και να επιβιώσουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [3], όπως Τ και Β λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα, μονοκύτταρα και μακροφάγα [4], ακόμα και μέσω της σκληράς μήνιγγας διά οστικών καναλιών που την συνδέουν με τον μυελό των οστών του κρανίου [5, 6]. Σε συνθήκες ασθένειας, όπως σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα με συχνότερη την Νόσο Alzheimer (ΝΑ) παρατηρείται αλλαγή της ανοσίας [7], ενώ επαρκείς μηχανισμοί του συστήματος αυτού της «μηνιγγικής ανοσίας» είναι απαραίτητοι για τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, καθώς όπως φαίνεται επί περιορισμού του πληθυσμού των μηνιγγικών Τ λεμφοκυττάρων παρατηρείται γνωστικό έλλειμμα σε επίμυες [1]. Συνεπώς, το ανοσιακό σύστημα είναι παρών τόσο στις φυσιολογικές όσο και στις παθολογικές διεργασίες του ΚΝΣ. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στην παρουσία και την συμμετοχή του ανοσιακού συστήματος στην ΝΑ.

Η Νόσος Alzheimer

Η ΝΑ, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Alois Alzheimer στην ασθενή του Augusta [8], αποτελεί σήμερα την πιο συχνή και την πιο καλά μελετημένη μορφή άνοιας [9]. Αν και η ακριβής αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστη, έχουν περιγραφεί πολλά νευροπαθολογικά ευρήματα και παθοφυσιολογικές διεργασίες. Πλάκες αμυλοειδούς στον εξωκυττάριο χώρο του ΚΝΣ, που περιέχουν πεπτίδια βήτα αμυλοειδούς (Αβ), νευροϊνιδιακά τολύπια (Neurofibrillary Tangles - NFTs), ενδοκυτταρική συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης Ταυ πρωτεΐνης, συνθέτουν το βασικό νευροπαθολογικό υπόβαθρο της νόσου, σε συνδυασμό με νευρωνική, δενδριτική και συναπτική απώλεια και μικρογλοιακές αποκρίσεις [10]. Αυτές οι νευροπαθολογικές αλλαγές εμφανίζονται κυρίως σε νευρωνικά κυκλώματα μνήμης στον έσω κροταφικό λοβό και στον ιππόκαμπο, επεκτεινόμενες στο χολινεργικό σύστημα του πρόσθιου εγκεφάλου και σε πολλές περιοχές του νεοφλοιού [11]. Μελέτες στην ηλεκτρονική μικροσκοπία έχουν αποκαλύψει επίσης πρώιμες αλλαγές των μιτοχονδρίων, της συσκευής του Golgi και του Λείου Ενδοπλασματικού Δικτύου, πιθανώς λόγω οξειδωτικού στρες και τοξικότητας του αμυλοειδούς, καθώς και διαταραχή της μικροαγγειακής κυκλοφορίας και του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ) [10, 12-14]. Επιπλέον, πιο πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν πρώιμες αλλαγές της μυελίνης και των ολιγοδενδροκυττάρων [15]. Σύμφωνα με όλα αυτά τα ευρήματα, έχουν προταθεί κάποια μοντέλα που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την παθογενετική διαδικασία της νόσου, με κυρίαρχη την υπόθεση του αμυλοειδούς, όπου η παθολογική διαδοχική διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein - APP) από τα ένζυμα β- και γ-σεκρετάση έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του Αβ πεπτιδίου, κυρίως του Αβ-42, το οποίο συσσωρεύεται στον εξωκυττάριο χώρο και οδηγεί σε έναν καταρράκτη παθολογικών γεγονότων [16].

Ανοσολογικοί μηχανισμοί στην Νόσο Alzheimer

Σύμφωνα με άρθρα των McGeers, οι παθολογικές ανοσολογικές διεργασίες που διέπουν την παθοφυσιολογία της ΝΑ μπορούν να ενταχθούν στα πλαίσια της ***αυτοτοξικότητας*** (***autotoxicity***) όπως την αποκαλούν -και όχι της αυτοανοσίας-, καθώς και της φλεγμονής [17, 18]. Η αυτοανοσία ορίζεται ως μια κατάσταση συγκεκριμένης ανοσοαπόκρισης, χυμικώς ή κυτταρικώς επαγομένης, εναντίον συστατικών του ιδίου σώματος [19]. Αυτό σημαίνει ότι η επίκτητη ανοσία παράγει κλώνους Β-κυττάρων, Τ-κυττάρων ή και των δύο, έναντι ενός αντιγόνου του ιδίου σώματος. Στην ΝΑ όμως δεν εμφανίζονται ούτε διακριτά αντισώματα, ούτε κυριαρχούν λεμφοκύτταρα στις εστίες της νόσου στον εγκέφαλο των ασθενών, υποδεικνύοντας ότι η κλασική αυτοανοσία δεν είναι πρωτίστως υπεύθυνη. Στην περίπτωση όπου μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας στραφούν προς τους ίδιους ιστούς του οργανισμού, οι παθολογικοί μηχανισμοί είναι εντελώς διαφορετικοί [18]. Παρακάτω θα γίνει αναφορά σημαντικών συντελεστών και διεργασιών του ανοσιακού συστήματος που συμμετέχουν ενεργά στην εξέλιξη της ΝΑ.

Το Συμπλήρωμα

Στο ΚΝΣ νευρώνες και κύτταρα της γλοίας, με βασικότερα τα αστροκύτταρα, παράγουν πρωτεΐνες συμπληρώματος που διέπουν την φυσιολογική αναπτυξιακή διεργασία του κλαδέματος των συνάψεων και της πλαστικότητας στην ενήλικο ζωή. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος αποτελούν παράγοντες της φυσικής ανοσίας, της πρώτης γραμμής άμυνας στην υπεράσπιση της ομοιόστασης. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος δύναται να επιτευχθεί μέσω της κλασικής, της εναλλακτικής ή της οδού της λεκτίνης, με κοινό τελικό προϊόν το Σύμπλοκο Επίθεσης της Μεμβράνης (Membrane Attack Complement - MAC). Όλα τα μονοπάτια οδηγούν στον σχηματισμό της C3 κονβερτάσης που υδρολύει το C3 στα δραστικά του παράγωγα C3a, ως περαιτέρω ρυθμιστής των ανοσοαπαντήσεων, όπως της φλεγμονής, και το C3b, που οψωνινοποιεί στόχους προάγοντας τον σχηματισμό του MAC [20].

Στην ΝΑ παρατηρείται υπερενεργοποίηση του μονοπατιού του συμπληρώματος, μέσω ενεργοποίησης του κλασσικού μονοπατιού με σύνδεση του C1q στο Αβ πεπτίδιο [21]. Το συμπλήρωμα και η μικρογλοία που φέρει υποδοχέα για την ενεργοποιημένη C3 φαίνεται ότι σχετίζονται με την συναπτική απώλεια που είναι ανάλογη του γνωσιακού ελλείμματος και της νευρωνι-

κής ατροφίας στην ΝΑ [22, 23]. Μάλιστα, η συμμετοχή του συμπληρώματος φαίνεται να είναι πρώιμη και ίσως καθοριστική στην εξέλιξη της νόσου, καθώς έχει βρεθεί ότι σε επίμυες με ΝΑ η C1q συνδέεται στις συνάψεις προτού εναποτεθεί η αμυλοειδική πλάκα [22]. Επιπλέον, στην μελέτη αυτή φάνηκε πως αναστολή των C1q, C3, ή του υποδοχέα συμπληρώματος της μικρογλοίας (microglial complement receptor CR3), ελαττώνει την φαγοκυτταρική ιδιότητα της μικρογλοίας, καθώς και την συναπτική απώλεια [22, 24]. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι η επανενεργοποίηση του άξονα C1q-C3 του κλασικού μονοπατιού του συμπληρώματος στην ΝΑ σχετίζεται με συναπτική απώλεια και γνωσιακά ελλείμματα [22]. Στην ανωτέρω εξίσωση θέση έχει και ο πυρηνικός παράγοντας ελαφράς αλύσου-κ ενισχυτής ενεργοποιημένων Β κυττάρων (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NFκB) που προάγει την φλεγμονή και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή C3, όπως έχει ανευρεθεί αυξημένη και σε νεκροτομικά παρασκευάσματα ασθενών με ΝΑ, και συναπτική απώλεια [4, 24].

Σε μία άλλη μελέτη έγινε γενετική ανάλυση πολύ μεγάλου δείγματος ασθενών με ΝΑ και υγιούς πληθυσμού με στόχο την ανεύρεση άλλων γενετικών θέσεων αυξημένου ρίσκου της νόσου, πέραν του γνωστού γονιδίου της Απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν δύο πιθανούς γενετικούς τόπους, όπου ο ένας εξ αυτών σχετίζεται με κωδικοποίηση του υποδοχέα 1 του συμπληρώματος - complement receptor 1 (CR1) στο χρωμόσωμα 1. Προηγούμενες μελέτες επίσης είχαν αναδείξει τον ρόλο του CR1 υποδοχέα στον καθαρισμό του Αβ πεπτιδίου στην ΝΑ [25]. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι πολύ σημαντικό και ενισχύει την μελέτη της συμμετοχής τους συμπληρώματος στην παθογένεια της ΝΑ.

Η Μικρογλοία

Ο Del Rio Hortega ήταν αυτός που αρχικά αναγνώρισε στα μικρογλοιακά αυτά κύτταρα του ΚΝΣ την φαγοκυτταρική τους ιδιότητα, για αυτό και αναφέρονται και ως *μικρογλοιακά κύτταρα του Hortega*. Η μικρογλοία αποτελεί την τοπική επιστασία του ανοσιακού συστήματος στο ΚΝΣ, αντιστοιχώντας στο 10% των κυττάρων αυτού. Η μικρογλοία κλασσικά θεωρείται μεσεγχυματικής προέλευσης και όχι εξωδερμικής όπως τα νευρικά κύτταρα, ενώ τα τελευταία χρόνια νέα ευρήματα υποστηρίζουν την προέλευση της από ειδικά εμβρυονικά κύτταρα του εμβρυικού σάκου [26]. Στο μικρό της σώμα, σε κατάσταση ηρεμίας, οφείλει το όνομα της, ενώ σε κατάσταση ενεργοποίησης όπως έπειτα από τραύμα, λοίμωξη ή φλεγμονή, υφίσταται μορφολογικές αλλαγές. Η παρεγχυματική μικρογλοία είναι προγονικά μυελοειδή κύτταρα που διαφοροποιούνται προς μακροφάγα-τύπου κύτταρα ή δενδριτικού τύπου κύτταρα όταν ερεθίζονται από τον παράγοντα ενεργοποίησης των μακροφάγων (macrophage colony stimulating factor - M-CSF) κι έτσι αποκτούν αντιγονοπαρουσιαστική ιδιότητα [27]. Η ενεργοποιημένη μικρογλοία διεγείρει την έκφραση πρωτεϊνών επιφανείας και παράγει κυτοκίνες, όπως τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor - TNF), την ιντερλευκίνη - 6 (IL-6) και την ιντερλευκίνη – 1 (IL-1) και χημειοκίνες, όπως τις CXCL8 και CCL3.

Η συσσώρευση των αμυλοειδικών πλακών στην ΝΑ ενεργοποιεί, όπως είναι αναμενόμενο, την μικρογλοία [17]. Τα μικρογλοιακά κύτταρα εκφράζουν διαφορετικούς υποδοχείς επιφανείας και διαφοροποιούνται σε κύτταρα με ποικίλες ιδιότητες, π.χ. φαγοκυτταρικές, με αντίστοιχα μόρια επιφανείας ή νευροτοξικές αυξάνοντας την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species - ROS). Σε *in vitro* μελέτες, β-αμυλοειδές μόνο του ή με άλλους ενεργοποιητές, μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή νευροτοξικών ROS μέσω της έκφρασης της οξειδάσης του NADPH και της προκλητής συνθάσης νιτρικού οξειδίου (Inducible nitric oxide synthase - iNOS), από τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα μακροφάγα [28], καθώς επίσης και άμεση επαγωγή έκφρασης iNOS από νευρικά κύτταρα με την επακόλουθη απόπτωση τους, μέσω NO-μεσολαβούμενης αντίδρασης, σε απάντηση της έκκρισης TNF από τα μικρογλοιακά κύτταρα [29]. Στον ιππόκαμπο, λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και β-αμυλοειδές ενεργοποιούν την μικρογλοία και οδηγούν στον θάνατο των εκεί νευρικών κυττάρων [30].

Σύμφωνα με μία υπόθεση, η συσσώρευση του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, λόγω αδυναμίας εκκαθάρισής του από την μικρογλοία, συμβάλλει στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου. Όταν σχηματιστεί το β-αμυλοειδές, ενεργοποιημένη μικρογλοία και αστροκύτταρα περιβάλλουν τις πλάκες, οδηγώντας στον σχηματισμό διογκωμένων αξόνων και δενδριτών (δυστροφικοί νευρώνες) [4]. Ωστόσο, δυσλειτουργία της μικρογλοίας πιθανότατα υπάρχει και σε πρώιμα στάδια της νόσου [31]. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας φαίνεται πως μπορεί να οδηγήσει σε εκκαθάριση του β-αμυλοειδούς, υποστηρίζοντας έτσι πιθανά θεραπευτικά σενάρια βασισμένα σε αυτή την ιδιότητα [32], καθώς αποκλεισμός της σε επίμυες οδήγησε σε επιδείνωση της παθογένειας σε μοντέλο άνοιας [33]. Πιο συγκεκριμένα, σε μοντέλο της νόσου σε επίμυες με ανεπάρκεια ενός υποδοχέα χημειοκινών του μικρογλοιακού κυττάρου, του Ccr2, ο οποίος είναι σημαντικός για την επιστράτευση των μικρογλοιακών κυττάρων στον τόπο της φλεγμονής, προέκυψε πρόωρη επιδείνωση της νόσου, συσσώρευση του Αβ και πρόωρος θάνατος. Η μελέτη αυτή καταδεικνύει την σημασία της έγκαιρης επιστράτευσης της μικρογλοίας διά του Ccr υποδοχέα της στον καθαρισμό του Αβ πεπτιδίου στην εξέλιξη της νόσου [33].

Επίσης, η παρουσία της παθολογικής ταυ πρωτεΐνης ενεργοποιεί την μικρογλοία, η οποία ανιχνεύεται *in vivo* με ποζιτρονιακή τομογραφία εκπομπής (PET) χρησιμοποιώντας ενώσεις όπως PBR28 [34, 35], συσχετίζοντας

έτι περαιτέρω την ενεργοποιημένη μικρογλοία με την πορεία της νόσου [36]. Όλα αυτά καταδεικνύουν την μικρογλοία σε βασικό συντελεστή της εξέλιξης της ΝΑ και κατ' επέκταση προκύπτουν νέοι δυνητικοί θεραπευτικοί στόχοι [37, 38].

Τα Αστροκύτταρα

Μικρογλοιακά κύτταρα που εγγίζουν τις αμυλοειδικές πλάκες εκκρίνουν χημειοκίνες (CCL2 και CCL3) που ελκύουν τα αστροκύτταρα στην περιοχή αυτή, τα οποία με την σειρά τους επάγουν την νευροτοξικότητα και συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς. Η αστρογλοίωση είναι ένας πρώιμος δείκτης της εκδήλωσης της νόσου σε παθολογοανατομικό επίπεδο, ως απάντηση στη συσσώρευση του αμυλοειδούς ή/και της απώλειας συνάψεων και νευρώνων και της νευροεκφύλισης [39]. Η αυξημένη έκφραση του αστροκυτταρικού δείκτη της GFAP (glial fibrillary acidic protein) παρατηρείται ιδίως πέριξ του β-αμυλοειδούς στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και την μικροαγγειακή κυκλοφορία [40]. Νεκροτομικά παρασκευάσματα ασθενών με ΝΑ, επιβεβαιώνουν την ύπαρξη θραυσμάτων αμυλοειδούς στα μικρογλοιακά κύτταρα καθώς και στα αστροκύτταρα [41].

Η Νευροφλεγμονή και οι Φλεγμονώδεις παράγοντες

Η συσχέτιση της ενεργοποιημένης μικρογλοίας με τις πλάκες της νόσου, οδήγησε στην εισαγωγή της υπόθεσης της νευροφλεγμονής στην ΝΑ. Μία πληθώρα μορίων διαμεσολαβητών της φλεγμονής της περιφερικής ανοσίας βρέθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις σε εγκεφάλους ασθενών με ΝΑ, καταδεικνύοντας την ύπαρξη φλεγμονώδους παράγοντα εντός ΚΝΣ, καθώς και την εγγενή παραγωγή μορίων φλεγμονής από το ΚΝΣ, είτε την μετακίνηση τους από το περιφερικό ανοσιακό σύστημα. Εύλογο αποτέλεσμα της παρουσίας κατεστραμμένων νευρικών ιστών, αδιάλυτων εναποθέσεων β-αμυλοειδούς και των νευροϊνιδίων, είναι η ***χρόνια φλεγμονή***, η οποία υφίσταται από τα πρώιμα έως τα τελικά στάδια της νόσου και οδηγεί σε μία επιπλέον άμεση και έμμεση βλάβη του ΚΝΣ, η οποία επιδεινώνει τις ήδη υπάρχουσες παθολογικές διεργασίες της νόσου [42].

Σε εγκεφάλους ασθενών με ΝΑ παρατηρείται υπερέκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών, αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της φυσικής ανοσίας, ο ρόλος των οποίων είναι η κινητοποίηση κυττάρων που σχετίζονται με ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις [42]. Οι πιο δυναμικές εξ αυτών είναι οι IL-1 και IL-6, και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) [17]. Όταν οι ανωτέρω παράγοντες, μαζί και η α-1 αντιχυμοθρυψίνη (antichymotrypsin – ACT) μετρήθηκαν σε ορό και ΕΝΥ για διάστημα 2-5 ετών σε ασθενείς με ΝΑ και σε ομάδα ελέγχου, δεν ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες [43]. Όταν οι μετρήσεις έγιναν συγκριτικά σε εγκεφαλικό ιστό, οι IL-1β και IL-6 επίσης δεν σημείωσαν σημαντική διαφορά στους δύο πληθυσμούς. Ωστόσο, τα επίπεδα του TNFα ήταν σημαντικά μειωμένα στον μετωπιαίο φλοιό, στην άνω κροταφική έλικα, και στον ενδορινικό φλοιό των ασθενών με ΝΑ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [43]. Παράλληλα έχει αναφερθεί αύξηση του TNF-α στον ορό ασθενών στα προχωρημένα μόνο στάδια της νόσου, καθώς και μείωση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων [44].

Άλλοι παράγοντες φλεγμονής που έχουν συσχετιστεί με την ΝΑ, είναι οι πρωτεάσες και οι αναστολείς πρωτεασών, συγκεκριμένα η α-2-μακροσφαιρίνη (macroglobulin - α2M) και η ACT, παράγοντες απαραίτητοι για την αποικοδόμηση των ανώμαλων πρωτεϊνών, την επαναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και την διευκόλυνση μονοπάτιων κυτταρικής χημειοταξίας [17]. Η ACT πρωτεΐνη ανευρίσκεται αυξημένη τόσο στο ΕΝΥ όσο και στο πλάσμα των ασθενών με ΝΑ, συναρτήσει μάλιστα της βαρύτητας της νόσου [45].

Σημαντικός είναι ο ρόλος του ***φλεγμονοσώματος (inflammasome) NLRP3*** (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain containing receptor protein 3) στην παρουσία και διατήρηση της χρόνιας φλεγμονής [46]. Παθολογικά προϊόντα της νόσου, Αβ πεπτίδια και πιθανώς NFTs, δύνανται να ενεργοποιήσουν το φλεγμονόσωμα NLRP3 στα κύτταρα της γλοίας [47], ενώ θεωρίες που εξηγούν την ενεργοποίηση του είναι η *θεωρία των ROS*, η *θεωρία της λυσοσωμικής καταστροφής* και η *θεωρία του μιτοχονδριακού DNA* [48]. Εν συνεχεία, η ενεργοποίηση του NLRP3 συμβάλλει στην εξέλιξη της ΝΑ, παράγοντας IL-1β, ιντερλευκίνη – 18 (IL-18) και άλλες κυτοκίνες, επηρεάζοντας την εναπόθεση των παθολογικών προϊόντων του Αβ και της ταυ πρωτεΐνης [48]. Τέλος, αναστολή του NLRP3 φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο στην ΝΑ [47, 48].

Προς ενίσχυση της θεωρίας της νευροφλεγμονής - χρονίας φλεγμονής στην ΝΑ, έρχονται αρκετές επιδημιολογίκες μελέτες των τελευταίων τριών δεκαετιών, οι οποίες έδειξαν προστατευτικό ρόλο των ***Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ)*** έναντι της ΝΑ [49]. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ) που λάμβαναν μακροχρόνια αγωγή με ΜΣΑΦ υπήρχε χαμηλός επιπολασμός της νόσου [50]. Κάποιες άλλες μελέτες έδειξαν σημαντικά ποσοστά προστασίας εκ της ΝΑ, όπως η μελέτη της Baltimore με ποσοστά προστασίας 60% μεταξύ ασπιρίνης και ΜΣΑΦ σε χρήστες τουλάχιστον δύο ετών [51], ενώ της Rotterdam έφτασε ποσοστά του 80% [52]. Κάποια ΜΣΑΦ, όπως η δικλοφαινάκη, η ιβουπροφαίνη, η ινδομεθακίνη, η μεκλοφεναμάτη έχουν επίδραση στην γ-σεκρετάση, οδηγώντας σε παραγωγή Αβ-38 αντί του Αβ-42, χωρίς όμως να παρατηρείται διαφορά στο ρίσκο της ΝΑ συγκριτικά

με άλλα ΜΣΑΦ [18]. Από την άλλη, μελέτη για τις ναπροξένη και σελεκοξίμπη στην πρόληψη της ΝΑ σε ασθενείς άνω των 70 ετών με κληρονομικό ιστορικό της νόσου έδειξε αντίθετα αποτελέσματα, με αύξηση του επιπολασμού της νόσου [53]. Οι κλινικές δοκιμές για την χρησιμότητα των ΜΣΑΦ στην ΝΑ πάντως παραμένουν ασαφείς και ερευνώνται σήμερα και άλλοι εναλλακτικοί δρόμοι αντιμετώπισης της νευροφλεγμονής [54].

Τα Λεμφοκύτταρα

Από πολύ νωρίς έχει περιγραφεί η παρουσία των Τ-λεμφοκυττάρων σε εγκεφαλικό παρέγχυμα ασθενών με ΝΑ [55, 56]. Πιο σύγχρονες μελέτες επιβεβαιώνουν την παρουσία των Τ-λεμφοκυττάρων σε εγκεφάλους ασθενών με ΝΑ, σε άνοια άλλης αιτιολογίας, καθώς και στα δείγματα ελέγχου, με σημαντική όμως υπεροχή στην πλειονότητα των ασθενών με ΝΑ. Ο φαινότυπος των κυττάρων αυτών επιτρέπει στους ερευνητές να τα χαρακτηρίσουν ως ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, όχι όμως πλήρως διαφοροποιημένα. Κλονική αντιγονοπαρουσίαση επίσης δεν φαίνεται πιθανό να λαμβάνει χώρα. Η τοπική φλεγμονή είναι αυτή που πιθανώς ενεργοποιεί την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΝΑ [57].

Επίσης, στους ασθενείς με ΝΑ υπάρχουν αυξημένα επίπεδα των περιφερικών Τ ρυθμιστικών (Tregs) κυττάρων συγκριτικά με τους υγιείς ηλικιωμένους του δείγματος ελέγχου [58]. Αντιστοίχως και σε Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ) με αυξημένο ρίσκο για ΝΑ υπάρχει αυξημένος αριθμός υποπληθυσμού Tregs κυττάρων στο αίμα των ασθενών [58]. Συγκεκριμένα, πρόκειται για τον υποπληθυσμό PD1NegTReg που έχει την μεγαλύτερη ανοσοκατασταλτική ικανότητα, η οποία πιθανώς συμβάλλει στις διεργασίες της νόσου [59]. Η χορήγηση αντισωμάτων έναντι του πληθυσμού αυτού σε μοντέλα της νόσου σε επίμυες, καθώς και η «παροδική εξάλειψη» τους (Transient depletion) μείωσε τις πλάκες του αμυλοειδούς και βελτίωσε τις νοητικές λειτουργίες [60, 61]. Όταν τα Tregs εξαλείφθηκαν διά αντισώματος έναντι του CD25 επίσης το γνωστικό έλλειμμα επισπεύσθηκε σε επίμυες [62].

Τα Πολυμορφοπύρηνα

Τα ουδετερόφιλα αποτελούν την πλειονότητα των λευκοκυττάρων και είναι τα πρώτα κύτταρα του αίματος που απαντούν στην φλεγμονή [63]. Σε μοντέλα ΝΑ σε επίμυες φάνηκε ότι τα ουδετερόφιλα εισέρχονται στο ΚΝΣ, μέσω πρόσδεσης ιντεγκρινών και περιβάλλουν τις πλάκες του Αβ με τον σχηματισμό της «εξωκυττάριας παγίδας των ουδετεροφίλων» (neutrophil extracellular traps - NETs), αποτελούμενης από χρωματίνη και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες [63]. Μάλιστα αποκλεισμός των ιντεγκρινών είτε και των ίδιων των ουδετεροφίλων με αντισώματα, έδειξε σε πειραματικά μοντέλα μείωση της παθολογίας του αμυλοειδούς και του γνωστικού ελλείμματος [64].

Τα Μονοπύρηνα

Παρότι η εικόνα για τα μονοπύρηνα και μακροφάγα είναι ακόμα πιο ασαφής [4], φαίνεται πως και αυτά συμμετέχουν σε απάντηση της φλεγμονής και των ανοσιακών σημάτων της ΝΑ. Τα μονοκύτταρα όταν εισέλθουν στο ΚΝΣ αλλάζουν την γονιδιακή τους έκφραση και την μορφολογία τους και θεωρούνται αποτελεσματικά στην φαγοκυττάρωση του Αβ πεπτιδίου. Κυκλοφορούντα μονοκύτταρα πιθανώς να συσχετίζονται με την απομάκρυνση του Αβ πεπτιδίου από το φλεβικό σύστημα του εγκεφάλου [65]. Ασθενείς με ΝΑ φάνηκε να έχουν μειωμένη έκφραση της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [66], η οποία σχετίζεται με την στρατολόγηση των μονοκυττάρων και μελετάται η συμβολή της στους μηχανισμούς της ΝΑ [59], ενώ έχει παρατηρηθεί και αυξημένη έκφραση της χημειοκίνης (CXCL1) από τα μονοκύτταρα ασθενών με ΝΑ [59]. Ωστόσο υπάρχουν και αντιφατικά δεδομένα για την παρουσία των μονοκυττάρων στην ΝΑ και το κεφάλαιο αυτό παραμένει υπό μελέτη και συζήτηση.

Συμπερασματικά

Στην παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύεται ο ρόλος του ανοσιακού συστήματος στην παθογένεια της ΝΑ, δίδοντας έμφαση σε συγκεκριμένες διαδικασίες και κύτταρα που συμμετέχουν σε αυτήν. Το ανοσιακό σύστημα φαίνεται ότι συμμετέχει με μηχανισμούς φυσικής και επίκτητης ανοσίας στην προσπάθεια επαναφοράς της ομοιοστασίας του πάσχοντος εγκεφάλου [4], τόσο μέσω ενεργοποίησης των τοπικών ανοσιακών μηχανισμών του ΚΝΣ, με βασικούς συντελεστές την μικρογλοία και το συμπλήρωμα, όσο και με ενεργοποίηση κυττάρων και μηχανισμών της περιφερικής ανοσίας. Η συσσώρευση των παθολογικών προϊόντων της ΝΑ στον εγκέφαλο επάγει, όπως είναι αναμενόμενο, ανοσοποιητικές και φλεγμονώδεις διεργασίες με σκοπό τον καθαρισμό τους. Η νευροφλεγμονή που λαμβάνει χώρα μέσα σε αυτό το πλαίσιο, μεταπίπτει σε κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, με περαιτέρω επιβλαβείς συνέπειες στην εξέλιξη της νόσου. Το ενδιαφέρον ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο η υπέρμετρη αυτή ανοσιακή απάντηση υπακούει στην ιπποκρατική αρχή του «οφελέειν ή μη βλάπτειν», καθώς είναι πιθανό να συμβάλλει έτι περισσότερο στην παθογένεια της νόσου, παρά να ωφελεί. Υπό αυτό το πρίσμα θα μπορούσε να ενταχθεί η ΝΑ στα πλαίσια μίας φλεγμονώδους νόσου του ΚΝΣ; Σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται παραπάνω, οι ανοσιακοί μηχανισμοί που διέπουν την νόσο δεν υπάγονται στην κλασσική αυτοανοσία, παρά στα πλαίσια μιας χρόνιας νευροφλεγμονής και της λεγόμενης, εάν αποδεχθούμε τον όρο που έχει προταθεί από ερευνητές, της αυτοτοξικότητας. Σε κάθε περίπτωση οι ανοσιακοί και φλεγμονώδεις μηχανισμοί περιπλέκονται σε πολλά διασταυρούμενα μονοπάτια και δεν είναι ακόμη καλώς

αποσαφηνισμένοι, περιορίζοντας τα συμπεράσματα τα οποία μπορούν να εξαχθούν σχετικά με την κομβική σημασία του ανοσιακού συστήματος και του κάθε ενός επιμέρους συντελεστή του στην πορεία της νόσου. Η έρευνα επάνω στον τομέα αυτό οφείλει να εντατικοποιηθεί, καθώς κάθε ένας ανοσιακός συντελεστής και μηχανισμός της νόσου μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο της ΝΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Louveau, A., T.H. Harris, and J. Kipnis, *Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege.* Trends Immunol, 2015. **36**(10): p. 569-577.

[2] Aspelund, A., et al., *A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules.* Journal of Experimental Medicine, 2015. **212**(7): p. 991-999.

[3] Mrdjen, D., et al., *High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease.* Immunity, 2018. **48**(2): p. 380-395. e6.

[4] Chen, X. and D.M. Holtzman, *Emerging roles of innate and adaptive immunity in Alzheimer's disease.* Immunity, 2022. **55**(12): p. 2236-2254.

[5] Cugurra, A., et al., *Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma.* Science, 2021. **373**(6553): p. eabf7844.

[6] Brioschi, S., et al., *Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders.* Science, 2021. **373**(6553): p. eabf9277.

[7] Dulken, B.W., et al., *Single-cell analysis reveals T cell infiltration in old neurogenic niches.* Nature, 2019. **571**(7764): p. 205-210.

[8] Alzheimer, A., *Uber eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.* All Z Psychiatr, 1907. **64**: p. 146-148.

[9] Lane, C.A., J. Hardy, and J.M. Schott, *Alzheimer's disease.* Eur J Neurol, 2018. **25**(1): p. 59-70.

[10] Serrano-Pozo, A., et al., *Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease.* Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2011. **1**(1).

[11] Jellinger, K.A. and C. Bancher, *Neuropathology of Alzheimer's disease: a critical update.* J Neural Transm Suppl, 1998. **54**: p. 77-95.

[12] Bonilla, E., et al., *Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1999. **1410**(2): p. 171-182.

[13] Baloyannis, S.J., *Mitochondria Are Related to Synaptic Pathology in Alzheimer's Disease.* International Journal of Alzheimer's Disease, 2011. **2011**: p. 305395.

[14] Bell, R.D. and B.V. Zlokovic, *Neurovascular mechanisms and blood–brain barrier disorder in Alzheimer's disease.* Acta neuropathologica, 2009. **118**: p. 103-113.

[15] Bartzokis, G., *Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown.* Neurobiology of aging, 2011. **32**(8): p. 1341-1371.

[16] Masters, C.L., et al., *Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1985. **82**(12): p. 4245-4249.

[17] McGeer, P.L. and E.G. McGeer, *Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease.* Neurobiol Aging, 2001. **22**(6): p. 799-809.

[18] McGeer, P.L. and E.G. McGeer, *Autotoxicity and Alzheimer disease.* Archives of Neurology, 2000. **57**(6): p. 789-790.

[19] Dorland, W.A.N., *Dorland's illustrated medical dictionary*. 1925: WB Saunders.

[20] Emmerling, M.R., et al., *The role of complement in Alzheimer's disease pathology.* Biochim Biophys Acta, 2000. **1502**(1): p. 158-71.

[21] Tacnet-Delorme, P., S. Chevallier, and G.r.J. Arlaud, *β-Amyloid Fibrils Activate the C1 Complex of Complement Under Physiological Conditions: Evidence for a Binding Site for Aβ on the C1q Globular Regions1.* The Journal of Immunology, 2001. **167**(11): p. 6374-6381.

[22] Hong, S., et al., *Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models.* Science, 2016. **352**(6286): p. 712-716.

[23] Rogers, J., et al., *Complement activation and beta-amyloid-mediated neurotoxicity in Alzheimer's disease.* Res Immunol, 1992. **143**(6): p. 624-30.

[24] Lian, H., et al., *Astrocyte-Microglia Cross Talk through Complement Activation Modulates Amyloid Pathology in Mouse Models of Alzheimer's Disease.* The Journal of Neuroscience, 2016. **36**(2): p. 577-589.

[25] Lambert, J.C., et al., *Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease.* Nat Genet, 2009. **41**(10): p. 1094-9.

[26] Ginhoux, F. and M. Prinz, *Origin of microglia: current concepts and past controversies.* Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015. **7**(8): p. a020537.

[27] Minghetti, L., *Role of inflammation in neurodegenerative diseases.* Curr Opin Neurol, 2005. **18**(3): p. 315-21.

[28] Weiner, H.L. and D. Frenkel, *Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease.* Nature Reviews Immunology, 2006. **6**(5): p. 404-416.

[29] Combs, C.K., et al., *β-Amyloid Stimulation of Microglia and Monocytes Results in TNFa-Dependent Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and Neuronal Apoptosis.* The Journal of Neuroscience, 2001. **21**(4): p. 1179-1188.

[30] Butovsky, O., et al., *Activation of microglia by aggregated beta-amyloid or lipopolysaccharide*

impairs MHC-II expression and renders them cytotoxic whereas IFN-gamma and IL-4 render them protective. Mol Cell Neurosci, 2005. **29**(3): p. 381-93.

[31] Streit, W.J., *Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis.* J Neurosci Res, 2004. **77**(1): p. 1-8.

[32] Akiyama, H. and P.L. McGeer, *Specificity of mechanisms for plaque removal after A beta immunotherapy for Alzheimer disease.* Nat Med, 2004. **10**(2): p. 117-8; author reply 118-9.

[33] El Khoury, J., et al., *Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease.* Nat Med, 2007. **13**(4): p. 432-8.

[34] Dani, M., et al., *Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease.* Brain, 2018. **141**(9): p. 2740-2754.

[35] Pascoal, T.A., et al., *Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages.* Nat Med, 2021. **27**(9): p. 1592-1599.

[36] Donat, C.K., et al., *Imaging of Microglial Activation in Alzheimer's Disease by [(11)C]PBR28 PET.* Methods Mol Biol, 2018. **1750**: p. 323-339.

[37] Rajendran, L. and R.C. Paolicelli, *Microglia-Mediated Synapse Loss in Alzheimer's Disease.* J Neurosci, 2018. **38**(12): p. 2911-2919.

[38] Wang, C., et al., *The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease.* Front Immunol, 2023. **14**: p. 1117172.

[39] Meda, L., P. Baron, and G. Scarlato, *Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Abeta and its associated proteins.* Neurobiol Aging, 2001. **22**(6): p. 885-93.

[40] Bamberger, M.E. and G.E. Landreth, *Microglial interaction with beta-amyloid: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease.* Microsc Res Tech, 2001. **54**(2): p. 59-70.

[41] DeWitt, D.A., et al., *Astrocytes regulate microglial phagocytosis of senile plaque cores of Alzheimer's disease.* Exp Neurol, 1998. **149**(2): p. 329-40.

[42] Heneka, M.T., et al., *Neuroinflammation in Alzheimer's disease.* Lancet Neurol, 2015. **14**(4): p. 388-405.

[43] Lanzrein, A.S., et al., *Longitudinal study of inflammatory factors in serum, cerebrospinal fluid, and brain tissue in Alzheimer disease: interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist, tumor necrosis factor-alpha, the soluble tumor necrosis factor receptors I and II, and alpha1-antichymotrypsin.* Alzheimer disease and associated disorders, 1998. **12**(3): p. 215-227.

[44] Bonotis, K., et al., *Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients.* J Neuroimmunol, 2008. **193**(1-2): p. 183-7.

[45] Lieberman, J., et al., *Serum a1-antichymotrypsin level as a marker for Alzheimer-type dementia.* Neurobiology of Aging, 1995. **16**(5): p. 747-753.

[46] Yang, J., L. Wise, and K.I. Fukuchi, *TLR4 Cross-Talk With NLRP3 Inflammasome and Complement Signaling Pathways in Alzheimer's Disease.* Front Immunol, 2020. **11**: p. 724.

[47] Van Zeller, M., et al., *NLRP3 Inflammasome: A Starring Role in Amyloid-ß- and Tau-Driven Pathological Events in Alzheimer's Disease.* J Alzheimers Dis, 2021. **83**(3): p. 939-961.

[48] Bai, H. and Q. Zhang, *Activation of NLRP3 Inflammasome and Onset of Alzheimer's Disease.* Front Immunol, 2021. **12**: p. 701282.

[49] McGeer, P.L., J. Rogers, and E.G. McGeer, *Inflammation, Antiinflammatory Agents, and Alzheimer's Disease: The Last 22 Years.* Journal of Alzheimer's Disease, 2016. **54**: p. 853-857.

[50] ENKINSON, M.L., et al., *Rheumatold Arthritis and Senile Dementia of the Alzhelmer's Type.* Rheumatology, 1989. **28**(1): p. 86-87.

[51] Stewart, W.F., et al., *Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use.* Neurology, 1997. **48**(3): p. 626-32.

[52] In 't Veld, B.A., et al., *NSAIDs and incident Alzheimer's disease. the Rotterdam study.* Neurobiology of Aging, 1998. **19**(6): p. 607-611.

[53] Group, A.R., *Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial.* Neurology, 2007. **68**(21): p. 1800-1808.

[54] Nayak, V., et al., *Regulation of neuroinflammation in Alzheimer's disease via nanoparticle-loaded phytocompounds with anti-inflammatory and autophagy-inducing properties.* Phytomedicine, 2024. **122**: p. 155150.

[55] Itagaki, S., P.L. McGeer, and H. Akiyama, *Presence of T-cytotoxic suppressor and leucocyte common antigen positive cells in Alzheimer's disease brain tissue.* Neuroscience Letters, 1988. **91**(3): p. 259-264.

[56] Rogers, J., et al., *Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: Relationship to the pathology of Alzheimer's disease.* Neurobiology of Aging, 1988. **9**: p. 339-349.

[57] Togo, T., et al., *Occurrence of T cells in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases.* J Neuroimmunol, 2002. **124**(1-2): p. 83-92.

[58] Saresella, M., et al., *PD1 Negative and PD1 Positive CD4+ T Regulatory Cells in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease.* Journal of Alzheimer's Disease, 2010. **21**: p. 927-938.

[59] Jevtic, S., et al., *The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment.* Ageing Res Rev, 2017. **40**: p. 84-94.

[60] Baruch, K., et al., *Breaking immune tolerance by targeting Foxp3+ regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology.* Nature Communications, 2015. **6**(1): p. 7967.
[61] Baruch, K., et al., *PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease.* Nature Medicine, 2016. **22**(2): p. 135-137.
[62] Dansokho, C., et al., *Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology.* Brain, 2016. **139**(4): p. 1237-1251.
[63] Brinkmann, V. and A. Zychlinsky, *Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs.* Nature Reviews Microbiology, 2007. **5**(8): p. 577-582.
[64] Zenaro, E., et al., *Neutrophils promote Alzheimer's disease–like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin.* Nature Medicine, 2015. **21**(8): p. 880-886.
[65] Michaud, J.-P., et al., *Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta.* Cell reports, 2013. **5**(3): p. 646-653.
[66] Chapuis, J., et al., *Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease.* Molecular Psychiatry, 2009. **14**(11): p. 1004-1016.

ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΚΡΙΣΙΜΟ ΡΟΛΟ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Ισίδωρος Κωνσταντάκης, Βασιλική Ρενιέρη, Ειρήνη Λιάπτση, Γιόμπστ Ρούντολφ, Γεωργία Δερετζή

Νευρολογικό Τμήμα ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Περίληψη

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν σοβαρότατη αιτία αναπηρίας και θανάτου με επίπτωση τεράστιο κοινωνικοοικονομικό κόστος παγκοσμίως. Στην παθοφυσιολογία του ΑΕΕ το ανοσοποιητικό σύστημα (μηχανισμοί φυσικής και επίκτητης ανοσία) συμμετέχει δυναμικά από την έναρξη και σε όλη την διαδικασία και έκβαση ενός ΑΕΕ, τόσο σε επίπεδο εγκεφαλικής βλάβης που προκαλείται από την ισχαιμία, όσο και στην πρόκληση συστηματικών διεργασιών στην περιφέρεια. Επιπρόσθετο ρόλο διαδραματίζει και η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA axis) καθώς και του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), που μπορεί να οδηγήσουν είτε άμεσα σε δυσλειτουργία οργάνων στόχων, είτε έμμεσα σε περαιτέρω αποδιοργάνωση του ανοσοποιητικού συστήματος και κατάσταση ανοσοκαταστολής. Το παρόν βραχείας ανασκόπησης άρθρο, περιγράφει τον ρόλο του του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθοφυσιολογία του ισχαιμικού ΑΕΕ. Η κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών στο ΑΕΕ, ανοίγει δρόμους στην έρευνα για την ανάπτυξη φαρμάκων που τροποποιούν τα μονοπάτια της νευροφλεγμονής και ενισχύουν αυτά της νευροπροστασίας και νευροαποκατάστασης, αποτελώντας στοίχημα για την ευνοϊκότερη πρόγνωση των ασθενών με ΑΕΕ.

Λέξεις κλειδιά: Εγκεφαλικό επεισόδιο, Ανοσοαπόκριση, Νευροφλεγμονή, Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, Νευροπροστασία

DECIPHERING THE CRUCIAL ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN ISCHEMIC STROKE

Isidoros Konstantakis, Vasiliki Renieri, Eirini Liaptsi, Jobst Rudolf, Georgia Deretzi

Department of Neurology, "Papageorgiou" General Hospital, Thessaloniki

Abstract

Stroke is a serious cause of disability and death with enormous socioeconomic costs worldwide. In the pathophysiology of stroke, the immune system participates dynamically from the beginning and throughout the process and outcome of a stroke, both at the level of brain damage caused by ischemia, and in the induction of systemic processes in the periphery. An additional role is played by the dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA axis) as well as the autonomic nervous system, which can lead either directly to dysfunction of target organs, or indirectly to further disorganization of the immune system and a state of immunosuppression. This short review article describes the role of the immune system in the pathophysiology of ischemic stroke. The understanding of immune mechanisms in stroke opens up new avenues for research into the development of drugs that modify the pathways of neuroinflammation and improve neuroprotection and neurorehabilitation, being a bet for a more favorable prognosis for patients with stroke.

Keywords: Stroke, Immune response, Neuroinflammation, HPA Axis, Neuroprotection

---

Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Υπολογίζεται ότι 1 στους 4 ανθρώπους άνω των 25 ετών, παγκοσμίως, θα υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο κατά την διάρκεια της ζωής του. Πάνω από το 62% των ΑΕΕ αφορούν ισχαιμικά, ενώ το 28% αιμορραγικά ΑΕΕ[1]. Λόγω του μεγάλου κοινωνικοοικονομικού κόστους που συνεπάγονται τα ΑΕΕ, η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θεραπειών για τους ασθενείς.

Το ανοσοποιητικό σύστημα (μηχανισμοί φυσικής και επίκτητης ανοσία) συμμετέχει δυναμικά από την έναρξη και σε όλη την διαδικασία ενός ΑΕΕ, τόσο σε επίπεδο εγκεφαλικής βλάβης που προκαλείται από την ισχαιμία, όσο και στην πρόκληση συστηματικών διεργασιών στην περιφέρεια. Η αλυσίδα των γεγονότων μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ αρχίζει με ιστική βλάβη λόγω μείωσης της παροχής οξυγόνου και γλυκόζης, την εμφάνιση οξειδωτικού στρες, την τοξική υπερδιέγερση λόγω συσσώρευσης γλουταμικού (excitotoxicity), τον τραυματισμό μικρών αγγείων, τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) και το αγγειογενές οίδημα που τελικά οδηγούν σε κυτταρική νέκρωση και σχηματισμό ουλώδους ιστού [2]. Οι διαδικασίες αυτές πέραν της άμεσης καταστροφής των κυττάρων στην ισχαιμική περιοχή, οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και την ανάπτυξη τοπικά νευροφλεγμονής αλλά και συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης.

Η νευροφλεγμονή ως απάντηση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) σε κάθε διαταραχή της ομοιόστασης του είναι κοινό χαρακτηριστικό πολλών νευρολογικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων και των ΑΕΕ. Όλα τα κύτταρα του ΚΝΣ (κύτταρα της γλοίας, επενδυματικά κύτταρα ακόμα και οι νευρώνες συμβάλλουν στη φλεγμονώδη διαδικασία. Βασικά στοιχεία που εμπλέκονται σε αυτή την απόκριση εντός του ΚΝΣ περιλαμβάνουν τη μικρογλοία, τα αστροκύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα, την NG2 γλοία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, καθώς και ποικίλες κυτταροκίνες [3].

Εκτός από τη αρχική εγκεφαλική βλάβη λόγω ισχαιμίας οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίζουν επιπρόσθετες συστηματικές επιπλοκές με αποτέλεσμα την αύξηση της αναπηρίας και της θνησιμότητας [4]. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων στην συστηματική κυκλοφορία που μπορούν να πυροδοτήσουν καταιγίδα κυτταροκινών (cytokine storm) και δυσλειτουργία άλλων οργάνων εκτός του ΚΝΣ. Επιπρόσθετο ρόλο διαδραματίζει και η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA axis) καθώς και του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), που μπορεί να οδηγήσουν είτε άμεσα σε δυσλειτουργία οργάνων στόχων, είτε έμμεσα σε περαιτέρω αποδιοργάνωση του ανοσοποιητικού συστήματος και κατάσταση ανοσοκαταστολή [5].

Το παρόν βραχείας ανασκόπησης άρθρο-παρουσιάζει τον ρόλο της νευροφλεγμονής και της συστηματικής ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού κατά το ισχαιμικό ΑΕΕ, ένα πεδίο με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον που μπορεί να αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

1.1. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο: Αρχική ιστική βλάβη και ισχαιμικός πυρήνας

Το εγκεφαλικό παρέγχυμα λόγω των αυξημένων μεταβολικών του αναγκών και της αυξημένης συγκέντρωσης γλουταμικού είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην ισχαιμία [6]. Οι νευρώνες είναι πιο επιρρεπείς στην υποξία-ισχαιμία συγκριτικά με τα κύτταρα της γλοίας και των αγγείων. Η κυτταρική νέκρωση είναι πιο γρήγορη στο κέντρο της ισχαιμικής περιοχής που είναι γνωστή ως «ισχαιμικός πυρήνας» ενώ περιφερικά του ισχαιμικού πυρήνα στην λυκοφωτική ζώνη (penumbra) η νευρωνική βλάβη αναπτύσσεται πιο αργά λόγω της παράπλευρης κυκλοφορίας αίματος από κοντινά άθικτα αγγειακά δίκτυα. Έτσι η αιμάτωση της penumbra διατηρείται σε επαρκή επίπεδα ώστε να αποτρέπεται ο άμεσος κυτταρικός θάνατος.

Στον ισχαιμικό πυρήνα χωρίς οξυγόνο και γλυκόζη, οι νευρώνες δεν μπορούν να παράγουν ATP, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των μεμβρανικών διαύλων και ιοντικών αντλιών, κυρίως της Na+/K+ ATPase . Συνέπεια αυτού είναι η συσσώρευση Na+ και Ca2+ στο κυτταρόπλασμα, που οδηγεί σε διόγκωση και βλάβη των κυτταρικών οργανιδίων, απώλεια της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης και κυτταρική νέκρωση.

Στην λυκοφωτική ζώνη η ελάττωση της αιματικής ροής δεν είναι σοβαρή ώστε να προκαλέσει άμεσα ανεπάρκεια σύνθεσης ATP και έτσι οι νευρώνες μπορούν να επιβιώσουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ένας σημαντικός παράγοντας διαταραχής της ιοντικής ισορροπίας των κυττάρων της penumbra είναι η συσσώρευση γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο. Η περίσσεια γλουταμικού πυροδοτεί την υπερενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων, με αποτέλεσμα την κυτταροπλασματική συσσώρευση Ca2+ και επακόλουθη ενεργοποίηση πρωτεασών, καθώς και άλλων ενζύμων που παράγουν μονοξείδιο του αζώτου (NO), ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) και μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος, οδηγώντας τελικά σε νέκρωση ή απόπτωση των νευρώνων [7].

Στον υγιή εγκέφαλο υπάρχουν τρεις αμυντικοί φραγμοί που προστατεύουν το παρέγχυμα από εξωτερικά «παθογόνα». Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός που περιβάλλει τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, ο αιματομηνιγγικός φραγμός εντός των μηνίγγων και ο φραγμός αίματος-εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) που σχηματίζεται από το χοριοειδές πλέγμα.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος βρίσκονται εντός της κυκλοφορίας του αίματος ωστόσο

ένας μικρός αριθμός λεμφοκυττάρων κυκλοφορεί για ανοσο-επιτήρηση στο ΕΝΥ [3].

Εντός του ΚΝΣ τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία παίζουν ρόλο μακροφάγων και αποτελούν το 10-15% των κυττάρων του εγκεφαλικού παρεγχύματος, είναι τα πρώτα κύτταρα που ενεργοποιούνται σε συνθήκες στρες, όπως είναι το ΑΕΕ [8] Η ενεργοποιημένη μικρογλοία μέσω MHC class II αναπτύσσει αμοιβαδοειδή μορφολογία, ικανότητα μετανάστευσης, φαγοκυττάρωσης και αντιγονοπαρουσίασης [9].

Εντός λίγων λεπτών μετά την εγκατάσταση της ισχαιμίας, η υποξία και η ενδαγγειακή στάση οδηγούν σε ενεργοποίηση της πήξης, συσσώρευση αιμοπεταλίων και απελευθέρωση κυτταροκινών όπως η IL-1α. Η P-σελεκτίνη μετατοπίζεται εντός λεπτών στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την περαιτέρω συσσώρευση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Ταυτόχρονα μέσω ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και απελευθερώνονται μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέως, που συμβάλουν στην ανάπτυξη οξειδωτικού στρες. Αυτό, μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) οδηγώντας σε περαιτέρω αγγειοσύσπαση και σε συστολή των περικυττάρων των τριχοειδών αγγείων, προάγοντας τις μικροαγγειακές αποφράξεις [9].

Ταυτόχρονα ο τραυματισμός των νευρικών κυττάρων από την υποξία οδηγεί σε απελευθέρωση μοριακών σχηματισμών που σχετίζονται με βλάβη (Damage-associated molecular patterns, DAMPS), όπως οι heat shock πρωτεΐνες, ιντερλευκινών, πουρινών (ATP, UTP και οι καταβολίτες τους), υπεροξιρεδοξινών και μιτοχονδριακών πεπτιδίων (mitochondrial-derived peptides) που οδηγούν σε έναν καταρράκτη ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού [2].

1,2, Δευτερογενή γεγονότα και νευροφλεγμονή

Τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα αποτελούν τα κυριότερα γηγενή κύτταρα του ΚΝΣ που λαμβάνουν μέρος μέσω ανοσολογικών μηχανισμών στην νευροφλεγμονή στα ισχαιμικά ΑΕΕ και καθορίζουν την πορεία της ισχαιμίας.

1.2.α. <u>Τα μικρογλοιακά κύτταρα</u> ενεργοποιούνται μετά την ισχαιμία εντός 30-60 λεπτών μέσω των DAMPs, όπως η πρωτεΐνη HMGB1 και εξωκυττάριων πρωτεΐνων της οικογένειας PRX που προσδένονται σε επιφανειακούς υποδοχείς (toll-like receptors -TLR). Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας οδηγεί σε μορφολογικές αλλαγές από τις οποίες προκύπτουν δύο διαφορετικοί, φαινότυποι. Ο M1 φλεγμονώδης και ο M2 αντι-φλεγμονώδης φαινότυπος [10].

Οι νευρώνες που υπόκεινται σε βλάβη, παύουν να ασκούν την φυσιολογική κατασταλτική τους δράση επί της μικρογλοίας. Σε καταστάσεις ηρεμίας οι μεμβρανικοί υποδοχείς των νευρικών κυττάρων CD200, CX3CL1 αλληλοεπιδρούν με τους αντίστοιχους υποδοχείς της μικρογλοίας CD200R, CX3CR1 με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η ενεργοποίηση της. Κατά την νευρωνική βλάβη, απώλεια των υποδοχέων αυτών και ταυτόχρονη αύξηση της απελευθέρωσης γλουταμικού που δρα σε υποδοχείς του γλουταμικού (mGluRs) της μικρογλοίας, έχουν ως αποτέλεσμα την διαφοροποίηση της μικρογλοίας σε M1 και M2 υπότυπους[9].

Η διέγερση των υποδοχέων γλουταμικού όπως ο mGluR2 της μικρογλοίας, έχει περαιτέρω τοξική δράση επί των νευρώνων καθώς μέσω απελευθέρωσης TNFa και του FasL (Fas ligant), πυροδοτείται η ενεργοποίηση της νευρωνικής κασπάσης-3 μέσω του TNFR1 (επίσης γνωστός ως p55) και του υποδοχέα Fas, οδηγώντας σε νευρωνικό θάνατο [11].

Η αναλογία M1/M2 ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων σταδίων μετά την ισχαιμία, καθώς υπάρχουν δυναμικές αλλαγές της μικρογλοιακής πόλωσης. Φαίνεται ότι αμέσως μετά τον ισχαιμικό τραυματισμό, η πλειονότητα των μικρογλοιακών κυττάρων που μεταναστεύει στις ισχαιμικές περιοχές είναι M2 φαινότυπου, αντιπροσωπεύοντας μια ενδογενή προσπάθεια καθαρισμού του ισχαιμικού ιστού και περιορισμού της εγκεφαλικής βλάβης. Ωστόσο, ο αριθμός των M2 σταδιακά μειώνεται μέσα σε 7 ημέρες και τα M1 κύτταρα αρχίζουν να κυριαρχούν[12].

Στα ενεργοποιημένα M1 κύτταρα ο ενδοκυττάριος μεταγραφικός παράγοντας NF-κB μετατοπίζεται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα επάγοντας μονοπάτια φλεγμονής. Κάποια από αυτά αυξάνουν την έκφραση των επιφανειακών CD11b, CD45 and CD68, ευοδώνοντας τον φαγοκυτταρικό ρόλο της μικρογλοίας. Ενώ άλλα πυροδοτούν την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της ιντερλευκίνης IL-1β, της IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) που οδηγούν σε ενεργοποίηση των αστροκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων[10,12].

Σε πειραματικά μοντέλα ο TNF-α ενισχύει την απόπτωση των κυττάρων του ενδοθηλίου[8], ενώ οι μεταλλοπρωτεάσες (όπως η MMP-9) που παράγονται από τα M1 κύτταρα, οδηγούν σε απώλεια των πρωτεϊνών του στρώματος (λαμινίνη, κολλαγόνο IV, φιμπρονεκτίνη και περλεκάνη) και έτσι αυξάνουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) [13].

Ταυτόχρονα οι ενεργοποιημένες υπομονάδες συμπληρώματος (C5a) στον περιαγγειακό χώρο δρουν στους υποδοχείς του συμπληρώματος των μαστοκυττάρων (CD88) οδηγώντας σε αποκοκκίωση και απελευθέρωση ισταμίνης και πρωτεασών (τρυπτάση, χυμάση, MMP-2 και -9) με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του ΑΕΦ και επιδείνωση του εγκεφαλικού οίδηματος. Επιπλέον οι κυτοκίνες (TNF, IL-1β) που παράγονται από τα μαστοκύτταρα και τα περιαγγειακά μακροφάγα, ενισχύουν τη χημειοταξία και μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο τοίχωμα

των αγγείων[9]. Εκτός από την διαταραχή του ΑΕΦ τα Μ1 κύτταρα μέσω της οδού του TLR-2/IL-23/IL-17 συμβάλλουν στη νευρωνική βλάβη μέσω της αυξημένης παραγωγής IL-17[14]. Η IL-17A αλληλεπιδρά με τον TNF-α και οδηγεί σε εισβολή ουδετερόφιλων και έκφραση άλλων φλεγμονωδών μορίων, όπως CCL20, CCL2, CXCL9, CXCL10 και CXCL11[10].

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ενεργοποιημένα Μ2 μικρογλοιακά κύτταρα έχουν κυρίως νευροπροστατευτική δράση. Σε καταστάσεις ισχαιμίας/υποξίας ο υποδοχέας PPar-γ, ένας μεταγραφικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, κινητοποιείται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα[8]. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των Μ2 τα οποία μέσω φαγοκυττάρωσης απομακρύνουν τα κυτταρικά κατάλοιπα και εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (IL-4, IL-10 και transforming growth factor (TGF)-b) βελτιώνοντας την έκβαση του εγκεφαλικού[5].

Η IL-4 και η IL-10 αναστέλλουν την έκφραση των IFN-g, TNF-a και IL-1b αναστέλλοντας το μονοπάτι του NF-kB. Η IL-10 επιπλέον περιορίζει την έκφραση και τη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνασών (MMP) προστατεύοντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ σε συνδυασμό με τον TGF-β , προάγει την αγγειογένεση και μειώνει τη διαπερατότητα του ΑΕΦ [8].

Από τα ανωτέρω συνεπάγεται ότι η ενίσχυση της διαφοροποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων σε Μ2 φαινότυπο και η καταστολή του Μ1 φαινοτύπου θα μπορούσαν αποτελούν μελλοντικό πεδίο ανάπτυξης θεραπειών για τον περιορισμό της νευρωνικής βλάβης στο ισχαιμικό ΑΕΕ.

1.2.β. Τα αστροκύτταρα είναι μία ομάδα γηγενών κυττάρων του ΚΝΣ που ενεργοποιούνται άμεσα σε συνθήκες ισχαιμίας. Κυτοκίνες που εκλύονται από τους νευρώνες και τη μικρογλοία ενεργοποιούν τα αστροκύτταρα οδηγώντας σε αντιδραστική αστρογλοίωση. Ο πολλαπλασιασμός των αστροκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση φλεγμονωδών παραγόντων όπως η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1, η IL-1β, η GFAP (Glial fibrillary acidic protein), η βιμεντίνη και η νεστίνη που μπορεί να οδηγήσει σε αντιδραστική γλοίωση και αργότερα σχηματισμό ουλής[15] . Τα αντιδραστικά αστροκύτταρα σχηματίζουν τελικά μία ουλή στην λυκοφωτική ζώνη που οριοθετεί τον ισχαιμικό πυρήνα από τον υγιή ιστό[16].

Κατ' αναλογία με τα μικρογλοιακά κύτταρα τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες με διαφορετικές δράσεις, τους Α1 και Α2 υπότυπους. Τα Α1 αστροκύτταρα επάγουν τα μόρια IL-1α, TNFα και τον παράγοντα 1q του συμπληρώματος (C1q) που εκρίνονται από την μικραγλοία και προκαλούν βλάβες στους νευρώνες και τα ολιγοδενδροκύτταρα[17].

Όσον αφορά τα Α2 αστροκύττρα δεν είναι ακόμη καλά τεκμηριωμένη η μοριακή βάση επαγωγής τους, επιτελούν όμως νευροπροστατευτικό ρόλο καθώς εκκρίνουν νευροτροφικούς παράγοντες[10].

Οι υποδοχείς P2Y1 των αστροκυττάρων διεγείρονται από τα μόρια ATP που απελευθερώνουν τα τραυματισμένα κύτταρα και έτσι προάγουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών μέσω της πυρηνικής υπομονάδας του μονοπατιού της φωσφορυλιωμένης p65 (RelA)/ NF-κB[18]. Η ενεργοποίηση του Nf-κB προάγει την απευλευθερωση φλεγμονωδών κυτοκινών και την διείσδυση CD11+ λευκοκυττάρων στην περιοχή της ισχαιμίας[19].

Επιπλέον ενεργοποιούνται μέσω DAMP's οι TLR2/TLR4 υποδοχείς των αστροκυττάρων και επάγεται το μονοπάτι Jak1/STAT1 με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών όπως οι SOCS-1, CXCL10, TNF-α, VCAM-1, IL-15, and IL-27 οδηγώντας σε περαιτέρω βλάβη των νευρώνων και της ακεραιότητας του ΑΕΦ[20].

Ο πολλαπλασιασμός των αστροκυττάρων και ο σχηματισμός ουλώδους ιστού (αστρογλοίωση) περιορίζουν αρχικά την επέκταση της νευροφλεγμονής[5] αλλά μετέπειτα η εξελισσόμενη ουλοποίηση μπορεί να εμποδίζει την ανάπτυξη νέων νευραξόνων και την νευρωνική αποκατάσταση [5].

Εκτός από το σχηματισμό ουλής και την παραγωγή κυτοκινών, τα αστροκύτταρα έχουν επίσης ευεργετικό ρόλο στην αύξηση της απομάκρυνσης της περίσσειας του εξωκυττάριου γλουταμικού, απελευθερώνουν νευροτροφικούς παράγοντες και αναδομούν τον ΑΕΦ.

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού του TGF-β στα αστροκύτταρα οδηγεί σε μηχανισμούς αναστολής της απόπτωσης και επιπλέον περιορίζει την είσοδο κυττάρων του ανοσοποιητικού στην περιοχή. Επίσης η ενεργοποίηση του JAK/STAT3 στα αστροκύτταρα προάγει τον πολλαπλασιασμό των νευρωνικών προγονικών κυττάρων και τη λειτουργική αποκατάσταση μέσω του άξονα STAT3-HIF1α-VEGF[10].

2.1. Συστηματική ανοσία
2.1.α. Φυσική ανοσία- ΑΕΦ

Στην ανοσιακή απάντηση και νευροφλεγμονή σε ισχαιμικά ΑΕΕ εκτός από την συμβολή των γηγενών κυττάρων του ΚΝΣ, είναι σημαντικότατος και ο ρόλος των κυττάρων της συστηματικής ανοσίας.

Θεωρείται κλασσικά ότι η **διαταραχή του ΑΕΦ** αποτελεί την κύρια πύλη για την είσοδο των περιφερικών λευκοκυττάρων στο παρέγχυμα μέσω της δια-ενδοθηλιακής μετανάστευσης τους. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί εναλλακτικές οδοί εισόδου για τα λευκοκύτταρα διαμέσου του αιματομηνιγγικού και του αίματος/ΕΝΥ στην περιοχή του χοριοειδούς πλέγματος.

Μετά την ισχαιμία, οι δυναμικές αλλαγές στη διαπερατότητα του ΑΕΦ οδηγούν σε οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων, αποκόλληση των αστροκυττάρων, συστολή και αποκόλληση των περικυττάρων, αγγειοσυστολή και ρήξη αιμοφόρων αγγείων. Αυτά

αυξάνουν ακόμη περισσότερο την διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε κύτταρα και μακρομόρια [21].

Τα **ουδετερόφιλα** είναι τα πρώτα ανοσοκύτταρα του αίματος που εισβάλλουν στον ισχαιμικό ιστό ακολουθούμενα από μονοκύτταρα. Διεισδύουν στην ισχαιμική περιοχή λίγες ώρες μετά την εμφάνιση της ισχαιμίας και η συσσώρευση τους μπορεί να κορυφωθεί τις πρώτες 3 ημέρες[15]. Τα ουδετερόφιλα υφίστανται δομικές αλλαγές λόγω έκφρασης μορίων προσκόλλησης και έτσι μεταναστεύουν μέσω του τοιχώματος του αγγείου[22]. Συγκεκριμένα μέσω γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνειά τους όπως η PSGL-1 αλληλοεπιδρούν με τις σελεκτίνες (σελεκτίνη -P και -E) του ενδοθηλίου και δεσμεύονται σε αυτό με χαμηλή συγγένεια, εισρέοντας στα μετα-ισχαιμικά φλεβίδια. Η μόνιμη προσκόλληση των λευκοκυττάρων ωστόσο επιτυγχάνεται μέσω αλληλεπίδραση των βήτα-2 ιντεγκρινών (CD11a/CD18 και CD11b/CD18) που εκφράζονται στην επιφάνειά τους και της ICAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων[23].

Τυπικά, οι χημειοκίνες που περιλαμβάνουν τις CXC (CXCL)1, CXCL2 και CXCL8 συμβάλλουν στην απελευθέρωση ουδετερόφιλων από τον μυελό των οστών και στη στρατολόγηση τους στον ισχαιμικό ιστό. Η έκφραση των υποδοχέων χημειοκίνης των ουδετερόφιλων αυξάνεται προάγοντας την ενεργοποίηση τους.

Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν διάφορες πρωτεάσες (MMPs, ελαστάση, καθεψίνη G και πρωτεϊνάση 3) και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που διαταράσσουν την δομή του ΑΕΦ και τους επιτρέπουν να διασχίσουν το ενδοθήλιο ενώ συμβάλλουν και στο μετα-ισχαιμικό οίδημα. Επιπλέον, λόγω της προσκόλλησής τους στο τοίχωμα του αγγείου, δημιουργούν μια δευτερεύουσα απόφραξη στα μικρά αγγεία, που ονομάζεται φαινόμενο μη επαναρροής (no-reflow)[22].

Τέσσερις έως έξι ώρες μετά την εισβολή ουδετερόφιλων, τα μονοκύτταρα προσκολλώνται επίσης στα τοιχώματα των αγγείων και μεταναστεύουν στον ισχαιμικό ιστό με μέγιστη δραστηριότητα 3-7 ημέρες μετά την έναρξη της προσβολής. Αυτά τα μονοκύτταρα όταν ενεργοποιούνται, μετατρέπονται σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα[24].

Τα μακροφάγα μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες. Τα μακροφάγα M1 παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, IL-12, IL-23 και TNF), χημειοκίνες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μονοξείδιο του αζώτου, προάγοντας έτσι μια λεμφκυτταρική Th1 ανοσοαπόκριση. Αντίθετα, τα μακροφάγα M2 παράγουν αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-10 και TGF-β), IL-1ra και αργινάση[9].

Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) είναι εξειδικευμένα APC και αποτελούν την κύρια διεπαφή μεταξύ της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Στον υγιή εγκέφαλο, τα DCs σχετίζονται με τις μήνιγγες, το χοριοειδές πλέγμα και το ΕΝΥ. Κύτταρα που εκφράζουν δείκτες δενδροκυτταρων (CD11c+, MHC Τάξης II+) ανιχνεύονται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μετά από ισχαιμία και αυξάνοντας την έκφραση του MHC-II και άλλων συν-διεγερτικών μορίων που προωθούν την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων[9,15].

2.1.β. Επίκτητη ανοσία Τ-λεμφοκύτταρα

Τα Τ λεμφοκύτταρα είναι μέρος της επίκτητης ανοσίας. Μαζί με τα Β λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στον υγιή εγκέφαλο, μόνο ελάχιστα Τ λεμφοκύτταρα εισχωρούν στο ΚΝΣ και εντοπίζονται στο παρέγχυμα, τον περιαγγειακό χώρο και το ΕΝΥ και αυτό οφείλεται στον άθικτο ΑΕΦ που αποτελεί ασπίδα στην μαζική διήθηση λεμφοκυττάρων. Αυτά τα κύτταρα που εισχωρούν φυσιολογικά, είναι υπεύθυνα για την ανοσολογική «επιτήρηση» και την διατήρηση της ομοιόστασης στο ΚΝΣ[25].

Αυξανόμενες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα Τ λεμφοκύτταρα παίζουν ουσιαστικό ρόλο τόσο στην αρχική φάση όσο και την εξέλιξη του ισχαιμικού ΑΕΕ. Προάγουν την φλεγμονή λόγω της διήθησής τους στον ίσχαιμο ιστό στα αρχικά στάδια, αλλά ταυτόχρονα προάγουν την επιδιόρθωση και την λειτουργική βελτίωση στο τελευταίο στάδιο του ισχαιμικού ΑΕΕ[25].

Κατά την έναρξη και κατά την εξέλιξη ενός ισχαιμικού ΑΕΕ, τα Τ λεμφοκύτταρα εισδύουν στον πυρήνα της ισχαιμίας ή τον κατεστραμμένο ιστό, μέσω τριών οδών: τον ΑΕΦ, το χοριοειδές πλέγμα και τις μήνιγγες[26]. Σε πειραματόζωα με παροδική MCAO (Middle Cerebral Artery Occlusion), παρατηρείται μία αξιοσημείωτη διαταραχή του ΑΕΦ, 2 ώρες μετά την επαναιμάτωση στα περιφερικότερα τριχοειδή και φλεβικά μικροαγγειακά στρώματα. Αυτή η διαταραχή παρατηρείται και στους ανθρώπους ήδη στις 3 πρώτες ώρες μετά την έναρξη του ισχαιμικού ΑΕΕ όπως παρατηρείται σε ειδικό απεικονιστικό έλεγχο με MRI (T1 weighted imaging with contrast enhancement). Τα 2/3 των Τ-λεμφοκυττάρων διηθούν το εγκεφαλικό παρέγχυμα που ισχαιμεί μέσω του χοριοειδούς πλέγματος όπως δείχνουν μελέτες ανοσοφθορισμού (fluorescent tracing). Σύμφωνα με τις ως τώρα μελέτες φαίνεται ότι η διήθηση γίνεται απευθείας από το στρώμα του χοριοειδούς πλέγματος και όχι από τον φραγμό αίματος-ΕΝΥ. Ωστόσο ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν και στο ΕΝΥ, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί πραγματικά η δίοδος των κυττάρων από το χοριοειδές πλέγμα, στο παρέγχυμα. Οι Benakis et al[26]. ανέφεραν κινητοποίηση και συγκέντρωση των γδ Τ-λεμφοκυττάρων στις λεπτομήνιγγες από το εντερικό σύστημα στα αρχικά στάδια της MCAO συνοδευόμενη από αύξηση των επιπέδων της IL-17 και των χημοκινών CXCL1 και CXCL2 στις μήνιγγες[26].

Τα Τ λεμφοκύτταρα διηθούν το ΚΝΣ μέσω μηχανισμών προσκόλλησης στο ενδοθήλιο με την βοήθεια

συγκεκριμένων μορίων όπως οι σελεκτίνες. Κατά το ισχαιμικό ΑΕΕ τα επίπεδα P-σελεκτίνης (εκφράζονται στα αιμοπετάλια και στο ενδοθήλιο) και E-σελεκτίνης (εκφράζονται στο ενδοθήλιο) αυξάνονται ως απάντηση των κυτοκινών που εκκρίνονται από την μικρογλοία[27]. Ακολούθως οι μέσω του μορίου κυτταρικής προσκόλλησης-1 των αγγείων (endothelial vascular cell adhesion molecule-1-mediated brain), συγκρατούν τα Τ-λεμφοκύτταρα στο ενδοθήλιο[28]. Σε πειραματόζωα, κατά την διάρκεια του πρώτου 24ώρου μετά από MCAO, παρατηρήθηκε σημαντική διήθηση από CD3+ λεμφοκύτταρα στον ίσχαιμο ιστό. Το μέγιστο της διήθησης των CD3+ λεμφοκυττάρων σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου. Στην παροδική MCAO αυτό το peak συμβαίνει 3-5 ημέρες μετά την έναρξη του ισχαιμικού ΑΕΕ, ενώ στην μόνιμη MCAO, συνήθως στις 7ημέρες[5].

Μετά από το ισχαιμικό ΑΕΕ, αντιγόνα από τον ίσχαιμο ιστό, διεισδύουν στο αίμα από τον διαταραγμένο ΑΕΦ και προάγουν την διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων σε δραστικά κύτταρα με την βοήθεια αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων(APCs). Μέσω της έκφρασης υποδοχέων των Τ-λεμφοκυττάρων (TCR), τα Τ- λεμφοκύτταρα μπορούν να διαιρεθούν σε CD8+ και CD4+[5].

Τα CD8+ κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα καταστρέφουν άμεσα τα κύτταρα στόχους με την έκκριση περφορίνης, γρανάσης και γκρανουλολυσίνης ή προκαλούν την απόπτωση μέσω της οδού του συνδέτη Fas-Fas ligand[5,9].

Τα CD4+ λεμφοκύτταρα(Th cells), παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση σε ΑΕΕ. Έχει βρεθεί ότι επιδεινώνουν την εγκεφαλική φλεγμονή και επάγουν τον νευρωνικό θάνατο. Διαθέτουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε υποτύπους με διαφορετικούς λειτουργικά φαινοτύπους όπως Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Th25, Th40, Tfh και κύτταρα Treg ανταποκρινόμενα σε διαφορετικές κιτοκίνες και αντιγονική διέγερση (π.χ. INF-γ, IL-12, IL-4, TGF-β, IL-6, IL-25, IL-21, TNF-α) [25]. Αυτό πραγματοποιείται μετά από σύνδεση των Th κυττάρων με μόρια antigen-MHC class II, τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των APCs(..Fan Wu). Αξίζει να αναφερθεί ότι τα Th1/Th17 και τα Th2, συνδέονται με την M1 και M2 που συμμετέχουν στις ανοσολογικές διεργασίες κατά την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα Th2/Th17 κύτταρα θα μπορούσαν να ενισχύσουν την αιμάτωση σε ισχαιμική βλάβη με ρύθμιση της αγγειογένεσης και την δημιουργία ενδοθηλίου[29]. Ο Th40 υπότυπος, ο οποίος είναι φλεγμονώδης, εκκρίνει IFN-γ και IL-17A και διεισδύει στον ίσχαιμο ιστό, οξέως (μέσα σε 3ώρες) μετά από καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ή μετά από σφαιρική εγκεφαλική ισχαιμία, οδηγώντας στον τραυματισμό των νευρώνων. Τα Th40 επιπλέον φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην εμμένουσα ανοσολογική απάντηση καθότι αυξάνονται ξανά στις 72ώρες από την έναρξη του ισχαιμικού ΑΕΕ[25].

Τέλος τα ρυθμιστικά κύτταρα (Treg cells) ασκούν νευροπροστατευτικό ρόλο κατά την εμφάνιση ενός ισχαιμικού ΑΕΕ. Δρουν ως ανταγωνιστές στην παραγωγή TNF-a και IFN-γ μέσω έκκρισης IL-10. Επιπλέον προωθούν την διατήρηση του αντιφλεγμονώδους φαινοτύπου της μικρογλοίας. Τα κύτταρα αυτά είναι σπάνια στα αρχικά στάδια της νόσου, ενώ μετά από 14 ημέρες αγγίζουν το ποσοστό 30-40% στον πυρήνα του εμφράκτου και στενά γύρω από αυτόν. Τα ρυθμιστικά κύτταρα ταυτοποιούνται από τον την έκφραση του παράγοντα μεταγραφής (FOX)P3. Αυτά τα συγκεκριμένα Τ-λεμφοκύτταρα θα μπορούσαν να αποτελούν έναν αποτελεσματικό στόχο στην θεραπευτική προσέγγιση του ισχαιμικού ΑΕΕ, μελλοντικά[5].

Β λεμφοκύτταρα

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο ακριβής ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων στο ισχαιμικό ΑΕΕ και χρειάζεται-περαιτέρω έρευνα στο μέλλον.

Τα IL-10+ ρυθμιστικά Β λεμφοκύτταρα, που αποτελούν ένα πολύ μικρό ποσοστό των CD19+ Β κυττάρων, φαίνεται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο στο ΚΝΣ μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ. Σε πειραματόζωα στα οποία ενέθηκαν IL-10+ Β κύτταρα, φάνηκε μείωση στο μέγεθος του εμφράκτου και στα κύτταρα που το διηθούν καθώς και μία αξιοσημείωτη αύξηση Treg λεμφοκυττάρων. Κάποιες έρευνες έδειξαν ότι τα Β κύτταρα δεν έχουν σημαντικό ρόλο στην οξεία φάση της ισχαιμίας[30,31].

3. Νευροενδοκρινικό σύστημα

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων(HPA) είναι υπεύθυνος για την διατήρηση της ομοιόστασης των οργανισμών σε στρεσογόνες καταστάσεις, όπως τον εγκεφαλικό τραυματισμό, ρυθμίζοντας τα επίπεδα κορτιζόλης στον οργανισμό[32]. Σε φυσιολογικές συνθήκες από τον παρακοιλιακό πυρήνα εκκρίνεται κορτικοτρόφος ορμόνη (CRH), αργινίνη, βασοπρεσσίνη και άλλα νευροπεπτίδια που ρυθμίζουν τον HPA. Η CRH διεγείρει τα φλοιο-επινεφριδιοτρόπα κύτταρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, για να παράξουν φλοιο-επινεφριδιοτρόπο ορμόνη(ACTH), η οποία διεγείρει τα επινεφρίδια προς παραγωγή κορτιζόλης. Μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ ο HPA ενεργοποιείται ως απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο συστηματικό στρες[5]. Από την τοπική φλεγμονή που προκαλείται λόγο της ισχαιμίας απελευθερώνονται φλεγμονώδεις παράγοντες όπως ο TNF-a και η IL-6 που διεγείρει την παραγωγή CRH από τον παρακοιλιακό πυρήνα[32,33]. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-6 στο αίμα ασθενών που υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ. Παράλληλα παρατηρήθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση με την κορτιζόλη στο αίμα

η οποία επίσης βρέθηκε αυξημένη, υποδηλώνοντας ενεργοποίηση του HPA από την IL-6 μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ[34]. Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και προάγουν την απόπτωση[35]. Στην οξεία φάση της ισχαιμίας, τα γλυκοκορτικοειδή δρουν ευεγερτικά με το να αναστέλλουν την εκσημασμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ, ωστόσο κατά την πορεία της νόσου λόγω της παρατεταμένης ανοσοκαταστολής η άνοδος των επιπέδων τους αυξάνει το ρίσκο για λοιμώξεις και ταυτόχρονα δρουν τοξικά σε πολλαπλά όργανα[5]. Στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης ο άξονας HPA υπερδιεγείρεται και συντελεί σ' αυτόν τον φαύλο κύκλο με αποτέλεσμα την δυσμενή κλινική έκβαση. Ο άξονας HPA, σχετίζεται με τον κιρκάδιο κύκλο. Το ζενίθ της παραγωγής της κορτιζόλης του οργανισμού φαίνεται ότι είναι τις πρωινές ώρες ενώ το ναδίρ κατά τις απογευματινές. Κάποιες μελέτες συσχετίζουν την μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου όταν διαταράσσεται η ημερήσια διακύμανση στην παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών. Σε άλλες καταστάσεις εκτός του ισχαιμικού ΑΕΕ, υπάρχουν οι ενδείξεις ότι η παρατεταμένη έκθεση σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στον οργανισμό είναι νευροτοξική (εγκεφαλική ατροφία και γνωστική διαταραχή στην ν.Cushing, ατροφία ιπποκάμπων σε ασθενής που λαμβάνουν από τους στόματος μακροχρόνια κορτιζονοθεραπεία)[36].

4. Αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι ένα ακόμη βασικό μονοπάτι για την επικοινωνία μεταξύ του ΚΝΣ και της περιφέρειας. Μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ, συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα, που αποτελούν μέρος του αυτόνομου νευρικού συστήματος, διεγείρονται και γίνονται δυσλειτουργικά[37].

4.1 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

Το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ) είναι υπεύθυνο για την ομοιόσταση του οργανισμού κατά την διάρκεια δραστηριοτήτων και τον προετοιμάζει σε επείγουσες, στρεσογόνες καταστάσεις. Επιπλέον ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα και την φλεγμονώδη απάντηση για να προστατέψει το σώμα από εξωγενή παθογόνα και ενδογενείς βλαπτικούς παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή. Οι α και β αδρενεργικοί υποδοχείς και συχνότερα ο β2AR, εκφράζονται τόσο από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, όσο και από τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας. Το ΣΝΣ απελευθερώνει νορεπινεφρίνη η οποία συνδέεται με τους υποδοχείς AR και ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση με την βοήθεια της πρωτεΐνης G(Gas), οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων cAMP ενδοκυτταρικά. Στο περιφερικό αίμα, η συνεχής άνοδος των κατεχολαμινών μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση των λεμφοκυττάρων και σε μείωση των επιπέδων TNF-α και του λόγου IFN-γ/IL-4. Επιπλέον το στο ΣΝΣ έχει την δυνατότητα να περιορίσει την αυτοανοσία των Τ-λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ[5].

4.2.Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα συμμετέχει και αυτό με την σειρά του σε διεργασίες κατά την διάρκεια ενός ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πιο συγκεκριμένα ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί κατά την αποκατάσταση ασθενή που υπέστη ισχαιμικό ΑΕΕ βελτιώνοντας την κινητική του λειτουργία κυρίως στο υποξύ χρονικά στάδιο. Ο συνεχής ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση νορεπινεφρίνης και ακετυλοχολίνης στο αίμα [38,39]. Η ακετυλοχολίνη αναστέλλει την φλεγμονή μέσω του υποδοχέα neuronal nAChRa7 (acetylocholine subunit alpha-7)[40]. Ο εν λόγω υποδοχέας είναι ένας σημαντικός στόχος για την αναστολή της απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα και εκφράζεται από τα μακροφάγα του ΚΝΣ και της περιφέρειας (όπως π.χ. η μικρογλοία)[41]. Ως απάντηση τα μακροφάγα ελαττώνουν σημαντικά την έκκριση TNF, IL-1β, IL-6 και IL-18, αλλά όχι της IL-10[40].

5. Συστηματική ανοσοκαταστολή

Η συστηματική ανοσοκαταστολή αποτελεί έναν μηχανισμό που εξυπηρετεί την αποτροπή του αυτοάνοσου μηχανισμού εναντίον των αντιγόνων του ΚΝΣ κατά την εγκατάσταση του ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου[42][43]. Η ανοσοκαταστολή εμφανίζεται περίπου 2 ημέρες μετά την έναρξη του ισχαιμικού ΑΕΕ παρόλου που οι κυτταροκίνες, οι χυμοκίνες και οι προφλεγμονώδεις παράγοντες αυξάνονται στην κυκλοφορία ήδη από το πρώτο 24ωρο. Η ανοσοκαταστολή εκδηλώνεται, πιο συγκεκριμένα, με λεμφοπενία, σπληνική ατροφία και αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών [44,45]. Επιπλέον το πρώτο 24ωρο αυξάνεται στην περιφερική κυκλοφορία η συγκέντρωση αντιγόνων του ΚΝΣ όπως η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης, η CPK (κ.λ.π.), και σύμφωνα με μελέτες υπάρχει θετική συσχέτιση με την έκταση του ισχαιμικού εμφράκτου και τον βαθμό του NIHSS (NIH Stroke Scale/Score)[46]. Τα αντιγόνα αυτά είναι υπεύθυνα για την μετατροπή των Th1 λεμφοκυττάρων, που συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση, σε Th2 λεμφοκύτταρα, για την προστασία του εγκεφάλου από περαιτέρω βλάβη λόγω της φλεγμονής και ταυτόχρονα προάγουν την ιστική επιδιόρθωση και την αναγέννηση των νευρώνων[47]. Επιπλέον παρατηρείται αύξηση της IL-10 που εκκρίνεται από τα μονοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα Treg, η οποία δραστηριοποιείται σε πολλούς τύπους κυττάρων της

ανοσίας για την αποφυγή της φλεγμονής[48].

Ωστόσο υπάρχει και μία άλλη εξήγηση που εμπλέκει την ανώμαλη λειτουργία του συμπαθητικού συστήματος, του παρασυμπαθητικού συστήματος και τον HPA[49,50]. Στο κυκλοφορικό σύστημα έχουμε απότομη αύξηση της νορεπινεφρίνης και των γλυκοκορτικοειδών με αποτέλεσμα την διαταραχή της ανάπτυξης, μεταφοράς και λειτουργίας των λεμφοκυττάρων[50]. Ο σπλήνας που αποτελεί το μεγαλύτερο περιφερικό όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος, συρρικνώνεται ως απάντηση στην διέγερση του συμπαθητικού συστήματος. Η σπληνική ατροφία σχετίζεται αρνητικά με τον όγκο του ισχαιμικού εμφράκτου και μπορεί να παρατηρηθούν διαφορές στο μέγεθος και την συρρίκνωση του σπληνός μεταξύ διαφορετικών ηλικιών και εθνικοτήτων[51,52]. Επιπλέον σύμφωνα με μελέτες, ο όγκος του σπλήνα μπορεί να σχετίζεται με τον συνολικό αριθμό των λευκοκυττάρων και το γεγονός αυτό μπορεί να σημαίνει αύξηση εισροής των λευκοκυττάρων από τον σπλήνα στο αίμα [53,54]. Μετά από ιχνηλάτηση σπληνικών κυττάρων οι ερευνητές εντόπισαν ότι λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα και κύτταρα φυσικοί φονείς(NK) μπορούν να μεταναστεύσουν στον εγκέφαλο μέσω της αιματικής κυκλοφορίας[55]. Ωστόσο τα μακροφάγα/μονοκύτταρα του σπληνός δεν μπορούν να μεταναστεύσουν σε άλλους ιστούς γιατί δεν διαθέτουν το late antigen 4. Ταυτόχρονα, η επαγωγή των Treg και η απώλεια των B λεμφοκυττάρων στον σπλήνα, εξασθενίζουν την άμυνα του ξενιστή έναντι των αντιγόνου[48].

Προηγουμένως, υπήρχε η πεποίθηση ότι η σπληνεκτομή θα μπορούσε να ανακουφίσει την εγκεφαλική βλάβη κατά το οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και να συντελέσει στην προστασία του εγκεφαλικού ιστού. Ωστόσο σύμφωνα με άλλες μελέτες δεν παρατηρείται μακροπρόθεσμο όφελος [56].

6. Ευκαιριακές Λοιμώξεις

Η σοβαρή ανοσοκαταστολή που προκαλείται μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ, αφήνει το σώμα ευάλωτο σε εξωγενή και ενδογενή παθογόνα. Η πνευμονία και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι οι πιο συχνοί τύποι λοιμώξεων μετά από ΑΕΕ με επίπτωση 57% και 11-27% αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα η πνευμονία που σχετίζεται με ΑΕΕ (SAP-Stroke Associated Pneumonia), ο πιο συχνός τύπος λοίμωξης μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ, επιδεινώνει την νόσο και την οδηγεί σε πτωχή πρόγνωση. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής απέτυχε στο να βελτιώσει την πρόγνωση[35]. Μια ευρέα περιγραφή κατατάσσει την SAP σε δύο κατηγορίες. Την οξεία που συμβαίνει εντός μηνός από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου και την χρόνια που συμβαίνει μετά από τον πρώτο μήνα. Ωστόσο περιγράφεται και μια υπεροξεία μορφή (<3 ημέρες). Σύμφωνα με μελέτες σε ποντίκια, παρατηρήθηκε αυξημένο φορτίο βακτηρίων στους πνεύμονες και το αίμα 24ώρες μετά από MCAO[57]. Ο αποκλεισμός της συμπαθητικής δραστηριότητας με β-blocker, ωστόσο, απέτρεψε την βακτηριακή λοίμωξη και ελάττωσε την θνητότητα, αναδεικνύοντας και τον ρόλο του συμπαθητικού συστήματος [57,58]. Αντιθέτως οι προκλινικές μελέτες σε ανθρώπους, έχουν ανάμικτα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων με β-blockers, με κάποια από αυτά να είναι δυσμενή[59]. Η αναπνοή και οι σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου, όπως το επίπεδο συνείδησης και η δυσφαγία, έχουν ταυτοποιηθεί ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση SAP. Η ανοσοκαταστολή που συνοδεύει την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ, συνεισφέρει και αυτή στην πνευμονική βλάβη[5].

7. Πρόοδος στις κλινικές δοκιμές για ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες για οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο βασικός ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθοφυσιολογία του ισχαιμικού ΑΕΕ δίνει την δυνατότητα και την προοπτική για την ανάπτυξη φαρμάκων που τροποποιούν τα μονοπάτια της νευροφλεγμονής και ενισχύουν αυτά της νευροαποκατάστασης, αποτελώντας στοίχημα για την ευνοϊκότερη πρόγνωση των ασθενών με ΑΕΕ. Ήδη έχουν πραγματοποιηθεί ποικίλες μελέτες που δοκίμασαν να χρησιμοποιήσουν ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες τόσο σε πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας, όσο και σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες φάσης II ή III, χωρίς ωστόσο να έχει ακόμη τεκμηριωθεί βέβαιο όφελος για τους ασθενείς.

Κάνοντας μία επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας παράγοντες που έχουν δοκιμαστεί είναι ο ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (IL-1Ra, γνωστό ως Anakinra) [60], η μινοκυκλίνη που αποτελεί παράγωγο της τετρακυκλίνης[61], το ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα CD49d (Natalizumab) [62], το αντίσωμα αντι-ICAM-1 έναντι του συνδέτη της ενδοθηλιακής β2-ιντεγκρίνης (Enlimomab) [63] και ο αγωνιστής υψηλής συγγένειας για τους υποδοχείς της φωσφορικής-1-σφιγγοσίνης (Fingolimod) [64,65]

Από τα παραπάνω μόνο η μελέτη της φιγκολιμόδης φάνηκε να έχει κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα χορηγούμενη από το στόμα εντός 72 ωρών σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες , λειτούργησε αποτελεσματικά στον περιορισμό της δευτερογενούς βλάβης, στη μείωση της μικροαγγειακής διαπερατότητας, στην άμβλυνση των νευρολογικών ελλειμμάτων και την προώθηση της ανάκαμψης[65]. Επιπλέον, ο συνδυασμός φιγκολιμόδης με αλτεπλάση είχε ως αποτέλεσμα λιγότερα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μικρότερο όγκο εμφράκτου, λιγότερες αιμορραγίες και ηπιότερο νευρολογικό ελλείμμα [64,65].

Ωστόσο παρά τις παρατηρήσεις των μελετών αυτών,

απαιτούνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης κλίμακας για την πιστοποίηση του θεραπευτικού οφέλους.

Συμπεράσματα

Η έναρξη ενός ισχαιμικού ΑΕΕ πυροδοτεί τους ανοσολογικούς μηχανισμούς της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Το ανοσολογικό σύστημα συμμετέχει δυναμικά σε όλη την διαδικασία και έκβαση ενός ΑΕΕ. Η αλυσίδα των γεγονότων μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ αρχίζει με ιστική βλάβη λόγω την μείωσης της παροχής οξυγόνου και γλυκόζης, την εμφάνιση οξειδωτικού στρες, την τοξική υπερδιέγερση λόγω συσσώρευσης γλουταμικού , τον τραυματισμό μικρών αγγείων, τη διαταραχή του ΑΕΦ με την είσοδο λεμφοκυττάρων και άλλων ανοσολογικών παραγόντων, και την καταιγίδα ενεργοποίησης των γηγενών κυττάρων του ΚΝΣ. Οι διαδικασίες αυτές πέραν της άμεσης καταστροφής των κυττάρων στην ισχαιμική περιοχή, οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και την περεταίρω ανάπτυξη της τοπικής νευροφλεγμονής αλλά και συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης.

Συνεργικά η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων καθώς και του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν είτε άμεσα σε δυσλειτουργία οργάνων στόχων της περιφέρειας, είτε έμμεσα σε περαιτέρω αποδιοργάνωση του ανοσοποιητικού συστήματος και κατάσταση συστηματικής ανοσοκαταστολής με την εμφάνιση πολλαπλών λοιμώξεων μετά από ΑΕΕ.

Η κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών που αναπτύσσονται στα ΑΕΕ βοηθούν στην ερμηνεία της παθοφυσιολογίας του ΑΕΕ, εξηγούν φαινόμενα και επιφαινόμενα μετά από ένα ΑΕΕ και ανοίγουν προοπτικές στην έρευνα για την ανάπτυξη τροποποιητικών φαρμάκων της νευροφλεγμονής και ενίσχυσης της νευροπροστασίας που τελικά στοχεύουν στην ευνοϊκότερη πρόγνωση των ασθενών με ΑΕΕ.

Βιβλιογραφία

[1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Int J Stroke [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Dec 1];17[1]:18–29. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34986727

[2] Levard D, Buendia I, Lanquetin A, Glavan M, Vivien D, Rubio M. Filling the gaps on stroke research: Focus on inflammation and immunity. Brain Behav Immun [Internet]. 2021;91:649–67. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120314835

[3] Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A, Blachère NE, Bar-Or A. Neuroinflammation: Ways in Which the Immune System Affects the Brain. Neurotherapeutics [Internet]. 2015 Oct 26 [cited 2023 Dec 1];12[4]:896–909. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s13311-015-0385-3

[4] Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). Int J Mol Med [Internet]. 2022 Feb [cited 2023 Dec 1];49[2]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34878154

[5] Wu F, Liu Z, Zhou L, Ye D, Zhu Y, Huang K, et al. Systemic immune responses after ischemic stroke: From the center to the periphery. Front Immunol [Internet]. 2022;13. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.911661

[6] Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron [Internet]. 2010 Jul 29 [cited 2023 Dec 1];67[2]:181–98. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670828

[7] Lipton P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. Physiol Rev [Internet]. 1999 Jan 10;79[4]:1431–568. Available from: https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1431

[8] Jiang C, Wu W, Deng Y, Ge J. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review). Mol Med Rep. 2020 Feb 26;21.

[9] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. Nat Med [Internet]. 2011;17[7]:796–808. Available from: https://doi.org/10.1038/nm.2399

[10] Xu S, Lu J, Shao A, Zhang JH, Zhang J. Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. Front Immunol [Internet]. 2020;11. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00294

[11] Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. Trends Neurosci [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Dec 1];30[10]:527–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904651

[12] Hu X, Li P, Guo Y, Wang H, Leak RK, Chen S, et al. Microglia/Macrophage Polarization Dynamics Reveal Novel Mechanism of Injury Expansion After Focal Cerebral Ischemia. Stroke [Internet]. 2012 Nov 1;43[11]:3063–70. Available from: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659656

[13] del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. J Intern Med [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Dec 1];267[2]:156–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175864

[14] Lv M, Zhang D, Dai D, Zhang W, Zhang L. Sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate regulates the expression of interleukin-17A in acti-

vated microglia in cerebral ischemia/reperfusion. Inflamm Res [Internet]. 2016 Jul [cited 2023 Dec 1];65[7]:551–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002656

[15] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. J Neuroinflammation [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2023 Dec 1];16[1]:142. Available from: https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1516-2

[16] Choudhury GR, Ding S. Reactive astrocytes and therapeutic potential in focal ischemic stroke. Neurobiol Dis [Internet]. 2016;85:234–44. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996115001655

[17] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature [Internet]. 2017;541[7638]:481–7. Available from: https://doi.org/10.1038/nature21029

[18] Kuboyama K, Harada H, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Ushijima K, Inoue K. Astrocytic P2Y1 receptor is involved in the regulation of cytokine/chemokine transcription and cerebral damage in a rat model of cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism [Internet]. 2011 Apr 13;31[9]:1930–41. Available from: https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.49

[19] Dvoriantchikova G, Barakat D, Brambilla R, Agudelo C, Hernandez E, Bethea JR, et al. Inactivation of astroglial NF-κB promotes survival of retinal neurons following ischemic injury. European Journal of Neuroscience [Internet]. 2009 Jul 1;30[2]:175–85. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06814.x

[20] Gorina R, Font-Nieves M, Máquez-Kisinousky L, Santalucia T, Planas AM. Astrocyte TLR4 activation induces a proinflammatory environment through the interplay between MyD88-dependent NFκB signaling, MAPK, and Jak1/Stat1 pathways. Glia [Internet]. 2011 Feb 1;59[2]:242–55. Available from: https://doi.org/10.1002/glia.21094

[21] Shi Y, Zhang L, Pu H, Mao L, Hu X, Jiang X, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. Nat Commun [Internet]. 2016 Jan 27 [cited 2023 Dec 1];7:10523. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26813496

[22] Ceulemans AG, Zgavc T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. J Neuroinflammation [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2023 Dec 1];7:74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040547

[23] Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte Recruitment and Ischemic Brain Injury. Neuromolecular Med [Internet]. 2010;12[2]:193–204. Available from: https://doi.org/10.1007/s12017-009-8074-1

[24] Sughrue ME, Mehra A, Connolly ES, D'Ambrosio AL. Anti-adhesion molecule strategies as potential neuroprotective agents in cerebral ischemia: A critical review of the literature. Inflammation Research [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Dec 1];53[10]:497–508. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00011-004-1282-0

[25] Lei TY, Ye YZ, Zhu XQ, Smerin D, Gu LJ, Xiong XX, et al. The immune response of T cells and therapeutic targets related to regulating the levels of T helper cells after ischaemic stroke. J Neuroinflammation [Internet]. 2021 Dec 18 [cited 2023 Dec 2];18[1]:25. Available from: https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-02057-z

[26] Benakis C, Llovera G, Liesz A. The meningeal and choroidal infiltration routes for leukocytes in stroke. Ther Adv Neurol Disord [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 2];11:1756286418783708. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29977343

[27] Zhang D, Ren J, Luo Y, He Q, Zhao R, Chang J, et al. T Cell Response in Ischemic Stroke: From Mechanisms to Translational Insights. Front Immunol [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2023 Dec 2];12:707972. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.707972/full

[28] Liesz A, Zhou W, MracskáÉ, Karcher S, Bauer H, Schwarting S, et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. Brain [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Dec 2];134(Pt 3):704–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354973

[29] Kwee BJ, Budina E, Najibi AJ, Mooney DJ. CD4 T-cells regulate angiogenesis and myogenesis. Biomaterials [Internet]. 2018 Sep [cited 2023 Dec 2];178:109–21. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920403

[30] Bodhankar S, Chen Y, Vandenbark AA, Murphy SJ, Offner H. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke. Metab Brain Dis [Internet]. 2013 Sep 3 [cited 2023 Dec 2];28[3]:375–86. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11011-013-9413-3

[31] Yang M, Rui K, Wang S, Lu L. Regulatory B cells in autoimmune diseases. Cell Mol Immunol [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Dec 2];10[2]:122–32. Available from: http://www.

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292280

[32] Taheri S, Karaca Z, Mehmetbeyoglu E, Hamurcu Z, Yilmaz Z, Dal F, et al. The Role of Apoptosis and Autophagy in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis after Traumatic Brain Injury (TBI). Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Dec 10 [cited 2023 Dec 2];23[24]:15699. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15699

[33] Turnbull A V, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. Physiol Rev [Internet]. 1999 Jan [cited 2023 Dec 2];79[1]:1–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9922367

[34] Szczudlik A, Dziedzic T, Bartus S, Slowik A, Kieltyka A. Serum interleukin-6 predicts cortisol release in acute stroke patients. J Endocrinol Invest [Internet]. 2004 Jan [cited 2023 Dec 2];27[1]:37–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15053241

[35] Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the Brain: The Systemic Pathophysiological Response to Acute Ischemic Stroke. J Stroke [Internet]. 2020 May 31 [cited 2023 Dec 2];22[2]:159–72. Available from: http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2019.02978

[36] Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLullich AMJ, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: a systematic review. J Neurol [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Dec 2];261[3]:533–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477489

[37] Kuriyama N, Mizuno T, Niwa F, Watanabe Y, Nakagawa M. Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction. Neurol Res [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Dec 2];32[8]:821–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726013

[38] Feinstein DL, Kalinin S, Braun D. Causes, consequences, and cures for neuroinflammation mediated via the locus coeruleus: noradrenergic signaling system. J Neurochem [Internet]. 2016 Oct [cited 2023 Dec 2];139 Suppl 2:154–78. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968403

[39] Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. Journal of Psychiatry & Neuroscience [Internet]. 2009 [cited 2023 Dec 2]; Available from: https://www.semanticscholar.org/paper/Enhancement-of-the-function-of-rat-serotonin-and-by-Manta-Dong/ee9147aba1c76c8b4f5893d47a473bf946bf9e8f

[40] Borovikova L V., Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature [Internet]. 2000 May [cited 2023 Dec 2];405[6785]:458–62. Available from: https://www.nature.com/articles/35013070

[41] Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. Pharmacol Ther [Internet]. 2017 Nov [cited 2023 Dec 2];179:1–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529069

[42] Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy. Crit Care [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2023 Dec 2];20[1]:391. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27923376

[43] Römer C, Engel O, Winek K, Hochmeister S, Zhang T, Royl G, et al. Blocking stroke-induced immunodeficiency increases CNS antigen-specific autoreactivity but does not worsen functional outcome after experimental stroke. J Neurosci [Internet]. 2015 May 20 [cited 2023 Dec 2];35[20]:7777–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25995466

[44] Brambilla R, Couch Y, Lambertsen KL. The effect of stroke on immune function. Mol Cell Neurosci [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Dec 2];53:26–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940669

[45] Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Dec 2];6[10]:775–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163382

[46] Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR, et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. Stroke [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Dec 2];37[10]:2508–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960091

[47] Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. Stroke [Internet]. 2005 Jul [cited 2023 Dec 2];36[7]:1495–500. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961713

[48] Offner H, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Vandenbark AA, Hurn PD. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the

peripheral immune system. J Cereb Blood Flow Metab [Internet]. 2006 May [cited 2023 Dec 2];26[5]:654–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16121126

[49] K P, C M, C H, J B, E H, T W, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. J Exp Med [Internet]. 2003 [cited 2023 Dec 2];198[5]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12939340/

[50] Mracsko E, Liesz A, Karcher S, Zorn M, Bari F, Veltkamp R. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke. Brain Behav Immun [Internet]. 2014 Oct [cited 2023 Dec 2];41:200–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24886966

[51] Zha A, Vahidy F, Randhawa J, Parsha K, Bui T, Aronowski J, et al. Association Between Splenic Contraction and the Systemic Inflammatory Response After Acute Ischemic Stroke Varies with Age and Race. Transl Stroke Res [Internet]. 2018 Oct [cited 2023 Dec 2];9[5]:484–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282627

[52] Han D, Liu H, Gao Y, Feng J. Targeting Brain-spleen Crosstalk After Stroke: New Insights Into Stroke Pathology and Treatment. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Dec 2];19[9]:1590–605. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33726651

[53] Sahota P, Vahidy F, Nguyen C, Bui TT, Yang B, Parsha K, et al. Changes in spleen size in patients with acute ischemic stroke: a pilot observational study. Int J Stroke [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Dec 2];8[2]:60–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279654

[54] Nous A, Peeters I, Nieboer K, Vanbinst AM, De Keyser J, De Raedt S. Post-stroke infections associated with spleen volume reduction: A pilot study. Khan GA, editor. PLoS One [Internet]. 2020 May 11 [cited 2023 Dec 2];15[5]:e0232497. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0232497

[55] Seifert HA, Hall AA, Chapman CB, Collier LA, Willing AE, Pennypacker KR. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte release into systemic circulation. J Neuroimmune Pharmacol [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Dec 2];7[4]:1017–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054371

[56] Ran Y, Liu Z, Huang S, Shen J, Li F, Zhang W, et al. Splenectomy Fails to Provide Long-Term Protection Against Ischemic Stroke. Aging Dis [Internet]. 2018 Jun [cited 2023 Dec 2];9[3]:467–79. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29896434

[57] Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal γδ T cells. Nat Med [Internet]. 2016 May 28 [cited 2023 Dec 2];22[5]:516–23. Available from: https://www.nature.com/articles/nm.4068

[58] Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. Stroke [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Dec 2];37[10]:2607–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946159

[59] Ajmo CT, Collier LA, Leonardo CC, Hall AA, Green SM, Womble TA, et al. Blockade of adrenoreceptors inhibits the splenic response to stroke. Exp Neurol [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Dec 2];218[1]:47–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371742

[60] Emsley HCA, Smith CJ, Georgiou RF, Vail A, Hopkins SJ, Rothwell NJ, et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. 2005 Oct 1;76[10]:1366. Available from: http://jnnp.bmj.com/content/76/10/1366.abstract

[61] Kohler E, Prentice DA, Bates TR, Hankey GJ, Claxton A, van Heerden J, et al. Intravenous Minocycline in Acute Stroke. Stroke [Internet]. 2013 Sep 1;44[9]:2493–9. Available from: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000780

[62] Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, Johnston SC, Singhal AB, Becker K, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. Lancet Neurology, The [Internet]. 2017 Mar;5285[3]:171. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474-4422[16]30357-X

[63] Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. Neurology [Internet]. 2001 Oct 23 [cited 2023 Dec 1];57[8]:1428–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673584

[64] Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G, et al. Combination of the Immune Modulator Fingolimod With Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. Circulation [Internet]. 2015 Sep 22 [cited 2023 Dec 1];132[12]:1104–12.

Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202811

[65] Zhang S, Zhou Y, Zhang R, Zhang M, Campbell B, Lin L, et al. Rationale and design of combination of an immune modulator Fingolimod with Alteplase bridging with Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke (FAMTAIS) trial. International Journal of Stroke [Internet]. 2017 Jun 1;12[8]:906–9. Available from: https://doi.org/10.1177/1747493017710340

Σημειώσεις

Σημειώσεις

Νευροανοσολογία

Γίνε συνδρομητής

Αν επιθυμείτε να λαμβάνετε το περιοδικό ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ στην έδρα σας ή σε ηλεκτρονική μορφή, συμληρώστε τα στοιχεία σας στη φόρμα που ακολουθεί και αποστείλετέ τα στο **e-mail: journal@helani.gr**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....

.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

❑ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ..... ΠΕΡΙΟΧΗ .....

ΤΗΛ.: .....

❑ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

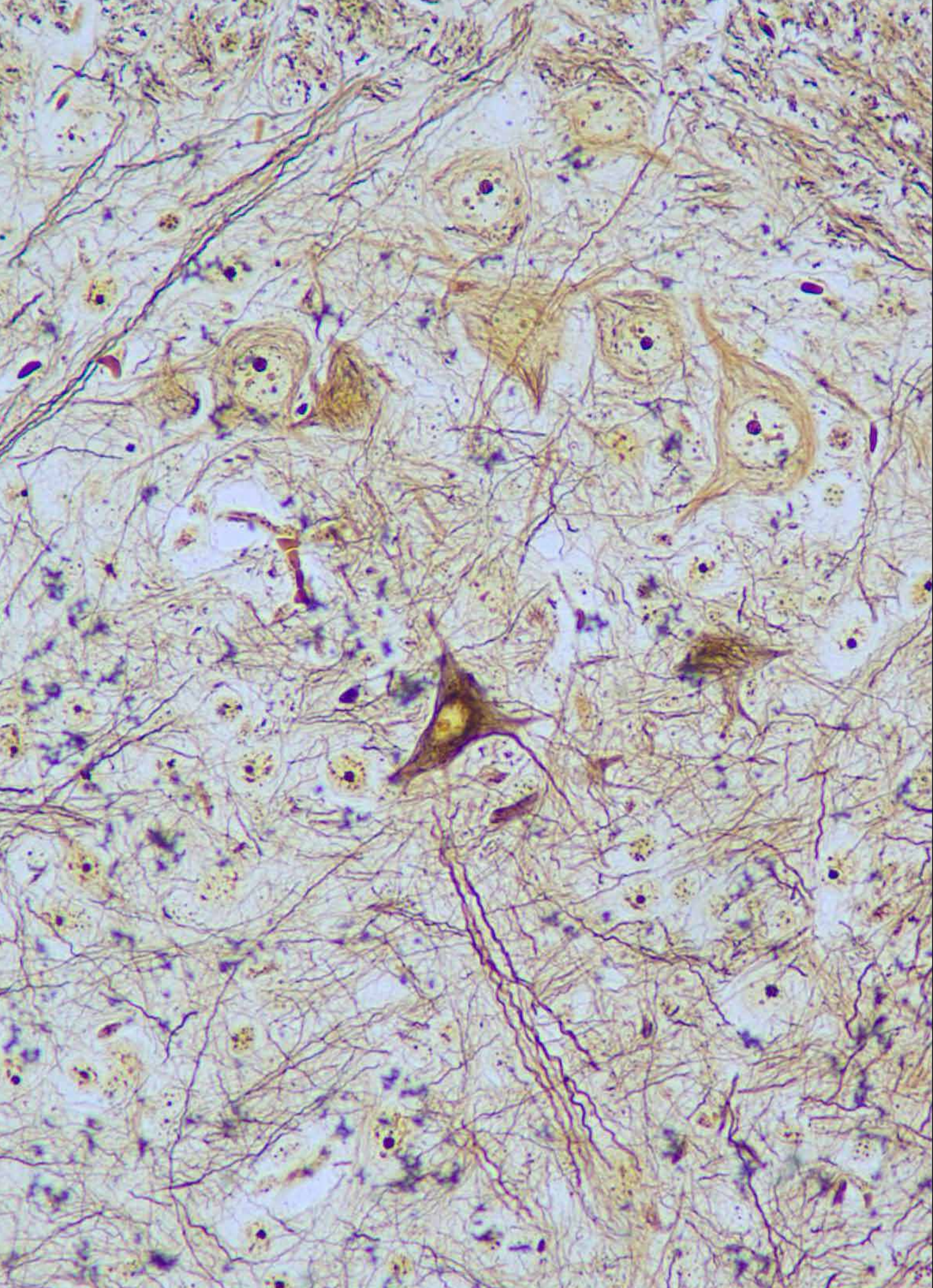
Τ.Κ. ..... ΠΕΡΙΟΧΗ .....

ΤΗΛ.: ..... FAX: .....

ΚΙΝΗΤΟ: .....

❑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

.....



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* κυκλοφορεί κάθε τρεις μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας.

Ύλη του Περιοδικού

1. Ανασκοπικά Άρθρα: Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6.000 λέξεις.
2. Εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων έως 6 πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευσή τους σε άλλο έντυπο. Περιλαμβάνουν σελίδα τίτλου, δομημένη περίληψη, εισαγωγή, μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση και βιβλιογραφία.
3. Σύντομες ανακοινώσεις και Γράμματα προς τη σύνταξη: Σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί ή σύντομες αναφορές σε ένα θέμα. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις και περιλαμβάνουν έως 2 πίνακες ή εικόνες.
4. Ενδιαφέροντα περιστατικά: Όριο λέξεων 1.500, με τη σελίδα τίτλου, περίληψη και τις βιβλιογραφικές αναφορές. Επιτρέπονται μέχρι 2 εικόνες ή πίνακες.
5. Εικόνες με εκπαιδευτικό ενδιαφέρον: Όριο 4 εικόνες για το ίδιο θέμα και 200 λέξεις.
6. 6. Επιλογές και σχολιασμός της βιβλιογραφίας.
7. Νέα - Ειδήσεις - Ενημερωτικές Σελίδες, όπως νέα της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσει συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων.

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.
Υποβάλλεται πάντοτε ο τίτλος, τα ονόματα των συγγραφέων και η περίληψη και στα αγγλικά.
Τα κείμενα θα πρέπει να αποστέλλονται σε μορφή Microsoft Word document.
Σελίδα τίτλου: Περιέχει τον τίτλο, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα προέλευσης, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία και τον καταμετρημένο αριθμό λέξεων.
Περίληψη: Παρουσιάζει τα κυριότερα σημεία της εργασίας. Δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στο τέλος της παρατίθενται 3-10 λέξεις ευρετηρίου.
Αγγλική περίληψη: Παρουσιάζει σε συντομία την εργασία. Η έκτασή της είναι ως 400 λέξεις. Στην αρχή της γράφονται τα ονόματα των συγγραφέων και ο τίτλος της εργασίας στα αγγλικά.
Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.
Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver). Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές να αναφέρονται μέσα σε αγκύλες. Π.χ. Ο Smith [1] ανέφερε ότι ... και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν [2]. Αναγράφονται έως και οι 6 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.
Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα, μετά το τέλος των βιβλιογραφικών αναφορών. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.
Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Να υποβάλλονται σαν αρχεία εικόνας ξεχωριστά από το κείμενο του MS Word. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισης στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.
Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει έγγραφη συγκατάθεση.

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

Θα πρέπει να συμπληρωθούν ΟΛΑ τα σημεία του εντύπου. Άλλη συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

❑ Ερευνητική εργασία ❑ Βραχεία εργασία - ενδιαφέρον περιστατικό ❑ Ανασκόπηση
❑ Βραχεία ανασκόπηση ❑ Ειδικό άρθρο ❑ Γράμμα στη σύνταξη ❑ Νευρο-εικόνες

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο: FAX: e-mail:

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής του χειρογράφου σας, σημειώνοντας ΟΛΑ τα παρακάτω σημεία

❑ Τίτλος του άρθρου στα Ελληνικά και στα Αγγλικά με μικρά γράμματα
❑ Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά και στα Αγγλικά *(πλήρη ονόματα π.χ. Νικόλαος Παπαδόπουλος)*
❑ Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
❑ Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
❑ Έως πέντε λέξεις ευρετηριασμού *(κατά προτίμηση από το MeSH Hellas-Βιοϊατρική Ορολογία)* στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
❑ Όλα τα ονόματα των συγγραφέων στις βιβλιογραφικές παραπομπές (*μέχρι 6 και στη συνέχεια «και συν.» ή «et al»*)
❑ Η βιβλιογραφία στις τελευταίες σελίδες των άρθρων

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας.*
2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
3. Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλες δημοσιεύσει έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνυποβάλλεται).
4. Δεν υπάρχουν θέματα σύγκρουσης συμφερόντων – σε περίπτωση εξωτερικής χρηματοδότησης αυτό θα πρέπει να αναφέρεται στο τέλος της εργασίας.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)