

ULOGA TH1 I TH17 IMUNOG ODGOVORA U PATOGENEZI MULTIPLE SKLEROZE

Miloš Kostić

Th17 ćelije su novootkrivena subpopulacija CD4⁺ T limfocita koja se predominantno karakteriše produkcijom proinflatornog citokina IL-17. Od njihovog otkrića, 2003. godine, Th17 ćelije su pobudile veliku pažnju, zbog mnogobrojnih dokaza koji ukazuju na njihovu ključnu ulogu u patogenezi multiple skleroze i drugih bolesti koje su ranije smatrane klasičnim Th1 posredovanim autoimunim bolestima. Na animalnom modelu multiple skleroze, eksperimentalnom autoimunom encefalomijelitisu, demonstrirano je da su Th17 ćelije nosioci inflamatornog procesa u autoimunosti, dok Th1 ćelije imaju protektivnu ulogu, što je u suprotnosti sa dosadašnjim konceptom multiple skleroze. Odnos između Th17 i Th1 ćelija decidira da li će doći do inicijacije inflamacije i nastanka demijelinizacionog plaka. Inflamacija nastaje kada odnos između Th17 i Th1 ćelija bude veći od 1, jer tada postoji disproporcionalni porast sekrecije IL-17, koji se danas smatra glavnim regulatorom autoimunih procesa u CNS-u. Otkriće uključenosti TGF- β i IL-6 u proces nastanka proinflatornih Th17 ćelija je takođe iznenađujuće, s obzirom da TGF- β samostalno ima antiinflamatorna dejstva i indukuje aktivaciju FOXP3 transkripcionog faktora, esencijalnog za generisanje regulatornih T limfocita, koji su značajni za imunosupresiju, uspostavljanje i održavanje imunotolerancije. Funkcionalni antagonizam, uz slične diferencijacijske faktore Th17 ćelija i regulatornih T limfocita postao je posebno interesantan sa aspekta imunomodulatorne terapije autoimunih poremećaja. Nova saznanja su konstruisala sistem patogenetskog mehanizma multiple skleroze posredovan prevashodno Th17 ćelijama, što je dovelo u pitanje mehanizme delovanja lekova danas, ali i otvorilo mogućnosti za nove terapijske pristupe. *Acta Medica Medianae* 2010;49(4):61-69.

Ključne reči: Th17, Th1, regulatorni T limfociti, IL-17, multipla skleroza

Katedra za imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Kontakt: Miloš Kostić
Uroša Predića 6/13, 18000 Niš, Srbija
E-mail: milosh.kostic@hotmail.com

Imunopatogeneza multiple skleroze

Multipla skleroza je inflamatorno demijelinizaciono oboljenje centralnog nervnog sistema koje se karakteriše epizodnim neurološkim deficitima koji su diseminovani u vremenu i neuroanatomskoj lokalizaciji (1). Bolest je prvi put opisana i definisana od strane poznatog francuskog lekara Jean-Martin Charcot-a davne 1868. godine. Od tada, etiopatogenetski mehanizmi ove bolesti predstavljaju pravu enigmu iz bilo kog aspekta biomedicinskih nauka. Veliki progres u razumevanju multiple skleroze je načinjen u poslednjoj dekadi. Svaki aspekt bolesti postaje svakodnevno komplikovaniji, usled čega prethodna koncepcija multiple skleroze kao klasične Th1 posredovane autoimune bolesti mora biti preispitana.

Aktuelni koncept patogeneze multiple skleroze podrazumeva aktivaciju potencijalno auto-

reaktivnih CD4⁺ T limfocita na periferiji, izvan struktura CNS-a, usled prepoznavanja izvesnih antigena prezentovanih u sklopu MHC molekula II klase na površini antigen prezentujućih ćelija koje obezbeđuju i neophodnu kostimulaciju (2). Veruje se da je većina ovih antigena u vidu peptida virusnog porekla, kao što su peptidi poreklom od humanog herpes virusa 6 (HHV6), Epstein-Barr virusa (EBV), Chlamidia pneumoniae. Peptidni fragmenti ovih mikroorganizama aktiviraju autoreaktivne T limfocite specifične za osnovni protein mijelina ili MBP (Myelin Basic Protein), najzastupljeniji protein mijelinskog omotača neurona, posredstvom dva mehanizma: molekularne mimikrije i narušavanja funkcionalne anergije u inflamatornom okruženju (3). Za perifernu aktivaciju je značajna i genska konstitucija osobe koja se vezuje za HLA-DR2, DR15 i druge DR molekule za koje se veruje da doprinose molekularnoj mimikriji između peptida virusa i MBP-a (2,3).

Aktivirani autoreaktivni T limfociti, potom, adheriraju za endotelijum hemato-encefalične barijere uz pomoć adhezivnih molekula, kao što su LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated antigen-1) i VLA-4 (Very Late Activatin molecule-4) i

migriraju u moždani parenhim (4). Za sada nisu poznati mehanizmi koji usmeravaju ove limfocite u CNS, niti da li je neophodna dodatna antigena prezentacija u dubokim limfnim čvorovima vrata, gde se inače drenira antigeni sadržaj mozga. Kada se ovakvi limfociti u encefaličnom departmanu susretnu sa MBP-om, koga prezentuju mikroglia, antigenprezentujuće ćelije CNS, autoreaktivni limfociti se reaktiviraju i otpočinju sekreciju proinflamatornih citokina i hemokine. Brojni citokini i hemokini uslovljavaju: aktivaciju rezidualnih ćelija, kao što su mikroglia i astrociti, regrutaciju drugih ćelija imunog sistema, uključujući monocite, CD8⁺ T limfocita, B limfocite, mastocite iz periferne krvi usled narušavanja semipermeabilnosti hemato-encefalične barijere i determinišu formiranje inflamatorne lezije (2).

Inflamatorna lezija patognomonična za multiplu sklerozu je demijelinizacioni plak, ovalnog je oblika i pruža se duž centralno postavljenog krvnog suda. U njemu dolazi do demijelinizacije, uništavanja oligodendrocita i oštećenja aksonalnih nastavaka neurona brojnim procesima koji uključuju slobodne radikale, TNF- α , direktnu depoziciju komplementa, aktivaciju komplementa antitelima, antitelima zavisnu ćelijsku citotoksičnost posredovanu NK ćelijama, fagocitozu mijelina od strane mikroglialnih ćelija, lizu posredovanu citotoksičnim CD8⁺ T limfocita, sekreciju proteaza najčešće metaloproteaza, apoptozu oligodendrocita (3). Praktično svi efekturni mehanizmi imunog sistema uključeni su u proces formiranja demijelinizacionih plakova u multiploj sklerozi i smatra se da su svi oni primarno orkestrirani upravo autoreaktivnim CD4⁺ T limfocitima (2,3,4).

Spomenuta inflamatorna dešavanja traju od nekoliko dana do dve nedelje. Nakon toga, rezidualne ćelije kao i infiltrisani T limfociti počinju sekreciju varijabilnih faktora rasta neurotropina, trombocitnog faktora rasta, faktora rasta fibroblasta i drugih. Oligodendrocitni prekursori koji su i dalje prisutni u adultnom CNS se takođe aktiviraju i počinju remijelinizaciju ogoljenih internodalnih oblasti aksona, mađa se debljina novonastalog mijelinskog omotača nikada ne može restituisati na prethodni nivo, zbog čega će konduktivnost nervnih impulsa uvek biti manje brzine u remijelinizovanim oblastima. Reparirani mijelinski omotač, pored toga što se razlikuje od adultnog maturiranog omotača po debljini, razlikuje se i po sastavu jer u sebi poseduje izvesne izoforme MBP-a, za koje se smatra da su funkcionalno insuficijentne i vulnerabilnije na inflamaciju (3).

Savremeni koncept patogeneze multiple skleroze centralno mesto „glavnog igrača“ daje CD4⁺ T limfocitima koji diriguju sve efekturne mehanizme imunog sistema uključene u nastanku i razvoju bolesti. Već duže od tridest godina je poznato da se CD4⁺ T limfociti nakon antigene stimulacije mogu diferencirati u dve glavne subpopulacije, sa jasno definisanim profilom

citokinske sekrecije i funkcijama u imunom sistemu, označene kao Th1 i Th2 ćelije (5). Th1 ćelije primarno produkuju interferon- γ (IFN- γ), koji deluje kao najpotentniji aktivator makrofaga u celularnoj imunost (6). Međutim, za Th1 ćelije se smatra da su odgovorne i za brojne tkivno-specifične autoimune bolesti kao što su artritis, psoriza, inflamatorna crevna oboljenja i, između ostalog, multipla skleroza (7). Th2 ćelije primarno produkuju interleukine IL-4, IL-5 i IL-13 koji su značajni za humoralni imunitet jer stimulišu produkciju imunoglobulina IgE klase i aktiviraju eozinofile, što je ključalno za antihelminsku zaštitu ali i za nastanak alergijskih bolesti (5). Smatralo se da su mnoge bolesti koje u svojoj etiopatogenezi imaju imunološke mehanizme upravo posledica disbalansa na relaciji Th1/Th2 imunog odgovora. Danas je ova hipoteza dovedena u pitanje zbog otkrića T regulatornih limfocita i potpuno nove subpopulacije CD4⁺ T limfocita označenih kao Th17 ćelije. Brojni dokazi ukazuju na angažman i ovih ćelijskih linija CD4⁺ T limfocita u patogenezi mnogobrojnih alergijskih i autoimunih bolesti uključujući i multiplu sklerozu, što bi moglo da ospori simplicitno konceptuiranje multiple skleroze kao klasične Th1 posredovane autoimune bolesti.

Profili Th ćelija angažovanih u multiploj sklerozi

U multiploj sklerozi postoje mnogobrojne abnormalnosti u funkcionisanju imunog sistema ali se danas smatra da Th imuni odgovor, odnosno, Th1, regulatorne T i Th17 ćelije ima najveći značaj u nastanku i patogenezi ovog autoimunog oboljenja.

Th1 ćelije nastaju tokom primarnog imunog odgovora prilikom aktivacije naivnih T limfocita u prisustvu interleukina 12 (IL-12) koga produkuju mijeloidne dendritske ćelije i interferona produkovanih od strane plazmocitoidnih dendritskih ćelija i NK ćelija (7). IL-12 je po svojoj strukturi hetrodimer, sastavljen od dve subjedinice p35 i p40, koji aktivira signalni molekul STAT4, dok interferoni transdukuju signale posredstvom STAT-1 molekula (6). Signale koje šalju IL-12 i interferoni posredstvom STAT4, odnosno STAT1, uvećavaju ekspresivnost transkripcionog faktora T-bet koji je esencijalan za diferencijaciju naivnog T limfocita u Th1 ćeliju. Th1 ćelije imaju raznovrstan profil citokinske sekrecije koji uključuje u prvom planu interferon γ (IFN- γ), faktor tumorske nekroze β (TNF- β) ili limfotoksin i interleukin 2 (IL-2) (8). Fiziološki, spomenuti citokini su regulatori celularnog imunog odgovora protiv tumorskih ćelija, intracelularnih virusa i bakterija posredstvom aktivacije makrofaga i citotoksičnih T limfocita. Međutim, za Th1 ćelije se smatra da su odgovorne i za brojne tkivno-specifične autoimune bolesti, kao što su artritis, psoriza, inflamatorna crevna oboljenja i, između ostalog, multipla skleroza (7) (Slika 1).

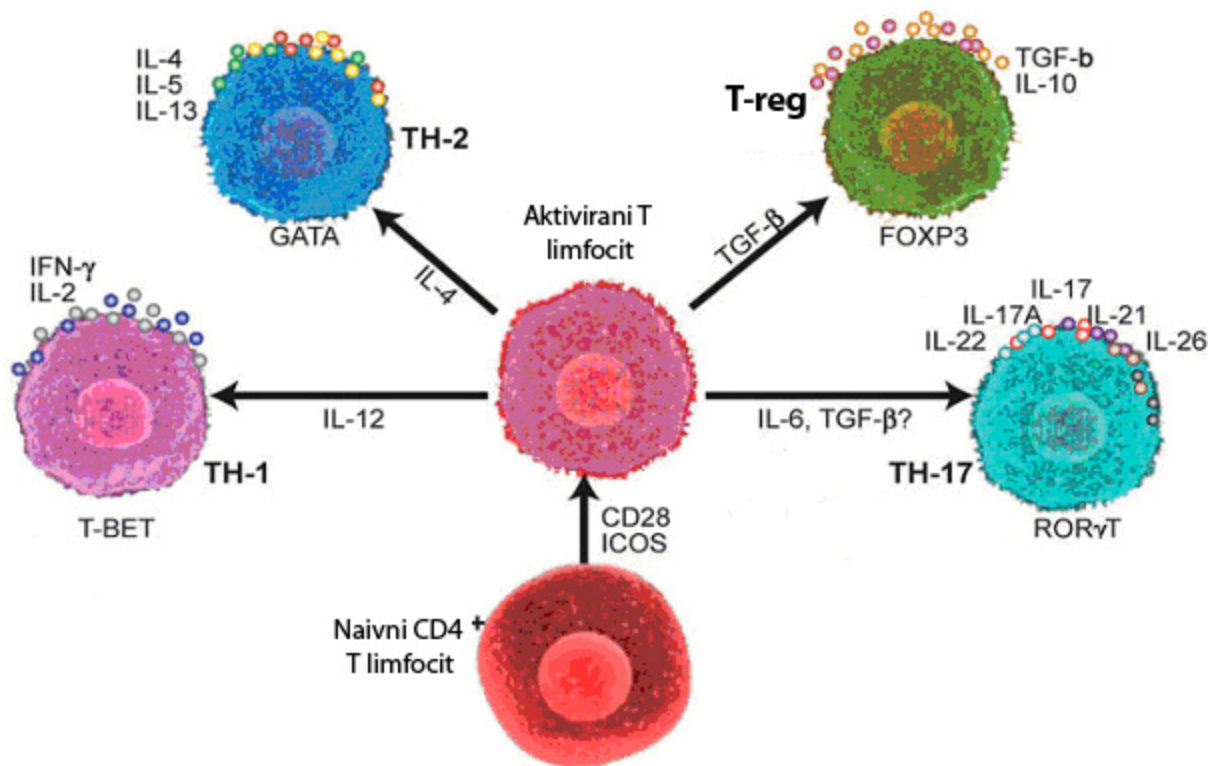
Regulatorni T limfociti su druga značajna linija CD4⁺ T limfocita uključenih u nastanku multiple skleroze, koje pored CD4 eksprijuje i CD25 molekul. Ređe se ove ćelije označavaju i kao Th3 ćelije. Imaju sposobnost da regulišu funkcije i Th1 i Th2 ćelija i održavaju homeostazu u imunom sistemu. Mogu da nastanu u timusu od naivnih T limfocita u prisustvu IL-2 i transformišućeg faktora rasta β (TGF- β) kada se označavaju kao prirodne T regulatorne ćelije. Na periferiji naivni CD4⁺ T limfociti, uz prisustvo TGF- β koji aktivira signalni molekul STAT5 i transkripcioni faktor FOXP3, takođe se mogu konvertovati u tzv. inducibilne T regulatorne ćelije. T regulatorni limfociti produkuju nizak nivo IL-2 i IFN- γ ali velike količine IL-10, IL-35 i TGF- β (8). Imaju značajnu ulogu u održanju periferne imunitetne tolerancije i imunosupresiji, jer nakon diferencijacije, migriraju u periferne limfne kompartmente, gde suprimiraju aktivaciju i efektorne funkcije autoreaktivnih T limfocita takom celokupnog života individue. Uzevši u obzir imunosupresivne funkcije i značaj u imunitetnoj toleranciji, T regulatorne ćelije su potencijalno jedna od najznačajnijih linija odbrane organizma od autoimunih bolesti, usled čega su u fokusu današnjih istraživanja (9) (Sl.1).

Th17 ćelije su skoro definisana subpopulacija CD4⁺ T limfocita, prvi put izolovana iz periferne krvi bolesnika obolelih od Kronove bolesti, kao subklasa limfocita koja produkuje veliku količinu interleukina 17 (IL-17) i interleukina 23 (IL-23) (6). Uslovi koji omogućavaju diferencijaciju naivnih T limfocita u pravcu nastanka Th17 ćelija još uvek nisu u potpunosti precizno definisani. Najveći broj informacija je dobijeno ispitivanjima na laboratoriskim životinjama, miševima. Prvobitno se smatralo da je upravo IL-23 faktor koji determiniše diferencijaciju Th17 ćelija. Ovaj citokin je po svojoj strukturi heterodimer koji se sastoji od subjedinice p40 koja je zajednička i za IL-12, osnovnim faktorom diferencijacije Th1 ćelija, i subjedinice p19, unikatne za IL-23. Ovaj podatak je sugerisao na zajedničko poreklo Th1 i Th17 ćelija, međutim, „knock out“ miševi IL-23p19^{-/-} su pokazali normalan Th1 odgovor i u potpunosti depletiran Th17 odgovor, što zajedno sa podacima da IL-12 i IL-23 koriste različite puteve u transdukciji signala, upravo je distanciralo Th17 ćelije od Th1 ćelija i ukazalo na značaj IL-23 u nastajanju Th17 ćelija (6). Kasnija ispitivanja su pokazala da naivni T limfociti na svojoj površini ne eksprijuju receptore za IL-23, ali da je IL-23 neophodan za sekreciju citokina IL-17, osnovnog citokina Th17 ćelija. To je ukazalo da inicijalna diferencijacija Th17 ćelija zahteva neki drugi citokinski milje, dok je IL-23 značajan za preživljavanje i funkcionisanje Th17 ćelija (10). Period intenzivnog interesovanja za Th17 imuni odgovor je nastupio otkrićem da kombinacija interleukina 6 (IL-6) i TGF- β , uz prisustvo IL-23, dovoljna da indukuje nastajanje Th ćelija koje produkuju IL-17 (6, 7,10). Dakle, naivne T ćelije, uz prisutnu TCR i kostimulatornu signalizaciju, mogu biti podvrgnute inicijalnoj Th17 diferencijaciji u prisustvu TGF- β i

IL-6. TGF- β i IL-6 deluju posredstvom signala STAT3 i IRF4 koji determinišu sekreciju IL-23 i ekspresiju njegovih receptora na površini ćelije. IL-23 u autokrinom maniru, zatim, inicira aktivaciju transkripcionog faktora ROR γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t) i time sekreciju citokina IL-17, čime će se završiti program diferencijacije i formirati stabilan Th17 fenotip (11). Interleukin 21 (IL-21) je identifikovan kao citokin koji u kooperaciji sa TGF- β takođe može da uslovi Th17 diferencijaciju jer uvećava aktivnost transkripcionog faktora ROR γ t tako što uvećava ekspresivnost receptora za IL-23 kao i sopstvenih receptora (6).

Nakon identifikacije programa diferencijacije Th17 ćelija u miša, postojali su brojni pokušaji da se ustanovi da li je ovakav obrazac obligantan i za humane Th17 ćelije. Studije su pokazale da kombinacija citokina TGF- β i IL-6 ne indukuje Th17 diferencijaciju humanih T limfocita, pri čemu precizan citokinski profil za razvoj Th17 odgovora kod čoveka je i dalje kontraverzan. Na osnovu dobijenih podataka, interleukin 1 β (IL-1 β) i IL-23 smatraju se ključnim faktorima, dok precizna uloga TGF- β u ovom procesu je i dalje nepotpuno razumljiva i diskutabilna. Smatra se da IL-1 β ili IL-23 samostalno mogu da indukuju Th17 diferencijaciju humanih, cirkulišućih, naivnih T limfocita, dok TGF- β nije neophodan za ovaj proces, ali ga promovise direktno ili indirektno, na taj način što inhibira diferencijaciju drugih Th ćelijskih subpopulacija (12,13,14,15). Međutim, neke studije su pokazale da humani naivni CD4⁺ T limfociti dobijani iz krvi pupčane vrpce u prisustvu izuzetno niskih koncentracija TGF- β od 25 pg/ml indukuju nastanak Th17 ćelija, dok visoke koncentracije TGF- β od 2 ng/ml ili veće uslovljavaju nastanak regulatornih T limfocita (4).

Profil citokinske sekrecije Th17 ćelija je veoma pleomorfna. Osnovni citokin je IL-17 koji deluje posredstvom sopstvenih IL-17 receptora koji su ubikvitarne tkivne distribucije, jer se nalaze na površini fibroblasta, B i T limfocita, ćelija mononukleusnog sistema, stromalnih ćelija kosne srži i endotelnih ćelija krvnih sudova (5). Stimulacija IL-17 receptora aktivira transkripcioni faktor NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) i MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) signalni put, što uslovljava produkciju različitih vrsta hemokina: CCL2, CCL7, CCL20 i CXCL1, različitih vrsta drugih citokina: IL-6, IL-8 kao i izvesnih enzima: matriksne metaloproteaze 3 (MMP3) i matriksne metaloproteaze 13 (MMP13). Sumarno, svi produkti nastali delovanjem IL-17 determinišu neutrofilnu infiltraciju i inflamaciju, usled čega je IL-17 vrlo potentan proinflamatorni citokin (11). Pored IL-17, Th17 ćelije produkuju i druge citokine kao što su: IL-22, koji stimuliše proliferaciju keratinocita i ekspresiju antimikrobnih peptida S100 familije, IL-21 i IL-26 (10). U Th17 subpopulaciji limfocita otkrivene su i ćelije koje produkuju IFN- γ , na osnovu čega se ova ćelijska linija deli na Th17 ćelije, koje produkuju IFN- γ (Th17^{IFN γ +}) i Th17 ćelije, koje ne produkuju IFN- γ (Th17^{IFN γ -}) (16).



Slika 1. Prikaz puteva diferencijacije, eksprimiranih transkripcionih faktora i profila citokinske sekrecije različitih subpopulacija CD4⁺ T limfocita: Th1 ćelije nastaju pod dejstvom IL-12, ekspresijom transkripcioni faktor T-BET i sekretuju IL-2 i IFN- γ ; Th2 ćelije nastaju pod dejstvom IL-4, ekspresijom transkripcionog faktora GATA i sekretuju IL-4, IL-5 i IL-13; Regulatorni T limfociti (T-reg) nastaju pod dejstvom TGF- β , ekspresijom transkripcionog faktora FOXP3 i sekretuju TGF- β i IL-10; Th17 ćelije verovatno nastaju pod dejstvom TGF- β i IL-6 ekspresijom transkripcionog faktora ROR γ T i sekretuju IL-17, IL-21, IL-22 i IL-26

Fiziološki, Th17 imuni odgovor ima značajnu ulogu u odbrani domaćina od određenih ekstraselularnih bakterija i gljivica, međutim, postoje i podaci koji sugerišu da je ova ćelijska linija uključena i u imunoj zaštiti od virusnih patogena. Nasuprot protektivnoj funkciji, smatra se da Th17 ćelije promovišu tkivnu destrukciju tokom inflamatornog procesa i da su značajne za nastanak i razvoj hroničnih inflamatornih bolesti. Th17 ćelije su prvi put i izolovane kod bolesnika sa Kronovom bolešću, dok visoka ekspresivnost IL-23, IL-17, kao i drugih citokina povezanih sa Th17 imunim odgovorom, detektovana je u krvi i inflamiranim tkivima kod bolesnika sa različitim autoimunim bolestima, kao što su multipla skleroza, psorijaza, reumatoidni artritis (6) (Slika 1).

Th imuni odgovor u multiploj sklerozi

Intenzivno interesovanje za Th17 ćelijsku liniju CD4⁺ T limfocita je usledilo nakon demonstriranja njihovog mogućeg značaja u patogenezi tkivno-specifičnih autoimunih bolesti. To je navelo na preispitivanje klasične paradigme, po kojoj su Th1 ćelije smatrane patogenim ćelijama inicijatorima tkivne destrukcije u autoimunim bolestima. Koncept ove paradigme je doveden u pitanje ispitivanjima na „knock out” miševima, kod kojih je indukovani eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE), animalni model multiple

skleroze. Ispitivanje je bilo bazirano na činjenici da IL-12 (glavni faktor diferencijacije Th1 ćelija) i IL-23 (značajan faktor diferencijacije Th17 ćelija) imaju jednu zajedničku subjedinicu p40, dok IL-12, pored p40, poseduje subjedinicu p35, a IL-23, pored p40, ima p19 subjedinicu. Delecija p40 gena je rezultirala deficijencijom IL-12 i IL-23 a samim tim i deplecijom Th1 i Th17 ćelija i ovakvi miševi su bili rezistentni na EAE. Kada je deletiran p35 gen, samo Th1 ćelije su bile depletirane i interesantno je da miševi ne samo da nisu bili zaštićeni od EAE nego su razvijali i teži oblik bolesti. Delecija p19 gena je uslovlila deficijenciju samo Th17 ćelija i miševi su bili rezistentni na EAE ili razvijali daleko blažu formu bolesti. Na osnovu ovakvih rezultata je zaključeno da Th17 ćelije imaju patogenu ulogu u animalnim modelima autoimunih bolesti, dok Th1 ćelije imaju protektivnu ulogu (7). U prilog ovoj hipotezi ide i činjenica da tokom EAE-a prvenstveno dolazi do infiltracije Th17 ćelija koja indukuje razvoj kliničke simptomatologije bolesti, što koincidira sa aktivacijom CD11⁺ mikroglialnih ćelija i lokalnom produkcijom IL-1 β , TNF- α i IL-6 u CNS-u. Nasuprot tome, značajnija infiltracija Th1 ćelija detektuje se tek nakon razvoja kliničke manifestacije bolesti. Konstatovano je da su i u mešovitoj kulturi gljalnih ćelija i MBP specifičnih Th ćelija, Th17 ćelije potentniji induktori produkcije proinflamatornih citokina od Th1 ćelija, iako obe

subklase Th ćelija dovode do uvećanja ekspresivnosti MHC molekula II klase i kostimulatornih molekula na površini mikroglialnih ćelija (16).

Na animalnim modelima dobijeni su drugi podaci koji verifikuju signifikantnost Th17 ćelije u patogenetskim mehanizmima autoimunih procesa. Oni se odnose na činjenicu da TGF- β u kombinaciji sa IL-6 determiniše diferencijaciju naivnih T limfocita u Th17 ćelije, čija ekspanzija dovodi do egzacerbacije EAE u animalnim modelima. Uključenost TGF- β u procesu nastanka Th17 ćelija bila je iznenađujuća, s obzirom da TGF- β samostalno ima antiinflamatorna dejstva i indukuje aktivaciju FOXP3 transkripcionog faktora, esencijalnog za generisanje regulatornih T limfocita, koji su značajni za imunosupresiju, uspostavljanje i održavanje imunotolerancije (6). Ispitivanja na miševima deficitarnim za IL-6 su demonstrirala da su ove životinje zaštićene od EAE i da ne razvijaju kompetentan Th17 imuni odgovor. Sumarno, dobijeni podaci su sugerirali postojanje prirodnog antagonizma između Th17 ćelija i regulatornih T limfocita, odnosno, u odsustvu inflamatornog okruženja, TGF- β produkovan u imunom sistemu će usloviti supresiju efektornih T limfocita i nastanak regulatornih T limfocita koji će održavati imunotoleranciju. Međutim, u slučaju infekcije i inflamacije, proinflamatorni citokin IL-6, koga proizvode komponente urođene imunosti, suprimira nastanak regulatornih T limfocita i indukuje nastanak proinflamatornog T ćelijskog odgovora predominantno posredovanog Th17 ćelijama (9). Ovakav antagonizam je postao posebno interesantan sa aspekta patogeneze autoimunih bolesti i značaja hroničnih infekcija u ovom procesu. Dalja istraživanja su pokazala da populacija regulatornih T limfocita se ne menja dramatično u perifernim kompartmanima imunog sistema tokom EAE-a, dok u CNS postoji značajna razlika u frekventnosti i funkcionalnosti ovih ćelija koja je u korelaciji sa kliničkom tokom bolesti. U CNS nivo Th17 ćelija je veoma visok u piku bolesti, dok se dramatično smanjuje tokom faze oporavka. Međutim, paralelno sa regresijom kliničke simptomatologije, tokom faze oporavka, frekventnost mijelin specifičnih T regulatornih ćelija se značajno uvećava. Odatle je zaključeno da tokom EAE-a mijelin specifični T regulatorni limfociti ciljano odlaze i akumuliraju se u CNS-u, gde formiraju stabilnu populaciju rezidentnih regulatornih ćelija. Upravo iz tih razloga postoji precizna korelacija između kliničke prezentacije EAE i odnosa specifičnih T regulatornih ćelija i Th17 ćelija u CNS, ali ne i u drenirajućim limfnim nodusima. Analize dinamike citokinske sekrecije su pokazale da T regulatorni limfociti u CNS dominantno proizvode IL-10, antiinflamatorni citokin, čiji je nivo takođe u korelaciji sa kliničkim tokom bolesti (9).

Saznanja dobijena na EAE-u, animalnom modelu multiple skleroze su testirana i u humanoju populaciji. Pokazano je da se zaista u sklerotičnim plakovima i cerebrospinalnoj tečnosti

bolesnika obolelih od multiple skleroze detektuju povišeni nivoi IL-17, glavnog citokina Th17 ćelija (17). Opšte je poznato da mikroglija deluju istovremeno kao antigen-prezentujuće ćelije i efektorne ćelije i da su uključene u inflamatornu demijelinizaciju CNS-a, stoga, istraživanja su sprovedena u cilju determinisanja efekta IL-17 na humane mikroglialne ćelije, kako bi se utvrdio doprinos Th17 ćelija u inflamatornoj demijelinizaciji neurona. Rezultati su demonstrirali da nakon ekspozicije IL-17, mikroglialne ćelije otpočinju produkciju proinflamatornih supstanci: IL-6, makrofagni inflamatorni protein 2 (MIP-2), azot monoksid (NO), različite hemotaksične faktore neutrofila i adhezivne molekule, što upravo sugeruje patogenost Th17 ćelija u u multiploj sklerozi (8).

U multiploj sklerozi, lokalizacija lezija u CNS-u može biti izuzetno varijabilna i veoma je bitan faktor koji determiniše kliničku prezentaciju bolesti. Razlike u distribuciji lezija povezane su sa strukturom HLA molekula i sugeriraju da MBP specifični T limfociti ne infiltrišu celokupan moždani parenhim iako je MBP široko prisutan, već samo određeno mesto na kome će usloviti nastanak demijelinizacionog plaka. Analiza ovog limfocitnog infiltrata je pokazala da se on sastoji od Th1 i Th17 ćelija i da odnos između ove dve ćelijske subpopulacije decidira da li će doći do inicijacije inflamacije na tom mestu. Inflamacija će se razviti kada odnos između Th17 i Th1 ćelija bude veći od 1, jer tada postoji disproporcionalni porast sekrecije IL-17, koji se danas smatra glavnim regulatorom autoimunih procesa u CNS-u. IL-17 indukuje aktivaciju enzima matriksne metaloproteaze 3 (MMP-3) i regrutuje neutrofile na mesto inflamacije. Neutrofili, sopstvenom aktivacijom, uslovljuju uvećanje aktivnosti enzima u ekstracelularnom matriksu, kao što su različite druge vrste metaloproteaza, proteaza i gelatinaza, što doprinosi narušavanju selektivne permeabilnosti hemato-encefalične barijere, i dodatnom uvećanju neutrofilne infiltracije. Pojačana proteazna aktivnost privlači signifikantan broj monocita, odnosno makrofaga, na mesto zapaljenja, što rezultira destrukcijom mijelina i aksonalnim oštećenjem. Intrigantno, u kičmenoj moždini, do nastanka zapaljenja dolazi kada je odnos između Th17 i Th1 ćelija manji od 1, što ukazuje da prilikom inflamacije u mozgu, nosioci patogeneze su Th17 ćelije, dok u autoimunim procesima koji zahvataju kičmenu moždinu, to su Th1 ćelije. Razlozi za ovakav paradoksalan patogenetski proces autoimunosti u mozgu i kičmenoj moždini još uvek su nerazjašnjeni (18).

Pored abnormalnosti u Th17 i Th1 imunom odgovoru u multiploj sklerozi evidentirane su i neke iregularnosti u nivou regulatornih T limfocita. Konstatovano je da bolesnici oboleli od multiple skleroze ne pokazuju značajnije varijacije u broju regulatornih T limfocita u odnosu na zdrave individue, međutim in vitro eksperimentima dokazana je insuficijentnost njihovih supresornih funkcija (19). Kasnija istraživanja su pokazala da zapravo postoje dva subtipa regulatornih T ćelija

čiji je odnos narušen u multiploj sklerozi. Subklasifikacija ovih ćelija je izvršena na osnovu površinske ekspresije tzv. receptora programirane smrti 1 (PD-1) na PD1⁺ i PD1⁻ regulatorne T ćelije. Ukratko, PD-1 je prisutan u intracelularnom domenu naivnih T regulatornih ćelija, dok prilikom njihove aktivacije on se eksprimuje na površini ćelije, pri čemu nastaje memorijska T regulatorna ćelija. PD1⁻ subklasa čini većinu cirkulišućih T regulatornih ćelija kod zdravih ljudi i ona je nosilac snažnog immunosupresornog efekta, dok PD1⁺ subklasa je kratkoživeća i brzo se uklanja apoptozom (20, 21). Pokazano je da u remitentnoj fazi multiple skleroze postoji signifikantno povećanje broja PD1⁻ regulatornih T limfocita u cerebrospinalnom fluidu u odnosu na zdrave individue što odgovara tzv. „autimunostatusu“ karakterističnom za multiplu sklerozu, jer da bi se bolest držala pod kontrolom neophodna je veća supresivna funkcija regulatornih T limfocita. Takođe, je pokazano da broj ovih ćelija značajno uvećan u perifernoj krvi pacijenata u fazi remisije, u odnosu na relapsnu fazu bolesti kada dolazi do povećanja broja PD1⁺ regulatornih T limfocita. Ovi potaci sugerišu da PD1⁻ T regulatorni limfociti nemaju toliki uticaj na inicijaciju nastanka multiple skleroze koliko deluju kao protektivni mehanizam kojim se organizam trudi da održi imunotoleranciju i kontroliše bolest. Odnosno, kvalitativno-kvantitativne alteracije PD1⁻ T limfocita su pre odraz same bolesti nego li njen uzrok (20,21).

I pored brojnih entuzijastičnih rezultata koji sugeriraju dogmu da su Th17 ćelije nosioci patogene funkcije u nastanku multiple skleroze dok su Th1 ćelije protektivne, treba biti obazriv, jer za period od 150 godina ispitivanja ove bolesti, jasno je, da njene etiopatogenetske mehanizme nikako ne možemo posmatrati monospektno i okarakterisati jednostavnim polarizacijom i simplifikacijom stvari. U prilog tome idu najnovija ispitivanja koja ukazuju da Th17 ćelije su patogene samo u specifičnom obliku multiple skleroze koji se karakteriše pretežno granulocitnom infiltracijom, dok je i dalje neosporiv značaj Th1 ćelija u nastanku multiple skleroze koja se karakteriše pretežno mononuklearnom ćelijskom infiltracijom (7).

Terapijske implikacije novog patogenetskog koncepta patogeneze multipleskleroze

Polazeći od činjenice da su praktično svi efektorni mehanizmi imunog sistema uključeni u patogenezi multiple skleroze, u cilju postizanja kontrole aktivnosti i progresije bolesti, date su smernice imunoterapije koje se baziraju na: depleciji autoreaktivnih Th1 ćelija i B limfocita, promovisanju T regulatornih limfocita, modifikaciji urođene imunosti, neuroprotekciji i promovisanju remijelinizacije (22). Današnji terapijski pristup multiploj sklerozi zavisi od faze bolesti, u fazi relapsa se primenjuju pulsne doze kortikosteroida sa idejom immunosupresije, dok u fazi remisije se

primenjuju tzv. bolest modifikujući lekovi u prvom planu IFN-β (Betaferon[®], Avonex[®], Rebif[®]) i glatiramer acetat (Copaxone[®]) sa idejom produženja remisije i redukcije broja relapsa (1). Nova saznanja su konstruisala sistem patogenetskog mehanizma multiple skleroze posredovan prevashodno Th17 ćelijama, što je dovelo u pitanje mehanizme delovanja lekova danas u upotrebi, ali i otvorilo mogućnosti za nove terapijske pristupe.

IFN-β je danas široko primenjen u lečenju multiple skleroze, pri čemu je njegova delotvornost dokazana kliničkim trajalima dok mehanizam njegovog dejstva je ostao nejasan i nedovoljno razumljiv (21). Postoje podaci koji ukazuju da IFN-β svoje dejstvo ostvaruje upravo tako što inhibira Th17 ćelijsku diferencijaciju. Smatra se da IFN-β deluje na dendritične ćelije i B limfocite tako što indukuje sekreciju Th17 supresornih citokina, IL-27 i IL-12 koji fosforilacijom aktiviraju STAT1 koji inhibira diferencijaciju Th17 fenotipa. IFN-β indukuje i sekreciju antiinflamatornog citokina, IL-10, od strane T i B limfocita što predstavlja značajan dodatni imunoregulatorni mehanizam (23). Po nekim autorima Th17 ćelije su visoko selektivna meta delovanja interferonske terapije multiple skleroze (24). Ispitivani su i efekti IFN-β na nivo T regulatornih limfocita, međutim pokazano je da IFN-β ne alterira nivo naivnih PD1⁻ regulatornih T limfocita u krvi pacijenata obolelih od multiple skleroze (20).

Glatiramer acetat indukuje Th2 polarizaciju imunog odgovora koja u skladu sa unakrsnom regulacijom determiniše slabljenje Th1 posredovanog imunog odgovora, što je i osnovni smisao njegove primene u tretmanu multiple skleroze (25). Kakve efekte ovaj lek ostvaruje na Th17 ćelije još uvek nije upotpunosti poznato, ali u literaturi se susreću podaci po kojima dolazi do smanjenja fosforilacije, a samim tim i aktivacije, STAT3 što uslovljava smanjenu ekspresiju RORγt transkripcionog faktora, neophodnog za kompletan proces Th17 diferencijacije (26). Istraživanja efekata na regulatorne T limfocite su pokazala da glatiramer acetat ima sposobnost da uvećava ekspresivnost transkripcionog faktora FOXP3 i time, populaciju naivnih PD1⁻ regulatornih T limfocita u krvi pacijenata. Ovo bi mogao biti još jedan od farmakoloških delovanja glatiramer acetat u multiploj sklerozi, koji otvara prostor za kliničke trajale upotrebe ovog leka u drugim autoimunim bolestima (20).

Postoje i brojni pokušaji identifikacije i drugih terapijskih meta koje će selektivno inhibirati formiranje Th17 imunog odgovora i njegovu patogenu ulogu u multiploj sklerozi. Sa imunološkog aspekta možda najinteresantnija ispitivanja su vezana za IL-17 imunizaciju. Ona se baziraju na postulatu da miševi tretirani neutralizujućim anti-IL-17 antitelima suprimiraju autoimuni inflamatorni proces u EAE modelu, šta više IL-17 deficitentni, knock out miševi, su zaštićeni od EAE-a. U sledećem koraku je testirano da li vakcinacija uopšte ima neki uticaj

na nastanak i razvoj bolesti. IL-17 je hemijski vezan za partikule koje nalikuju virusima, VLP (Virus-Like Particles), i injektiran bez adjuvanasa tri puta u roku od 28 dana. Demonstrirano je da imunizacija VLP-IL-17 vakcinom snižava incidenciju bolesti kod miševa kod kojih je nakon vakcinacije pokušana indukcija EAE, odnosno kod miševa sa razvijenim EAE-om došlo je do regresije bolesti. Slični rezultati su dobijeni i korišćenjem vakcine u kojoj je IL-17 vezan za ovalbumin. Tokom studije praćena je dinamika i stabilnost antitela prozrokovanih vakcinacijom i notirano je da nastaje visok nivo anti-IL-17 antitela, koji se relativno sporo smanjuje, sa poluživotom od nekih pet meseci, što ukazuje da anti-citokinska vakcinacija može da pruži dugotrajnu inhibiciju funkcija IL-17 citokina (27). Pokušaji anti-citokinske terapije koja cilja citokin IL-6 su takođe pokazali ohrabrujuće rezultate. Pronađeno je da blokada delovanja IL-6, upotrebom anti-IL-6 receptorskih monoklonskih antitela (anti-IL-6R At), inhibira razvoj EAE-a supresijom nastajanja MBP specifičnih Th17 ali i Th1 ćelija a samim tim se smanjuje limfocitna infiltracija CNS (28). Slični rezultati su dobijani i ciljanjem citokina IL-23 (29). Današnja istraživanja terapijskih mogućnosti u multiploj sklerozi se vrše i u pravcu identifikacije citokina, odnosno hemokina odgovornih za migraciju Th17 ćelija u demijelinizacione plakove. Među, mnogobrojnim testiranim sistemima hemokin/hemokinski receptor, otkriveno je da CCL-2/CCR-2 interakcija esencijalna za nastanak EAE-a. U prilog tome ide nalaz da je koncentracija CCL-2 u demijelinizacionim plakovima mnogostruko povišena i da IL-17 stimuliše endotel hematencefalne barijere da produkuje upravo CCL-2. To sugerira mogućnost da je CCL-2/CCR-2 sistem odgovoran za migraciju Th17 ćelija u plakove, što ovaj sistem postavlja kao terapijsku metu u multiploj sklerozi (17). Svi ovi rezultati ukazuju da treba razmotriti anti-citokinsku/hemokinsku terapiju, bilo da se ona zasniva na imunizaciji ili upotrebi monoklonskih antitela, kao novu mogućnost lečenja ljudi obolelih od multiple skleroze.

Pored anti-citokinske terapije istraživanja idu i u pravcu identifikacije substanci koje drugim mehanizmima mogu ciljano da suprimiraju Th17 odgovor i takav je slučaj sa agonistima nuklearnog receptora PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ). Najveća pažnja je data roziglitazonu (Avandia[®]), unapređenoj formi tiazolidinediona, koji se već koristi u lečenju diabetes mellitus-a tip II, a postoje i implikacije za njegovu upotrebu u Alchajmerovoj bolesi. Izvesne studije su pokazale da je nuklearni receptor PPAR γ ključni negativni regulator mišjih i humanih Th17 ćelija, jer njegova aktivacija selektivno suprimira Th17 diferencijaciju dok ne ostvaruje nikakve efekte na Th1, Th2 i regulatornu T ćelijsku diferencijaciju. Smatra se da kontrola Th17 diferencijacije posredstvom nuklearnog receptora PPAR γ uključuje

inhibiciju, TGF- β /IL-6 indukovane, ekspresije ROR γ t transkripcionog faktora u naivnim T limfocitima (30).

Povezanost hipovitaminoze vitamina D sa multiplom sklerozom je odavno poznata, ali sa aspekta Th17 imunog odgovora, posebnu pažnju je privuklo i vitamin A i njegov metabolički aktivan oblik, trans izomer retinoične kiseline, ATRA (All Trans Retinoic Acid) (31). Skorašnje studije su pokazale da ATRA značajno utiče na sudbinu naivnih T limfocita aktiviranih u prisustvu TGF- β , na taj način što inhibira razvoj Th17 ćelija smanjenjem ekspresije ROR γ t, a promoviše nastanak T regulatornih limfocita (32). Šta više, demonstrirano je da in vitro generisane T regulatorne ćelije u prisustvu TGF- β i ATRA su efikasne u prevenciji bolesti na mišjem modelu multiple skleroze, EAE-u, dok T regulatorne ćelije generisane u odsustvu ATRA su bile samo delimično efikasne. To ukazuje da ATRA kao i njeni sintetski analozi bi mogli biti značajna aditivni tretman multiple skleroze jer alteriraju balan između Th17 ćelija i T regulatornih limfocita (31,32).

Primena anti-Th17 terapije u multiploj sklerozi je još uvek u fazi kliničkih ispitivanja i svakako da su neophodna dalja istraživanja kako bi ovaj terapijski koncept zaživeo kao standardan, ali dosadašnji podaci dobijeni na eksperimentalnom modelu EAE-u daju vrlo ohrabrujuće rezultate.

Zaključak

Otkrićem Th17 ćelija i sada već dugogodišnjim proučavanjem, postalo je jasno da su Th17 a ne Th1 ćelije esencijalne za nastanak eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa, animalnog modela multiple skleroze. TGF- β i IL-6 su presudni za Th17 ćelijsku diferencijaciju, dok IL-23 je neophodan za njihovo preživljavanje. Diferentovane Th17 ćelije sekretuju citokinski milje u kome centralno mesto zauzima proinflatorni citokin IL-17. Ćelijski infiltrat u demijelinizacionim plakovima, lezijama patognomoničnim za multiplu sklerozu, je pretežno sastavljen od Th17 ćelija. Pod uticajem IL-17, ovde prisutne mikroglijalne ćelije odpočinju produkciju proinflatornih substanci: IL-6, makrofagni inflamatorni protein 2 (MIP-2), azot monoksid (NO), različite hemotaksične faktore neutrofila i adhezivne molekule što upravo sugerise patogenost Th17 ćelija u u multiploj sklerozi. Stoga je neophodno preispitivanje patogenetskog koncepta multiple skleroze kao Th1 posredovane autoimune bolest, imajući u vidu nalaze da Th1 ćelije zapravo ostvaruju protektivnu funkciju. Novi koncept u kome bi Th17 imale centralnu patogenetsku ulogu bi mogao doprineti boljem razumevanju bolesti i otkriti nova polja istraživanja za mogućnosti lečenja, u smislu IL-17 imunizacije i drugih oblika anti-citokinske terapije.

Literatura

1. Manji H, Connolly S, Dorward N, Kitchen N, Mehta A, Wills A. Oxford Handbook of Neurology. New York: Oxford University Press; 2009.
2. Matsui M. Multiple Sclerosis immunology for clinicians. *Neurology Asia* 2008; 13:195-8.
3. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:683-747.
4. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39(2):187-99.
5. Lohr J, Knoechel B, Caretto D, Abbas AK. Balance of Th1 and Th17 effector and peripheral regulatory T cells. *Microbes Infect* 2009; 11(5):589-93.
6. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(5):1004-11.
7. Romagnani S, Maggi E, Liotta F, Cosmi L, Annunziato F. Properties and origin of human Th17 cells. *Mol Immunol* 2009; 47(1):3-7.
8. Vojdani A, Lambert J. The Role of Th17 in Neuro-immune Disorders: Target for CAM Therapy. Part I. Evid Based Complement Alternat Med 2009; [Epub ahead of print] Jul 21.
9. Oukka M. Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3:(3) 87-90.
10. Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells. *Semin Immunol* 2007; 19(6):383-93.
11. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(5):337-48.
12. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol* 2008; 9:641-9.
13. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 2008; 454:350-2.
14. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupe P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol* 2008; 9:650-7.
15. Santarlaschi V, Maggi L, Capone M, Frosali F, Querci V, De Palma R, et al. TGFbeta indirectly favors the development of human Th17 cells by inhibiting Th1 cells. *Eur J Immunol* 2009; 39:207-15.
16. Murphy AC, Lalor SJ, Lynch MA, Mills KH. Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun* 2010; 24(4): 641-51.
17. Aranami T, Yamamura T. Th17 Cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS). *Allergol Int* 2008; 57(2): 115-20.
18. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells. *Nat Med* 2008; 14(3):337-42.
19. Haas J, Hug A, Viehöver A, Fritzsche B, Falk CS, Filser A, et al. Reduced suppressive effect of CD4+CD25 high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005; 35(11): 3343-52.
20. Saresella M, Marventano I, Longhi R, Lissoni F, Trabattoni D, Mendozzi L, et al. CD4+CD25+FoxP3+PD1-regulatory T cells in acute and stable relapsing-remitting multiple sclerosis and their modulation by therapy. *FASEB J* 2008; 22(10):3500-8.
21. Venken K, Hellings N, Broekmans T, Hensen K, Rummens JL, Stinissen P. Natural naive CD4+CD25+CD127 low regulatory T cell (Treg) development and function are disturbed in multiple sclerosis patients: recovery of memory Treg homeostasis during disease progression. *J Immunol* 2008; 180(9):6411-20.
22. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 2009; 65(3):239-48.
23. Ramgolam VS, Markovic-Plese S. Interferon-beta Inhibits Th17 Cell Differentiation in Patients with Multiple Sclerosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010; 10(2):161-7.
24. Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol* 2009; 65(5):499-509.
25. Duda PW, Schmier MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2000; 105(7):967-76.
26. Chen C, Liu X, Wan B, Zhang JZ. Regulatory properties of copolymer I in Th17 differentiation by altering STAT3 phosphorylation. *J Immunol*. 2009; 183(1):246-53.
27. Wraith DC. Anti-cytokine vaccines and the immunotherapy of autoimmune diseases. *Eur J Immunol* 2006; 36(11):2844-8.
28. Serada S, Fujimoto M, Mihara M, Koike N, Ohsugi Y, Nomura S, et al. IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(26):9041-6.
29. Chen Y, Langrish CL, McKenzie B, Joyce-Shaikh B, Stumhofer JS, McClanahan T, et al. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2006; 116(5):1317-26.
30. Klotz L, Burgdorf S, Dani I, Saijo K, Flossdorf J, Hücke S, et al. The nuclear receptor PPAR gamma selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell-intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity. *J Exp Med* 2009; 206(10):2079-89.
31. Eisenstein EM, Williams CB. The T (reg)/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity. *Pediatr Res* 2009; 65(5 Pt 2):26R-31R.
32. Klemann C, Raveney BJ, Klemann AK, Ozawa T, von Hörsten S, Shudo K, et al. Synthetic retinoid AM80 inhibits Th17 cells and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol* 2009; 174(6): 2234-45..

ROLE OF TH1 AND TH17 IMMUNE RESPONSES IN PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Miloš Kostić

Th17 cells are novel cell subpopulation of CD4⁺ T lymphocytes which dominantly produce proinflammatory cytokine IL-17. Since their discovery in 2003, Th17 cells have been in the focus of interest, because of the numerous data pointing out their crucial significance in pathogenesis of multiple sclerosis and other disorders earlier considered as classical Th1-mediated autoimmune disorders. It is demonstrated, on animal model of multiple sclerosis, also known as experimental autoimmune encephalomyelitis, that Th17 cells are the main mediators of inflammatory process in autoimmunity, since Th1 cells have protective role, which is in contrast to the current concept of multiple sclerosis. Th17 and Th1 cell relationship determine if inflammation initiation and forming of demyelination plaque will occur. Inflammation will take place, if relationship between Th17 and Th1 cells is higher than 1 because of disproportional enhanced secretion of IL-17, which is considered to be the main regulator of autoimmune processes in the central nervous system. Discovery of TGF- β and IL-6 involvement in proinflammatory Th17 cells development was also surprising, according to the fact that TGF- β , itself, has anti-inflammatory effects and induces the activation of FOXP3 transcription factor, essential for the generation of regulatory T lymphocytes, the cells important for immunosuppression, development and maintenance of immunotolerance. Functional antagonism and similar differentiation factors of Th17 cells and regulatory T cells are very interesting in the aspect of immunomodulation therapy of autoimmune disorders. The aforementioned discoveries have constructed a novel concept of pathogenic mechanisms involved in multiple sclerosis development, mediated mainly by Th17 cells. That questions our knowledge of drug effect mechanisms that we commonly use today, but also raises the possibility for novel therapeutic approaches. *Acta Medica Medianae 2010;49(4):61-69.*

Key words: Th17, Th1, regulatory T cells, IL-17, multiple sclerosis