

Demyelinizan Hastalıklarda Miyelin Rejenerasyonu: Biyoloji ve Klinik Patolojideki Yeni Gelişmeler

Myelin Regeneration in Demyelinating Disorders: New Developments in Biology and Clinical Pathology: Translation

Malgorzata ZAWADZKA, MD,^a
Robin J.M. FRANKLIN, MD^a

^aDepartment of Veterinary Medicine and
Cambridge Centre for Brain Repair,
University of Cambridge, Cambridge, UK

Yazışma Adresi/Correspondence:

Robin FRANKLIN, MD
Department of Veterinary Medicine,
University of Cambridge,
Maddingley Road,
Cambridge CB3 0ES, UK
rjf1000@cam.ac.uk

Curr Opin Neurol 20:294–298

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

Current Opinion in Neurology
TÜRKÇE BASKI Cilt 3, Sayı 1, 2009

Kısaltmalar

SSS santral sinir sistemi
FGF fibroblast büyüme faktörü
MS multipl skleroz
OPH oligodendrosit öncü veya progenitor hücre
PET pozitron emisyon tomografisi
SVA subventriküler alan

ÖZET Derlemenin amacı: Bu çalışmada, demiyelinasyonun biyolojisi ve multipl skleroz (MS) gibi hastalıklardaki klinik görünümü gözden geçirilmiştir. Derleme, büyük oranda 2006 yılı içinde yayımlanmış çalışmalara dayanmaktadır. **Son bulgular:** Bu konudaki temel temalar, remiyelinizan hücrelerin kimliği ve nitelikleri, yangının miyelinasyondaki rolü ve remiyelinasyonu yöneten sinyal oluşturan çevrenin karmaşık ve kalabalık yapısı şeklinde sıralanabilir. **Özet:** Santral sinir sistemi (SSS) remiyelinasyonunda, subventriküler alandan köken alan hücrelerin, periventriküler lezyonların onarımında katkısı olmakla birlikte, esasen onarıma aracılık eden hücreler, oligodendrosit öncü hücrelerdir. Oligodendrosit öncü hücreler, hasarın ardından astrositlere ve Schwann hücrelerine farklılaşır ve öncekinden daha fazla kök hücre benzeri özellikler sergilemeye başlarlar. Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi pek çok karmaşık çevresel faktör, oligodendrosit öncü hücreler üzerinde etki göstererek, onların aktive olmasına ve sonuçta remiyelinizan oligodendrositlere dönüşmelerine neden olurlar. Yangı hücreleri, sinyal oluşturan matriksin bileşenlerini sağlamak ve miyelinden oluşan artıkları fagositoz ile ortadan kaldırmak suretiyle katkıda bulunurlar. Sinyal oluşturan çevredeki pek çok faktör, çok sayıda işleve sahiptir; bu, rejenerasyona has bir özelliktir ve remiyelinasyon tedavilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Remiyelinasyon biyolojisi konusundaki gelişmelere, MS'de remiyelinasyonun ayrıntılı analizi ve pozitron emisyon tomografisi ile miyelinin tanımlanması gibi önemli gelişmeler eşlik etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, oligodendrosit öncü hücre, remiyelinasyon, kök hücre

ABSTRACT Purpose of review: The following article reviews recent advances in remyelination biology and its presentation in demyelinating diseases such as multiple sclerosis. It is based primarily on articles published during 2006. **Recent findings:** The principal themes are the identity and properties of remyelinating cells; the role of inflammation in remyelination; and the complexity of and redundancy within the signalling environment regulating remyelination. **Summary:** Central nervous system remyelination is mainly mediated by oligodendrocyte precursor cells, although subventricular zone-derived cells contribute to the repair of periventricular lesions. Oligodendrocyte precursor cells may differentiate into astrocytes and Schwann cells following injury and exhibit more stem cell-like features than previously recognized. A complex matrix of environmental factors, including cytokines, chemokines and growth factors, act upon oligodendrocyte precursor cells, causing their activation and eventual differentiation into remyelinating oligodendrocytes. Inflammatory cells contribute by providing components of the signalling matrix and by the phagocytic removal of myelin debris. Many factors within the signalling environment have redundant functions – a feature of regeneration with implications for developing remyelination therapies. Advances in remyelination biology have been accompanied by more detailed analyses of remyelination in multiple sclerosis and important translational developments, including the ability to identify myelin by positron emission tomography.

Key Words: Multiple sclerosis, oligodendrocyte precursor cell, remyelination, stem cell

Son yıllarda demiyelinizan hastalıklar konusunda yapılan araştırmalarda en önemli gelişmelerden biri, kronik ilerleyici engelliliği önlemedeki kilit unsurun, aksonal bütünlüğü korumak olduğunun fark edilmesidir. Multipl skleroz (MS) gibi akut fokal demiyelinizan hastalıklarda aksonal bütünlük, akut aksonal hasarı ortaya çıkaran mekanizmalara doğrudan müdahale etmek ya da yangısal yanıtı düzeltmek suretiyle korunabilir. Ancak bu stratejiler, MS'nin ikincil ilerleyici evresinde tipik olarak görülen, kronik olarak demiyelinize olmuş aksonlardaki yavaş ve birikimli kaybı önlemede yetersiz kalmaktadır. Bu akson kaybı kısmen, akson-miyelin biriminin hasarından kaynaklanmaktadır; bu da, bu aksonların miyelin kılıflarının yeniden kazandırılmasının (miyelin rejenerasyonu veya remiyelinasyon süreci), uzun vadeli aksonal sağkalımın sağlanmasında çok etkin bir yol olabileceğine işaret etmektedir. Bu durumun fark edilmesinin yanı sıra, kök hücre biyolojisindeki gelişmelerin tetiklemeyle rejeneratif tıp konusuna olan ilginin de artması, remiyelinasyon ve bunun klinikte kullanımının, hem deneysel modellerde hem de klinik hastalıkta önemli bir araştırma alanı haline gelmesine yol açmıştır.¹

REMİYELİNASYONUN BİYOLOJİSİ

Remiyelinasyon, demiyelinize olmuş aksonlara yeni miyelin kılıfları kazandırma sürecidir ve işlevsel iyileşme ile sonuçlanır.² Primer demiyelinizan hastalıklar ve travmatik hasar gibi bazı durumlarda demiyelinasyonun ardından ortaya çıkan spontan rejeneratif bir süreçtir.^{3*} Yakın tarihli deneysel veriler, kortikal gri cevherin demiyelinasyonundan sonra bu sürecin özellikle güçlü olabileceğini ortaya koymuştur.⁴

REMİYELİNASYON: DEMİYELİNASYONA VERİLEN VE YAŞA VE CİNSİYETE BAĞIMLI OLAN REJENERATİF BİR YANIT

Tüm rejeneratif süreçlerde olduğu gibi, remiyelinasyonun etkinliği yaşla birlikte azalmaktadır ve cinsiyete bağımlı bir biçimde remiyelinasyonu incelemek için geliştirilmiş deneysel modellerde, erkeklerde dişilerde olduğundan daha çabuk düşüş gösterdiği fark edilmiştir.⁵ Yaşlanmayla birlikte or-

taya çıkan cinsiyete bağlı bu farklılığın hangi temele dayandığı açık değildir ve gonad kökenli hormonlardaki farklılıklarla ilintili değildir.

REMİYELİNASYONA HANGİ HÜCRELER EŞLİK EDER?

Çoğunlukla remiyelinasyon, erişkin santral sinir sistemi (SSS) boyunca yaygın bir dağılım gösteren ve çoğu kez oligodendrosit öncü veya progenitör hücreler [oligodendrocyte precursor or progenitor cell (OPC)] adı verilen öncü hücre toplulukları tarafından yürütülmektedir. Bu hücreler tipik olarak NG2 proteini veya PDGFR α mRNA sunumu ile tanımlanmaktadır.^{6**7} Bunun yanı sıra, remiyelinasyona, rostral göç akımından ya da yakın tarihte gösterildiği gibi,^{8*} subventriküler alan [subventricular zone (SVZ)]'daki GFP+ kök veya 'B' hücrelerinden yönlendirilen öncü hücreler olan periventriküler hücreler aracılık etmektedir. Bu alternatif kaynakların, sadece SVZ'ye anatomik olarak yakın bölgelerdeki remiyelinasyona katkıda bulunuyor olması muhtemeldir ve bu hücrelerin, bu koşullar altında dahi katkısı, yerel öncü hücre topluluğununki ile kıyaslandığında belirsizdir.

OPC: ERIŞKİNLERDE MULTİPOTENT BİR NÖRAL KÖK HÜCRESİ İÇİN YANLIŞ İSİM Mİ?

OPC terimi, bu hücrelerin oligodendrositle sınırlı olduğunu ima etmektedir. Ancak bazı çalışmalar, bu görüşü sorgulamıştır. Unutulmamalıdır ki bu hücreler ilk başta, in vitro çift işlevselliklerini yansıtmak üzere, oligodendrosit tip 2 astrosit (O-2A) progenitör olarak adlandırılmıştır. OPC'ler (en azından NG2+ hücreler), özellikle SSS'nin nörojenik bölgelerinde, nöronlara farklılaşabilirler. Daha yakın tarihte, bu (veya benzer) hücrelerin, beyaz cevherdeki immün aracılı bozuklukların ardından, astrosite⁹ ve belki de daha ilginç, Schwann hücrelerine dönüşebileceği ileri sürülmüştür. SSS'de Schwann hücresi remiyelinasyonunun, eş zamanlı astrosit kaybının da olduğu durumlarda gerçekleştiği uzun süredir bilinmektedir. Bu konudaki gelecekteki görüş, bu hücrelerin, otonom lifler veya spinal sinirler gibi gerçek anlamda periferik sinir sistemi (PSS) kaynaklarından köken aldığı şeklindedir. Ancak erişkinlerdeki OPH'ler, odaksal demiyelinasyon alanlarına aktarıldıklarında,

Schwann hücresi miyelinasyonuna yol açabilmektedir; etkinin kemik morfogenetik proteini [bone morphogenetic protein (BMP)] antagonisti “noggin” tarafından inhibe edilebilmesi nedeni ile, bu etkiye aracılık eden maddenin, BMP’ler olduğu düşünülmektedir.^{10*} Bu bulgular, endojen Schwann hücresi remiyelinasyonunun, tamamen ya da kısmen endojen OPC’lerden köken aldığını düşündürse de, bunun bilimsel olarak kanıtlanması gerekmektedir. Bu nedenle, bu veriler, erişkinlerdeki OPC’lerin, daha önce düşünüldüğünden daha fazla kök hücre benzeri niteliklere sahip olan, kendini yenileme özelliğine sahip multipotent hücreler olduğunu ortaya koymaktadır.

OPC AKTİVASYONUNU VE REMİYELİNASYONU YÖNETEN ÇEVRESEL SİNYALLER

Son yıllarda OPC aktivasyonu kavramı gündeme gelmiştir; bu, hem morfolojik değişiklikleri (hipertrofi) hem de birçok başka eyleme ek olarak oligodendrosit farklılaşması ile de ilişkili gelişimsel genler de dâhil olmak üzere birçok genin sunumunda artışı kapsayan fenotipik bir değişimdir. Bu aktivasyon, erişkinlerde zarar görmemiş beyaz cevherin normal fizyolojik koşullarındaki bir hücrenin, bunları yapabilir hale gelmek üzere dönüşüm göstermesi gerekmezken, yapabilir hale gelmesini sağlamak için bir gerekliliktir. OPC aktivasyonunun, demiyelinasyona verilen doğal yangısal yanıt ile orantılı olması,¹¹ yangının, remiyelinasyon için önemli bir tetikleyici unsur olduğunu ve remiyelinasyonu yöneten karmaşık çevresel sinyaller şablonunu yaratmak için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Doğal yangısal yanıtın, örneğin; kortikosteroidlerle baskılanmasının, remiyelinasyonu zayıflattığını gösteren işlev kaybı çalışmaları¹² ve aktarılan OPC’ler tarafından gerçekleştirilen demiyelinasyonu, yangısal olmayan bir ortama göre yangısal olan bir ortamın önemli ölçüde artırdığını ortaya koyan işlev kazanma çalışmaları,^{13*} bu görüşü destekleyen kanıtlardır.

Doğal bağışık yanıt remiyelinasyona nasıl olumlu katkı yapabilir? Makrofajların demiyelinasyona yanıt olarak üstlendiği görevlerden biri, miyelin birikintisinin temizlenmesidir. Miyelin bi-

rikintisinin temizlenmesi ve remiyelinasyon arasında bir ilişki olduğu uzun süredir bilinmekle birlikte, ikisi birbiriyle nedensel olarak ilişkilendirilmemiştir. Ancak, in vitro ortamda OPC farklılaşmasının miyelin tarafından inhibisyonu, miyelin birikintisinin uzaklaştırılmasının, OPC’lerin farklılaşması ve remiyelinize olmasına olanak tanınması açısından kritik öneme sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu işlev, in vivo bir çalışmada gösterilmiştir;^{6**} bu çalışmada, normal koşullarda hızla ve tam remiyelinasyona gidecek olan bir lezyona miyelin artıkları eklendiğinde, bu sürecin baskılandığı görülmüştür. Ayrıca, in vitro çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, bu baskılanma, OPC farklılaşmasını da durdurmaktadır. Bu çalışmada miyelin, iyi bilinen akson rejenerasyonu özelliğine ek olarak, remiyelinasyonu baskılayan bir unsur olarak tanımlanmaktadır. Şimdi, miyelinin, OPC’yi inhibe eden özel bileşenlerinin belirlenmesi gerekmektedir; böylece, bu sürecin klinik olarak manipüle edilmesini sağlayacak yeni tedavi yollarının açılması mümkün olabilir.

Birikintilerin fagositozuna ek olarak, makrofajın demiyelinasyona yanıt olarak salgıladığı çok sayıda sitokinin de OPC’ler üzerinde doğrudan etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin; interlökin (IL)-11¹⁴ ve kemokin CXCL2,¹⁵ OPC farklılaşmasını doğrudan teşvik eder gibi görünmektedir. Ancak, yangısal yanıtın tüm yönleriyle yararlı olmadığı da açıktır. Örneğin; interferon gama (IFN- γ) (T-hücreleri tarafından salgılanan sitokin), remiyelinasyonu şiddetle baskılar.¹⁶

Demiyelinasyonun yangı bölgelerinde, yangı hücreleri veya yangı ile aktive olan astrositler tarafından oligodendrosit aktif büyüme faktörü sunumu da artmıştır. Remiyelinasyon bağlamında ayrıntılı bir biçimde incelenmiş olan fibroblast büyüme faktörü [fibroblast growth factor (FGF)], FGFR1 reseptörü aracılığıyla proliferasyonu teşvik edip, farklılaşmayı baskılayarak, OPC’lerin istihdamını artırabilir.¹⁷ Bu ikinci etki, kronik demiyelinasyona ilişkin bir deneysel modelde ikna edici bir biçimde gösterildiği gibi, FGF-2 sunumu sebat ettiği takdirde, remiyelinasyonun başarısız olmasına katkıda bulunabilir.^{18*}

REMİYELİNASYON SİNYALLEME ORTAMINDA GEREKLİ VE GEREKSİZ KOMPONENTLER

Sinyalleme ortamlarının, SSS remiyelinasyonu sırasında OPC'lerin davranışını yöneten pek çok bileşenin tanımlanması ve bunların her birinin rolünün anlaşılması, halen remiyelinasyona ilişkin araştırmaların temel amaçlarından biridir. OPC'lerin niteliklerini, olayları basite indirgeyen in vitro bağlamda birçok faktörün açıkça etkilediği bilinmekte ise de, bu faktörlerin önemi, in vivo ortamda incelendiklerinde azalmaktadır. Örneğin; $\beta 1$ integrin aracılığıyla sinyal oluşumu, in vitro ortamda oligodendrosit serisinden hücrelerin sağkalımı ve bu hücreler tarafından yürütülen miyelinsasyon üzerinde etkilidir; yine de, koşullu nakavt farelerin kullanıldığı çalışmalar, $\beta 1$ integrinin hem miyelinsasyon hem de remiyelinasyondaki rolünün gereğinden fazla olduğuna işaret etmektedir.¹⁹ Günümüzde, in vitro kullanıldığında veya gelişimsel aşamada fenotipik açıdan anlamlı olmakla birlikte, remiyelinasyon sırasında kullanıldığında anlamı azalan sinyal oluşturma yollarına ait örnekler bulunduğundan, sinyalleme ortamındaki gereksiz bolluk konusu, özellikle onarım sürecinde anlamlıdır. Yakın zamanda, "notch-jagged" yolunun (OPC farklılaşmasının inhibitörü) her iki ortağının da, etkin biçimde remiyelinasyona uğrayan immün aracı demiyelinizan lezyonlarda sunulduğunun gösterilmesi, "notch-jagged" sinyal oluşumunun, remiyelinasyonun güçlü bir düzenleyicisi olmadığını, koşullu bir nakavt stratejisi kullanarak gösteren daha önceki çalışmaları doğrulamıştır.^{20,21} Bu, "notch-jagged" yolunun remiyelinasyonda rol oynamadığını göstermekten çok, remiyelinasyonu yöneten, karmaşık bir sinyal oluşturma matriksinin bir parçası olduğunu ortaya koymaktadır; bu matriks içinde, birbirini telafi edebilen alternatif mekanizmaları gereğinden fazla barındırmaktadır. Bu kavram, remiyelinasyonu artıracak tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önem taşımaktadır; bu açıdan değerlendirildiğinde, en güçlü etki, gereksiz bir bolluk sergilemeyen mekanizmaların hedeflenmesiyle yaratılacak gibi görünmektedir. Remiyelinasyon araştırmalarında bunların tanımlanması son derece güçtür ve bu bağlamda, apoptozun, toksin ile indüklenmiş deneysel de-

miyelinsasyonun ardından remiyelinasyonu teşvik etme konusundaki bariz yeteneği ümit vaat etmektedir.²²

REMİYELİNASYONUN YORUMSAL VE KLİNİKTEKİ ÖNEMİ

Geniş çaplı ve iyi belgelenmiş MS doku bankaları oluşturma yönünde son birkaç yıldır sürdürülen çabalar, son derece önemli bilgilerin edinilmesini sağlamıştır.

MULTİPL SKLEROZDA REMİYELİNASYON

Brain dergisinin yakın tarihli bir sayısında, MS'de remiyelinasyona ilişkin üç önemli makale yayımlanmıştır. Bunlardan birincisi,^{23**} MS'de remiyelinasyonun, demiyelinasyona verilen kaçınılmaz bir biçimde başarısız ve etkisiz bir yanıt olduğu görüşünü yansıtmakta ve bir olgu alt grubunda, remiyelinasyonun çok yaygın olabileceğini, bazı olgularda lezyonların %96'sının remiyelinasyona uğradığını ortaya koymaktadır. Bu gözlemler, remiyelinasyonun, demiyelinasyonun normal defolu sonucu olduğu ve bu sürecin olağan dışı özelliğinin, gerçekleşmesi değil, bazen başarısızlığa uğraması olduğu şeklindeki görüş ile uyumludur.^{3*} Bu görüş remiyelinasyonu, vücuttaki rejenerasyon süreçleri ile aynı çizgiye getirmektedir. Ancak, başka olgularda remiyelinasyonun yaygın bir olay olmadığı ve bu olgularda remiyelinasyonu artırıcı tedavilerin özellikle yararlı olacağı gerçeği unutulmamalıdır. Bu değişkenin dayandığı temel anlaşılması halinde, remiyelinasyonun olguya dayandırılan düzeyi, önemli bir amaçtır.

Diğer iki çalışma, nod, paranod ve jukstaparanod özelleşmiş akson-gliyal etkileşim alanlarındaki değişikliklerle ilintilidir. Bu bölgenin sito ve moleküler mimarisinin doğru yapılanması, sıçramalı iletişim işlemi için elzemdir ve akson ile miyelinsasyonda rol oynayan hücre arasındaki en yakın iletişim bölgesi olması nedeni ile, miyelinizan hücrelerin, akson bütünlüğünü sürdürmede oynadıkları rol açısından da muhtemelen kritik öneme sahiptir. İlk çalışmada,²⁴ demiyelinasyonda paranoddaki harabiyet tanımlanmaktadır; bu tanımlama, nörofasinin, paranod ile ilintili gliaya özgül formunun (Nfasc155) sunumundaki değişikliklere

bakılarak yapılmaktadır. Normal koşullarda paranod, nodun içindeki birikmiş Na kanallarını potasyum ($K_v1.2$) kanallarından ayırır; bu, nörofasinin nörona özgül izoformu (Nfasc186) tarafından tanımlanan bir bölgedir. Paranod yıkımının sonucunda, noda doğrudan komşuluk gösteren $K_v1.2$ kanalları ortaya çıkarak, hızlı dürtü iletimini bozar. Ancak, remiyelinasyon alanlarında, Nfasc155, Nfasc186 ve $K_v1.2$ 'nin normal bir biçimde düzenlenmiş olmaları, onarım sürecinin, bu karmaşık bölgenin doğru bir biçimde yeniden bir araya gelmesine bağlı olduğunu göstermektedir. İkinci çalışmada da,²⁵ demiyelinasyon sırasında aynı bölgenin hasar gördüğü ve bu hasarın, Na_v kanalları (nod), paranodin ve caspr (paranod) ile K_v kanalları ve caspr2 (juktapananod) sunumundaki bozukluktan anlaşıldığı tanımlanmıştır. Önceki çalışmada olduğu gibi, remiyelinasyonda sunum şablonu normale dönmekte ise de, araştırmacılar, Na_v kanallarındaki birikmenin, remiyelinasyonda erken bir olay olduğuna ve yeni miyelin kılıfının oluşumundan hemen önce gerçekleştiğine dair kanıtlar sunmaktadır. Bunun gerçek olması halinde, halen demiyelinize aşamadaki bir aksonda Na_v kanallarının birikmesi, aksonu, remiyelinasyondan hemen önceki dönemde akut yangısal lezyonlarda ortaya çıkan hasara özellikle duyarlı hale getirmektedir.²⁶

REMİYELİNASYONUN GÖRÜNTÜLENMESİ:

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN ROLÜ VAR MI?

Önümüzdeki birkaç yıl içinde, remiyelinasyonu, yorumlanmaya, hatta klinik açıdan geliştirilmeye uygun şekilde artıracak stratejiler geliştirilecektir. Bu durumda, remiyelinasyon artışının gerçekleşip gerçekleşmediğini doğru bir biçimde ölçmek için klinik gereçlerin hazırda bulunması gerekmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve benzer tanı araçları (demiyelinizan hastalıklarda görüntüleme aracı), remiyelinasyonu tanımlamak için güvenilir protokoller oluşturulması doğrultusunda halen geliştirilmektedir. Buna karşılık, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda tedavinin değerlendirilmesinde değeri kanıtlanmış olan pozitron emisyon tomografisi (PET), miyelinin özgül PET ligandlarının mevcut olmaması ne-

deni ile miyelin hastalıklarının incelenmesi amacıyla kullanılamamaktadır. Bu nedenle, bu tür bir ligandın [1,4-bis (p-amino-stiril)-2-metoksi benzen (BMB)] tanımlanması ve hem MS dokusunda hem de dismiyelinizan mutantlarda farklı düzeylerde BMB bağlanmasının, miyelinasyon/demiyelinasyonun farklı düzeyleri ile ilintili olduğunun gösterilmesi, yorumlanabilir nitelikte önemli bir gelişmedir.^{27**}

HÜCRESEL TEDAVİLER VE GENETİK DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR

Oligodendrositlerin gelişiminde veya sürdürülmesinde genetik bir hata nedeni ile ortaya çıkan demiyelinizan ve dismiyelinizan hastalıklarda, hücre temelli tedaviler, miyelin rejenerasyonu için halen en kullanılabilir yaklaşımı sunmaktadır. Son 10 yıl içinde, genetik dismiyelinizan hastalığı olan bazı hayvan modellerine çeşitli hücre tipleri aktarılmıştır. En etkileyici sonuçlardan biri, insanlarda depo hastalığı olan metakromatik lökodistrofi (MLD) için oluşturulmuş bir fare modeline OPC'lerin aktarılması ile ortaya çıkmıştır. MLD, arilsülfataz enziminin sunumunu etkileyen genetik bir hastalıktır ve bu durum, sülfatidin, oligodendrositler için toksik düzeyde birikmesine yol açmaktadır.^{28*} Bu çalışmada, yeni doğmuş farelerin ventriküllerine aktarılan OPC'ler, gelişmekte olan konağın beyaz cevherine yerleşmiş ve erişkinliğe dek sağ kalarak, toksik düzeyde sülfatid birikimine (aktarılan hücrelerde bunlar azalmış olsa da) rağmen miyelinasyona katkıda bulunmuş ve tedavi edilmemiş MLD farelerinde görülen işlevsel kusurların ortaya çıkmasını önlemiştir.

SONUÇ

Son birkaç yıl içinde, remiyelinasyona ilişkin araştırmalarda önemli bir artış olmuştur. Bu önemli rejeneratif sürecin temel biyolojik özelliklerinin ve klinik hastalıkta nasıl ve nerede ortaya çıktığının anlaşılması konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Remiyelinasyon tedavilerinin geliştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmesi açısından beklentiler olumludur. Miyelin kılıflarının, akson bütünlüğünün sürdürülmesine nasıl katkıda bulunduğu ve sinyal oluşturma ortamında, farmakolojik manipülasyona uygun, gereksiz bol-

luk içinde olmayan önemli bileşenler bulunup bulunmadığı halen araştırılmaya açık konulardır. Gelecekte yapılacak çalışmaların (örneğin; hasta seçimi; doğal öykü ve anatomi açısından uygun lez-

yonlar; görüntüleme; elektrofizyolojik ve klinik açıdan sonuçların ölçülmesi; biyogöstergeler; vb.), laboratuvarında elde edilecek gelişmelere paralel yürütülmesi zorunludur.

KAYNAKLAR

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

- Dubois-Dalqç M, French-Constant C, Franklin RJM. Enhancing central nervous system remyelination in multiple sclerosis. *Neuron* 2005; 48:9-12.
- Liebetanz D, Merkler D. Effects of commissural de- and remyelination on motor skill behaviour in the cuprizone mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2006; 202:217-224.
- Smith PM, Jeffery ND. Histological and ultrastructural analysis of white matter damage after naturally-occurring spinal cord injury. *Brain Pathol* 2006; 16:99-109.
- Bu çalışma, klinik hasar görmüş köpeklerden elde edilmiş, perfüzyon ile sabitlenmiş köpek dokuları incelenerek, doğal olarak ortaya çıkan omurilik hasarlarını tanımlayan en ayrıntılı çalışmadır. Akut hasarda primer demiyelinasyonun, beyaz cevher patikalarında ortaya çıktığı açıkça bilinse de, bu aksonlarda remiyelinasyonun yaygın olduğu da bilinmektedir; bu durum, remiyelinasyonun, SSS'deki demiyelinasyonun doğal sekeli olduğunu göstermektedir.
- Merkler D, Ernsting T, Kerschensteiner M, et al. A new focal EAE model of cortical demyelination: multiple sclerosis-like lesions with rapid resolution of inflammation and extensive remyelination. *Brain* 2006; 129:1972-1983.
- Li W-W, Penderis J, Zhao C, et al. Females remyelinate more efficiently than males following demyelination in the aged but not young adult CNS. *Exp Neurol* 2006; 202:250-254.
- Kotter MR, Li W-W, Zhao C, Franklin RJM. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation. *J Neurosci* 2006; 26:328-332.
- Bu çalışmada, demiyelinasyon sırasında üretilen miyelin artıklarının, OPC farklılaşmasını ve dolayısıyla da remiyelinasyonu güçlü bir biçimde inhibe ettiği tanımlanmıştır. Bu nedenle, bu artıkların fagositler tarafından ortadan kaldırılması, onarım sürecinin kritik öneme sahip bir parçasıdır. Miyelinde, OPC farklılaşmasını inhibe eden faktörlerin tanımlanması, remiyelinasyonun artırılması konusunda yeni tedavi hedeflerinin bulunmasını sağlayabilir.
- Wilson HC, Scolding NJ, Raine CS. Co-expression of PDGF alpha receptor and NG2 by oligodendrocyte precursors in human CNS and multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol* 2006; 176:162-173.
- Menn B, Garcia-Verdugo JM, Yaschine C, et al. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci* 2006; 26:7907-7918.
- Bu çalışmada, hem miyelinasyon hem de demiyelinasyonda, SVZ B hücrelerinin (kök hücreler), oligodendrosit oluşturma yeteneğini ortaya koymak için mükemmel bir deneysel yaklaşım sergilenmiştir. Ancak, nöroksis boyunca remiyelinasyon bağlamında bunun önemli tam olarak bilinmemektedir.
- Cassiani-Ingoni R, Coksaygan T, Xue H, et al. Cytoplasmic translocation of Olig2 in adult glial progenitors marks the generation of reactive astrocytes following autoimmune inflammation. *Exp Neurol* 2006; 201:349-358.
- Talbot JF, Cao Q, Enzmann GU, et al. Schwann cell-like differentiation by adult oligodendrocyte precursor cells following engraftment into the demyelinated spinal cord is BMP-dependent. *Glia* 2006; 54:147-159.
- Bu çalışmada, SSS'nin astrosit barındıran bölgelerinde, Schwann hücrelerinin remiyelinasyonuna, OPC'lerin aracılık ediyor olabileceğine dair ilginç kanıtlar sunulmakta ve buna ilişkin mekanizmanın ne olduğu konusunda tahmin yürütülmektedir.
- Glezer I, Lapointe A, Rivest S. Innate immunity triggers oligodendrocyte progenitor reactivity and confines damages to brain injuries. *FASEB J* 2006; 20:750-752.
- Chari DM, Zhao C, Kotter MR, et al. Corticosteroids delay remyelination of experimental demyelination in the rodent central nervous system. *J Neurosci Res* 2006; 83:594-605.
- Setzu A, Lathia JD, Zhao C, et al. Inflammation stimulates myelination by transplanted oligodendrocyte precursor cells. *Glia* 2006; 54:297-303.
- Bu çalışmada, aktarılan OPC'ler tarafından retinanın sinir lifi katmanında sağladığı remiyelinasyonu, zimosan enjeksiyonu ile indüklenen yangısal yanıtın artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, yangının, zararlı etkilerine karşın, demiyelinizasyon hastalıklarında yararlı da olabileceğine dair işlev kazanımı kanıtı oluşturmaktadır.
- Zhang Y, Taveggia C, Melendez-Vasquez C, et al. Interleukin-11 potentiates oligodendrocyte survival and maturation, and myelin formation. *J Neurosci* 2006; 26:12174-12185.
- Maysami S, Nguyen D, Zobel F, et al. Modulation of rat oligodendrocyte precursor cells by the chemokine CXCL12. *NeuroReport* 2006; 17:1187-1190.
- Lin W, Kemper A, Dupree JL, et al. Interferon-gamma inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress. *Brain* 2006; 129:1306-1318.
- Zhou YX, Flint NC, Murtie JC, et al. Retroviral lineage analysis of fibroblast growth factor receptor signaling in FGF2 inhibition of oligodendrocyte progenitor differentiation. *Glia* 2006; 54:578-590.
- Armstrong RC, Le TQ, Flint NC, et al. Endogenous cell repair of chronic demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65:245-256.
- Bu çalışma, bu grup tarafından remiyelinasyonda FGF konusunda yürütülmüş olan bir dizi çalışmanın üzerine inşa edilmiştir. OPC biyolojisi üzerinde güçlü bir etkiye sahip bir büyüme faktörünün, yüksek düzeyde tutulması halinde, remiyelinasyon üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğunu ve kronik olarak demiyelinize olmuş lezyonlara katkıda bulunduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Ancak bu gözlem, büyüme faktörü temeline dayanan tedaviler açısından dikkatli değerlendirilmelidir.
- Benninger Y, Colognato H, Thurnherr T, et al. Beta1-integrin signaling mediates premyelinating oligodendrocyte survival but is not required for CNS myelination and remyelination. *J Neurosci* 2006; 26:7665-7673.
- Seifert T, Bauer J, Weissert R, et al. Notch1 and its ligand Jagged1 are present in remyelination in a T-cell- and antibody-mediated model of inflammatory demyelination. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 113:195-203.
- Stidworthy MF, Genoud S, Li W-W, et al. Notch1 and Jagged1 are expressed after CNS demyelination but are not a major rate-determining factor during remyelination. *Brain* 2004; 127:1928-1941.

22. Adamo AM, Paez PM, Escobar Cabrera OE, et al. Remyelination after cuprizone-induced demyelination in the rat is stimulated by apotransferrin. *Exp Neurol* 2006; 198:519-529.
23. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006; 129:3165-3172.
- ** Bu çalışma, günümüze değin MS olgularında remiyelinasyonun derecesine ilişkin yapılmış en geniş çaplı çalışmadır. Çalışmada açığa çıkan önemli noktalardan ikisi, olgular arasında remiyelinasyon derecesinin değişkenlik gösterdiği ve bir olgu alt grubunda miyelinasyonun çok yaygın olduğudur.
24. Howell OW, Palsler A, Polito A, et al. Disruption of neurofascin localization reveals early changes preceding demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129:3173-3185.
25. Coman I, Aigrot MS, Seilhean D, et al. Nodal, paranodal and juxtaparanodal axonal proteins during demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129:3186-3195.
26. Smith KJ. Axonal protection in multiple sclerosis: a particular need during remyelination? *Brain* 2006; 129:3147-3149.
27. Stankoff B, Wang Y, Bottlaender M, et al. Imaging of CNS myelin by positronemission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:9304-9309.
- ** Remiyelinasyonun yorumlanabilir biyolojik özellikleri açısından, bir miyelin PET ligandının tanımlanması önemli bir gelişmedir. Bunlar henüz birinci basamak çalışmaları olup, gelecekte, klinik açıdan yararlı olabilecek bir tekniğe dönüştürülebilirler.
28. Givogri MI, Galbiati F, Fasano S, et al. Oligodendroglial progenitor cell therapy limits central neurological deficits in mice with metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci* 2006; 26:3109-3119.
- Genetik temelli yaygın demiyelinizan hastalıkta miyelin onarımı için hücre temelli tedaviyi ortaya koyan, farelerde yapılmış olmakla birlikte etkileyici sonuçları olan temel bir çalışma.