

# Multipl Sklerozda Preaktif Lezyonlar

## Preactive Lesions in Multiple Sclerosis

Paul van der VALK,<sup>a</sup>  
Sandra AMOR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pathology,  
VU Medical Center,  
Amsterdam, The Netherlands

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Paul van der VALK,  
Department of Pathology,  
VU Medical Center, De Boelelaan 1117,  
1081 HV Amsterdam, The Netherlands  
p.vandervalk@vumc.nl

Current Opinion in Neurology  
2009, 22:207–213

**ÖZET Derlemenin amacı:** Multipl skleroz (MS)'de erken patolojik değişiklikler hakkındaki bilgiler birçok farklı ve ileri patolojik, biyokimyasal ve görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile artmaktadır. Bu çalışma, "preaktif lezyon" olarak adlandırdığımız, aslında normal-görünümlü beyaz cevherde aktif mikroglia kümeleri ile karakterize erken patolojik değişiklikler lehine biriken kanıtlara dikkat çekmektedir. **Son bulgular:** MS hastalarının normal-görünümlü beyaz cevherinde aktif demiyelinizan lezyon gelişiminden önce meydana gelen patolojik değişiklikler için kanıtlar birikmektedir. MS'de, normal-görünümlü beyaz cevherde gadolinium-tutan lezyonların ortaya çıkmasından aylar ila yıllar önce fokal bozukluklar gösterilmektedir. Bu odaklarda demiyelinasyon ve açık lökosit infiltrasyonu yokluğunda aktif mikroglia kümelerinin bulunması, bunları geleneksel demiyelinizan aktif ve kronik aktif lezyonlardan ayırmaktadır. Preaktif lezyonlara yol açan olaylar henüz tanımlanamamış olmasına rağmen, oligodendrosit anormallikleri oldukça önemli görünmektedir. Preaktif lezyonlar her zaman demiyelinizan lezyonlara dönüşmez, çoğunlukla takiben bir bozukluk gelişmeden yok olur. **Özet:** MS'de preaktif lezyonlar destrüktif MS lezyonları formasyonunda yer alan erken evreleri temsil eder. Çoğu kendiliğinden yok olduğu için, MS'de inflamatuvar süreci durdurmaya yönelik önemli ipuçları bulundurmaları beklenir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikroglia aktivasyonu, multipl skleroz, oligodendrosit stresi, preaktif lezyonlar

**ABSTRACT Purpose of review:** Knowledge of the early pathological changes observed in multiple sclerosis (MS) has advanced by implementation of many improved pathological, biochemical and imaging techniques. This review highlights the accumulating evidence for early pathological changes we term 'preactive lesions', characterized by clusters of activated microglia in otherwise normal-appearing white matter. **Recent findings:** Compelling evidence is accumulating for pathological changes in normal-appearing white matter of MS patients, which occur before the actual development of the active demyelinating lesion. Focal disorder has been documented in normal-appearing white matter of MS months to years before the appearance of gadolinium-enhancing lesions. In these foci, clusters of activated microglia are found in the absence of demyelination and clear leukocyte infiltration, distinguishing them from the traditional demyelinating active and chronic active lesions. Although the events that give rise to preactive lesions are still to be identified, oligodendrocyte abnormalities appear to be crucially involved. Importantly, preactive lesions do not always develop into demyelinating lesions but often appear to resolve without subsequent disorder. **Summary:** Preactive lesions in MS represent early stages in the formation of destructive MS lesions. As many of them spontaneously resolve, they are expected to hold important clues to stop the inflammatory process in MS.

**Key Words:** Microglia activation, multiple sclerosis, oligodendrocyte stress, preactive lesions

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(3):138-46

**M**ultipl skleroz (MS)'de hem boylamsal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları hem de patolojik beyin çalışmaları ile santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarının hastalığın süreci esnasında

hastalık süresine bakmaksızın devamlı olarak oluştuğu ve gerilediği anlaşılmıştır. Bu, aktif hastalıktan onlarca yıl sonra bile yeni erken MS lezyonlarının devamlı olarak geliştiği anlamına gelmektedir. Bu çalışmada, bir orijinal MS lezyonuna dönüşen patolojik süreçte ilk adımları nitelenmek üzere “erken” terimi kullanılmıştır. Bu terim bu yüzden, örneğin; teşhis sırasında hastalığın ilk klinik işaretlerini belirtmek üzere kullanılan “erken MS” ile karıştırılmamalıdır. Ancak, görüntüleme teknikleri ile gözlenen tüm erken MS lezyonları aktif lezyonlara dönüşmez. Bu durum, erken evrede bir lezyonun ilerlemesini durdurabilen kısmi bir intrinsek düzenlemenin var olduğunu akla getirmektedir. O halde, bu açık düzenlemenin tedaviyle desteklenmesi hastalığın başlangıcından yıllar sonra bile hâlâ yeni destrüktif lezyonların formasyonunu durdurmada etkili olabilir. Bu durumda, mevcut olan hasarın onarılmasından ziyade daha ileri hasarın önlenmesi mümkün olabilir.

## LEZYON OLUŞUM EVRELERİ

Lezyon oluşum bilginin aslında nasıl “gerilediğini” görmek oldukça ilginçtir. Gros hastalığın çıplak gözle sınındığı patoloji çalışmaları, aslında lezyon oluşumunun son adımı olan gri, sert, gömülü MS plaklarını sadece MS savaş alanının yara izleri gibi göstermektedir. Mikroskopik değerlendirme çok daha fazla lezyonun varlığını ortaya koymaktadır. Bazıları aslında skara çok benzemektedir, ama çekirdekleri ileri miyelin fagositozunu yansıtan köpüksü lipid-yüklü makrofajlarla kuşatılmıştır. Ayrıca, katı bir köpüksü makrofaj topu görünümü lezyonlar da mevcuttur. Bu lezyonların en önemli ekstra patolojik özellikleri, perivasküler lenfositlerin varlığı, oligodendrosit sayısının değişmesi ve astrositlerin aktivasyonunu kapsar. Geçen zamanı, bütün bu özellikler arasında en iyi makrofajların durumu yansıtır. Yukarıda tanımlanan MS lezyonlarının en açık zamansal sırası, ilk aktif lezyonlarda ilk olarak solid makrofaj lezyonunun ortaya çıkmasıdır. Bunları muhtemelen merkezde miyelinin progresif olarak yok olması ile gelişen halka tarzı lezyon izler ve fagositozun gerçekleşeceği hiçbir şey kalmaz. Bu lezyona “kronik aktif lezyon” adı verilir. Son olarak, bu lezyon ortadan kaybolur, geride yaşlı bir hiposelüler skar benzeri

lezyon kalır, ki buna genellikle “inaktif” veya “kronik inaktif lezyon” adı verilir.

Araştırma grupları, farklı MS lezyon evrelerini tanımlamak üzere farklı terminolojiler kullansa da, farklı evrelerdeki genel sıra hususunda ortak bir fikir mevcuttur. Hâlâ daha en ilgi çekici soru, MS lezyonlarının gerçekten nasıl başladığı ve miyelin yıkımı, kan-beyin bariyeri yıkımı ve lökosit infiltrasyonu ile tipik klasik inflamatuvar lezyonun ortaya çıkmasından önce ayrı bir patolojik evre olup olmadığı sorusudur. Bazı yaklaşımlar, normal-görünümü beyaz [normal appearing white matter (NAWM)]<sup>1</sup> ve normal-görünümü gri cevherde<sup>2</sup> MRG’de gadolinium-tutan lezyonların ortaya çıkmasından önce değişiklikler meydana geldiğine inandıran kanıtlar sağlamıştır. Manyetizasyon transfer görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopisi ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme teknikleri bu kavramı kuvvetle destekleyen ek veriler sağlamaktadır.<sup>3-5</sup> Manyetizasyon transfer görüntülemesi ile bu prelezyonel bozukluğun kan-beyin bariyeri yıkımı ve gadolinium tutulumundan önce hızlandığı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Açıkça, SSS dokusundaki özel değişiklikler açık inflamatuvar MS lezyonlarıyla zaman ve mekânda doğrudan ilişkilidir, onlardan birkaç ay veya birkaç yıl önce ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular, bir MS lezyonunun oluşmasını provoke eden veya izin veren ayrı patolojik olaylara ikna edici kanıtlar sağlamaktadır.

## PREAKTİF LEZYON

2001 yılında, daha ileri tanımlama için yeni bir MRG destekli örnekleme protokolü kullanarak MS lezyonlarının seçim yöntemi tanımlanmıştır.<sup>7</sup> Bu protokol, MRG taramalarında lezyon benzeri sinyaller olduğunu göstermiştir. Bu sinyallerin, lökosit infiltrasyonu için hematoksilen/eozin veya demiyelinasyon için “Luxol fast blue” kullanılan rutin histolojik incelemelerde geleneksel MS lezyonlarından çıkmadığı kanıtlanmıştır. Analize immünohistokimyanın eklenmesiyle, MRG’de görülen anormalliklerin özellikle demiyelinasyon yokluğunda iyi sınırlı aktif mikrogliyal hücre kümeleriyle korele olduğu ortaya çıkmıştır. Bu mikrogliyanın aktif durumunu artmış insan lökosit antijen-DR [human leukocyte antigen-DR (HLA-

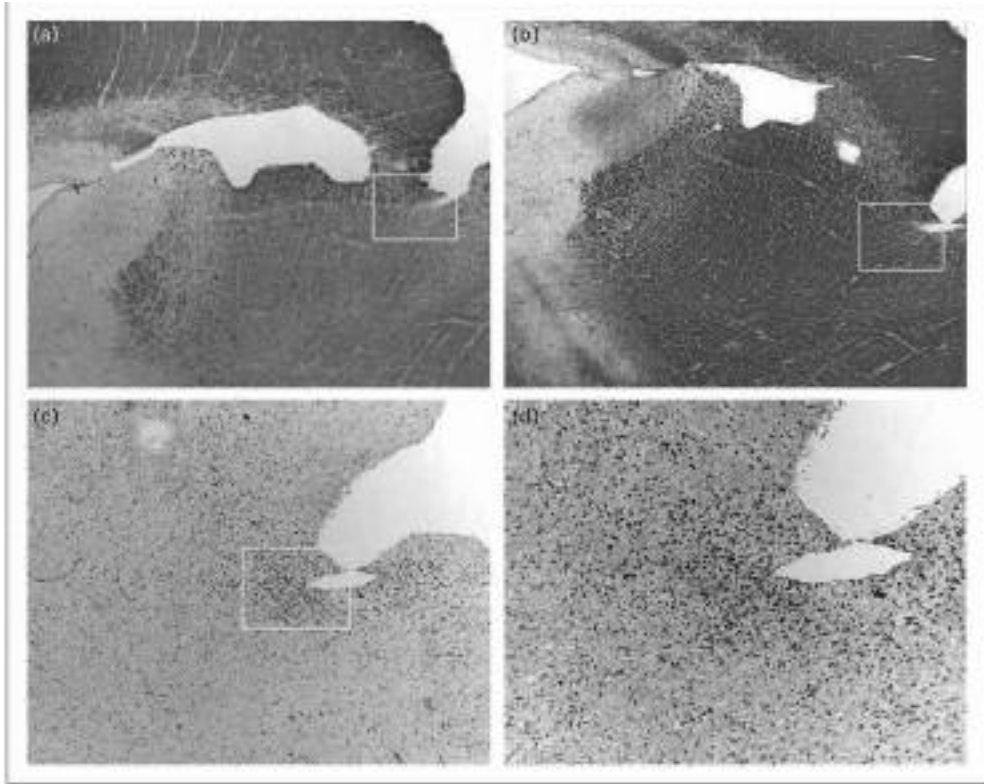
DR]] ve CD68 ekspresyonu yansıtıyordu (Şekil 1). Bazen, bu mikrogliyal kümelerle bitişik, ama nadiren onların içinde olmak üzere, damarların perivasküler boşluklarında birçok küçük CD45<sup>+</sup> hücre gözlenmiştir.<sup>8</sup> Aynı zamanda, bazı kümelerde bazen köpüksü makrofajlara da rastlanmıştır. Birlikte, bu özellikler, bu bozukluğun gerçekte geleksel MS lezyonundan önce gelen bir evreyi yansıttığını kuvvetle düşündürmüştür ve biz de bundan dolayı “preaktif lezyon” terimini kullanmaya başladık.

Her ne kadar bu terim preaktif lezyonların açık aktif lezyonlara dönüşeceğini akla getirirse de, aslında çoğunun dönüşmemesi çok muhtemeldir (Şekil 2). MS SSS’de mevcut preaktif lezyonların sayıca aktif lezyonlara göre göreceli olarak çok daha fazla olması, birçok preaktif lezyonun aktif inflammatuar bir evreye ilerlemeden yok olduğunu kuvvetle akla getirir. Üstelik bunların bir kısmında köpüksü makrofajlar bulunması, bu hücrelerin al-

ternatif aktivasyonunun da bir göstergesidir. Örneğin; interlökin (IL)-4 veya IL-13 ile alternatif olarak aktif hale geldiğinde, makrofajların destrüktif lezyonları tetiklemekten ziyade inflamasyonun baskılanmasında yer alması ve onarımı teşvik etmesi mümkündür.<sup>9,10</sup> Bu yüzden, bu tür köpüksü makrofajların varlığının preaktif lezyonların progresyonundan ziyade rezolüsyonunun göstergesi olması daha muhtemeldir. Birçok preaktif lezyonun yok olma olasılığı önemli bir durumdur, çünkü preaktif lezyonların birçok olayda MS lezyonlarının ilerlemesini durdurmada başarılı olabilecek doğal antiinflammatuar faktörlerin sırrını saklayabileceğini düşündürmektedir.

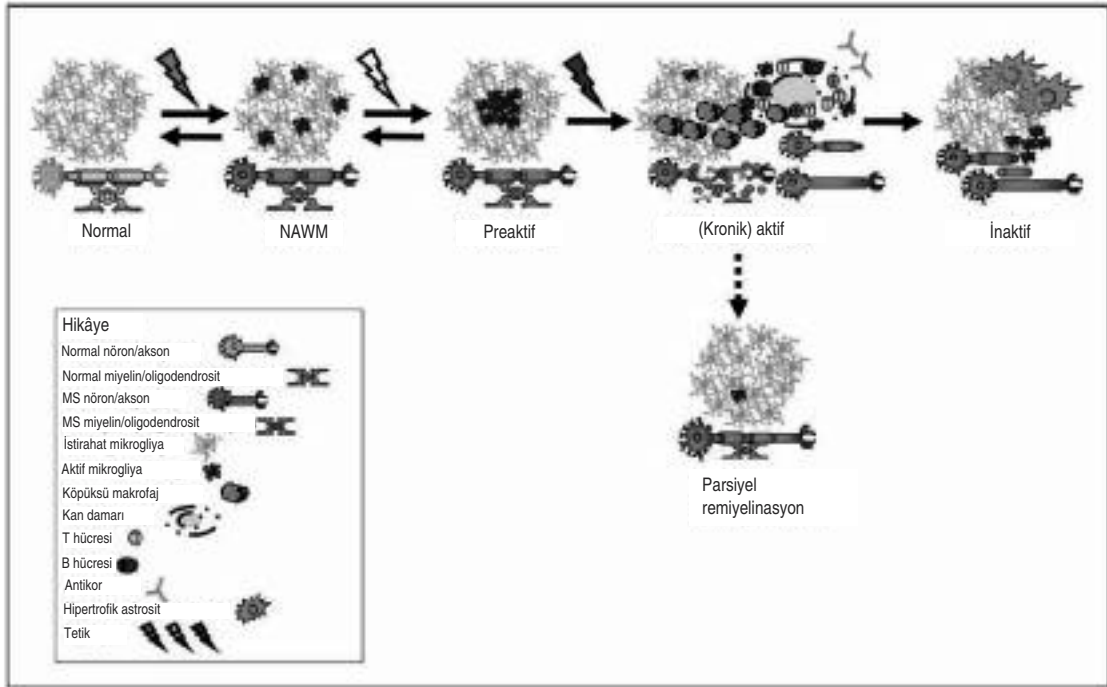
### MULTİPL SKLEROZDA PREAKTİF LEZYON TANIMI

Mikroglia SSS’nin gözcüleridir ve aktivasyonları nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonun farklı formlarıyla birliktedir. Gerçekten, Alzheimer has-



**ŞEKİL 1:** Preaktif lezyonların patolojik karakteristikleri

(a) “Luxol fast blue” ile boyanmış beyin kökü bölgesinde normal miyelin boyanması görülüyor. Kutu içindeki alan bir preaktif lezyondur (2.5 xobjektif). (b) Proteolipid protein immünohistokimya ile de normal miyelin boyanması gerçekleşmiş. Kutu içindeki alan preaktifdir (2.5 xobjektif). (c) İnsan lökosit antijen-DR boyası ile çevre mikrogliyaya nazaran daha yoğun boyanmış bir mikrogliya kümesi görülüyor (2.5 xobjektif). (d) (c)’nin büyütmesi (10 xobjektif).



**ŞEKİL 2:** İddia edilen multipl skleroz lezyon oluşum sırası.

Normal bir sağlıklı SSS'de, aksonlar, oligodendrositler ve miyelin, mikrogliyada grift bir ağ halinde gömülü olarak bulunur. Herhangi bir anda, bir sinyal aslında normal gözükken beyaz cevherde mikrogliya aktivasyonu tipik bir preaktif lezyon gelişimini tetikler. Bu dönüşüm geri dönüşlü gibi görünmektedir ve bir MS lezyonunun bir sonraki evresine geçiş için ek bir tetikleyici gerekir. Bu tetik bir proinflatuar sinyali veya mikrogliya aktivasyonunun kontrol altında olmamasını içerebilir. Bir sonuç olarak, köpüksü makrofajlar, kan-beyin bariyer aktivasyonu ve son olarak monosit, T hücre, B hücre ve antikorların yansıttığı demiyelinasyon başlar. Birikim kronik aktif lezyonun klasik özelliğidir, aksonal hasara ve miyelin kaybına yol açar. Bazı kronik (aktif) lezyonlarda, remiyelinasyon gerçekleşmesi denir. Lezyon geliştikçe, bir hiposelüler merkez oluşur, miyelin tamamen kaybolur, aksonlar hasarlanır ve inflamasyon söner. Son bir adım olarak, hipertrofik astrositler bölgeyi işgal eder ve klasik skar, MS plağı ortaya çıkar. MS: Multipl skleroz; NAWM: Normal görünümülü beyaz cevher.

talığı, inme, travmatik beyin hasarı ve beyin enfeksiyonlarında mikrogliyal HLA-DR'nin up-regüle olduğu gösterilmiştir.<sup>11,12</sup> Yine, viral hastalıklarda mikrogliyal kümelenme iyi bilinen bir olgudur, mikrogliyal "nodüller" diyagnostik bir özelliktir. Bu durum, preaktif lezyonların ne ölçüde MS'ye spesifik olduğu sorusunu akla getirmektedir. Bu soruya yönelik olarak, preaktif lezyonların tanımlanması önemlidir. Bunlar diğer nöropatolojik özelliklerle kıyaslandığında, preaktif lezyonlar yoğun HLA-DR eksprese eden bir mikrogliya kümesi ile sarılmış yuvarlak veya oval bölgeler olarak düşünülebilir. Bu bölgeler herhangi bir tespit edilebilir demiyelinasyon, lökosit infiltrasyonu, gliyoz veya hipertrofik astrosit içermez. Daha da önemlisi, preaktif lezyonlar aynı zamanda viral veya bakteriyel antijenler, nörofibriler yığınlar veya çözülmez protein inklüzyonlar gibi açıkça görünür provoke edici bir ajan da bulundurmaz. Mikrogliyal kümenin tam boyutu ve köpüksü makrofajların

varlık veya yokluğu, ayırt edici olmayan değişkenler olarak kabul edilir.

Yukarıda belirtildiği gibi, bir aktif mikrogliya kümesinin varlığı preaktif lezyonun tanımlanması için anahtar bir özelliktir. Diğer çalışmalarda da, MS'den etkilenmiş beyin numunelerinde preaktif lezyon olarak tanımlanabilecek patolojik özellikler tanımlanmıştır, ama farklı isimlerle adlandırılmıştır. Bizim bulgularımızı desteklemek üzere, aktif mikrogliya periplak beyaz cevherde,<sup>13</sup> NAWM'de "mikrogliya nodülleri" adıyla<sup>14</sup> belirtilmiş veya Gay tarafından "tip 1", "predemiyelinizan" veya "primordial" MS lezyonları olarak tanımlanmıştır.<sup>15</sup> Bu bulgular postmortem artefakt gibi görünmemektedirler. İmmünohistokimyasal yöntemlerle kolayca bulunan yüksek düzeyde majör histokompatibilite kompleks molekülleri dışında, aktif mikrogliya aynı zamanda yüksek düzeyde benzodiazepin reseptörü de eksprese etmektedir. Bu reseptörler PET görüntüleme ile tespit edilebilen reseptörler için

kullanılan radyo işaretli ligandların uygulanması sonrası, in vivo görüntülenebilmektedir. Banati ve ark.<sup>16</sup> bu yaklaşımı kullanarak MS'de verilerimize benzer paternde in vivo aktif mikroglia kümeleri tanımlamıştır. Açıkçası, preaktif lezyonlar sadece ölümün değil, hayatın da bir gerçeğidir.

## MULTİPL SKLEROZDA DİĞER MİKROGLİYAL AKTİVASYON FORMLARI

Yukarıdaki özellikler preaktif lezyonu, MS'den etkilenmiş beyinlerde remiyelinasyon, yaygın anormal doku veya Wallerian dejenerasyonu esnasında gözlenebilen mikroglial aktivasyondan farklı bir konuma yerleştirmektedir. Remiyelinasyon esnasında mikroglia aktivasyonu da gözlenebilir, ama bu aktivasyon ne kümelerde ne de normal miyelin bölgelerindedir. Son yıllarda, MS beyinlerinde 'yaygın anormal beyaz cevher [diffusely abnormal white matter (DAWM)] tanımlaması yapılmaya başlanmıştır.<sup>17,18</sup> Ancak, preaktif lezyonlara olan bazı benzerliklerine rağmen DAWM, miyelinin kaybı, aksonal yoğunlukta azalma, açık gliyoz ve çok daha az sınırlı bir yapı ile tipiktir. Tüm bu özellikler DAWM'yi preaktif bozukluktan ayırmaktadır. DAWM, çok erken bozukluğu yansıtan preaktif lezyonların aksine, ısrarlı anormallikleri yansıtan bir "eski" bozukluktur.

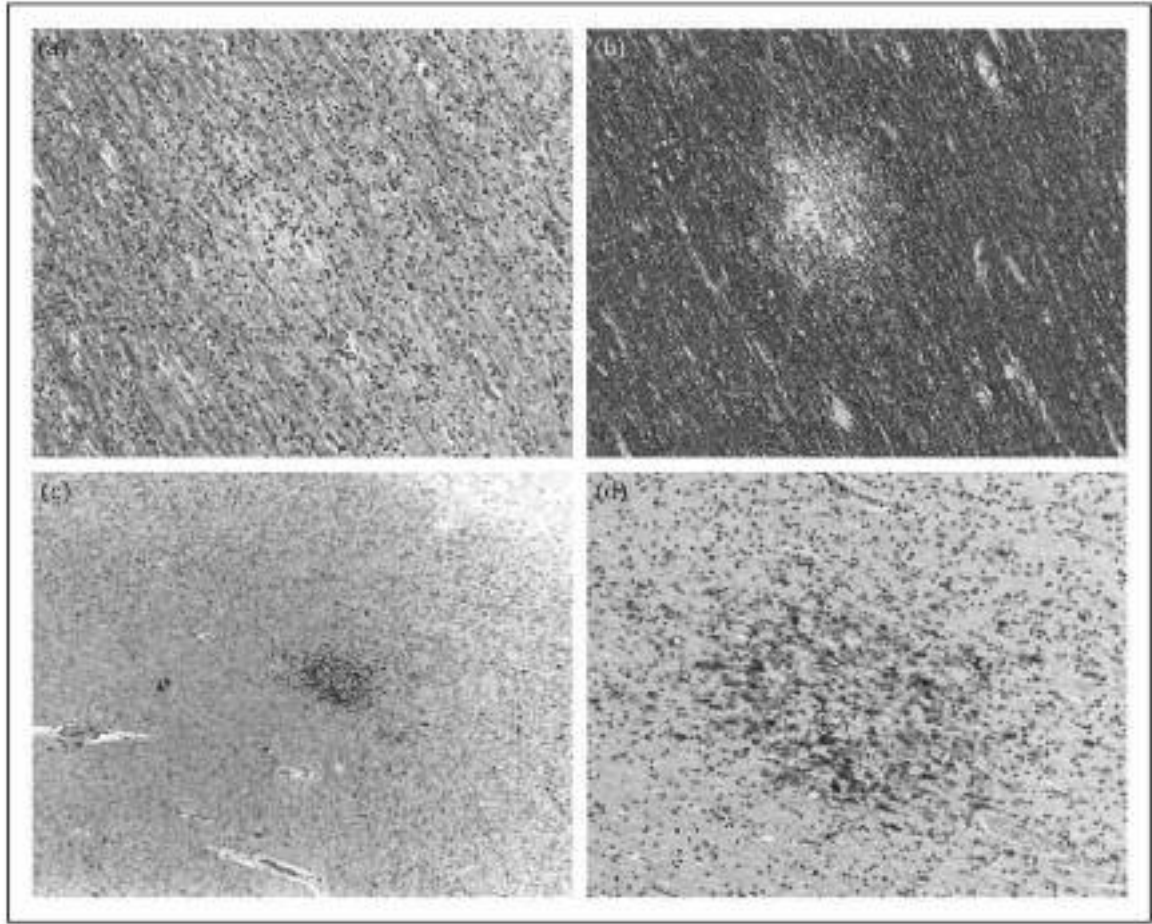
Anormalliğin şekli, preaktif lezyonlardan kaynaklanan mikroglial aktivasyonu Wallerian dejenerasyonundan ayıran bir özelliktir. Hem periferik hem de SSS'de aksonal transeksiyon mikroglia aktivasyonuna neden olmaktadır<sup>19</sup> ve bu tür bir yanıt preaktif lezyonlara çok benzer özelliklere neden olabilmektedir. Ancak, preaktif lezyonların konfokal lazer tarama mikroskopuyla teyit edilen açıkça küresel şeklini, tetikleyici faktör olarak hasarlı bir aksone benzer uzun bir yapıyla bağdaştırmak zordur. Üstelik, aktif lezyon sayısıyla yaygın aksonal hasar ve SSS'nin bu bölgesindeki preaktif lezyon sayısı arasında hiçbir korelasyon yoktur. Bu nedenlerden dolayı, Wallerian dejenerasyonunu preaktif lezyonların ortaya çıkmasına yönelik olası bir genel açıklama olarak kabul etmek mümkün değildir. Son olarak, kronik inaktif lezyonların kenarlarında

da mikroglial aktivasyon ve kısmi kümelenme gözlenebilir. Yorum yapılabilecek tek bir doku kesiti bulunduğu, geleneksel bir MS lezyonunun sınırını gerçek bir preaktif lezyondan ayırmak zordur. Ancak, bu durumlarda seri kesitlerin izlenmesiyle bu demiyelinatif alanların yakın varlığı ortaya çıkarılmalıdır.

## PRAKTİF LEZYONLAR MULTİPL SKLEROZ LEZYON GELİŞİMİNDE BİR ERKEN EVREYİ YANSITIR

Kaçınılmaz bir şekilde, MS'den etkilenmiş ve patoloji ile sınıanan dokular sadece zamanda dondurulmuş tek bir anı temsil eder. Tek bir doku bölgesi için boylamsal veri yokluğunda, patoloji sadece sonunda bir MS plağına dönüşen olayların sırası için dolaylı ipuçları sağlayabilir. Buna rağmen, gözlenen<sup>20</sup> farklı patolojik evrelerin muhtemel sırası hakkında genel bir konsensüs vardır. Bizce, bazıları 10 yıldan daha fazla süredir mevcut olan güncel verilerle, kabul edilen lezyon gelişim senaryosu, gelişen bir MS lezyonunun ilk özel işaretleri olarak preaktif lezyonları kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Gerçekte, geleneksel MS lezyonlarından önce gelişen bu preaktif lezyonlar iki önemli kanıt çizgisinden anlaşılabilir. İlki, çok erken bir evrede bütünüyle tutarlı olan mikroskobik karakteristikleri içermektedir. Tanımı gereği, demiyelinasyon preaktif lezyonlarda (henüz) meydana gelmemiştir, bu da preaktif lezyonların bir ilk evreden farklı herhangi bir şey olmasını olanaksız hale getirmektedir. Aynı zamanda, açık lökosit infiltratlarının ve gliyozun yokluğu da bununla uyumludur. Aynı zamanda, preaktif lezyonların önemli özelliği olan mikroglia aktivasyon ve kümelenmesi ile birlikte dallı morfolojilerinin idamesi, SSS'de aynı zamanda birçok diğer sorunda da görülen geleneksel erken doğal yanıtın bir imzasını temsil etmektedir. Yine, lezyonlarda preaktif lezyon olarak sınıflandırılabilir minimal miyelin kaybının preaktif lezyondan aktif bir lezyona geçişi düşündürdüğü de bulunmuştur (Şekil 3). O halde, bütün mikroskobik özellikler sadece bir erken lezyon olmaktan ziyade, MS lezyonlarının



**ŞEKİL 3:** Preaktifen aktif lezyona geçiş

(a) "Luxol fast blue" ile merkezde hafif boyanma kaybı (10 xobjektif). (b) Proteolipid protein immünohistokimyasının da verdiği benzer merkezi solukluk görünümü, erken demiyelinasyonu düşündürmektedir (10 xobjektif). (c) İnsan lökosit antijen-DR boyası küçük keskin sınırlı bir aktif (yükseltgenmiş eşit) mikrogliyal hücre kümesini göstermektedir (2.5 xobjektif). (d) (c)'nin büyümesinde mikrogliyal morfoloji görülüyor ve inandırıcı köpük hücre izlenmiyor (10 xobjektif).

gelişiminde bir evreyi temsil edecek çok dar bir alan bırakmaktadır.

İkinci olarak, görüntüleme çalışmaları, preaktif lezyonların çok erken bir evreyi temsil ettiği kavramını desteklemektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, aktif mikrogliyada sadece yüksek HLA-DR ekspresyonu gerçekleşmez, aynı zamanda benzodiazepin reseptör ekspresyonu da daha fazladır.<sup>16</sup> Bu yüzden, bu işaretleyiciyi HLA-DR ekspresyonu ile birlikte preaktif lezyon tanımına eklemek makul görünmektedir. Bu teknikle, Banati ve ark.<sup>16</sup> MS esnasında beynin dikkatli bir in vivo analizini yapmış ve geleneksel MS lezyonlarından birkaç ay kadar öncesinde benzodiazepin reseptör ekspresyonunda artış olduğunu düşündüren kanıtlar elde

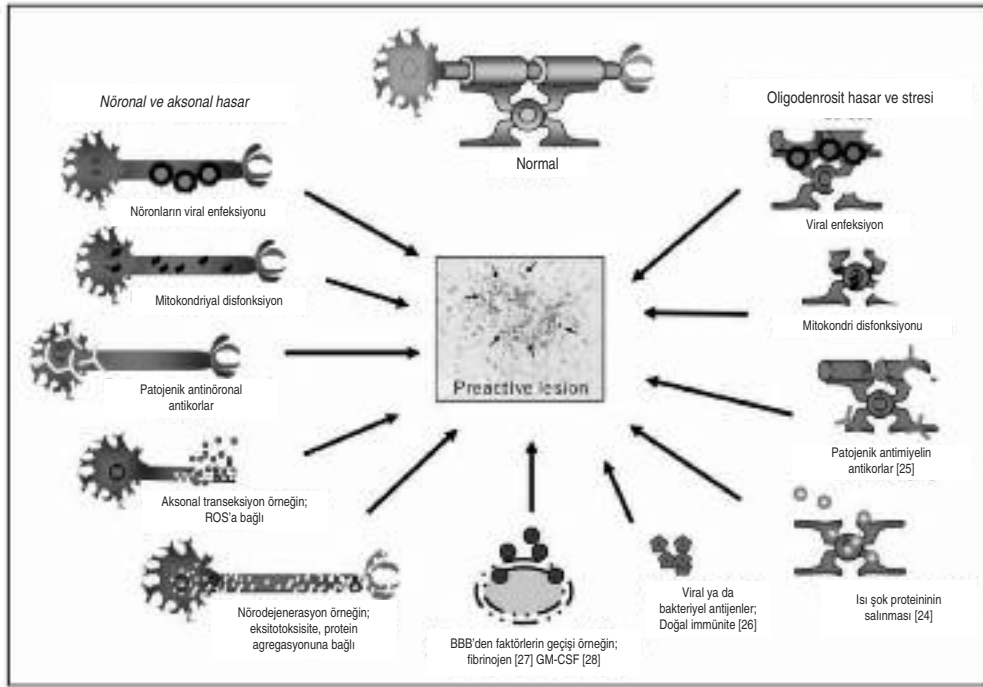
etmişlerdir. Diğer gruplar da, daha geleneksel MRG teknikleri yardımıyla MS beyinlerinin normal-görünümlü bölgelerinde hem yaygın hem de fokal anormallikler bildirmişlerdir. Boylamsal MRG çalışmalarıyla, bu fokal değişikliklerin gelişen geleneksel gadolinium tutan MS lezyonlarıyla tamamen aynı konumda ve ondan birkaç ay ila 1 yıl kadar önce ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Her ne kadar halen hangi sinyal anormalliklerinin çeşitli görüntüleme teknikleri yardımıyla (özellikle preaktif lezyonlarla ilişkili olduğunu açık bir şekilde ortaya koymak mümkün olmasa da, bu veri oldukça fikir vericidir. Özellikle preaktif lezyonların teşhisine olanak veren ilk çalışmalarımıza DAWM'de anormal MRG sinyalleri rehberlik

etmiş olsa da, yukarıdaki MRG çalışmalarının en azından bir kısmında gösterilenin belki de preaktif lezyon olması mümkündür. Eğer öyleyse, preaktif lezyonların geleneksel MS lezyonlarından önce geldiğini daha ayrıntılı göstermek üzere PET tarama verilerini destekler.

## PRAKTİF LEZYONLARI YÖNETEN MEKANİZMALAR

Güncel verilerden, preaktif MS lezyonlarının oluşumunda 2 hücre tipinin önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu hücreler mikroglia ve oligodendrosittir. Mikroglianın görevi açıktır, çünkü aktivasyon ve kümelenme bulgularını bir preaktif lezyonun tanımlayıcı özelliği gibi gösterirler. Oligodendrositler de aynı derecede önemli gibi görünmektedirler, zira preaktif lezyonlar sadece onların çevresinde gelişir. Preaktif lezyonlarda açıkça provoke edici bir ögenin yokluğunda, bir çözünür faktörün oligodendrosit ve mikroglia arasındaki iletişime aracılık etmesi muhtemeldir. Aslında, MS DAWM'de oligodendrosit aktivasyon bulgularının

ve/veya stresin mevcudiyeti bilinmektedir. Bu bulgular, apoptoza karşı bir tedbir olarak STAT-6 sinyal yolağının aktivasyonu<sup>21\*\*</sup> ve ısı şok proteini olan  $\alpha$ B-crystallinin<sup>22</sup> aşırı ekspresyonudur. Özellikle,  $\alpha$ B-crystallin indüksiyonu ilginçtir, çünkü beyin omurilik sıvısına salınır<sup>23</sup> ve mikroglia'yı aktive eder.<sup>24</sup> Aslında, elde ettiğimiz son veriler oligodendrositlerde  $\alpha$ B-crystallin birikiminin preaktif MS lezyonlarına katkıda bulunan bir faktör olarak mikroglial aktivasyonla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Ekspresyonu, özellikle miyelin yüzey proteini antikorları olmak üzere çeşitli tetiklerle indüklenir.<sup>25</sup> İlgili çekici bir şekilde, bu durum preaktif lezyonlarla MS'de bolca bulunan intratekal antikorlar arasında olası bir bağlantı sağlar. Ancak, daha birçok faktör preaktif MS lezyon oluşumunu başlatabilir (Şekil 4<sup>26-28</sup>) ve bu faktörler bütün MS hastalarında muhakkak aynı olmak zorunda değildir. Ancak, yukarıdaki verilerle yine de preaktif lezyon formasyonuna katkıda bulunabilen bazı yollar ve faktörleri öğrenmek mümkün olmuştur.



**ŞEKİL 4:** Preaktif lezyon formasyonunun olası tetikleyicileri.

Bir preaktif lezyonun kilit özellikleri çeşitli faktörler ve mekanizmalarla indüklebilir. Aksone ve nöron hasarını ve stresi indüklediği bilinen farklı yollardan veya oligodendrosit stresine neden olan faktörlerden kaynaklanabilir. Alternatif olarak, periferden gelen fibrinojen [27] ve GM-CSF [28] gibi bazı ekstrem faktörlerin açık SSS inflamasyonu yokluğunda mikroglia'yı aktive ettiği de bilinmektedir. BBB: Kan-beyin bariyeri; SSS: Santral sinir sistemi; GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni-stimülant faktör; ROS: Reaktif oksijen türü.

## SONUÇ

Bu çalışmada, daha eski araştırma raporlarına sıklıkla değindik, çünkü her ne kadar bunlardan çoğu görünüşte birbirleriyle ilgisiz bulgular içerse de, birlikte preaktif lezyon kavramı için kuvvetli bir destek sağlamaktadırlar. MS'nin bir otoimmün saldırı sonucu meydana geldiği şeklinde genel kabul gören görüş, MS'nin aslında SSS'nin kendinden kaynaklanan bir sinyale bağlı gelişen bir bozukluk olduğu görüşüne işaret eden verinin sentezini bir süre için engellemiştir. Bizce, preaktif lezyon işte bu sinyali yansıtmaktadır. Preaktif lezyonlarda, destrüktif MS lezyonuna doğru ilk adımlar atılır.

Ancak, preaktif lezyonların mantığa aykırı olarak MS lezyonlarını durduracak önemli ipuçları içermesi de muhtemeldir, zira çoğu preaktif lezyon destrüktif bir yolağa girmekten ziyade yok olmaktadır. O halde, preaktif lezyonların çalışılması ve onların varlığını yöneten moleküler sinyallerin derlenmesi yeni MS lezyonlarını durdurmaya yönelik yeni ipuçları bulmada yardımcı olacaktır.

## Teşekkür

*Yazarlar Stichting MS Research'a mali desteği için, meslektaşlarına da tartışmaya katkıları nedeniyle teşekkür eder.*

## KAYNAKLAR VE OKUMA ÖNERİLERİ

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;  
 • özel ilgi uyandıran  
 \*\* önemli ve ilgi uyandıran  
 olarak işaretlenmiştir.

- Allen IV, McQuaid S, Mirakhor M, Nevin G. Pathological abnormalities in the normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22:141-144.
- Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250:1407-1419.
- Filippi M, Rocca MA, Martino G, et al. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43:809-814.
- PikeGB, de Stefano N, Narayanan S, et al. Combined magnetization transfer and proton spectroscopic imaging in the assessment of pathologic brain lesions in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:829-837.
- Werring DJ, Brassat D, Drogen AG, et al. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study. *Brain* 2000; 123:1667-1676.
- Laue C, Vavasour IM, Whittall KP, et al. Evolution of focal and diffuse magnetisation transfer abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:924-931.
- De Groot CJ, Bergers E, Kamphorst W, et al. Postmortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. *Brain* 2001; 124:1635-1645.
- van der Valk P, de Groot CJ. Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the time frame of MS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26:2-10.
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23-35.
- Boven LA, Van Meurs M, Van Zwam M, et al. Myelin-laden macrophages are anti-inflammatory, consistent with foam cells in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:517-526.
- Dheen ST, Kaur C, Linq EA. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr Med Chem* 2007; 14:1189-1197.
- Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006; 37:1348-1349.
- Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, et al. Immunopathology of secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:646-657.
- Maeda A, Sobel RA. Matrix metalloproteinases in the normal human central nervous system, microglial nodules, and multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:300-309.
- Gay FW. Early cellular events in multiple sclerosis. Intimations of an extrinsic myelinolytic antigen. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108:234-240.
- Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, et al. The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain* 2000; 123:2321-2337.
- Moore GR, Laue C, Mackay A, et al. Dirty-appearing white matter in multiple sclerosis: preliminary observations of myelin phospholipid and axonal loss. *J Neurol* 2008; 255:1802-1811.
- Seewann A, Vrenken H, van der Valk P, et al. Diffusely abnormal white matter (DAWM) in multiple sclerosis: imaging and histopathology. *Arch Neurol* 2009 (in press).
- McKay SM, Brooks DJ, Hu P, McLachlan EM. Distinct types of microglial activation in white and grey matter of rat lumbosacral cord after mid-thoracic spinal transection. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66:698-710.
- Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol* 1999; 98:37-44.
- Zeis T, Probst A, Steck AJ, et al. Molecular changes in white matter adjacent to an active demyelinating lesion in early multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2008 [Epub ahead of print].
- \*\* Bu çalışma; henüz demiyelinizasyon, oligodendrosit apoptozu veya her ikisinin birden histopatolojik işaretlerinin eksik olduğu anormal MRG sinyali olan beyaz cevher bölgesinin önemli bir örneğini temsil etmektedir. Nöronal nitrik oksit sentaz, nitrotozin ve ısı şok protein genlerindeki kuvvetli artış MS'deki erken dönem değişikliklere işaret etmektedir.
- Sinclair C, Mirakhor M, Kirk J, et al. Up-regulation of osteopontin and alphabeta-crystallin in the normal-appearing white matter of multiple sclerosis: an immunohistochemical study utilizing tissue microarrays. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31:292-303.
- Ousman SS, Tomooka BH, van Noort JM, et al. Protective and therapeutic role for alpha B-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature* 2007; 448:474-479.
- Bhat NR, Sharma KK. Microglial activation by the small heat shock protein, alpha-crystallin. *Neuroreport* 1999; 10:2869-2873.



25. Duvanel CB, Monnet-Tschudi F, Braissant O, et al. Tumor necrosis factor alpha and alphaB-crystallin up-regulation during antibody-mediated demyelination in vitro: a putative protective mechanism in oligodendrocytes. *J Neurosci Res* 2004; 78:711–722.
26. Marik C, Felts PA, Bauer J, et al. Lesionogenesis in a subset of patients with multiple sclerosis: a role for innate immunity? *Brain* 2007; 130:2800–2815.
27. Adams RA, Bauer J, Flick MJ, et al. The fibrin-derived gamma377-395 peptide inhibits microglia activation and suppresses relapsing paralysis in central nervous system autoimmune disease. *J Exp Med* 2007; 204:571–582.
28. Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K, et al. GM-CSF production by autoreactive T cells is required for the activation of microglial cells and the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2007; 178:39–48.