

Ewa Jaśkiewicz

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im Ludwika Hirszfelda, Wrocław
e-mail: jaskiew@iitd.pan.wroc.pl

Autoprzeciwiata rozpoznające białka mieliny jako biomarkery w stwardnieniu rozsianym

Abstrakt

Stwardnienie rozsiane (SM) jest chroniczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych. Heterogenność objawów i przebiegu klinicznego choroby wiąże się z koniecznością indywidualnej klasyfikacji pacjentów w oparciu o czynniki genetyczne, kliniczne oraz immunologiczne. Do czynników, które brane są pod uwagę należą autoprzeciwiata, bezpośrednio związane z humoralną odpowiedzią autoimmunologiczną występującą w SM. W przedstawionej pracy podsumowano stan wiedzy na temat autoprzeciwiata rozpoznających trzy główne antygeny mieliny: MBP, PLP oraz MOG. Uważa się, że mogą być one użytecznymi biomarkerami w klasyfikacji i przewidywaniu przebiegu SM, co w przyszłości przyczyni się do wyboru zindywidualizowanej, efektywnej terapii SM.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, autoprzeciwiata, biomarkery

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane zostało opisane po raz pierwszy w roku 1868, kiedy to u pacjentów ze sporadycznymi objawami dysfunkcji neurologicznej zaobserwowano okołonaczyniowe gromadzenie się zapalnych komórek wewnątrz istoty białej mózgu i rdzenia kręgowego. Doprowadziło to do powstania sformułowania: „sclerose en plaques disseminees” lub stwardnienie rozsiane (SM, sclerosis multiplex)¹.

SM jest chroniczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującą się występowaniem ognisk demielinizacji włókien nerwowych (tzw. blaszek) w istocie białej mózgu i rdzenia kręgowego, którym towarzyszy infiltracja komórek zapalnych, degeneracja aksonów oraz destrukcja komórek gleju^{1, 2, 3, 4}.

Demielinizacja może dotyczyć wielu obszarów OUN. W zależności od umiejscowienia tego procesu obserwuje się różnorodne objawy^{2, 3}. Do najczęstszych należą: zaburzenia czucia i/lub widzenia, niedowłady kończyn, zaburze-

nia równowagi i koordynacji oraz upośledzona kontrola funkcji pęcherza moczowego.

Najczęściej, w przebiegu SM występują rzuty choroby, czyli trwające minimum jedną dobę nasilenie starych, bądź pojawienie nowych objawów neurologicznych. Okresy dzielące poszczególne rzuty określa się mianem remisji, czyli czasowego, częściowego, a nawet całkowitego ustąpienia objawów. W początkowej fazie SM okresy remisji są najdłuższe i najczęstsze, natomiast wraz z rozwojem choroby stają się coraz rzadsze i trwają coraz krócej.

Ze względu na przebieg SM wyróżnia się trzy następujące postaci choroby: ^{2,3}.

- emitująco-rzutową (RR-SM, relapsing-remitting SM) - pomiędzy rzutami choroby występują okresy remisji,
- wtórnie przewlekłą (SP-SM, secondary-progressive SM) - po pierwszej fazie przebiegu choroby z rzutami obserwuje się jej stałą progresję,
- pierwotnie-przewlekłą (PP-SM, primary-progressive) - od początku następuje stała progresja choroby bez możliwości wyodrębnienia poszczególnych rzutów.

Podłoże SM

Czynniki zakaźne w rozwoju SM

Liczne badania mające na celu rozpoznanie czynnika zakaźnego obejmowały poszukiwanie u chorych z SM przebytego lub przewlekłego zakażenia wywołanego przez wirusy lub bakterie ^{4,5}. Biorąc pod uwagę hipotezę zakładającą infekcyjne pochodzenie SM identyfikowano przeciwciała skierowane przeciwko antygenom zewnętrznym. Znaleziono, między innymi, przeciwciała reagujące z wirusem odry, świnki, opryszczki (HSV-1, HHV-6), ospy wietrznej (VZV), cytomegalii (CMV), Epsteina-Barr (EBV) oraz bakteriami *Chlamydia pneumoniae*. Przeciwciała te stanowiły jednak niewielki procent immunoglobulin obecnych w płynach ustrojowych, w tym w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, cerebrospinal fluid) i nie wiadomo, czy są one związane z SM. Niezależnie od tych wątpliwości, nie wyklucza się, że może istnieć potencjalny czynnik zakaźny w SM.

Czynniki genetyczne w rozwoju SM

Badania epidemiologiczne sugerują, że istnieją zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne, które przyczyniają się do zachorowania na SM ^{1,2,4}. Obecnie uważa się SM za chorobę genetyczną, w której podatne osoby napotykać mogą inicjatory środowiskowe, które zapoczątkowują proces chronicznej demielinizacji i degeneracji neuronów. Najbardziej przekonującym dowodem na istnienie genetycznych czynników ryzyka jest fakt, że krewni pierwszego stopnia

są 20–40 razy bardziej zagrożeni chorobą (a jednojajowe bliźnięta nawet 150–300 razy) niż niespokrewnione osoby w społeczeństwie^{1,2,4}. Jest prawdopodobne, że wiele genów lub loci genowych posiada warianty, które zwiększają ryzyko zachorowania na SM. Jednakże, jak do tej pory, jednoznacznie wykazano, że jedynie locus HLA (główny układ zgodności tkankowej) klasy II ma związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na SM. Na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat, około 10 analiz sprzężeń, badających ponad 1524 pacjentów, zawiodło w zidentyfikowaniu genetycznych czynników zagrożenia SM niezwiązanych z HLA. Jedyne haplotyp ryzyka, który został definitywnie zidentyfikowany to haplotyp: DRB1*1501-DQB1*0602, który wyjaśnia 14%–50% genetycznego ryzyka^{1,4}.

Obecnie prowadzone są badania, które mają na celu analizę całościowego profilu transkrypcyjnego genów.^{1, 6} W technice tej wykorzystuje się genowe mikromacierze umożliwiające jednoczesną analizę transkryptów wszystkich ludzkich genów. Badania te wykazały istnienie związku pomiędzy zachorowaniem na SM, a wieloma genami biorącymi udział w aktywacji i ekspansji limfocytów T.

Udział czynników immunologicznych

Chociaż wciąż nie została wyjaśniona patogeneza SM, wiele dowodów wskazuje na autoimmunologiczne podłoże choroby^{1, 2, 4}. Opierając się na podobieństwach do doświadczalnego, alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego u myszy (EAE, experimental allergic encephalomyelitis) szczególnie istotne znaczenie w rozwoju choroby przypisuje się odpowiedzi komórkowej z udziałem limfocytów CD4+Th1 rozpoznających białka mieliny, które zapoczątkowują proces zapalny.⁷ W chronicznych i aktywnych ogniskach demielinizacyjnych chorych na SM stwierdza się jednakże również znaczną ilość limfocytów T CD8+, limfocytów B, komórek plazmatycznych oraz przeciwciał rozpoznających białka mieliny. Zwróciło to uwagę na możliwy udział odpowiedzi humoralnej w patogenezie SM. Przemawiają za tym i inne wyniki przedstawiające rolę przeciwciał rozpoznających glikoproteinę oligodendrocytów (MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein) w rozwoju EAE u gryzoni oraz naczelnych⁷.

Jednym z najczęściej obserwowanych zaburzeń w SM jest wzrost stężenia immunoglobulin obecnych w CSF, który stwierdza u ponad 90% pacjentów z klinicznie potwierdzonym SM⁸. Od dawna podejmowano próby ustalenia swoistości antygenowej tych immunoglobulin. Jak wspomniano, wcześniejsze badania koncentrowały się na poszukiwaniu przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom zewnętrznym, głównie czynnikom zakaźnym, takim jak wirusy i bakterie, zgodnie z istniejącą hipotezą o infekcyjnym charakterze SM.

Jednakże, bez względu na rodzaj czynnika inicjującego proces zapalny, przedmiotem reakcji autoimmunologicznej w SM jest osłonka mielinowa aksonów wytwarzana przez wyspecjalizowane komórki-oligodendrocyty. Przypuszczenie, że przeciwciała obecne w OUN chorych na SM są skierowane przeciwko antygenom własnym, a w szczególności białkom osłonki mielinowej, zostało doświadczalnie potwierdzone. Autoprzeciwciała reagujące z wieloma białkami, w tym: zasadowym białkiem mieliny (MBP, myelin basic protein), lipofiliną (PLP, myelin proteolipid protein), MOG, MAG (myelin-associated protein), OSP (oligodendrocyte-specific protein), transaldolazą (TAL), 2', 3' cykliczną fosfodiesterazą nukleotydową (CNP) zostały znalezione głównie w CSF, ogniskach zapalnych, a także w surowicy pacjentów z SM^{9,10}.

Charakterystyka przeciwciał rozpoznających białka mieliny

Znalezione u chorych na SM przeciwciała zostały poddane charakterystyce przy użyciu standardowych technik umożliwiających wiązanie do białek mieliny. Należą do nich: immunobloting (rozdział elektroforetyczny białek, a następnie identyfikacja wiązania przeciwciał na membranie), test immunoenzymo-adsorpcyjny (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot-forming cell assay), test radioimmunologiczny (RIA, radioimmunoassay) oraz macierze antygenowe^{9, 10, 11}. Ze względu na wykorzystanie oczyszczonych, zdenaturowanych białek bądź peptydów, metody te pozwoliły na identyfikację przeciwciał rozpoznających głównie liniowe epitopy obecne na antygenach mieliny. Natomiast identyfikację przeciwciał rozpoznających konformacyjne epitopy na natywnych antygenach umożliwiło zastosowanie bibliotek ekspresyjnych cDNA na fagu λ lub ϕ , otrzymanych z tkanek lub linii komórkowych^{11, 12}. Alternatywną techniką, pozwalającą również na poszukiwanie autoprzeciwciał rozpoznających epitopy konformacyjne było zastosowanie modelu komórkowego, w którym rekombinowane formy antygenów mieliny zostały poddane ekspresji w swojej natywnej formie na komórkach ssaczy^{13, 14, 15}.

Spośród przeciwciał znalezionych w płynach ustrojowych chorych na SM na największą uwagę zasługują autoprzeciwciała rozpoznające: MBP, PLP i MOG – białka o dobrze poznanej zdolności do indukowania EAE u gryzoni i naczelnych. Jak do tej pory szczegółowo scharakteryzowano swoistość przeciwciał anty-MBP oraz anty-MOG^{9, 10, 11}.

Przeciwciała o swoistości anty-MBP

Zasadowe białko mieliny jest cytoplazmatycznym białkiem oligodendrocytów, stanowiącym około 30% białek osłonki mielinowej ośrodkowego i obwodowego UN¹⁶. Znaleziono cztery główne postaci (izoformy) MBP (21,5, 20,2,

18,5 i 17,3 kDa), które powstają w wyniku odmiennego składania RNA. Izofорма o ciężarze cząsteczkowym 18,5 kDa, która powstaje w wyniku delecji eksonu 2 nosi nazwę klasycznej i jest charakterystyczna dla dojrzałej mieliny¹⁷. Łańcuch ludzkiego MBP złożony jest ze 180 reszt aminokwasowych (r.a.), wśród których duży udział stanowią zasadowe reszty lizyny i argininy, która może ulegać enzymatycznej deiminacji do cytruliny. Reakcja ta prowadzi do powstania mikroheterogenności cząsteczek MBP (izomery różniące się ładunkiem elektrycznym)¹⁸. Dotychczas nie udało się otrzymać struktury krystalicznej cząsteczki MBP, jednak dzięki trójwymiarowej rekonstrukcji obrazów w mikroskopie elektronowym uważa się, że jest to elastyczna cząsteczka w kształcie litery C^{19, 20}. Przymuszcza się, że jest ona częściowo zanurzona w błonie lipidowej przy udziale r.a. 85–96 tworzących α -helisę. Uważa się, że cząsteczka MBP leżąc w cytoplazmie, oddziałuje z dwiema przeciwległymi błonami lipidowymi „spinając” je ze sobą i tym samym stabilizuje i upakuje warstwy osłonki mielinowej.

Obecność autoprzeciwciał rozpoznających MBP stwierdza się w CSF 90–95% pacjentów z aktywnym SM²¹. Również i w surowicy osób chorych na SM stwierdza się obecność przeciwciał anti-MBP, chociaż wyniki te nie są jednoznaczne i w dużym stopniu zależą od techniki użytej do ich detekcji. Rozbieżności te można wytłumaczyć m.in. niskim powinowactwem tych przeciwciał.²² Swoistość autoprzeciwciał anti-MBP została szczegółowo poznana.²³ Zidentyfikowano liniowy, immunodominujący epitop na cząsteczce MBP, który jest umiejscowiony pomiędzy dwiema resztami proliny w poz. 86 i 96, w regionie, który - jak wspomniano wcześniej - jest prawdopodobnie odpowiedzialny za interakcję MBP z błoną lipidową²⁴. Sekwencje aminokwasowe homologiczne do zidentyfikowanego epitopu zostały znalezione w wielu białkach pochodzenia bakteryjnego i wirusowego, w tym do peptydu pochodzącego z białka L2 otoczki ludzkiego *Papilloma* wirusa²⁵. Sugeruje to, że krzyżowa reaktywność z powszechnie występującymi czynnikami infekcyjnymi jest jednym z prawdopodobnych mechanizmów patogenezy SM.

Nie jest wiadomo, czy autoprzeciwciała skierowane przeciwko MBP mają znaczenie w powstaniu choroby, czy są jedynie wynikiem pierwotnej destrukcji mieliny, zapoczątkowanej działaniem innych czynników. Z przeprowadzonych badań porównawczych wynika, że przeciwciała te są ściśle związane z chorobą, ponieważ w CSF grupy kontrolnej obejmującej pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi nie zidentyfikowano przeciwciał o swoistości anti-MBP²⁶.

Przeciwciała o swoistości anti-PLP

Lipofilina jest głównym, integralnym białkiem osłonki mielinowej (50%) występującym w błonie cytoplazmatycznej oligodendrocytów OUN²⁷. Rozróż-

nia się dwie główne izoformy PLP: klasyczną (26 kDa) oraz formę DM20 (23,5 kDa). Łańcuch polipeptydowy formy klasycznej składa się ze 276 reszt aminokwasowych, które tworzą 4 hydrofobowe domeny transbłonowe oraz 5 zewnątrzłonowych regionów hydrofilowych. Cechą PLP jest potranslacyjna acylacja reszt cysteiny za pomocą związanych tioestrowo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Palmitylacja PLP zwiększa odpowiedź komórkową i humoralną, a także zdolność do indukcji EAE. Podobnie jak MBP lipofilina bierze udział w powstawaniu i utrzymywaniu upakowanej, warstwowej struktury mieliny²⁸.

Badania dotyczące odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko PLP, koncentrowały się głównie na charakterystyce swoistości limfocytów T. W obrębie łańcucha polipeptydowego PLP zostały znalezione immunodominujące sekwencje aminokwasowe rozpoznawane przez autoreaktywne limfocyty T, pochodzące z krwi obwodowej osób chorych na SM i zdrowych²⁹. Nieliczne prace wykazują obecność w surowicy lub CSF osób chorych i zdrowych, komórek wytwarzających przeciwciała lub przeciwciał rozpoznających PLP³⁰. Istnieją sugestie, że przeciwciała o swoistości anti-PLP nie występują u jednego pacjenta jednocześnie z przeciwciałami anti-MPB, co może wskazywać na istnienie przynajmniej dwóch podtypów SM³¹. W przeciwieństwie do przeciwciał anti-MBP swoistość przeciwciał anti-PLP nie została dotychczas scharakteryzowana.

Przeciwciała o swoistości anti-MOG

Glikoproteina oligodendrocytów jest integralnym białkiem błony oligodendrocytów i stanowi jedynie około 0,01-0,05% białek osłonki mielinoj wyłącznie OUN³². Łańcuch polipeptydowy ludzkiej MOG składa się z 218 reszt aminokwasowych i można w nim wyróżnić zewnętrzną N-końcową domenę immunoglobulinową (r.a. 1–121) oraz 2 domeny hydrofobowe (r.a. 122–150 i 174–200)³³. Prawdopodobnie tylko pierwsza domena hydrofobowa przebija błonę komórkową, druga natomiast oddziałuje z warstwą lipidową od strony cytoplazmatycznej. Z resztą aminokwasową asparaginy w poz. 31 związany jest N-glikozydowy łańcuch cukrowy. Została otrzymana struktura krystaliczna zewnętrznej domeny immunoglobulinowej MOG³⁴. Przyjmuje ona typową dla domeny zmiennej immunoglobulin strukturę „kanapki”, składającej się z dwóch na przeciwległych β -kartek.

Funkcjonalne znaczenie MOG nie jest znane. Z uwagi na obecność domeny immunoglobulinowej można przypuszczać, że również i MOG pełni rolę receptora/adhezyny w OUN. Dodatkowo, obecność konserwatywnej C-końcowej domeny cytoplazmatycznej, może sugerować udział MOG w oddziaływaniu z cytoszkieletem lub nawet przekazywaniu sygnału.

MOG jest jedynym antygenem zdolnym do jednoczesnej indukcji odpowiedzi komórkowej i humoralnej w przebiegu EAE u gryzoni³⁵ i naczelnych (*C. jacchus*)³⁶. Wykazano, że obecność przeciwciał o swoistości anty-MOG jest bezpośrednio związana z procesem demielinizacji. Przeciwciała rozpoznające MOG zostały znalezione w ogniskach zapalnych, CSF oraz surowicy chorych na SM³⁷. Stwierdzono znaczną różnorodność epitopów rozpoznawanych przez autoprzeciwciała obecne w surowicy pacjentów z SM, a także u osób zdrowych. Rozpoznawane liniowe sekwencje znajdowały się w obrębie zewnętrznej domeny immunoglobulinowej MOG i częściowo pokrywały się z epitopami dla limfocytów T³⁸. Przypuszcza się jednak, że autoprzeciwciała rozpoznające liniowe epitopy na cząsteczce MOG nie biorą udziału w procesie demielinizacji. Na modelu EAE u gryzoni i naczelnych wykazano bowiem, że jedynie przeciwciała anty-MOG, które rozpoznają epitopy konformacyjne są odpowiedzialne za tworzenie typowych dla SM rozsianych ognisk demielinizacyjnych^{39,40}.

Poszukiwanie sekwencji homologicznych do jedynej, jak do tej pory, zdefiniowanego epitopu konformacyjnego MOG, zaowocowało identyfikacją peptydu pochodzącego z białka CT863 *Chlamydia trachomatis*³⁴. Sekwencja ta występuje również u *Chlamydia pneumoniae*, organizmu od dawna związanego z patogenezą SM.

Przeciwciała rozpoznające białka mieliny - jako markery biologiczne SM

Cechą charakterystyczną SM jest jego indywidualny przebieg oraz trudne do przewidzenia efekty terapii, wynikające z różnego podłoża genetycznego i immunologicznego, jak również przypuszczalnie różnych czynników środowiskowych (zakaźnych), które przyczyniają się do rozwoju choroby. Obecnie uważa się SM za zespół wielu pokrewnych schorzeń manifestujących się rozsianym uszkodzeniem OUN³. Heterogenność objawów i przebiegu klinicznego choroby wiąże się z koniecznością indywidualnej klasyfikacji pacjentów w oparciu o czynniki genetyczne, kliniczne oraz immunologiczne. Poszukiwania takich czynników stały się przedmiotem intensywnych badań w ciągu ostatnich dziesięciu lat⁴¹. Przyjęto, że biologiczny marker SM musi spełniać następujące kryteria: odzwierciedlać toczący się proces chorobowy, umożliwiać selekcję pacjentów w oparciu o różnice w jego przebiegu, wskazywać na efekty leczenia oraz stanowić wiarygodne narzędzie w diagnozie i prognozie choroby. Jak do tej pory, nie znaleziono biomarkera SM, który spełniałby wymienione wymagania⁴².

Do czynników, które są m.in. brane pod uwagę należą autoprzeciwciała, które są bezpośrednio związane z humoralną odpowiedzią autoimmunologiczną występującą w SM. Uważa się, że mogą być one użytecznymi biomarkerami w diagnozie, klasyfikacji i przewidywaniu przebiegu SM. Ich funkcja nie ogra-

nicza się bowiem tylko do udziału w procesie destrukcji mieliny lecz również w jej naprawie oraz regulacji systemu autoimmunologicznego. Szczególne zainteresowanie budzą autoprzeciwciała skierowane przeciwko głównym antygenom mieliny: MBP, PLP, MOG i MAG. Niestety, stwierdzono, że przeciwciała te występują u pacjentów z SM, lecz mogą towarzyszyć również i innym zaburzeniom neurologicznym oraz występować w mniejszym stężeniu u zdrowych osób⁴³. Fakt, że przeciwciała anty-mielinowe nie okazały się swoiste wyłącznie dla SM, a zatem nie mogą stanowić kryterium diagnostycznego, nie wyklucza ich zastosowania w klasyfikacji immunologicznych podtypów SM u poszczególnych pacjentów oraz jako czynnika monitorującego i prognozującego rozwój SM. Może mieć to decydujące znaczenie dla wyboru bardziej skutecznej, zindywidualizowanej terapii SM.

Największe nadzieje wiąże się z autoprzeciwciałami rozpoznającymi MBP oraz MOG, które uważa się za dominujące autoantygeny w rozwoju EAE oraz SM. Znaczenie prognostyczne surowicznych przeciwciał klasy IgM o swoistości anty-MOG oraz anty-MBP zostało wykazane po raz pierwszy u pacjentów z klinicznie izolowanym syndromem SM (CIS, clinically isolated syndrome)⁴⁴. Ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanej postaci SM było znacząco wyższe u pacjentów, u których w surowicy występowały wymienione przeciwciała, w porównaniu do pacjentów seronegatywnych. Badania te znalazły potwierdzenie również dla innych grup pacjentów z CIS^{41, 43}, chociaż należy zaznaczyć, że opublikowano również wyniki kwestionujące przydatność przeciwciał anty-MOG i anty-MBP jako czynnika umożliwiającego prognozę przebiegu choroby⁴⁵. Jednakże, ostatnie badania wykazały jednoznacznie, że przeciwciała klasy IgG, rozpoznające natywną, glikozylowaną formę MOG, stanowią serologiczny marker wczesnego procesu zapalnego w SM^{13, 46, 47}.

Podsumowując, wysiłki zmierzające do znalezienia swoistych dla danego pacjenta autoprzeciwciał, jako biomarkerów odzwierciedlających różne stadia procesu zapalnego, w tym demielinizacji i remielinizacji, przyczynią się do optymalizacji terapii SM poprzez jej indywidualizację i skuteczniejsze przewidywanie przebiegu choroby.

LITERATURA

1. Hafler D.A., Slavik J.M., Anderson D.E., O'Connor K.C., De Jager P., Baecher-Allan C., Multiple sclerosis, *Immunol.Rev.* 2005, 204, 208–231.
2. Nosewothy J.H., Lucchinetti C., Rodrigues M., Weinshenker B.G., Multiple sclerosis, *New Engl. J. Med.* 2000, 343, 938–952.
3. Selmaj K., Stwardnienie rozsiane-kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, 1, 99–105.

4. Stasiołek M., Mycko M., Selmaj K., Patogeneza stwardnienia rozsianego, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, 1, 92–98.
5. Gildea D.H., Infectious causes of multiple sclerosis., <http://neurology.thelancet.com> 2005, 4, 195–202.
6. Achiron A., Gurevich M., Friedman N., i wsp., Blood transcriptional signatures of multiple sclerosis: unique gene expression of disease activity, *Ann. Neurol.* 2004, 55, 410–417.
7. Tutaj M., Szczepanik M., Mechanizmy regulacji odpowiedzi immunologicznej w modelu stwardnienia rozsianego u myszy, *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2006, 60, 571–583.
8. Correale J., Bassani M., Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis, *J. Neurol.* 2002, 249, 375–389.
9. Dharmasaroja P., Specificity of autoantibodies to epitopes of myelin proteins in multiple sclerosis, *J. Neurol. Sci.* 2003, 206, 7–13.
10. Smidt S., Candidate autoantigens in multiple sclerosis, *Multiple scler.* 1995, 5, 147–160.
11. Jaśkiewicz E., Epitopy na białkach mieliny rozpoznawane przez autoprzeciwciała obecne u chorych na stwardnienie rozsiane, *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004, 58, 472–482.
12. Somers K., Govarts C., Stinissen., Somers V., Multiplexing approaches for autoantibody profiling in multiple sclerosis, *Autoimmunity Rev.* 2009, 8, 573–579.
13. Lalive P.H., Menge T., Delarasse C., Gaspera D., Pham-Dinh D., Villoslada P., Von Budingen H.C., Genain C.P., Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein are serologic markers of early inflammation in multiple sclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006, 103, 2280–2285.
14. Jaśkiewicz E., Jedynek A., Ziolo E., Recombinant forms of myelin basic protein and proteolipid protein expressed in CHO cells, *Acta Biochimica Polonica*, 2005, 52, 863–866.
15. Jaśkiewicz E., Michałowska –Wender G., Pyszczek A., Wender M., Recombinant forms of myelin antigens expressed on CHO cells as a tool for identification of autoantibodies in serum of MS patients, *Folia Neuropathologica* 2010, 48, 45–48.
16. Brunner C., Lassman H., Waehnelde T.V., Mattieu J.M., Linnington C., Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin/oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats, *J. Neurochem.* 1989, 52, 296–304.
17. Roth H.J., Kronquist K.E., Kerlero de Rosbo N., Crandall B.F., Campagnoni A.T., Evidence for the expression of four myelin basic protein variants in the developing human spinal cord through cDNA cloning, *J. Neurosci Res.* 1987, 17, 321–328.
18. Wood D.D., Moscarello M.A., The isolation, characterization, and lipid-aggregating properties of a citrulline containing myelin basic protein, *J Biol Chem.* 1989, 264, 5121–5127.

19. Ridsdale R., Beniac D.R., Tompkins T., Moscarello M.A., Harauz G., Three-dimensional structure of Myelin basic protein. Reconstruction via angular reconstruction of randomly oriented single particles, *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 4261–4268.
20. Ridsdale R., Beniac D.R., Tompkins T., Moscarello M.A., Harauz G., Three-dimensional structure of Myelin basic protein. Molecular modeling and considerations of predicted structures in multiple sclerosis, *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 4269–4275.
21. Warren K.G., Catz I., Autoantibodies to myelin basic protein within multiple sclerosis central nervous system tissue., *J. Neurol. Sci* 1993, 115, 169–176.
22. O’Conor K.C., Chitnis T., Griffin D.E., Piyasirisilp S., Bar-Or A., Khoury S., Wucherpfennig K.W., Hafler D.A., Myelin basic protein-reactive autoantibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low-affinity interactions, *J. Neuroimmunol.* 2003, 136, 140–148.
23. Warren K.G., Catz I., Steinman L., Fine specificity of antibody response to myelin basic protein in the central nervous system in multiple sclerosis: The minimal B-cell epitope and model of its features, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 11061–11065.
24. Bates I.R., Boggs J.M., Feix J.B., Harauz G., An immunodominant epitope of myelin basic protein is an amphipathic alpha-helix, *J Biol Chem.* 2004
25. Wucherpfennig K.W., Strominger J.L., Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein, *Cell* 1995, 80, 695–705.
26. Warren K.G., Catz I., An extensive search for autoantibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of non-multiple-sclerosis patients: Implication for the pathogenesis of multiple sclerosis, *Eur. Neurol.* 1999, 42, 95–104.
27. Stoffel W., Hollen H., Giersiefen H., Structure and molecular arrangement of proteolipid protein of central nervous system myelin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 5012–5016.
28. Boison D, Stoffel W., Disruption of the compacted myelin sheath of axons of the central nervous system in proteolipid protein-deficient mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 11709–11713.
29. Trotter J.L., Pelfrey C.M., Trotter A.L., Selvidge J.A., Gushleff K.C., Mohanakumar T., McFarland H.F., T cell recognition of myelin proteolipid protein and myelin proteolipid protein peptides in the peripheral blood of multiple sclerosis and control subjects, *J. Neuroimmunol.* 1998, 84, 172–178.
30. Sun J.B, Olsson T., Wang W.Z., Xiao B.G., Kostulas V., Fredrikson S., Ekre H.P., Link H., Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls, *Eur. J. Immunol.* 1991, 21, 1461–1468.
31. Warren K.G., Catz I., Johnson E., Mielke B., Anti-myelin basic protein and anti-proteolipid protein specific forms of multiple sclerosis, *Ann. Neurol.* 1994, 35, 280–289.

32. Amiguet P., Gardinier M.V., Zanetta J.P., Matthieu J.M., Purification and partial structural and functional characterization of mouse myelin/oligodendrocyte glycoprotein, *J. Neurochem.* 1992, 58, 1676–1682.
33. Hjelmstrom P., Penzotti J.E., Henne R.M., Lybrand T.P., A molecular model of myelin oligodendrocyte glycoprotein, *J Neurochem.* 1998, 71, 1742174–9.
34. Clements C.S., Reid H.H., Beddoe T., Tynan F.E., Perugini M.A., Johns T.G., Bernard C.C., Rossjohn J., The crystal structure of myelin oligodendrocyte glycoprotein, a key autoantigen in multiple sclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, 100, 11059–11064.
35. Bischof F., Bins A., Durr M., Zevering Y., Melms A., Kruisbeek A.M., A structurally available encephalitogenic epitope of myelin oligodendrocyte glycoprotein specifically induces a diversified pathogenic autoimmune response, *J. Immunol.* 2004, 173, 600–606.
36. Genain C.P., Nguyen M.P., Letvin N.L., Pearl R., Davin R.L., Adelman M., Lees M.B., Linington C., Hauser S.L., Antibody facilitation of multiple sclerosis-like lesions in nonhuman primate, *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 2966–2974.
37. Genain C. P., Cannella B., Hauser S. L., Raine C.S., Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis, *Nat. Med.* 1999, 5, 170–175.
38. Haase C.G., Guggenmos J., Brehm U., Andersson M., Olsson T., Reindl M., Schneidewind J.M., Zettl U.K., Heidenreich F., Berger T., Wekerle H., Hohfeld R., Linington C., The fine specificity of the myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody response in patients with multiple sclerosis and normal healthy controls, *J. Neuroimmunol.* 2001, 114, 220–225.
39. von Budingen H.C., Hauser S.L., Ouallet J.C., Tanuma N., Menge T., Genain C.P., Frontline: Epitope recognition on the myelin/oligodendrocyte glycoprotein differentially influences disease phenotype and antibody effector functions in autoimmune demyelination, *Eur. J. Immunol.* 2004, 34, 2072–2083.
40. Mathey E., Breithaupt C., Schubart A.S, Linington C., Commentary: Sorting the wheat from the chaff: identifying demyelinating components of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-specific autoantibody repertoire, *Eur. J. Immunol.* 2004, 34, 2065–2071.
41. Reindl M., Khalil M., Berger T., Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS, *J. Neurol.* 2006, 180, 50–62.
42. Bielekova B., Martin R., Development of biomarkers in multiple sclerosis, *Brain*, 2004, 127, 1463–1478.
43. Berger T., Reindl M., Multiple sclerosis: disease biomarkers as indicated by pathophysiology, *J. Neurol. Sci* 2007, 259, 21–26.
44. Berger T., Rubner P., Schautzer F., Egg r., Ulmer H., Mayringer I., Dilitz E., Deisenhammer F., Reindl M., Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event, *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 139–145.

45. Lim E.T., Berger T., Reindl M., Dalton C.M., Fernando K., Keir G., i wsp., Anti-myelin antibodies do not allow earlier diagnosis of multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 2005, 11, 492–494.
46. Gaerthner S., De Graaf K.L., Greve B., Weissert R., Antibodies against glycosylated native MOG are elevated in patients with multiple sclerosis, *Neurology*, 2004, 63, 2381–2383.
47. Lolli F., Mulinaci B., Carotenuto A., Boneti B., Sabatino G., i wsp., An N-glycosylated peptide detecting disease specific autoantibodies, biomarkers of multiple sclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 10273–10278.

Ewa Jaśkiewicz

Antimyelin autoantibodies as biological markers in multiple sclerosis

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a human inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. Because of heterogeneity in phenotypic expression of the disease there is a need for subtyping of patients by genetical, clinical and neuroimmunological parameters. Evidence for a possible role of autoantibodies to myelin antigens as biological markers for MS comes from several studies indicating the importance of humoral response in MS. This review summarizes the findings on autoantibodies recognizing three major myelin antigens: MBP, PLP and MOG. It is believed that these antibodies serving as biomarkers will help to establish individual, pathogenic subtype and disease status, that will allow to treat patients selectively and more efficiently.

Keywords: multiple sclerosis, autoantibodies, biomarkers