

siatkówki, zachodzącym na drodze apoptozy. Podobny problem był przedmiotem badań Aktasa i wsp. (2005). W warunkach doświadczeń *in vivo* (EAE) oraz w hodowli skrawków organotypowych autorzy wykazali, że neurony są wrażliwe na encefalitogenne komórki T poprzez działanie liganda śmierci TRAIL, co wskazuje na ich udział w uszkodzeniu neuronów w przebiegu zapalenia w OUN.

Duża rozbieżność w wynikach badań procesu apoptozy oligodendrogleju w SM nie pozwala na wyciągnięcie prostych wniosków. Pender (2005) w podsumowaniu szeregu badań twierdzi, że intensywna śmierć oligodendrogleju, zachodząca na drodze apoptozy, może wyprzedzać atak immunologiczny przenoszony przez pobudzone komórki T. Odmiennym spojrzeniem na to zagadnienie jest praca Cannelle'a i wsp. (2007). Autorzy na podstawie rozległych badań immunologicznych materiału autopsyjnego stwierdzili, że śmierć oligodendrogleju na drodze apoptozy nie jest częstym zjawiskiem w chorobach OUN, w tym w SM. Dlatego też ich zdaniem apoptoza oligodendrogleju może być dominującym zjawiskiem we wczesnym okresie choroby, ale następnie inne mechanizmy decydują o ubytku komórek oligodendrogleju.

## **Wpływ leczenia immunomodulacyjnego na procesy apoptozy w stwardnieniu rozsianym**

Wydaje się, że leki immunomodulacyjne stosowane przy leczeniu ostrych rzutów choroby (metylprednizolon) oraz działające korzystnie na naturalny przebieg choroby (interferon  $\beta$  i octan glatirameru) wpływają na procesy apoptozy w limfocytach T krwi obwodowej, a być może również na apoptozę oligodendrocytów w OUN.

Schmidt i wsp. (2000) stwierdzili w doświadczalnym modelu (EAE), że metylprednizolon zwiększa apoptozę komórek T, bez wyraźnego wpływu na ekspresję Bcl-2 – typowego białka antyapoptycznego. W hodowli komórkowej oligodendrogleju wiele kortykosteroidów (aldosteron, deoksykortykosteron, dekсамetazon i kortykosterol) chroni oligodendrocyty przed apoptozą wywołaną równoczesnym wystawieniem komórek na działanie TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  (Melcangi i wsp. 2000). Wydaje się, że wpływ jest wywoływany przez interakcję z typem I i II receptorów kortykosteroidów. W innym badaniu Dien i wsp. (2003) udowodnili, że metylprednizolon zwiększa apoptozę neuronów siatkówki u szczurów z EAE wywołanym przez MOG w wyniku zahamowania endogennych mechanizmów neuroprotekcji.

Zipp i wsp. (2000) wykazali podwójne działanie glikokortykosteroidów na apoptozę ludzkich autoreaktywnych komórek T. Jak stwierdzono, wzrost apoptozy niezależnej od CD95 i zależnej od kaspazy jest wynikiem działania steroidów. Chronią one jednocześnie komórki T przed apoptozą kierowaną przez CD95. Obserwowano także wzrost ekspresji Bcl-2. Hamowanie apoptozy komórek T kierowanej przez CD95 może być objawem niepożądanym, powodującym przeżycie aktywnych komórek T. Prowadzi to do utrzymywania się patogennej odpowiedzi immunologicznej i może wyjaśniać brak efektu długoterminowej terapii gliko-

kortykosteroidami. Po leczeniu metylprednizolonem chorych na SM, apoptoza niestymulowanych obwodowych krwinek białych była znacznie podwyższona. Dotyczyło to szczególnie komórek CD4, natomiast nie zanotowano istotnej różnicy w ekspresji białka Bcl-2 w komórkach T. Wyniki powyższych badań, przedstawione przez Leussinka i wsp. (2001), świadczą o tym, że terapia kortykosteroidami jest silnym czynnikiem prowadzącym do wzrostu apoptozy leukocytów – zmniejsza aktywność komórek T, prowadząc do zakończenia procesu zapalenia w OUN. W oparciu o badania Petelina i wsp. (2004), można przyjąć, że wpływ kortykoterapii na apoptozę odbywa się przez oddziaływanie na ekspresję CD95/Fas na limfocytach T – CD8<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>.

Duży wkład w wyjaśnienie patofizjologii leczniczego wpływu interferonu  $\beta$  w SM wniosły badania procesu apoptozy po długoterminowej terapii tym lekiem. Van Weyenbergh i wsp. (2001) stwierdzili, że interferon  $\beta$  wywołuje istotny wzrost apoptotycznej śmierci makrofagów, w oparciu o pomiar wiązania aneksyny V. W warunkach *in vitro* stwierdzono wzrost ekspresji Fas/APO-1/CD5, czego nie obserwowano *in vivo* w czasie terapii. Według autorów świadczy to o tym, że interferon  $\beta$  nie przekazuje sygnału śmierci do monocytów, lecz wpływa na apoptozę aktywnych makrofagów. Sharief i wsp. (2001; 2002) w dwóch kolejnych pracach analizowali wpływ terapii interferonem na antyapoptotyczne białka komórek T. Stwierdzono wyraźny wpływ terapii w kierunku obniżenia ekspresji białka FLIP w aktywowanych limfocytach. Obniżenie ekspresji było równoległe ze zwiększoną wrażliwością komórek T na apoptozę, a także z kliniczną reakcją na leczenie. Nie zaobserwowano wpływu terapii na ekspresję komórkową białka Bcl-2 i receptor śmierci Fas. Natomiast podczas długoletniego leczenia interferonem  $\beta$  stwierdzono obniżenie ekspresji białek rodziny inhibitorów apoptozy IAP – białek IAP-1, IAP-2 i X1AP w pobudzonych limfocytach T. Wyniki mogą sugerować, że terapia interferonem  $\beta$  wywiera regulacyjny wpływ na limfocyty T przez działanie na mechanizmy antyapoptotyczne, szczególnie na ekspresję białek IAP. Wykazano również (Wandinger i wsp., 2003), że ekspresja TRAIL może służyć jako prognostyczny marker prawdopodobnego wpływu terapii w SM. Wysokie stężenie TRAIL przed leczeniem zapowiada dobry wynik leczenia w pierwszym roku terapii. W rozległych badaniach dotyczących szeregu czynników apoptozy wykazano, że w następstwie terapii interferonem  $\beta$  następuje trwałe podwyższenie poziomu Bcl-2 oraz przejściowe podwyższenie poziomu Bax, co skutkuje wzrostem apoptozy obwodowych komórek immunologicznych i obniżeniem zmian zapalnych w SM. Mix i wsp. (2003) zwrócili uwagę na wzrost apoptozy granulocytów po długotrwałej kuracji chorych interferonem  $\beta$ , przy braku większego wpływu na apoptozę komórek jednojądrzastych.

Znacznie mniejszą uwagę poświęcono dodatniemu wpływowi leczenia octanem glatirameru na aktywność apoptozy w SM. Stwierdzono, że w czasie leczenia wrażliwość komórek T na apoptozę obniża się w początkowym okresie terapii, po czym wraca do wartości wyjściowych. Wniosek autorów (Aktas i wsp., 2001), że terapia octanem glatirameru prowadzi do wyrównania zwolnionej apoptozy limfocytów T pomocniczych w chorobie, nie wydaje się w pełni uzasadniony.

Przeciwnie w stosunku do poprzedniej pracy wnioski wynikają z badań Riekxa i wsp. (2003), a mianowicie że przez cały okres leczenia glatiramerem obserwuje