

תאי גליה - חשובים לשמירה על הסביבה התקינה של המוח ויכולים להגיב נגד מצבים פתולוגיים ומצבי סטרס.

- אסטרוציטים** - חשובים לתמיכה בנוירונים. שומרים על המטבוליזם התקין במוח. יכולים לשלוח שלוחות לכלי דם שמגיעים למוח. משחקים תפקיד חשוב באינטראקציה עם תאי אנדוהל שיכולים "לקרוא" לתאים להגיע מהפריפריה למוח. עוברים אינטראקציה עם אוליגודנדרוציטים.
- אוליגודנדרוציטים** - מייצרים את מעטפת המיאלין שחשובה להולכה מהירה של הסיגנל ולבידוד חשמלי של האקסונים. המיאלין מבחינה אבולוציונית מאפשר למוח שלנו לעשות הרבה פעולות בנפח קטן.

- מיקרוגליה** - משחררים פקטורים פרו-דלקתיים שיכולים להילחם נגד פתוגנים זרים. יחד עם האסטרוציטים מסלקים חומרי לוואי שמצטברים ושוקעים במוח. כשיש שיבוש בתפקוד המיקרוגליה, יכולות להיווצר מחלות בהן שוקעים חומרים במוח, כמו אלצהיימר ופרקינסון. תאי המיקרוגליה חשובים גם לוויסות הסינפסות בין תאי עצב - מסוגלים לקטום שלוחות של אקסונים שלא התקשרו (pruning). במחלות כמו אלצהיימר, תאי המיקרוגליה יוצאים משליטה ותוקפים סינפסות קיימות.

- תאים אפנדימליים** - נמצאים באזור החדרים של המוח בהם יש CSF, במבנה של ה-choroid plexus. הם מייצרים את ה-CSF.

תאי העצב מתקשרים עם תאי הגליה. באילו "שפות" הם מדברים זה עם זה?

- שפת הנוירורנסמיטרים - לתאי גליה, בדומה לנוירונים, יש רצפטורים לנוירורנסמיטרים.
- בשפה של תאים דלקתיים פריפריאליים.

תאים דלקתיים פריפריאליים -

- מערכת החיסון הנרכשת:**

○ **תאי T** - מחולקים לתאי CD4 ו-CD8. יכולים לעבור אקטיבציה ולשחרר פקטורים שונים.

○ **תאי B**

- מערכת החיסון המולדת:**

○ **מקורפאגים**

○ **תאים דנדריטים**

האקטיבציה של תאי מערכת החיסון המולדת דומה לאופן האקטיבציה של המיקרוגליה והאסטרוציטים.

האקטיבציה של תאי מערכת החיסון הנרכשת היא יותר מאוחרת ויותר מכוונת מטרה נגד מרכיבים ספציפיים.

במצבים פתולוגיים, תאים של מערכת החיסון יכולים לחדור למוח ולעבור אינטראקציה עם **אסטרוציטים ומיקרוגליה** וגם עם הנוירונים עצמם.

מחסום דם-מוח (BBB) - בפריפריה, מרכיבים הממצאים בדם יכולים לחדור את כלי הדם ולהגיע לרקמות. לעומת זאת, בכלי הדם שמגיעים למוח, המבנה של התאים העוטפים את כלי הדם יותר מורכב ודחוס, ויותר קשה לחומרים לחדור אותו. יש כמה מרכיבים האחראיים ליצירת המחסום:

- Astrocyte End feet** - שלוחות של אסטרוציטים שעוטפים את כלי הדם ומווסתים חדירה של פקטורים מהדם למוח.

- Tight junctions** - מבנה המורכב מחלבונים שונים שיוצרים מעין ריצ'רץ' המחבר בין תאי האנדוהל. זה קיים רק בכלי הדם של המוח.

מבנה זה לא מאפשר מעבר לחומרים בגודל של מעל 4 חומצות אמינו (400 דלתון) לחדור בצורה אינרטי (כלומר בצורה רגילה ללא מבנים אקטיביים). במצבי מחלה, ע"י שיטות הדמיה, אפשר לזהות חדירה של חומרים יותר גדולים למוח. במצבים מסוימים תאי מערכת החיסון יכולים לעבור את המחסום ולחדור למוח. זה יכול להתאפשר דרך רצפטורים על תאי האנדוהל שיכולים להרחיב את ה-tight junction ולאפשר מעבר בין תאי האנדוהל, או ע"י יצירת תעלות דרך תאי האנדוהל עצמם שמאפשרות חדירה של תא שלם. במצב פתולוגי החדירה מוגברת, אבל גם במצב תקין צריכה להיות אינטראקציה בין תאי מערכת החיסון לבין המוח כדי שהמוח יתפקד בצורה תקינה.

גם באזור ה-Choroid plexus בו נוצר ה-CSF יש מחסום המאפשר חדירה ממוזרת של תאים מהפריפריה למוח.

יש גם מחסום מסביב לסינוסים, גם בו יש כלי דם שיכולים דרך הסינוסים לחדור למוח.

החשיבות של מחסום דם-מוח: אנחנו רוצים לשמור על סביבה מיוחדת במוח כדי שפגיעה שקורית בפריפריה לא תגרום נזק לרקמת המוח.

יש עדויות כי גם בתהליכי למידה יש אינטראקציה בין תאים מהפריפריה למוח (לא באותה רמה כמו מה שקורה במצב פתולוגי) - הראו כי אם פוגעים בביטוי של תאים דלקתיים מהפריפריה נפגע תהליך הלמידה.



טרשת נפוצה - מחלה אוטואימונית. תוארה לראשונה ע"י המדען הצרפתי Jean-Martin Charcot. הוא תיאר נגעים במוח שפוגעים בחומר הלבן במוח, שהוא מעטפת המיאלין שנוצרת ע"י



טרשת נפוצה - מחלה אוטואימונית. תוארה לראשונה ע"י המדען הצרפתי Jean-Martin Charcot. הוא תיאר נגעים במוח שפוגעים בחומר הלבן במוח, שהוא מעטפת המיאלין שנוצרת ע"י האוליגודנדרוציטים. פגיעה זו גורמת לדיפוזיה של הסיגל החשמלי החוצה ועקב כך לירידה בסיגל ופגיעה בתקשורת בין הניורונים, שמובילה לירידה בתפקודים שונים, למשל בפעילות המוטורית. כאשר הפגיעה במיאלין חמורה יכול להיווצר נתק בין שני תאי העצב. בשלבים מאוחרים של המחלה יש גם תמותה של תאי העצב.



המיאלין הוא חלק מגוף התא של האוליגודנדרוציט.

הרכב המיאלין:

80% - ליפידים

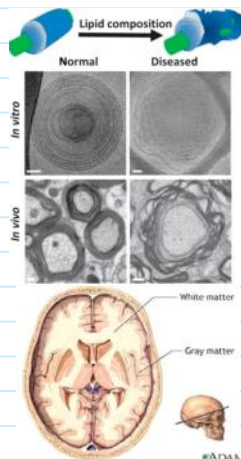
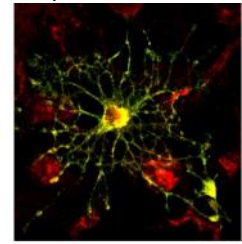
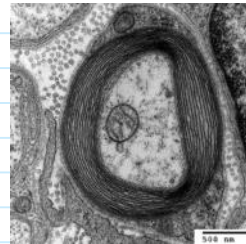
20% - חלבונים - כמו פיוגומים שעוזרים למבנה הרציף של המיאלין. ביניהם:

- Proteolipid protein (PLP)
- myelin basic protein (MBP)
- myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)

התגובה הדלקתית בטרשת נפוצה היא בעיקר נגד המרכיבים **החלבונים** של המיאלין.

בתמונה משמאל רואים חתך רוחב של אקסון במיקרוסקופ אלקטרוני. השכבות השחורות המקיפות את האקסון הן שכבות המיאלין.

בתמונה מימין רואים אוליגודנדרוציט בתרבות מסומן בצהוב, עם כל השלוחות שיוצאות מגוף התא. החלבון PLP שמרכיב את שכבת המיאלין מסומן באדום.



במודל שמדמה טרשת נפוצה ניתן לראות שבירה של מבנה המיאלין.

תהליכים אלה נקראים **דה-מיאליניזציה (Demyelination)** - ירידה בכמות המיאלין.

מושגים נוספים הקשורים:

remyelination - תיקון של המיאלין שנפגע

Dysmyelination - פגיעה בייצור המיאלין כתוצאה ממוטציה גנטית. זה *לא* מה שקורה בטרשת נפוצה.

החומר הלבן והאפור -

החומר הלבן - האקסונים העטופים במיאלין

החומר האפור - גופי תאי העצב

בטרשת נפוצה נפגע מבנה המיאלין (החומר הלבן)

זה קורה במערכת העצבים המרכזית (CNS) - גם במוח וגם בחוט השדרה.

הפגיעה הגופנית בטרשת נפוצה:

המחלה נקראת **טרשת נפוצה (multiple sclerosis)** כי היא מאופיינת בכמות של נגעים במוח באיזורים שונים במוח ובחוט השדרה. הפגיעה באזורים השונים יכולה לגרום להשלכות שונות, למשל: פגיעה/טשטוש בראייה (עקב פגיעה בעצבי הראייה, לרוב קורה בעין אחת ולא בשתיהן), קושי בהליכה, קושי בהזזת היד, אקטוב לא רצוני של היד/הרגל, פגיעה בשליטה על הסוגרים, קושי באכילה/בליעה, נימול בכפות הרגליים ועוד. אצל כל אדם זה יכול להופיע בצורה אחרת, וכל התקף יכול להיות במקום אחר מההתקף הקודם. אין לנו דרך לצפות באילו איזורים יופיעו הנגעים. הבעיות האלה יכולות להימשך מספר דקות/שעות/ימים. יש תהליכי **תיקון (repair)** שקורים לפחות בשלבים הראשונים של המחלה אצל רוב החולים, ויכולים לתקן את הפגיעה (באופן חלקי, לא להחזיר את המצב למה שהיה בהתחלה).

MS symptoms

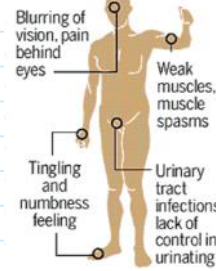
Nerve damage causes different problems:

Blurring of vision, pain behind eyes Weak

Main symptoms of Multiple sclerosis

Central: - Fatigue - Cognitive impairment - Depression - Unstable mood
Visual: - Nystagmus - Optic neuritis - Diplopia
Speech: - Dysarthria
Throat: - Dysphagia

different problems:



- Depression
- Unstable mood

- Optic neuritis
- Diplopia

Speech:
- Dysarthria

Throat:
- Dysphagia

Musculoskeletal:

- Weakness
- Spasms
- Ataxia

Sensation:

- Pain
- Hypoesthesia
- Paraesthesia

Bowel:

- Incontinence
- Diarrhea or constipation

Urinary:

- Incontinence
- Frequency or retention

גורמים לטרשת נפוצה:

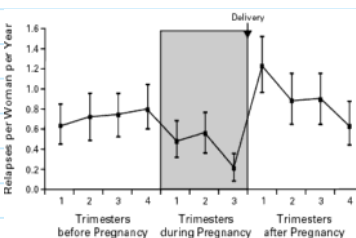
1. גנטיקה
2. הדבקה ויראלית
3. תגובה אוטואימונית
4. גאוגרפיה
5. תזונה

גנטיקה כגורם לטרשת נפוצה - זיהו כ-200 גנים הקשורים למחלה. אצל חולים במחלה נמצאו שינויים בגנים החשובים בעיקר לאינטראקציה בין מערכת החיסון המולדת למערכת החיסון הנרכשת, למשל בגנים הקשורים למערכת של ה-APC (תאים המציגים אנטיגן), HLA ועוד. יש מחשבה ששינויים אלה יכולים לגרום להיווצרות של יותר תאים פרו-דלקתיים ולגרום למחלה אוטואימונית חזקה.

אבל כשמסתכלים על החלק הגנטי של המחלה, רואים שברוב החולים חלק זה **מאוד נמוך** - פחות מ-0.1% מהחולים הם בעלי האלמנט הגנטי של המחלה. כשמדובר על קרובי משפחה מדרגה ראשונה האחוזים עולים ל-2-5%. תאומים זהים לחלוטין, אם אחד חולה הסיכוי שהשני יחלה הוא 25%. לאמא חולה יש סבירות פי 2 יותר גבוהה להעביר את המחלה לילדים שלה מאשר לאבא חולה. כנראה יש גורמים אחרים בעלי תפקיד בהתפתחות המחלה שהם לא גנטיים אלא סביבתיים.

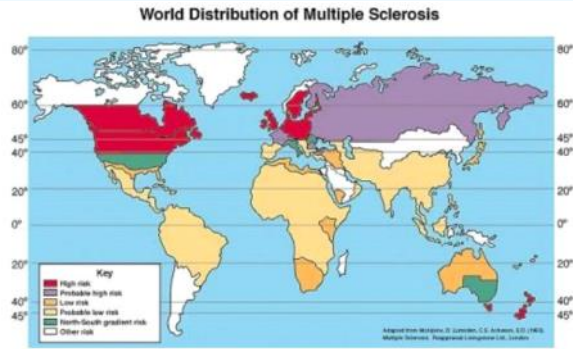
מי מקבל את המחלה?

- רוב החולים חווים את הסימפטומים הראשונים **בגיל 20-40**. רואים גם מקרים אצל ילדים (מאוד נדיר) ואצל אנשים מבוגרים יותר. אצל ילדים החולים במחלה, קצב ההתקפים יותר מהיר כי כמות המיאלין אצלם יותר קטנה מאצל אנשים מבוגרים, ולכן כשהמיאלין נפגע הפגיעה היא יותר רחבה.
- המחלה פוגעת **בנשים** פי 2 יותר מאשר בגברים. כנראה זה קשור לכך שאצל נשים התגובה האוטואימונית יותר חזקה. אישה שחולה במחלה במהלך הריון פחות חווה תסמינים כי יש תהליכים מסוימים שמטרתם להוריד את האפקט של המחלה.
- יש כ-2.5-3 מיליון חולים בעולם. בארץ - כ-6000 חולים.
- יש אזורים בעולם שבהם יש יותר חולים מאשר באזורים אחרים.
- Caucasians יותר חשופים למחלה מאשר אוכלוסיות אחרות כגון אסיאתיים ואפריקאים.
- המחלה היא מולטיפקטוראלית - קשורה גם לגנטיקה וגם לפקטורים סביבתיים.



השפעת הריון ולידה על טרשת נפוצה - במהלך ההיריון יש ירידה דרמטית בתדירות ההתקפים. זאת מכיוון שבמהלך ההיריון מהאזור של השליה משתחררים הרבה חומרים בעלי אפקט **אנטי דלקתי** שמטרתם להקטין דחייה של דברים זרים (כי העובר לא לגמרי זהה לאמא) ולהקטין את הדלקת. בסוף ההיריון תדירות ההתקפים יכולה לקפוץ חזרה למעלה. הרבה מהטיפולים למחלה כיום הם טיפולים אנטי-דלקתיים. יש מחקרים שמנסים לבדוד מרכיבים אנטי דלקתיים מנוזל השליה כטיפול אפשרי למחלה.

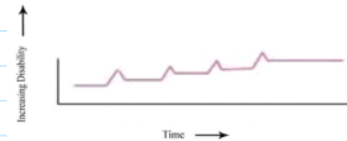
השפעת הגאוגרפיה על טרשת נפוצה - יש אזורים בעולם בהם הסיכון לחלות במחלה יותר גבוה - למשל בארה"ב וחלקים מסוימים באירופה. לעומת זאת, יש אזורים בהם הסבירות לחלות במחלה מאוד נמוכה כמו סין. לכן, הגירה מאזור עם סיכון גבוה למחלה לאזור עם סיכון נמוך (למשל מארה"ב לסין) יכולה להקטין את הסיכון לחלות במחלה. לעומת זאת, הגירה מאזור עם סיכון נמוך לאזור עם סיכון גבוה (למשל מסין לארה"ב) יכולה להעלות את הסיכון לפתח את המחלה. נשאלת השאלה ממה נובעים הבדלים גאוגרפיים אלה - ייתכן שקשורים לסטרס, לתזונה או לגורמים אחרים.



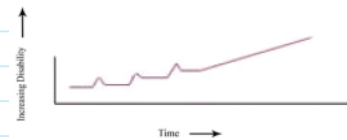
הקשר בין תזונה ומיקרוביום לטרשת נפוצה - יש הבדל בפרטואר של חיידקי המעיים בין אנשים בריאים לבין חולים בטרשת נפוצה. אפילו מצאו שינויים בפרטואר של החיידקים בזמן ההתקפים. הגורם למחלה הוא לא החיידק עצמו אלא האינטראקציה עם מערכת החיסון בפריפריה. יש דיווחים שאולי תזונה מסוימת עוזרת לטרשת נפוצה אבל זה עדיין במחקר.

אופני התקדמות המחלה - בגרפים הבאים ציר ה-x הוא ציר הזמן וציר ה-y מתאר את האלמנטים הקליניים - רמת המוגבלות כתוצאה מהמחלה, למשל האם החולה איבד את יכולת התנועה, האם הוא איבד את הראייה בעין אחת, האם איבד יכולת לעמוד על הרגליים ועוד.

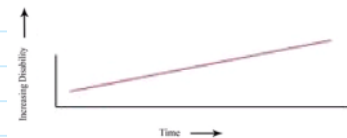
1. **Relapsing-remitting** - זהו אופן התקדמות המחלה אצל 85-90% מהחולים, בעיקר אצל הצעירים יותר. **Relapses** - התקפים בלתי צפויים המופיעים למשך שעות-ימים (לפי המצגת: לפחות 24 שעות), וכוללים פגיעה בתפקודים שונים בגוף כמו למשל תפקודים מוטוריים. **Remission** - המרווחים בין ההתקפים - תקופות של חודשים עד שנים ללא סימני מחלה, תקופות אלו מתקצרות ככל שהאדם מתבגר. אצל רוב החולים מתרחשים תהליכי תיקון הכוללים re-myelination - תיקון המיאלין והתקשורת בין תאי העצב (ההפך מ-Demyelination). המטרה המרכזית של רוב הטיפולים הקיימים כיום לטרשת נפוצה היא להגדיל את המרווחים בין התקפי המחלה. מכיוון שקשה לחזות מתי התקף יקרה, הטיפולים ניתנים באופן קבוע והמינונים תלויים בתרופה עצמה ובכמה זמן היא נשארת במחזור הדם. גם הטיפולים הטובים ביותר יכולים לעזור רק לכ-25-30% מהחולים ולא לכל החולים.



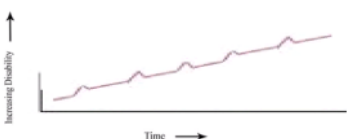
2. **Secondary progressive** - הסוג הנפוץ ביותר של טרשת נפוצה הגורם לרמת המוגבלות הגדולה ביותר. אצל כ-80% מהחולים בטרשת נפוצה מסוג Relapsing-remitting מגיע שלב של Secondary progressive, בו יש הידרדרות ניורולוגית לאורך זמן ללא תהליכי תיקון. אם לפני כן המחלה פגעה רק בחומר הלבן, בשלב זה המחלה עלולה לפגוע גם בגופי התאים (בחומר האפור) ולהפוך למחלה ניורודגנרטיבית. כיום אין ממש טיפולים שיכולים לעזור בצורה אפקטיבית בשלבים האלה של המחלה.



3. **Primary progressive** - אצל כ-10% מהחולים תסמיני המחלה הולכים ומידרדרים מההתחלה ועד הסוף ללא התקפים ברורים וללא תהליכי תיקון. יש גישות טיפוליות לעזור במקרים אלה אבל רוב הטיפולים לא.



4. **Progressive relapsing** - בחלק עוד יותר קטן מהחולים, יש הידרדרות ניורולוגית מההתחלה עד הסוף, ובמהלך ההידרדרות יש פיקים המתארים התקפים של החמרה במצב. גם פה אין תהליכי תיקון.



* על 4 הוא לא דיבר אבל זה כן במצגת

דיאגנוזה - לפי מה מאבחנים את המחלה?

1. קריטריונים קליניים

2. MRI

3. דיאגנוסטיקה הקשורה למרכיבים דלקתיים שחודרים את מחסום הדם-מוח ומגיעים ל-CSF. למשל, היחס בין נוגדן לחלבון ב-CSF.
4. שלילה של מחלות נוירולוגיות אחרות

קריטריון מקדנולד - קריטריונים מרכזיים לאבחון טרשת נפוצה. כדי לאבחן טרשת נפוצה צריך שיהיה:

- לפחות 2 התקפים + לפחות 2 פגיעות/נגעים (lesions) במוח. או:
 - לפחות התקף אחד + לפחות 2 פגיעות/נגעים (lesions) במוח (אבל בקריטריון זה מתייחסים להתקף יותר ארוך)
- יש קריטריון חדש יותר מ-2017 בו אומרים שצריך לראות מספר אזורים שנפגעים באותה נקודת זמן. חשוב שיהיה קריטריון מדויק לאבחון, כי יש מחלות נוירולוגיות אחרות שדומות לטרשת נפוצה ויכולות לגרום למצבים של התקפים, אבל אופן הטיפול בהן הוא שונה. חשוב לזהות נכון את המחלה כדי להתאים את הטיפול.

MRI לאבחון טרשת נפוצה - יש כמה סוגי MRI בעזרתם אפשר לזהות את הנגעים של טרשת נפוצה. הסריקות הכי נפוצות הן T1 ו-T2.

1. **T1-weighted scan -** הדמיה שמטרתה לזהות פריצה של מחסום הדם-מוח. אם יש פריצה של המחסום, יש סבירות יותר גבוהה שיחדרו מרכיבים דלקתיים מהפריפריה למוח. הדמיה זו מבוססת על קונטרסט - הזרקה של חומר ניגוד (gadolinium), שיגרום לנגעים (שנמצאים בחומר הלבן) להופיע בתור נקודות שחורות. המולקולות שיכולות לחדור את מחסום הדם-מוח בצורה פסיבית הן בגודל של עד 4 חומצות אמינו, כ-400 דלתון. ה-gadolinium הוא בגודל של כ-800 דלתון. הוא מוזרק לזרם הדם לפני הסריקה, והחדירה שלו למוח מעידה על פריצה של מחסום הדם-מוח. תהליכים דלקתיים לא צריכים את הפריצה הזו בשביל לחדור, הם יכולים לחדור בעזרת רצפטורים שנמצאים על תאי אפיתל ותאים אפנדימליים. אבל כשהם חודרים הם יכולים לגרום לאפקט דלקתי שפוגע בסביבה ומוביל לשבירה של המחסום ולחדירה מוגברת של תאים דלקתיים. תופעה זו מתרחשת בטרשת נפוצה.

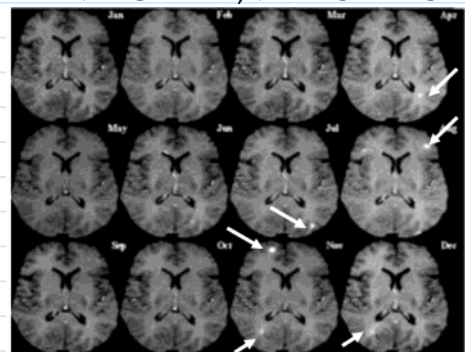
2. **T2-weighted scan -** הדמיה הקשורה לשינויים בתנועתיות של מולקולות מים ובזרימת המים במוח. בסריקה זו הנגעים מופיעים בצבע לבן. כדי לאבחן טרשת נפוצה צריך לראות **מספר** נגעים. האזורים בהם מופיעים הנגעים הם בחומר הלבן. צריך לפחות 3 נגעים שממלאים 2 או יותר מהקריטריונים הבאים:

- הנגע נמצא באזור קרוב לחדרי המוח (periventricular lesion) - האזורים בהם מיוצר ה-CSF.
- אם באזורים אלה מתחילים להיווצר נגעים, יש סבירות גבוהה שחדרו תאים דלקתיים מהפריפריה למוח.
- קוטר הנגע הוא לפחות 6 מ"מ
- הנגע נמצא באזור של המוח הקטן (cerebellum) הקשור לשליטה ביכולת המוטורית.

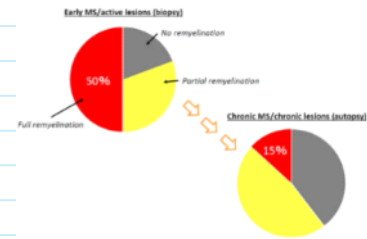
חשוב לזכור שהנגעים יכולים להופיע גם בחוט השדרה וגם במוח. בדו"כ עושים גם T1 וגם T2 כדי לבדוק אם יש תהליך רב מערכתי הקשור גם לפריצת המחסום דם-מוח וגם לתהליכים דלקתיים שפגעו באזור וגורמים לשינוי בזרימת המים. עושים את הבדיקה גם על המוח וגם על חוט השדרה.

נגעים שקטים - נגעים שאפשר לראות ב-MRI אבל לא גורמים למופע קליני.

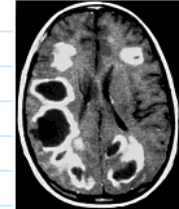
בתמונה הבאה רואים הדמיה מסוג T2 של חולה בחודשים שונים במהלך אותה שנה. יש חודשים שבהם רואים הופעה של נגע ובחודש שלאחר מכן הנגע פתאום נעלם, ואחר כך רואים היווצרות של נגעים באזור אחר. ניתן ללמוד מכך כי המחלה קורית באזורים שונים. כנראה תהליכי התיקון מספיק יעילים כדי שאותו אזור שנפגע לא נהיה יותר רגיש להתקף נוסף. כאשר אזור שונה נפגע, היכולת שתיפגע תהיה שונה.



Remyelination - בתרשים רואים כי בכל שהמחלה מתקדמת יכולת התיקון והרה-מיאליניזציה הולכת ויורדת. זה מייצג את המעבר ממצב של relapse & remission למצב של chronic progressive.

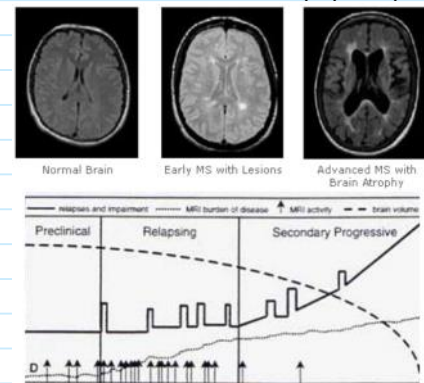


במצב של secondary/primary progressive המחלה פוגעת בחומר האפור ולמצבים אלה אין טיפול. עיקר הטיפוליים היום הם למצב של relapse & remission.



בתמונה הבאה רואים את הנגעים המוח באדם רגיל, בשלב מוקדם של טרשת נפוצה ובשלב מתקדם של טרשת נפוצה. בשלב מתקדם של המחלה (secondary progressive) הפגיעה היא נרחבת יותר וקשורה באיבוד חלקים מרקמת המוח (החלקים המופיעים בשחור).

בגרף - הקו הרציף מראה את האפקטים הקליניים של המחלה. העליות והירידות הפתאומיות מראים את ה- relapse & remission, ובשלב מסוים יש עלייה שמעידה על המעבר ל-secondary progressive. הקו המקווקו היורד מראה את נפח המוח שהולך ויורד בעקבות הפגיעה.



פתולוגיה של טרשת נפוצה -

- בטרשת נפוצה יש **פגיעה בליפידים** של המיאלין, אותה ניתן לזהות בעזרת צביעת **Luxol fast blue (LFB)** שמאפשרת לראות את הליפידים. בתמונה העליונה רואים את הצביעה שצובעת את הליפידים בכחול. באזורים בהם יש ירידה בצביעה (אזורים לבנים) יש נגעים שגרמו לפגיעה בליפידים.
- יש צביעה נוספת שצובעת את ה- **neurofilaments** - מעין מסילות שמאפשרות מעבר של חומרים מגוף התא לקצה האקסון. בטרשת נפוצה, יש פגיעה במסילות האלה, בין היתר כתוצאה מפגיעה במיאלין. בתמונה התחתונה רואים את הצביעה שצובעת את ה-neurofilaments באדום, וכאשר יש ירידה בצביעה זה מעיד על פגיעה ב-neurofilaments.

Myelin

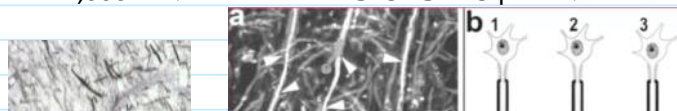
Luxol fast blue stain (LFB), is a copper phthalocyanine dye that is soluble in alcohol and is attracted to bases found in the lipoproteins of the myelin sheath.

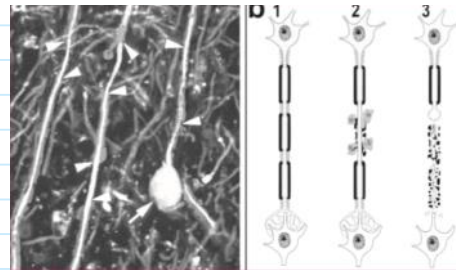
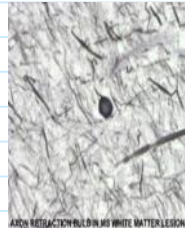


Neurofilaments

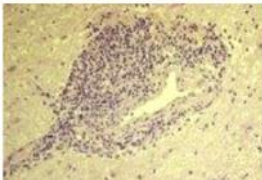
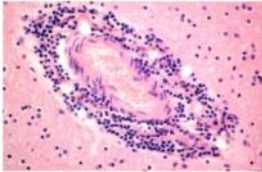


- **Wallerian degeneration** - בטרשת נפוצה, כתוצאה מהפגיעה בחומר הלבן יש פגיעה בשלוחות של האקסון שגורמת ליצירת מבנים של התעבות בקצה האקסון, אותם ניתן לזהות בצביעות היסטולוגיות. ההתעבות נובעת בין היתר מהצטברות חומרים שמנסים לתקן את הפגיעה באקסון, למשל היווצרות מרכיבים הקשורים למיאלין. לרוב כשתהליכים אלה מתרחשים כבר יש ניתוק בין תאי העצב והתאים האלה ימותו. מספר האקסונים שעברו ניתוק בנגעים אקוטיים של טרשת נפוצה יכול להגיע ל-11,000 פר mm^3 .



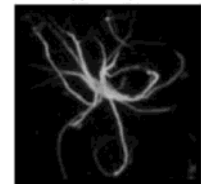
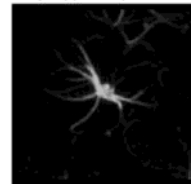


Immune cells infiltration



חירת תאים - האזור של הנגע מובדל מהסביבה מכיוון שיש סביבו הרבה תאים. בשלבים מתקדמים יותר של המחלה התאים מגיעים גם למרכז הנגע (תמונה תחתונה). ניתן לזהות את התאים בעזרת צביעה שנקראת **המטוקסילין-אאוזין (H&E)** - המטוקסילין צובע את החומר הגנטי בגרעיני התאים בצבע סגול כהה. אאוזין צובע את הציטופלסמה בצבע אדמדם-ורדרד. חלק מהתאים שמצטברים באזור הם **תאי גליה (מיקרוגליה ואסטרוציטים)** שמטרתם ליצור הפרדה בין אזור הפגיעה לאזור התקין, לבודד את האזור הפגוע וכך לאפשר לאזורים מסביב לפעול בצורה תקינה. האסטרוציטים עושים תהליך של **reactive astrogliosis** - אקטיבציה של אסטרוציטים מסביב לאותו אזור כדי לבודד אותו ולשחרר פקטורים שמנסים לטפל בפגיעה. אם זה יישאר לתקופה ארוכה יותר, לאט לאט נראה ירידה בכמות התאים שעברו אקטיבציה, כי האזור כבר נפגע ולא יעבור תיקון.

Healthy hippocampal astrocyte Reactive hippocampal astrocyte

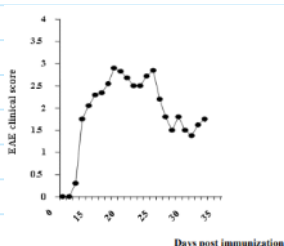
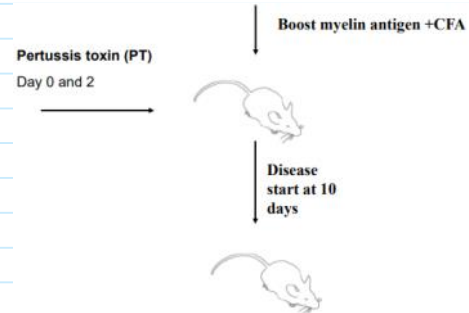


חלק מהתאים שמגיעים הם **תאים דלקתיים שחודרים מהפריפריה** - למשל תאי T ותאי B. תאים אלה מעידים על נזק שקורה אבל גם על כך שיכולים להתרחש תהליכי תיקון.

חיות מודל לטרשת נפוצה - כדי ליצור חית מודל לטרשת נפוצה אנחנו צריכים לדעת מה גורם למחלה ואיך לעשות לה אינדוקציה. המודלים יכולים לעזור לנו לעשות ניסויים במטרה לפתח תרופות. המודל אינו זהה לחלוטין למה שקורה במחלה עצמה.

מה גורם לטרשת נפוצה? תגובה דלקתית של מערכת החיסון כנגד המיאלין. תגובה דלקתית נגרמת בעיקר נגד חלבונים אז ניסו לבדוק מה יש בחלבונים המרכיבים את המיאלין שיכול לגרום לאקטיבציה של תהליך דלקתי.

ראו כי אם לוקחים הומוגנט של מוח/חוט שדרה מחיה ומזריקים אותו לחיה אחרת יחד עם אדג'ובנט (מבנה של שמן ומים שמטרתו ליצור אמולסיה שיגביר את הספיגה ולרד את התהליך הדלקתי), אפשר ליצור מודל דלקתי שיכול לחקות מצב בו תאים דלקתיים מגיבים נגד המיאלין וחודרים למוח. מודל זה נקרא **EAE**. בהמשך ראו שמספיק להזריק רק את החלבונים של המיאלין/פפטידים מחלבונים אלה, ולא צריך מיצוי של כל המוח. יחד עם האמולסיה מזריקים גם חיידקים שגורמים לאינדוקציה של תהליך דלקתי נגד החיידקים ולהגעה של תאי מערכת החיסון לאזור ההזרקה, ואז התאים הדלקתיים שמגיעים לאותו אזור בולעים גם את המבנה של חלבוני המיאלין שהוזרקו, וכך עושים אינדוקציה של המחלה.

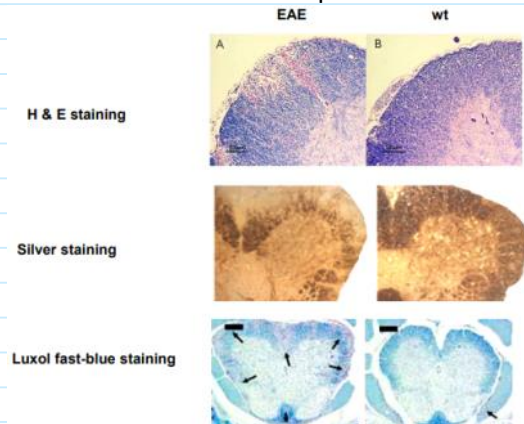


כ-10 ימים לאחר ההזרקה ניתן לראות אצל העכבר תופעות קליניות: אובדן טונוס הזנב, קושי להתהפך ממצב של שכבה להליכה, פגיעה ברגל אחת/שתי רגליים. על סמך הסימנים הקליניים נותנים דירוג קליני שנע בין 0 ל-5:

0. אין מחלה
1. שיתוק זנב
2. חולשה בגפיים האחוריות (חוסר יכולת להתהפך משכיבה לעמידה)
3. שיתוק הגפיים האחוריות (גרירת רגליים)
4. שיתוק הגפיים האחוריות והקדמיות

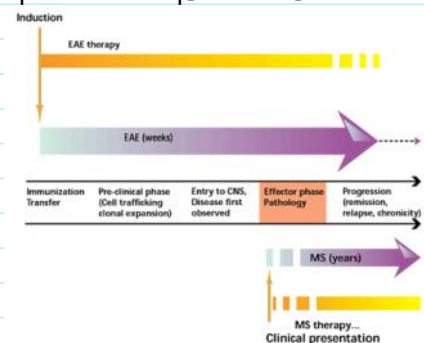
בעזרת מודל זה אפשר לעקוב אחרי התפתחות המחלה והאלמנטים הדלקתיים שמשחקים בה תפקיד.

פתולוגיה במודל: ברוב המודלים של EAE עיקר הפגיעה היא לא במוח אלא **בחוט השדרה**, אבל בדומה לאנשים, אפשר לראות בעזרת צביעה של **המטוקסילין ואאוזין (H&E)** שיש חדירה של תאים לאזורים של החומר הלבן בחוט השדרה. יש גם פגיעה במיאלין אותה ניתן לראות בעזרת צביעה של **Luxol fast-blue** שצובעת את המיאלין. בנוסף, בצביעה של **silver staining** שצובעת את מבנה הטובולין אפשר לראות פגיעה בטובולין שמרכיב את ה-neurofilaments. התמונות מראות חתך רחב של חוט השדרה בעכבר WT לעומת עכבר EAE, עם הצביעות השונות.

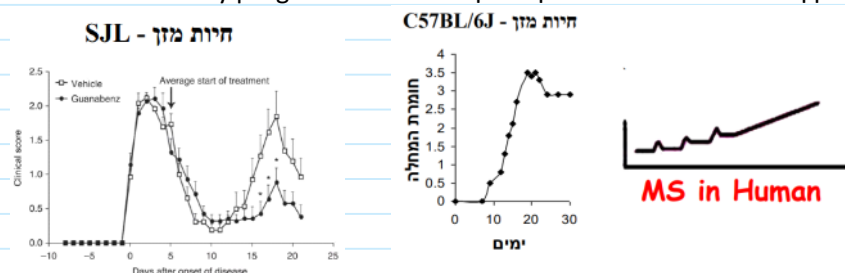


ההבדל בין EAE לטרשת נפוצה:

- היתרון של EAE הוא שאנחנו יודעים מתי הפגיעה מתרחשת ואפשר לעקוב אחרי תהליכים קליניים המתרחשים. אבל אצל אנשים זה נמשך הרבה יותר זמן ויותר קשה לעקוב אחרי מה שקורה.

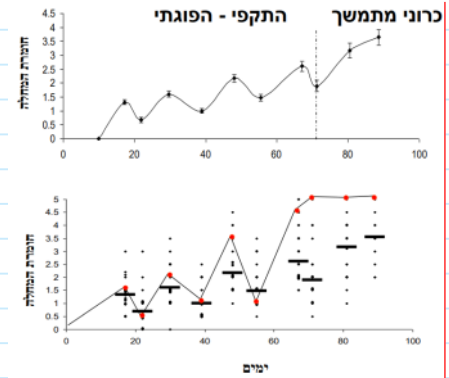


- באותו מודל אין relapse & remission אלא פגיעה אחת עיקרית שמתרחשת לאחר 20 יום. יש מודלים מרקעים שונים של עכברים (למשל SJL - עכבר לבן) שיכולים לפתח גם relapse & remission - פגיעה, תיקון ושוב פגיעה. אבל בכל מקרה אין מופע של secondary progressive.

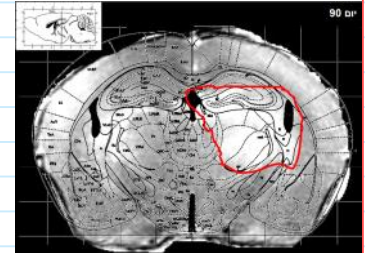


- במודל EAE הפגיעה היא רק בחוט השדרה, ואילו בטרשת נפוצה באנשים הפגיעה היא גם במוח וגם בחוט השדרה.

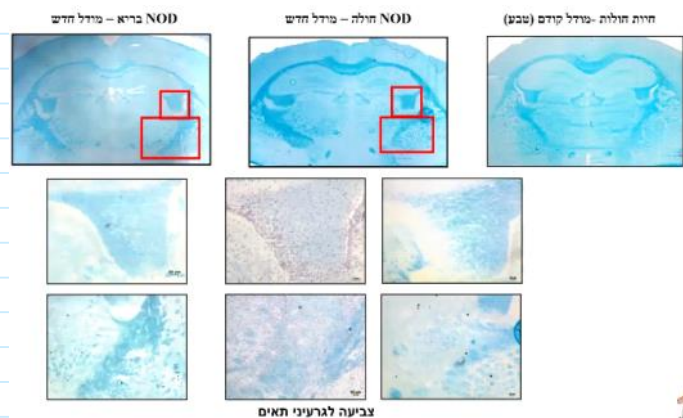
יש מודלים אחרים בהם אפשר לראות מופעים של secondary progressive. למשל, **מודל EAE בעכבר NOD** - מודל עכברי המשמש במקור לחקר של סוכרת מסוג 1. מודל זה מתבסס על כך ש-susceptibility לפתח מחלה אוטואימונית אחת יכול לגרום לפיתוח מחלה אוטואימונית אחרת - לאנשים שמפתחים סוכרת מסוג 1 יש סיכוי גבוה יותר (עד פי 3) לפתח טרשת נפוצה. במודל זה משתמשים בעכברים מסוג NOD - עכברים שמסוגלים לפתח סוכרת בצורה ספונטנית בגיל 14 שבועות. הם מפתחים סוכרת שמזכירה type 1 - כוללת חדירה של תאים דלקתיים לתאים של הבלבד ופגיעה בתאים המייצרים אינסולין. הראו כי בשמזריקים לעכברים אלה אדג'ובנט מונעים התפתחות נזק הקשור לבלבד, אבל אם מוסיפים לחיסון גם את המרכיב של המיאלין, מקבלים תופעה של EAE הכוללת מספר פיקים (relapse & remission) של עליות וירידות בחומרת המחלה, עד לשלב מסוים בו חלה הידרדרות. זה מזכיר יותר את התפתחות המחלה אצל אנשים. המחלה הזו לוקחת כ-90 יום - יותר זמן מאשר מודל EAE הקודם שראינו, אבל עדיין פחות זמן מאשר באנשים.



במודל זה הפגיעה היא לא רק בחוט השדרה אלא גם במוח - הצליחו לראות ב-MRI פגיעה בחומר הלבן במוח ובשלב מסוים גם פגיעה בחומר האפור. לעכברים יש הרבה פחות חומר לבן מאשר אנשים ולכן האפקט הפתולוגי יותר חזק ומהיר מאשר אצל אנשים.



בצביעת LFB ניתן לראות פגיעה בחומר הלבן במוח של חיות NOD במודל לטרשת נפוצה, ובצביעה לגרעיני תאים רואים גם חדירה ואינפילטרציה של תאים לאזור הפגיעה.



הניסוי של רות ארנון, דבורה טייטלבוים ומיכאל סלע - חוקרים אלה (ממכון ויצמן) ניסו לחפש את האנטיגן ה"אולטימטיבי" - האנטיגן הראשון שגרם להתפרצות המחלה, במטרה להבין מהם הגורמים הסביבתיים המשפיעים על התפתחות המחלה. ניסיון זה נכשל, אך הוביל לפיתוח של התרופה הראשונה לטיפול בטרשת נפוצה. החוקרים ראו כי כשמחסנים עכברים ב-MBP (אחד החלבונים המרכיבים את המיאלין) מתרחשת תגובה דלקתית הכוללת יצירה של נוגדנים ותאי T נגד ה-MBP, ולתהליכים של דה-מיאליניזציה ושיתוק (מודל EAE). הם הסתכלו על ההרכב החלבוני של MBP - אחד החלבונים שמרכיב את המיאלין. בחלבון זה יש 4 חומצות אמינו שחוזרות על עצמן בצירופים שונים: אלנין, ליזין, גלוטמט וטירוזין. החוקרים ערבבו את 4 חומצות האמינו האלה יחד ונתנו להן להיקשר אחת לשניה, וכך יצרו **קו-פולימר** - צירופים אקראיים של אותן 4 חומצות אמינו. ניסו להזריק את הקו-פולימר הזה לעכברים ולבדוק אם זה גורם לתופעה דלקתית כמו הזרקה של MBP. אם כן, יהיה אפשר לבדוד מתוך הקו-פולימר את המרכיב הספציפי שגורם לתגובה, ולבדוק האם יש בסביבה שלנו מרכיב שבנוי בצורה דומה, שחשיפה אליו יכולה לגרום להתפתחות מוגברת של טרשת נפוצה.

הם ראו שנוצרו נוגדנים כנגד הקו-פולימר שהוזרק, שמזהים בצורה דומה גם MBP, אבל **לא ראו התפתחות של המחלה**. הם ניסו לחזור על זה מספר פעמים, בריכוזים שונים וזמנים שונים, וקיבלו אותן תוצאות. הם ראו כי יש עלייה לא רק ברמת התאים הפרו-דלקתיים אלא גם ברמת התאים בעלי אפקט אנטי-דלקתי. מכאן המטרה שלהם השתנתה והפכה להיות מציאת טיפול למחלה.

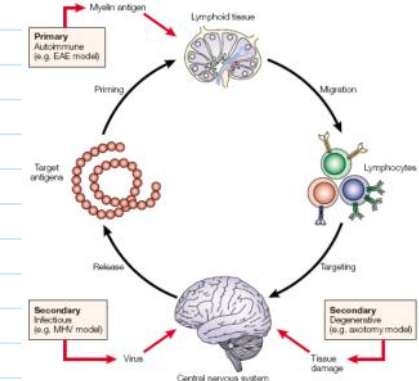
למה שההזרקה תקטין את אפקט המחלה? ייתכן שהמקטעים הקטנים שהוזרקו יכולים להתחרות עם האנטיגנים של המיאלין. בעקבות כך האנטיגנים של המיאלין נקשרים בצורה יותר חלשה ולא נוצרת תגובה דלקתית מזיקה נגדם אלא תגובות אחרות.

כשניסו להשתמש בקו-פולימר הזה כטיפול במודלים עכבריים, ראו שהוא הצליח להוריד משמעותית את התפתחות המחלה. ב-1987 קיבלו אישור לעשות ניסוי קליני ראשון בחולים.

אותן 4 חומצות אמינו נקראו בהתחלה **Glatiramer Acetate (GA)** והשם המסחרי שלהן הוא **קופקסון**. התרופה משווקת ע"י חברת טבע. היא עוזרת בכ-25-30% מהמקרים, בשלבים של relapse & remission. עדיין לא ברור לגמרי למה היא עובדת, יש כל מיני הסברים. זה מוביל אותנו לכמה שאלות:

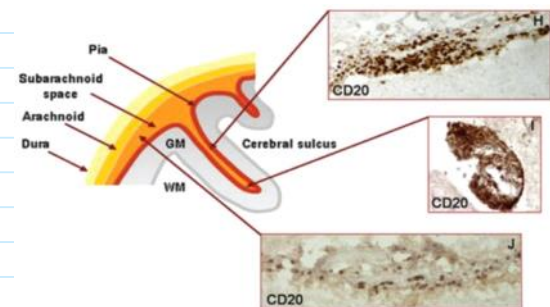
- **מתי לתת את הטיפול הזה?** האם יש זמנים מוגדרים במהלך המחלה בהם אפשר לתת אותו? כיום לא ידוע בדיוק מתי לתת אותו כי לא יודעים מתי ההתקף הבא יקרה, ולכן לוקחים אותו כל יום. טיפול כזה הוא מאוד יקר.
- **למי לתת אותו?** גם זה עוד לא ידוע לגמרי, יש כאלה שיגיבו טוב לטיפול ויש כאלה שלא.
- **איך אנחנו יודעים שכל פעם שניצור קו-פולימר אקראי נקבל את אותו מבנה?** זה חשוב כי אנחנו רוצים שהחולה יקבל את אותה תרופה כל הזמן. בשלבים הראשונים באמת היו שינויים בין batch'ים שונים של התרופה. היום יש דרך מאוד מדויקת לבדוק שבכל פעם שמייצרים את התרופה נוצרים אותם מרכיבים ובאותם ריכוזים. עדיין לא ברור מיהו המרכיב האולטימטיבי בתוך קו-פולימר שמשחק את התפקיד בטיפול. אולי דווקא העובדה שמדובר בהרבה מאוד מרכיבים שונים נותנת יתרון לטיפול ומאפשרת לו לשחק תפקיד בשלבים שונים של המחלה.

מה גורם למחלה? לא יודעים. ייתכן שמשהו השתנה בפרוליפרציה של תאים בבלוטות הלימפה הפריפריאליות, שגורם להם לשחרר יותר תאים פרו-דלקתיים שיכולים לנדוד למוח. ייתכן גם שזה קורה כתוצאה ממשהו שהשתנה במוח ושלה סיגנלים לפריפריה שגרמו לאקטיבציה של תהליכים דלקתיים.



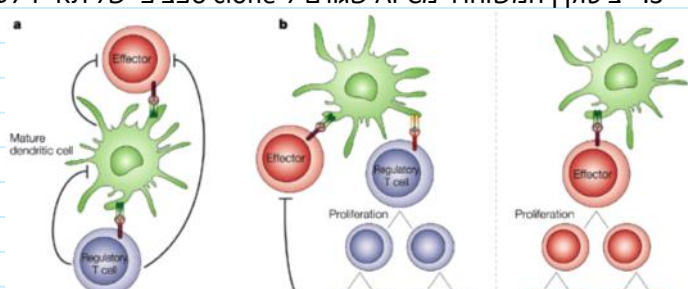
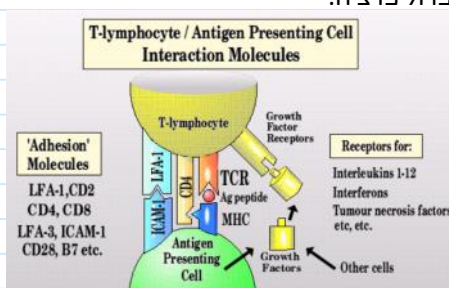
CSF: IgG index - שינויים ברמת החלבון ב-CSF מעידים על כך שאולי יש חדירה של מחסום הדם-מוח. אם רואים חדירה של נוגדנים למוח (שהם הרבה יותר גדולים ממה שיכול לעבור את המחסום בצורה אינטרית) אז זה מראה שמשהו לא בסדר. במצב טבעי, ב-CSF יש ריכוז נמוך יחסית של נוגדנים. כשמתרחשים תהליכים דלקתיים יש עלייה מסיבית בנוגדנים ב-CSF, במיוחד בנוגדנים מסוג IgG. ב-50% מהחולים בטרשת נפוצה יש עלייה ברמת החלבון ב-CSF, וב-75% מהחולים יש עלייה ברמת הנוגדנים ב-CSF. ניתן לבדוק את היחס בין כמות ה-IgG לכמות האלבומין ב-CSF, וזה נותן אינדיקציה לגבי החלק היחסי של ה-IgG מתוך החלבונים שנמצאים ב-CSF. באדם נורמלי יחס זה הוא 0.066-0.27. אצל 80% מחולי הטרשת נפוצה יש עלייה ביחס הזה.

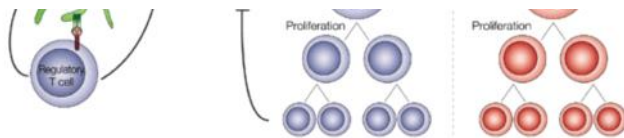
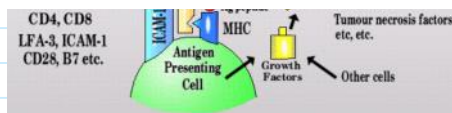
העלייה בנוגדנים יכולה להיגרם מנוגדנים שנכנסו למוח או מתאי B שנכנסו למוח ושחררו שם את הנוגדן. במוחות של חולים בטרשת נפוצה ניתן לראות נוכחות של תאי B באזורי הנגעים. ראו כי טיפולים שמורידים את רמת תאי B יכולים לעזור בטיפול בטרשת נפוצה.



תאי T - גם הם לוקחים חלק בהתפתחות המחלה. כשיש חדירה של גורם זר, תאים בולעניים מסוג APC (antigen presenting cells) מציגים את האנטיגן לתאי T, ובעקבות כך תאי T עוברים אקטיבציה ופרוליפרציה לקבלת clone ספציפי של תאי T שמכירים את אותו אנטיגן. תהליך זה קורה בבלוטות הלימפה. לאחר מכן תאי T נודדים לדם ויכולים לחדור למוח. יש להם רצפטורים שמסוגלים לעבור את מחסום הדם-מוח. האינטראקציה בין APC לתאי T קשורה ל-3 מרכיבים:

1. תא APC מציג על גבי MHC את האנטיגן, שנקשר ל-TCR בתאי T.
2. אינטראקציה נוספת שמחזקת את ההכרה ע"י רצפטורים בשני הצדדים.
3. ציטוקין המשוחרר מ-APC שגורם ל-clone ספציפי של תאי T לעבור פרוליפרציה.



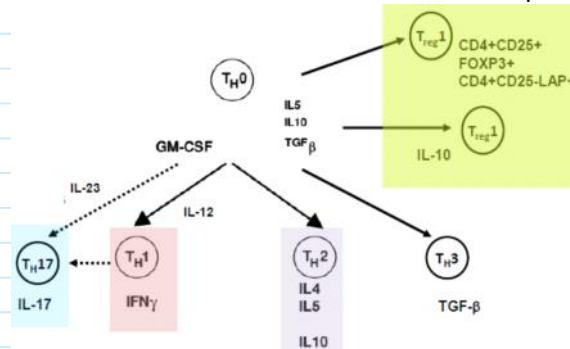


סוגים של CD4 T cells -

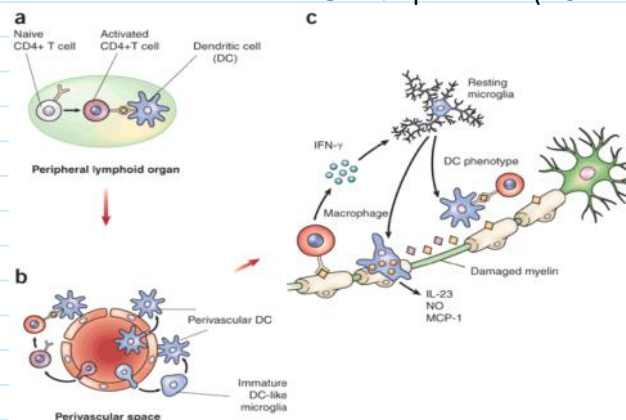
פרו אינפלמטוריים (Th1 + Th17) - תאי T שהפעילות שלהם כגורמת לתא אחר לעבור אפופטוזיס או גורמת לתא מונוציט/מיקרוגליה לייצר רדיקלים חופשיים שיגרמו נזק לרקמה.

אנטי אינפלמטוריים (Th2) - תאי T שיכולים לשחרר פקטורים שמדכאים אפקטים פרו דלקתיים, מונעים אפופטוזיס וגורמים לתהליכי תיקון.

רגולטוריים (Treg) - יכולים להקטין את האפקט של התאים הפרו אינפלמטוריים. יכולים לשנות את האיזון ממצב של פגיעה למצב של תיקון. אחד המרכיבים שמאפיינים תאים רגולטוריים זה ביטוי של הפקטור **FOXP3**. ציטוקינים שונים גורמים להיווצרות סוגי תאים שונים כפי שרואים בתרשים.



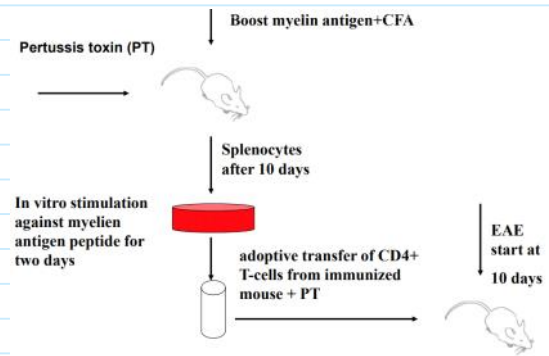
לאחר שתאי T עוברים פרוליפרציה הם נודדים מבלוטות הלימפה לדם ויכולים להגיע למוח. הם יכולים לחדור את מחסום הדם-מוח, לחדור למוח ולהשפיע על תאים שבאו יחד איתם (כמו מונוציטים) וגם על תאי מיקרוגליה שנמצאים במוח. תאי T מסוג CD4 **עוברים פעמיים אקטוב**: בפעם הראשונה הם עוברים אקטוב בבלוטות הלימפה, שגורם להם לעבור פרוליפרציה ל-clone המתאים. בפעם השנייה, כשתאי T מגיעים לרקמה עצמה (למוח), צריכים שתא נוסף יציג אנטיגן כדי לעבור פרוליפרציה ולהיכנס לפעילות. התאים שיכולים להציג אנטיגן הם תאי APC שנדדו יחד איתם למוח (למשל מונוציטים) או תאי מיקרוגליה שנמצאים במוח.



איך יודעים שתאי T משחקים תפקיד במחלה?

כדי לראות שתהליך דלקתי הוא התהליך שמשחק תפקיד בטרשת נפוצה, השתמשו במודל ה-EAE. אפשר לחסן ולהזריק את מרכיב המיאלין לחיה אחת (עם אדג'ובנט וחיידיקים כמו שראינו קודם) כך שאותה חיה תפתח תהליך דלקתי כנגדו. בתהליך זה יש שחרור של תאי T מסוג CD4. 10 ימים לאחר ההזרקה, אפשר להפיק את תאי ה-CD4 מהחיה בעזרת קולונות מתאימות. לאחר מכן עושים **adoptive transfer** - מזריקים את תאי ה-CD4 האלה לחיה נאיבית שלא עברה שום חיסון. ההזרקה של תאי CD4 בלבד ללא האנטיגן שגרם להיווצרותם, גרמה להתפתחות מחלה דומה ל-EAE. כלומר, אצל החיה שהזריקו לה את תאי ה-CD4 התפתחו אפקטים קליניים דומים לאלה שהתפתחו כתוצאה מהזרקה של האנטיגן עצמו.

זה מראה כי תאי T הם התאים שמשחקים תפקיד במחלה, נודדים למוח וגורמים לאפקט דלקתי. באותו אופן העבירו גם מונוציטים ותאי B וראו שתאים שונים של מערכת החיסון לאחר אקטוב יכולים לגרום לתהליכים דלקתיים במוח. כל סוגי התאים האלה הם חשובים ותא אחד יכול להשפיע על השני - שינוי בתא אחד משפיע גם על סוגי תאים אחרים.



בנוסף, לקחו עכברים, עשו מוטציות בתאי ה-T שלהם (ב-clone מסוים שמכיר חלבוני מיאלין מסוימים) כדי שיהיו יותר ריאקטיביים. רצו לראות אם העכברים האלה יפתחו באופן ספונטני מחלה. עם אחד החלבונים היה אפקט של פגיעה בראיה ובסוג אחר ראו שיש התפתחות ספונטנית של המחלה.

היסטוריה של מודל ה-EAE:

- 1947 - המודל הראשון נוצר ע"י הזרקת אמולסיה של מוח שלם יחד עם האדג'וננט CFA
- 1960 - עשו adoptive transfer של לימפוציטים
- 1962 - יצרו את המודל באמצעות הזרקת של מיאלין
- 1970 - הבינו כי לא צריך להזריק את כל המיאלין אלא אפשר להזריק רק מקטעים חלבוניים של המיאלין (פפטידים מחלבון MBP) ללא המרכיב הליפיד, וזה מספיק כדי לייצר את התהליכים הדלקתיים.
- 1981 - הצליחו להעביר באמצעות המודל סוגי תאים ספציפיים (רק CD4+) במקום את כל הלימפוציטים בתהליך של adoptive transfer
- 1987 - הניסוי הראשון של טיפול אימונומודולטורי (Glatimer acetate) במטופלים. פיתוח הטיפול התבסס על מודל ה-EAE.

איזה תא T הוא הדומיננטי במחלה?

בהתחלה חשבו שהתאים הדומיננטיים הם תאי **Th1** שמפרישים **IFNγ** (אינטרפרון גמא). ראו כי יש עלייה ב-IFNγ במוחות של חולים בטרשת נפוצה. במודלים של EAE ראו פרוליפרציה של תאי Th1 שמייצרים IFNγ וחידירה של תאים אלה לאזורים שבהם יש פגיעה בחומר הלבן. מכך הסיקו ש-IFNγ משחק תפקיד חשוב במחלה. כדי שיופרש IFNγ, תא ה-APC (תא T) משחרר **IL-12** וזה גורם לפרוליפרציה מוגברת של תאי Th1 שנוצרו מאותו תא T.

איך בודקים את התפקיד של IFNγ בהתפתחות המחלה?

חוסמים את הפעילות של IFNγ - או ע"י חסימת הקישור שלו לרצפטור או ע"י יצירת עכברים עם מוטציה בגן המקודד ל-IFNγ או לרצפטור שלו. אם IFNγ משחק תפקיד בהתפתחות המחלה, אז מוטציה כזו תגרום למחלה להיות הרבה יותר חלשה. אבל בניסוי מצאו כי עכברים עם מוטציה בגן ל-IFNγ או ברצפטור שלו קיבלו את המחלה בצורה הרבה יותר חזקה בהשוואה לעכברים נורמליים. מכך הסיקו כי IFNγ לא גורם לאיניציאציה הראשונית של המחלה, לפחות לא במודל ה-EAE.

חשבו שאולי התוצאות קשורות למודל שבו השתמשו.

עשו ניסוי בו שלטו על רמת הביטוי של אינטרפרון גמא במודל EAE.

ראו כי אם פגעו ברמה של IFNγ בשלבים הראשונים של המחלה (בהתקף הראשון) - המחלה הייתה יותר חזקה.

אבל אם פגעו ברמה של IFNγ / ברמת ה-Th1 בשלבים מאוחרים יותר של המחלה (בפיק של המחלה, בשלב בו מתחיל התיקון) - היו יותר תהליכי תיקון. אם מגבירים את רמת ה-Th1 בשלב זה, תהליך התיקון נפגע.

מסקנה: IFNγ פוגע בתהליכי התיקון והרה-מיאלינציה.

העבודות האלה הובילו לגילוי משפחה חדשה של תאי T פרו-אינפלמטוריים - תאי **Th17**, שמשחררים את הציטוקין **IL-17**.

IL-17 גורם לאקטיבציה של מקרופאגים, מונוציטים ומיקרוגליה ועקב כך לייצור מוגבר של רדיקלים חופשיים.

כדי להתמייין ל-Th17, תאי ה-T צריכים לקבל מה-APC את הציטוקין **IL-23**.

המבנה של IL-12 ו-IL-23 דומה אך גם שונה: בשניהם יש יחידה שנקראת **p40**.

אבל ב-IL-12 יש גם **p35** ואילו ב-IL-23 יש גם **p19**.

המבנה של IL-23 הוא מאוד חשוב לפרוליפרציה של תאי Th17.

בעבודות שנעשו על מודלים עכבריים ראו שאם עושים נוקאאוט ל-p35, כלומר יוצרים

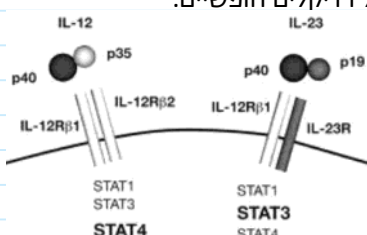
עכברים ללא IL-12, העכברים עדיין יכלו לקבל מחלה של EAE, חלקם אפילו קיבלו

אותה בצורה יותר חזקה.

לעומת זאת, אם עושים נוקאאוט ל-p19, כלומר יוצרים עכברים ללא IL-23, העכברים לא מקבלים את המחלה.

כך הצליחו למצוא את תא ה-T האולטימטיבי שכנראה משחק תפקיד באיניציאציה של המחלה. אם נצליח לפגוע

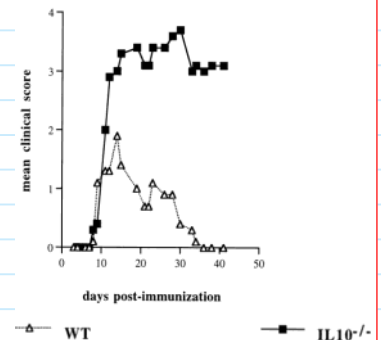
בהיווצרות תאי T מאותו clone, אולי אפשר להקטין בצורה משמעותית את התפתחות המחלה.



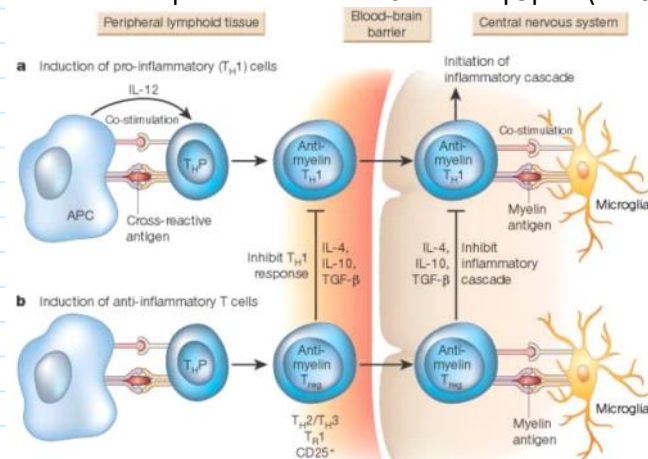
מסקנה: Th17 משחק תפקיד באינצימציה של המחלה, כלומר בפגיעה הראשונית, בעוד ש-Th1 משחק תפקיד במניעת תהליכי התיקון והרה-מיאלינציה.

***למה כשפגעו באינטרפרון גמא המחלה הייתה יותר חמורה?** כי הייתה הסטה של האיזון של תאי Th לטובת ה-Th17.
(פחות Th1 < יותר Th17)
***מה יקרה אם נעשה נוקאאוט ל-p40?** לא תהיה מחלה כי לא יהיו תאי Th17 ולא Th1.

התפקיד של ציטוקינים אנטי דלקתיים - אחד הציטוקינים האנטי דלקתיים הוא IL-10. הוא יכול לעצור אפופטוזיס של תאים ולמנוע יצירה של רדיקלים חופשיים. במודל EAE ללא IL-10 המחלה הרבה יותר חזקה.
זה מראה כי תאים המשחררים IL-10 משחקים תפקיד במודל.
*הערה: גם ציטוקינים פרו-דלקתיים וגם ציטוקינים אנטי-דלקתיים משוחררים ע"י תאים דלקתיים, פשוט מדובר בתאים דלקתיים בעלי אפקט שונה.

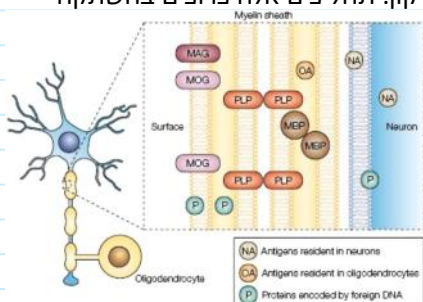


זה מראה את חשיבות האיזון בין סוגי התאים השונים. **תאים רגולטוריים** יכולים להשפיע גם על רמת ה-Th1 וגם על רמת ה-Th17. מנסים להבין איך אפשר להגביר את האוכלוסייה של תאים רגולטוריים המשחררים פקטורים אנטי דלקתיים (כמו IL-10) ולהקטין את אוכלוסיית התאים הפרו-דלקתיים.



תהליכי תיקון

ראינו כי לאחר הפיקים של עלייה בתסמיני הטרשת הנפוצה מתרחשים תהליכי תיקון. תהליכים אלה כרוכים בהשתקה של התהליך הדלקתי. **למה זה קורה?** יכול להיות שנוצרות תגובות אנטי דלקתיות את תאי Th שגרמו לתגובה הדלקתית.



למה אחרי תהליכי התיקון התהליך הדלקתי פורץ שוב? ייתכן שהיה אנטיגן ראשוני כלשהו שגרם להתפרצות המחלה. נוצר נזק מסוים למוח בגלל תאי Th שהגיבו נגד אנטיגן זה. הנזק עצמו גרם לחשיפה של מרכיבים חלבוניים אחרים, ואז נוצר תהליך דלקתי חדש כנגד גורם נוסף שתאי ה-Th לא ראו אותו קודם, ולכן יגיבו כנגדו באותה עוצמה כפי שהגיבו לאנטיגן הראשוני. כלומר, התהליכים הדלקתיים מתרחשים כל פעם נגד משהו אחר ולכן מערכת החיסון צריכה כל פעם לעשות רגולציה מחדש, ואולי בשלב מסוים היא כבר מתעייפת ולא יכולה לבצע את כל התהליכים הרגולטוריים.

איך אפשר לבדוק את זה? ניתן לבדוק נוכחות של נוגדנים שונים שמכירים אנטיגנים עצמיים שונים. רואים כי אצל אותו חולה בשלבים שונים לאורך התפתחות המחלה רפרטואר הנוגדנים הוא שונה וכל פעם יש אנטיגן דומיננטי שונה.
זה בעייתי מבחינת טיפול כי אנחנו לא יודעים איזה אנטיגן הוא הדומיננטי באותו רגע ובאיזה אנטיגן להתמקד בטיפול. לכן צריך לתת טיפול שהוא כללי. זה יכול להסביר למה טיפול כמו קופקסון יכול לעזור - כי הוא לא נגד אנטיגן ספציפי אלא מכיל מספר אנטיגנים שונים (קו-פולימר).

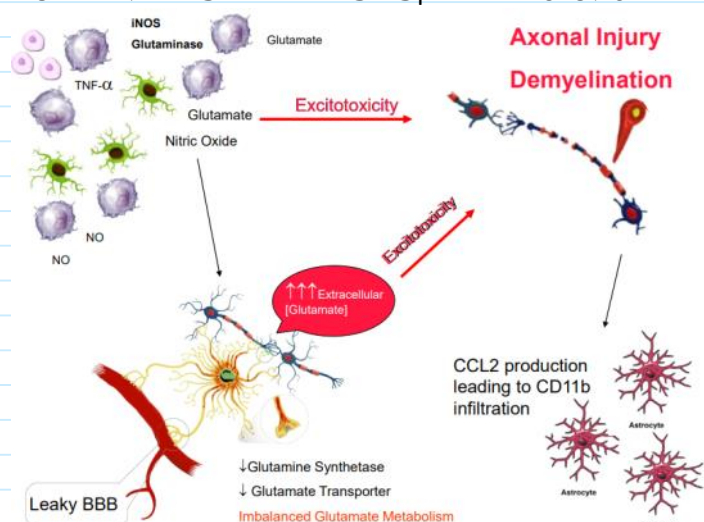
לסיכום: יש שני היבטים לתפקיד של הדלקת בטרשת נפצה -

1. **Molecular mimicry** - ייתכן כי התגובה הדלקתית הראשונה מתרחשת בגלל חדירה של גורם זר לגוף, שגורמת לתגובה דלקתית נגד מרכיבים של המיאלין שדומים למרכיבי הזר שחדר.
2. **Epitope spreading** - כל פעם יש אלמנט שונה שנגזר מהחלבונים המרכיבים את המיאלין, שגורם לאקטיבציה דלקתית כנגדו. כל פעם מערכת החיסון צריכה להילחם כנגד האנטיגן מחדש.

יורוסים בטרשת נפוצה - ניסו לבדוק אם יש וירוס ספציפי שגורם לטרשת נפוצה. במחקר גדול ראו כי נגיף EBV עלה בצורה משמעותית אצל חולים. אבל מסתבר שהנגיף הזה נמצא ב-95% מהאוכלוסייה ובדר"כ לא גורם לשום בעיה. אי אפשר לדעת אם הוא באמת הגורם למחלה אבל זה העלה את התהייה האם וירוסים משחקים תפקיד.

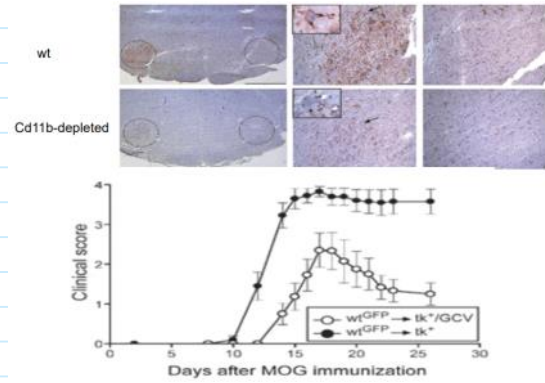
ראו כי ע"י מתן וירוסים המבטאים מקטעים של מיאלין למודלים עכבריים אפשר לגרום לעכברים לפתח מחלה של EAE, אבל לא יודעים מה קורה באנשים.

הקשר בין תאים דלקתיים, אסטרואציטים וטרשת נפוצה -

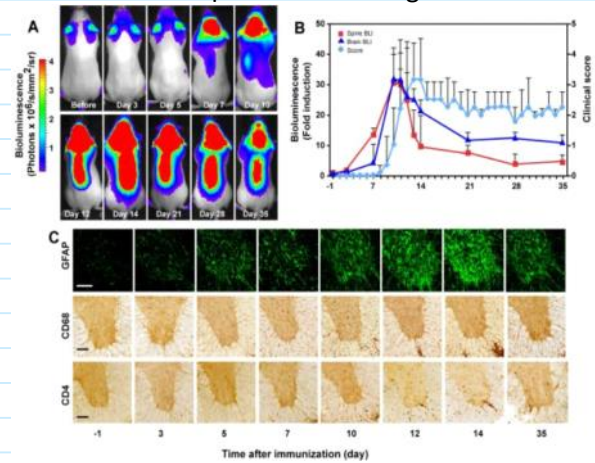


התפקיד של CD11b+ cells בהתקדמות המחלה - CD11b הוא רצפטור של מערכת המשלים. הוא נמצא על תאי

זו נובעת בין היתר מהיכולת של תאים אלה להציג אנטיגן על MHC class II.

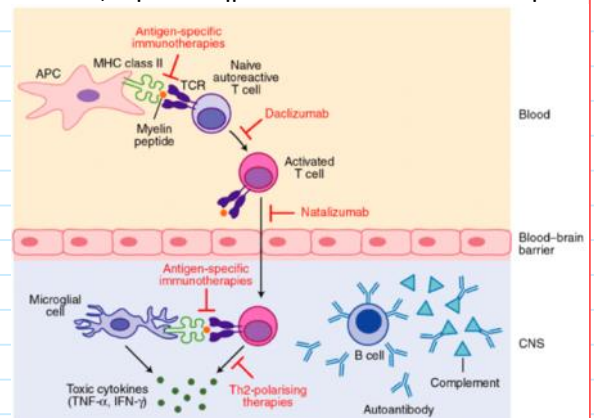


לקחו מודל עכבר המבטא חומר פלורסנטי תחת פרומוטור התלוי באקטוב של אסטרוציטים. מהתוצאות ניתן להבין כי אסטרוציטים עוברים אקטוב מהר במוח ובחוט השדרה של העכבר. אקטובים אלה של האסטרוציטים חשובים ליצירת ה-glial scar שמבודדת את הרקמה החולה מהסביבה הבריאה.



טיפול בטרשת נפוצה - המטרה של הטיפולים היא לעצור תהליכים של דלקת.

כשמתחילים תרופה אפשר למקד אותה כנגד אחד מהתהליכים הקשורים באקטוב התאים הדלקתיים הפריפריאליים, היציאה שלהם מבלוטות הלימפה לדם והחדירה שלהם למוח. הבעיה היא שהטיפולים האלה לא ספציפיים רק לטרשת נפוצה. מכיוון שאי אפשר לדעת מתי ההתקף הבא יקרה, הטיפול ניתן כל הזמן.



דוגמאות לטיפולים:

אינטרפרון בטא - תרופה שנוצרה כי חשבו שוירוסים גורמים לטרשת נפוצה (למרות שביום זה לא לגמרי ברור אם זה נכון). אבל ראו שהתרופה עובדת אז בדקו האם יש לזה קשר לתהליכים אימונולוגיים, וראו שהתרופה מקטינה את הרמה של תאים פרו אינפלמטוריים.

Fingolimod (Gilenya) - תרופה המונעת יציאה של תאים מבלוטות הלימפה לדם. ניתנת בבליעה.

Natalizumab (Tysabri) - טיפול שמטרתו למנוע חדירה של תאי T למוח. זהו נוגדן נגד רצפטור של תאי T שעוזר להם לחדור למוח בצורה יותר טובה.

בחן: איך יראה הנזק במוח במודל של טרשת נפוצה בעכברים עם חוסר ב-IL-17 בהשוואה למחלה בעכברים ללא שינוי גנטי?

1. גדול יותר
2. קטן יותר
3. ללא שינוי