

ANNA STRZEPA, BARBARA MACURA, MARIAN SZCZEPANIK

*Katedra Biologii Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
Kopernika 7, 31-034 Kraków
E-mail: mmszczep@cyf-kr.edu.pl
marian.szczepanik@uj.edu.pl*

ZABURZENIA SNU W STWARDNIENIU ROZSIANYM

WSTĘP

Okolodobowe zmiany rytmu snu i czuwania zależne są od współdziałania kilku neurotransmiterów. Nieprawidłowe działanie neurotransmiterów obserwuje się m.in. u osób cierpiących na schorzenia psychiatryczne i neurodegeneracyjne. U przeważającej większości osób cierpiących na schorzenia afektywne oraz u znacznej części pacjentów ze schorzeniami neurodegeneracyjnymi, takimi jak stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM), choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera, obserwuje się również współistnienie zaburzenia snu. Nieprawidłowości związane ze snem prowadzą do pogorszenia funkcji poznawczych, zmian emocjonalnych, zaburzeń metabolicznych i osłabienia odporności. Wydaje się zatem, że schorzenia neurologiczne oraz nieprawidłowości w fazach snu i jego długości są ze sobą powiązane, a normalizacja jednego z tych stanów będzie prowadzić do poprawy drugiego. Dodatkowo, obserwacja zmian w przebiegu snu może często służyć do monitorowania efektywności zastosowanej terapii w schorzeniach neurologicznych (BRASS i współaut. 2010).

ETIOLOGIA SM

Stwardnienie rozsiane to schorzenie, w którym przewlekły stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), związany z rozszczelnieniem bariery krew-mózg (ang. blood-brain barrier, BBB) oraz migracją leukocytów do OUN, prowadzi do demielinizacji, a po pewnym czasie do śmierci neuronów.

Zmiany te prowadzą do postępującego osłabienia funkcji fizycznych, poznawczych, emocjonalnych i społecznych chorego. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,3 miliona osób na świecie, głównie kobiet, i jest jednym z najczęstszych schorzeń o podłożu neurologicznym u ludzi młodych (MATVEEVA i współaut. 2018). SM pojawia się zwykle około 30 roku życia i trwa przez około 45 lat, prowadząc do nieznacznego skrócenia czasu życia chorych (RANSOHOFF 2016).

Sposób progresji choroby jest zróżnicowany. U 85% chorych pojawiają się krótkotrwałe lub trwające dniami lub tygodniami ataki (rzuty, nawroty), w czasie których obserwowane jest pogorszenie funkcji neurologicznych. Pomiedzy rzutami obserwuje się okresy (remisje), w czasie których następuje całkowita lub częściowa poprawa funkcjonowania organizmu. Postać ta określana jest jako rzutowo-remisyjna (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) i u większości pacjentów przechodzi w postać wtórnie-postępującą, w której obserwuje się brak rzutów i postępujące pogorszenie funkcji neurologicznych. U części pacjentów nie obserwuje się początkowego etapu rzutów i remisji, a pogarszanie się funkcji neurologicznych następuje w sposób ciągły. Postać ta opisywana jest jako pierwotnie-postępująca (RANSOHOFF 2016).

Mechanizmy prowadzące do rozwoju stwardnienia rozsianego nie są do końca poznane. Wydaje się, że na rozwój choroby wpływają czynniki środowiskowe, które u podatnych genetycznie osób promują przełamanie stanu tolerancji układu immunologicznego na antygeny własne, znajdujące

się w OUN, i w konsekwencji dochodzi do aktywacji autoreaktywnych limfocytów T i B (TUTAJ i SZCZEPANIK 2006).

Zachorowalność na SM związana jest z szerokością geograficzną. Najwięcej przypadków obserwuje się w wysoko zindustrializowanych krajach Ameryki Północnej i Europy, natomiast znacznie rzadziej w krajach Ameryki Południowej i Afryki. Przemieszczenie się osób młodych przed 15. rokiem życia między tymi strefami prowadzi do zmiany ryzyka zachorowalności migranta do poziomu obserwowanego w danej populacji (TUTAJ i SZCZEPANIK 2006). Tendencja ta i ograniczona geograficznie zachorowalność, łączone są z: sezonowymi zmianami w nasłonecznieniu, wpływającymi na poziom witaminy D, obecnością w tych rejonach specyficznych czynników patogennych, a także z „zachodnim stylem życia”. Witamina D odpowiada nie tylko za prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej, ale także reguluje pracę układu immunologicznego, działając przeciwzapalnie poprzez promowanie rozwoju limfocytów T regulatorowych (Treg) (SINTZEL i współaut. 2018). Chociaż głównym źródłem witaminy D jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne zaobserwowano, że kobiety spożywające więcej witaminy D mają niższe prawdopodobieństwo rozwoju SM i dodatkowo, do manifestacji schorzenia dochodzi w późniejszym okresie życia (MUNGER i współaut. 2004). Rozwój przemysłowy zmienił sposób odżywiania, wprowadzając do diety produkty wysoko przetworzone, bogate w sól, długolłańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwasy tłuszczowe *trans*, tłuszcze o podwyższonym poziomie kwasów ω -6, które działają prozapalnie poprzez promowanie rozwoju limfocytów pomocniczych Th1 i Th17. Równocześnie, dieta zachodnia uboga jest w antyoksydacyjne flawonoidy, przeciwzapalne kwasy ω -3 i błonnik, z którego powstają krótkolłańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. short chain fatty acids, SCFA), promujące rozwój limfocytów Treg (MATVEEVA i współaut. 2018). Dodatkowo, zmiana sposobu odżywiania prowadzi do zmiany kompozycji bakterii jelitowych (mikrobioty), co określane jest jako dysbioza jelitowa. Jak obecnie wiadomo, mikrobiota jelitowa modyfikuje, bezpośrednio albo pośrednio, za pomocą wytwarzanych metabolitów, systemową odpowiedź immunologiczną. Co ciekawe zaobserwowano, że pacjenci cierpiący na SM mają zmieniony profil jelitowej mikrobioty (STRZEPA i współaut. 2018). Industrializacja zmieniła nie tylko sposób odżywiania, ale również sposób życia przez wszechobecne sztuczne oświetlenie, które umożliwiło pracę zmianową. Praca zmianowa łączona jest z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi, do których można zaliczyć

zwiększoną częstość schorzeń autoimmunologicznych, w tym również SM (HEDSTRÖM i współaut. 2015). Chociaż przyczyny tej asocjacji nie są w pełni zrozumiałe, podejrzewa się, że negatywny wpływ pracy zmianowej na rytm dobowy związany jest z cyklem snu i czuwania.

Obecność SM w rodzinach wskazuje na rolę podłoża genetycznego jako czynnika wpływającego na rozwój choroby. Badania asocjacyjne całego genomu (ang. genome-wide association studies, GWAS), wykazały obecność licznych loci zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju tego schorzenia (PARKES i współaut. 2013). Za 20-30% podatności na SM odpowiadają reiony znajdujące się na chromosomie 6, kodujące antygeny zgodności tkankowej HLA (ang. human leukocyte antigens) (HAINES i współaut. 1998). Wykazano, że posiadanie haplotypu HLA DRB1*1501, trzykrotnie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju SM, w porównaniu do osób posiadających inny haplotyp (THOMPSON i współaut. 2018). Polimorfizmy zwiększające podatność na SM odpowiadają za procesy związane z prezentacją antygeny, komunikacją za pomocą cytokin czy regulacją odpowiedzi zapalnej za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (PARKES i współaut. 2013) i znajdują się zarówno w sekwencjach kodujących, jak i regulacyjnych, które podlegają modyfikacjom epigenetycznym w limfocytach T i B (FARH i współaut. 2015). Pomimo widocznej asocjacji między podłożem genetycznym a rozwojem stwardnienia rozsianego, analiza częstości choroby u bliźniąt jednojajowych nie wykazuje tak jednoznacznej zależności. Niektóre badania wskazują na współwystępowanie schorzenia (tzw. concordance rates) u 25-30% bliźniąt jednojajowych i tylko u 5% bliźniąt dwujajowych (WILLER i współaut. 2003). Inne dane natomiast wskazują na brak takiej zależności (RISTORI i współaut. 2006).

ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W SM

Uszkodzenie OUN w stwardnieniu rozsianym powstaje na skutek interakcji pomiędzy układem immunologicznym, neuronami i komórkami gleju, a więc mikrogleju, oligodendrocytów i astrocytów. Analiza porównawcza ekspresji genów w obrębie zmian patologicznych w rejonach korowych wykazała, że schorzenie związane jest z ekspresją genów regulujących odpowiedź zależną od limfocytów pomocniczych Th1/Th17, a także aktywacją mikrogleju, stresem oksydacyjnym, mechanizmami związanymi z uszkodzeniem i naprawą DNA, a także remielinizacją i procesami naprawczymi (FISCHER i współaut.

2013). Dodatkowo, biorąc pod uwagę asocjację określonych haplotypów HLA z rozwojem SM oraz obecność limfocytów w rejonach demielinizacji przyjmuje się, że rozwój schorzenia związany jest z aktywacją antygenowo-swoistych limfocytów T i B (LASSMANN 2014, THOMPSON i współaut. 2018). Analiza receptorów limfocytów T pochodzących z płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów cierpiących na SM wskazuje, że dochodzi do ekspansji klonalnej, potwierdzając istotną rolę limfocytów T w patogenezie schorzenia (BABBE i współaut. 2000). Ponadto, aktywacja limfocytów B u pacjentów z SM prowadzi do produkcji przeciwciał, które są widoczne w postaci osobnych pasm w trakcie rozdziału elektroforetycznego białek płynu mózgowo-rdzeniowego, ale nie w surowicy. Pasma te określane są jako prążki oligoklonalne i stanowią potwierdzenie zaangażowania układu odpornościowego w patogenezie SM (TUTAJ i SZCZEPANIK 2006). Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów cierpiących na SM, ale nie w ich surowicy, a także obecność nacieków limfocytarnych w OUN sugeruje, że limfocyty rozpoznają antygeny znajdujące się w OUN. Potwierdzają to badania na modelach zwierzęcych, w których eksperymentalne autoimmunizacyjne zapalenie rdzenia kręgowego i mózgu (ang. experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) indukować można przez podanie homogenatu rdzenia kręgowego lub przez podanie wraz z adiuwantem antygenów znajdujących się w tkance nerwowej, to jest zasadowego białka mieliny (MBP), glikoproteiny oligodendrocytów mieliny (MOG) lub proteolipidu (PLP) (TUTAJ i SZCZEPANIK 2006, HOHLFELD i współaut. 2016). Podanie antygeny prowadzi do aktywacji antygenowo swoistych limfocytów T CD4⁺, które są wystarczające, aby przenieść schorzenie do zdrowych biorców (TUTAJ i SZCZEPANIK 2006).

Obecność limfocytów T CD4⁺ wykazano w zmianach patologicznych znajdujących się w OUN i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów (TRAUGOTT i współaut. 1983). Pełnią one rolę patologiczną, gdyż ekspansja limfocytów T swoistych dla MBP następująca po próbie terapeutycznego podania zmodyfikowanego MBP, prowadziła do powstania nowych zmian ogniskowych, widocznych po podaniu kontrastu (MARTIN i współaut. 2000). W schorzeniu biorą udział limfocyty T CD4⁺ produkujące IFN- γ (IFN- interferon) i IL-17A. Podanie IFN- γ pacjentom cierpiącym na SM prowadziło do zaostrzenia schorzenia (PANITCH i współaut. 1987), natomiast zmniejszenie poziomu IL-17, przez aplikację przeciwciał monoklonalnych anti-IL-17, ograniczało rozwój zmian chorobowych (HAVRDOVA i współaut. 2016). Pomimo że w warunkach

eksperymentalnych adaptacyjny transfer limfocytów Th1 i Th17 prowadzi do przeniesienia EAE na naiwnych biorców, rola wspomnianych cytokin w patogenezie EAE jest nadal niejasna (LUGER i współaut. 2008). Produkcja IFN- γ przez limfocyty T zależy od IL-12, zbudowanej z podjednostki p35 i p40. Podjednostka p40 jest również składnikiem IL-23, która wspomaga indukcję limfocytów Th17. Zgodnie z przypuszczeniami, myszy nieposiadające podjednostki IL-12/IL-23 p40 chronione są przed rozwojem EAE. Nieoczekiwanie, myszy nieposiadające podjednostki IL-12 p35, a tym samym nie produkujące IL-12, ale produkujące IL-23, nie są chronione przed rozwojem EAE, co sugeruje, że rola IFN- γ nie musi być patologiczna (BECHER i współaut. 2002). Niestety, badania kliniczne nad ustekinumabem, przeciwciałem monoklonalnym rozpoznającym podjednostkę IL-12/IL-23 p40, nie wykazały skuteczności zastosowanego preparatu sugerując, że również rola IL-17 w patogenezie SM może być zróżnicowana (SEGAL i współaut. 2008). Przykładowo, wpływ produkowanej IL-17 może być uzależniony od populacji produkujących ją komórek. Limfocyty Th17, produkujące również IFN- γ , wydają się być bardziej patogenne, niż komórki produkujące tylko IL-17. Zatem wielu badaczy wskazuje na rolę zarówno IFN- γ , jak i IL-17A w patogenezie SM.

Limfocyty T CD8⁺ odgrywają znacznie bardziej istotną rolę w ludzkim SM niż w EAE. Zaobserwowano, że limfocyty T CD8⁺ stanowią dominującą populację nacieków okołonaczyniowych (TRAUGOTT i współaut. 1983) oraz pięćdziesięciokrotnie przewyższają liczbę limfocytów T CD4⁺ w rejonach, w których dochodzi do aktywnej demielinizacji (HAUSER i współaut. 1986). Liczba limfocytów T CD8⁺ wzrasta również w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SM, w porównaniu z osobami zdrowymi. Indukcja limfocytów T CD8⁺ następuje po rozpoznaniu antygeny w kontekście MHC I. Antygeny zewnętrzne, takie jak antygeny osłonek mielinowych, mogą być zaprezentowane w kontekście MHC I dzięki krzyżowej zdolności do prezentacji, jaką posiadają komórki mikrogleju (ZANG i współaut. 2004). Patologiczna rola limfocytów T CD8⁺ w SM związana jest z cytotoksycznym uszkodzeniem komórek produkujących mielinę, oraz produkcją IFN- γ i IL-17A, wzmacniającą patogenność limfocytów Th17 (MELZER i współaut. 2009, HUBER i współaut. 2013).

Limfocyty regulatorowe wpływają na czas i siłę odpowiedzi immunologicznej. Możemy do nich zaliczyć naturalne limfocyty regulatorowe CD4⁺ FoxP3⁺Treg i limfocyty regulatorowe CD4⁺ Tr1. Pierwsza grupa limfocytów

różnicuje się dzięki czynnikowi transkrypcyjnemu FoxP3, działa w sposób antygenowo-swoisty, a do pełnienia swoich funkcji wymaga bezpośredniego kontaktu z komórką docelową. Myszy *scruffy*, które mają mutację w genie *FoxP3*, jak również myszy z nieaktywnym genem *FoxP3*, nie posiadają wywodzących się z grasicy naturalnych limfocytów Treg, co skutkuje rozwojem zespołu limfoproliferacyjnego (BRUNKOW i współaut. 2001) i wielonarządowego stanu zapalnego, ale bez zapalenia tkanki nerwowej. Nie oznacza to jednak, że limfocyty Treg nie kontrolują stanu zapalnego w OUN, gdyż wykazano, że adopcyjny transfer limfocytów CD4⁺FoxP3⁺Tregs łagodził przebieg EAE (KOHM i współaut. 2002) lub całkowicie uniemożliwia rozwój spontanicznego EAE u myszy transgenicznych, posiadających receptory antygenowe TCR rozpoznające mielinę (HORI i współaut. 2002). Równocześnie, większość badań wskazuje na brak istotnych różnic w liczbie limfocytów Treg pomiędzy chorymi na SM a osobami zdrowymi, co sugeruje, że zmiana może mieć charakter jakościowy, a nie ilościowy (BAECHER-ALLAN i współaut. 2018). Stan zapalny w tkance nerwowej związany jest z obecnością IL-6. Wykazano, że IL-6 nie tylko promuje powstawanie limfocytów Th17 kosztem limfocytów Treg, ale również może ograniczać zdolności supresyjne limfocytów Treg (BHELA i współaut. 2015), a także promować rozwój niewrażliwości limfocytów T efektorowych na działanie limfocytów Treg (SCHNEIDER i współaut. 2013).

Przynależność do populacji limfocytów CD4⁺Tr1 determinowana jest przede wszystkim przez zdolność do intensywnej produkcji interleukiny przeciwzapalnej IL-10. Brak jest czynników transkrypcyjnych lub markerów powierzchniowych, które byłyby charakterystyczne dla tej populacji, choć ostatnie badania sugerują, że limfocyty Tr1 mają na powierzchni antygeny CD49d i LAP. Zaobserwowano, że limfocyty Tr1, indukowane przez stymulację CD46, pochodzące od pacjentów z SM, mają mniejszą zdolność do produkcji IL-10 (ASTIER i współaut. 2006). Strategie terapeutyczne, w których następuje indukcja limfocytów Tr1 produkujących IL-10, redukują stan zapalny w OUN, zmniejszają aktywację komórek mikrogleju, a także stabilizują barierę krew-mózg, ograniczając rekrutację monocytów z krwi obwodowej do OUN (MAYO i współaut. 2016).

Choć SM uważane jest za schorzenie zależne od limfocytów T, to obecność prązków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych oraz wysoka skuteczność terapii anty-CD20, która prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów B, świadczą o istotnej roli limfocytów B w patogene-

zie tego schorzenia (GREENFIELD i HAUSER 2018). Zaktywowane limfocyty B można znaleźć w parenchymie mózgu, oponach mózgowych, istocie białej i w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych (LOVATO i współaut. 2011). Aktywacja limfocytów B prowadzi do ich przekształcenia się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała. W trakcie różnicowania limfocytów B dochodzi do pojawiania się i zaniku określonych antygenów powierzchniowych, co umożliwia klasyfikację komórek. Limfocyty B różnią się od komórek plazmatycznych ekspresją CD20, która obecna jest na limfocytach B, brak jej natomiast na komórkach plazmatycznych. Wysoka skuteczność terapeutyczna przeciwciał anty-CD20 sugeruje, że rola limfocytów B w patogenezie SM nie jest tylko związana z produkcją przeciwciał, ale może również zależeć od ich zdolności do prezentacji antygeny czy produkcji cytokin prozapalnych. Potwierdzają to badania wykazujące, że brak ekspresji MHC II przez limfocyty B, które równocześnie nie produkują przeciwciał, uniemożliwia indukcję EAE (MOLNARFI i współaut. 2013). U myszy tych obserwuje się również zredukowaną odpowiedź limfocytów Th1/Th17 (MOLNARFI i współaut. 2013); co więcej terapia anty-CD20 zmniejsza liczbę limfocytów T we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ich zdolność do produkcji prozapalnych IFN- γ i IL-17A (BAECHER-ALLAN i współaut. 2018) co sugeruje, że patologiczna rola limfocytów B związana jest z prezentacją antygeny (BAKER i współaut. 2017). Dodatkowo, limfocyty B mogą wpływać na profil produkowanych cytokin. Zaobserwowano, że limfocyty B pochodzące od pacjentów z SM produkują mniej przeciwzapalnej interleukiny IL-10, a więcej GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), który aktywuje granulocyty do uwalniania prozapalnych oraz promujących odpowiedź Th1/Th17, interleukin IL-6 i IL-12 (Li i współaut. 2015). Znormalizowany profil cytokinowy limfocytów B, charakteryzujący się wyższymi poziomami IL-10 i niższymi poziomami GM-CSF, obserwowany jest w limfocytach pojawiających się po zmniejszeniu liczby limfocytów B z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20 (BAECHER-ALLAN i współaut. 2018). Warto wspomnieć, że populacje limfocytów B posiadają właściwości immunoregulacyjne, związane najczęściej ze zdolnością do produkcji IL-10. Do tej pory nie stwierdzono, czy pacjenci cierpiący na SM mają zmienioną liczbę limfocytów B regulatorowych (Breg), choć przypuszcza się, że terapia anty-CD20 może przyczyniać się do normalizacji poziomu limfocytów Breg (BAECHER-ALLAN i współaut. 2018).

IMMUNOPATOGENEZA SM

Mechanizmy przełamania tolerancji immunologicznej względem antygenów znajdujących się w OUN, prowadzące do aktywacji auto-reaktywnych limfocytów, są ciągle niejasne. Trzeba mieć na uwadze, że każdy z nas posiada pulę limfocytów rozpoznających auto-antygeny, które, jako nieaktywne, nie stanowią dla nas zagrożenia. Ich aktywacja związana jest z rozpoznaniem antygeny własnego w kontekście sygnałów prozapalnych. W przypadku SM przełamanie tolerancji jest związane z faktem, że antygeny OUN, które są ukryte przed układem immunologicznym (co określamy mianem uprzywilejowania immunologicznego), stają się nagle widoczne dla tego układu. Oddzielenie OUN od układu immunologicznego możliwe jest dzięki barierze krew-mózg, którą tworzą komórki śródbłonna naczyń krwionośnych wraz z pericytami kapilar, mięśniami gładkimi arterioli oraz astrocytami. Komórki śródbłonna bariery krew-mózg, w przeciwieństwie do śródbłonna na obwodzie, bardzo ściśle do siebie przylegają, ograniczając transport substancji i migrację leukocytów krwi do OUN, zapewniając tkance mózgu unikatowe środowisko (SWEENEY i współaut. 2018). Rozluźnienie połączeń pomiędzy komórkami śródbłonna BBB jest następstwem ich aktywacji i związane jest również z ekspresją cząsteczek regulujących migrację limfocytów oraz monocytów i neutrofilów do OUN (MINAGAR i ALEXANDER 2003). Zwiększona przepuszczalność BBB, obserwowana za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI), widoczna jest przed wystąpieniem upośledzenia funkcji poznawczych w SM (CRAMER i współaut. 2013) i dlatego wykorzystywana jest w diagnostyce i w monitorowaniu progresji choroby (MINAGAR i ALEXANDER 2003).

Sformułowano dwie teorie: wewnętrzną i zewnętrzną, mające na celu wytłumaczenie przyczyn inicjacji autoagresji.

Teoria wewnętrzna sugeruje, iż sygnał inicjujący amplifikację odpowiedzi zapalnej pojawia się w OUN. Sygnałem tym może być utrata oligodendrocytów na skutek defektów genetycznych, co może prowadzić do aktywacji komórek mikrogleju. Za teorią tą przemawia fakt, że zmiany tego typu obserwowane są w istocie białej bez istnienia jakichkolwiek nacieków komórkowych (HENDERSON i współaut. 2009). Zmiany te najprawdopodobniej promują uwalnianie antygenów z OUN i ich prezentację przez komórki prezentujące antygen (ang. antigen-presenting cells, APC), co prowadzi do indukcji antygenowo swoistych limfocytów T.

W teorii zewnętrznej wskazuje się, że aktywacja antygenowo swoistej odpowiedzi immunologicznej następuje poza (zewnętrznie) OUN (MALPASS 2012). Do jej indukcji przyczyniać się może niedostateczna immunosupresja przez limfocyty Treg na skutek defektów w ich liczbie lub aktywności (SCHWARZ i współaut. 2013). Aktywacja auto-reaktywnych klonów limfocytów T i B może również nastąpić na drodze mimikry molekularnej lub reakcji krzyżowej (VAUGHAN i współaut. 2014). Zaobserwowano, że limfocyty swoiste dla antygenów OUN mają zdolność do przechodzenia przez BBB (LAROCHELLE i współaut. 2011). Komórki plazmatyczne w OUN produkują przeciwciała swoiste dla antygenów mieliny oraz antygenów komórek gleju, które na drodze zależnej od fagocytozy lub dopełniacza mogą prowadzić do niszczenia posiadających je komórek. Znajdujące się w przestrzeni okołonaczyniowej limfocyty T CD4⁺ i T CD8⁺ migrują do parenchymy mózgu, gdzie ulegają reaktywacji przez komórki mikrogleju, komórki dendrytyczne i limfocyty B (MOLNARFI i współaut. 2013). Uwalniane cytokiny prozapalne prowadzą do dysfunkcji komórek mikrogleju i oligodendrocytów, a także przyczyniają się do dalszej aktywacji komórek śródbłonna, promując migrację fagocytów, które wydzielają cytokiny prozapalne, reaktywne formy tlenu i azotu, prowadząc do demielinizacji i uszkodzenia aksonów (FISCHER i współaut. 2012).

ZABURZENIA SNU OBSERWOWANE W SM

Zaburzenia snu u osób cierpiących na SM, takie jak bezsenność czy zaburzenia rytmu dobowego, są, przynajmniej częściowo, konsekwencją zaburzeń ruchowych i oddechowych (TACHIBANA i współaut. 1994).

Bezsenność definiuje się jako stan, w którym pacjent, pomimo odpowiednich warunków, nie może zasnąć lub podtrzymać snu albo wybudza się wcześniej. Z zaburzeniem tym musi współistnieć co najmniej jeden symptom utrudniający funkcjonowanie w ciągu dnia, taki jak: zmęczenie, zaburzenia nastroju, trudności w pracy czy w życiu osobistym, pogorszenie pamięci lub bóle głowy. Bezsenność występuje u około 10-15% populacji ogólnej (SCHUTTE-RODIN i współaut. 2008), natomiast wśród osób chorych na SM dotyka 40-50% pacjentów (TACHIBANA i współaut. 1994). U osób chorych na SM niemożność zaśnięcia łączona jest z bólem oraz zaburzeniami nerwicowymi, natomiast trudność w podtrzymaniu snu i bezsenność terminalna są następstwem nokturii (co najmniej dwukrotne przebudzenie się i oddanie moczu w czasie przeznaczonym na sen)

(STANTON i współaut. 2006). Przyczyny bezsenności oraz powody zwiększenia jej częstotliwości u chorych na SM nie są znane.

Najczęstszym zaburzeniem ruchowym, które sprzyja wystąpieniu zaburzeń snu jest zespół niespokojnych nóg (ang. restless leg syndrome, RLS). RLS jest schorzeniem związanym z czuwaniem, w którym pacjent odczuwa niemiłe wrażenia sensoryczne w kończynach, zmuszające go do poruszenia nimi. Wrażenia te zmniejszają się wraz z ruchem i narastają w trakcie bezczynności lub wieczorem (HENING i współaut. 2007). RLS dotyka 2-18% ogólnej populacji oraz 13-37% osób chorych na SM (BRASS i współaut. 2010). Czynniki, które zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się zaburzenia są wiek, mimowolne ruchy nóg przed zaśnięciem oraz pierwotnie-postępująca postać SM. Znaczna część badań wskazuje również na istnienie zależności pomiędzy ciężkością objawów SM oraz skłonnością do wystąpienia RLS (BRASS i współaut. 2010). Do tej pory nie zidentyfikowano czynników, które równocześnie promowałyby rozwój SM i RLS, wydaje się zatem, że pojawienie się RLS jest następstwem uszkodzenia OUN w SM (MANCONI i współaut. 2008).

Zaburzenia snu obserwowane są również jako następstwo zaburzeń oddychania w czasie snu, takich jak: bezdech senny związany ze zwężeniem górnych dróg oddechowych (zespół obturacyjnego bezdechu sennego), bezdech senny nie związany ze zwężeniem górnych dróg oddechowych (ośrodkowy bezdech senny) lub kłątwa Odyny, która odnosi się do zespołu wrodzonej ośrodkowej hipowentylacji (pierwotna hipowentylacja pęcherzykowa, CCHS). Najczęściej występującym zaburzeniem jest zespół obturacyjnego bezdechu sennego, na który cierpi 2-4% populacji osób dorosłych. Wśród osób cierpiących na SM częstość schorzenia jest zróżnicowana i może sięgać nawet do 58% (BRASS i współaut. 2010, KAMINSKA i współaut. 2012). Obecnie brak jest badań, które tłumaczyłyby zależność pomiędzy SM a zaburzeniami oddychania w czasie snu, choć przypuszcza się, że może odgrywać tu rolę spastyczność prowadząca do rozluźnienia mięśni krtani oraz obecność płytek (obszarów zapalno-demielinizacyjnych) wpływających na aktywność neuronów motorycznych.

Zaburzenia rytmu dobowego dotyczą zegara biologicznego sprawiając, że nasz wewnętrzny rytm ulega desynchronizacji z 24 godzinnym rytmem czuwania i snu. Nieprawidłowości u osób młodych dotyczą opóźnienia fazy snu, a u osób starszych przyspieszenia fazy snu. Częstość zaburzeń rytmu dobowego w populacji ogólnej nie jest znana, natomiast częstość zaburzeń w popula-

cji pacjentów z SM jest silnie zróżnicowana (BRASS i współaut. 2010). Wydaje się, że obecność zaburzeń rytmu okołodobowego u pacjentów cierpiących na SM może być związana z obecnością zmian demielinizacyjnych w jądrach nadskrzyżowaniowych, które kierują rytmem czuwania i snu.

Patofizjologia zaburzeń snu w następstwie SM jest słabo poznana. Brak jest badań łączących zmiany w OUN w następstwie SM z określonymi typami zaburzeń snu. Wiadomo jednak, że zarówno sen, jak SM związane są z układem immunologicznym. W płynie mózgowo-rdzeniowym osób chorych na SM stwierdzono podwyższone poziomy prozapalnych IL-1 i TNF- α (HAUSER i współaut. 1990). Podwyższone poziomy TNF- α i IFN- γ obserwowane u pacjentów cierpiących na SM związane są ze zmęczeniem, któremu często towarzyszą zaburzenia snu. Z drugiej strony, zwiększone poziomy IL-1 i TNF- α obserwowane są także u chorych cierpiących na zespół obturacyjnego bezdechu sennego, deprivację snu i depresję (BRASS i współaut. 2010).

Zaburzenia snu w stwardnieniu rozsianym są rzadko rozpoznawanym problemem, choć przeprowadzone do tej pory badania wskazują, że problem dotyka 43-67% chorych. Co więcej, zaburzenia snu dotyczą chorych na SM cztery razy częściej niż osoby zdrowe (BAMER i współaut. 2008, BØE LUNDE i współaut. 2012, GARLAND i współaut. 2017) i obserwowane są u 78% kobiet i 53% mężczyzn cierpiących na SM (BØE LUNDE i współaut. 2012), a ich wystąpienie związane jest z zaburzeniami współistniejącymi z SM (MERLINO i współaut. 2009, BØE LUNDE i współaut. 2012). U pacjentów z SM bardzo często rozwija się depresja i towarzyszące jej zaburzenia snu (BØE LUNDE i współaut. 2012). Zaobserwowano również, że stosowanie immunoterapii w postaci interferonu beta (IFN- β), octanu glatirameru, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby, spowodowało wystąpienie zaburzeń snu u 2/3 chorych w noc po podaniu leku (MENDOZZI i współaut. 2010). Poprawę snu w trakcie immunoterapii osiągnano przez przesunięcie godziny podania IFN- β z wieczornej na poranną (NADJAR i współaut. 2011). Zaburzenia snu w SM łączą się również ze współwystępującym zmęczeniem, które związane jest z występowaniem senności w ciągu dnia, wycieńczeniem i pogorszeniem symptomów choroby. Zmęczenie wystąpiło średnio u 85% chorych w pierwszym roku choroby, a w kolejnych latach dotknęło nawet 95% chorych (PATEJDL i współaut. 2016) i w znaczący sposób upośledziło funkcjonowanie pacjentów z SM, a także zwiększyło ryzyko wystąpienia depresji w tej populacji.

TERAPIA SM

Obecnie nie ma leku, który całkowicie przeciwdziałałby zmianom neurodegeneracyjnym, będących następstwem stanu zapalnego w OUN. Wiedza na temat patomechanizmów, leżących u podstaw SM, pozwoliła na stworzenie leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying therapies, DMTs), których celem jest ograniczenie rozwoju już istniejących płytek i przeciwdziałanie powstawaniu nowych.

W 1993 r. zarejestrowano pierwszą terapię RRMS, która opierała się na aplikacji interferonu (IFN)- β 1b. Interferony to grupa białek naturalnie produkowanych przez organizm, uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej w stosunku do praktycznie każdego antygeny. IFN- β należy do interferonów typu I, które w przeciwieństwie do interferonów typu II, posiadają funkcje przeciwzapalne, gdyż zmniejszają ekspresję MHC II i przesuwają profil odpowiedzi immunologicznej z prozapalnego Th1/Th17 na przeciwzapalny, związany ze wzmożoną produkcją IL-10 (KIESEIER 2011). Badania kliniczne III fazy na przestrzeni 2 lat wykazały, że terapia podskórna IFN- β 1b redukuje o 34% całkowitą liczbę nawrotów w stosunku do grupy kontrolnej oraz ogranicza o około 50% ryzyko pojawienia się nowych zmian na przestrzeni jednego roku (STUDY GROUP 1993). W terapii wykorzystuje się również IFN- β 1a podawany domięśniowo lub śródskórnie. Jednak terapia interferonami może doprowadzić do immunizacji organizmu interferonem, powodując wytworzenie przeciwciał neutralizujących podawany preparat, co skutkuje obniżeniem poziomu interferonu w organizmie, zmniejszając skuteczność terapii.

Kolejnym podejściem terapeutycznym, zatwierdzonym do terapii RRMS, jest octan glatirameru (ang. glatiramer acetate, GA), podawany podskórnie. GA to mieszanina peptydów o różnej długości, składających się z czterech aminokwasów: L-glutaminy, L-alaniny, L-tyrozyny i L-lizyny, działających jak analog MBP. Mechanizm działania GA nie jest do końca poznany. Wydaje się, że po podaniu GA dochodzi do jego przetworzenia i prezentacji przez APC naiwnym limfocytom T, które następnie różnicują się w kierunku limfocytów Th2 (AHARONI i współaut. 1997). Odpowiedzi Th1- i Th2-zależne są ze sobą sprzężone i mogą wzajemnie się hamować. Zaobserwowano, że transfer limfocytów Th2 indukowanych podaniem GA hamuje rozwój EAE u myszy, co najprawdopodobniej jest związane z tym, że indukowane limfocyty Th2 reagują krzyżowo z antygenem MBP i produkują cytokiny o aktywności przeciwzapalnej, takie jak IL-4 i IL-10. Cytokiny te,

jako „przygodny widz”, będą hamować Th1-zależną odpowiedź immunologiczną w OUN osób chorych na SM (AHARONI i współaut. 1997). Terapia GA jest tak samo skuteczna jak terapia IFN- β , ale nie niesie ze sobą ryzyka wytworzenia przeciwciał neutralizujących (MIKOL i współaut. 2008).

Kolejną grupą środków leczniczych wykorzystywanych w terapii RRMS są przeciwciała monoklonalne (mAb). Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym w terapii RRMS jest Natalizumab. Migracja leukocytów krwi do OUN wymaga przejścia przez śródbłonki bariery krew-mózg. Migracja leukocytów odbywa się dzięki interakcji antygeny VCAM-1 (ang. vascular cell adhesion molecule 1), znajdującego się na śródbłoncek BBB, z integralną α 4 β 1, znajdującą się na leukocytach. Integralna α 4 β 1 oddziałuje również ze znajdującą się w macierzy zewnątrzkomórkowej fibronektyną, wpływając na czas życia i aktywację limfocytów. Natalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym rozpoznającym integralną α 4. Podanie Natalizumabu będzie zatem uniemożliwiać interakcję pomiędzy leukocytami krwi a komórkami śródbłonek naczyń, uniemożliwiając przejście leukocytów przez BBB, prowadząc tym samym do ograniczenia stanu zapalnego w mózgu (RANSOHOFF 2007, SELLEBJERG i współaut. 2016). Natalizumab zmniejsza o 68% ryzyko nawrotu RRMS w ciągu jednego roku, a także o 83% ryzyko pojawienia się nowych lub powiększających się zmian (POLMAN i współaut. 2006). Pomimo wysokiej skuteczności, terapia Natalizumabem stosowana jest u pacjentów z bardzo aktywnym klinicznie lub radiologicznie SM z racji licznych i niebezpiecznych skutków ubocznych. Efekty uboczne są następstwem immunosupresji, która może przyczynić się do aktywacji wirusa John Cunningham (JC), który prowadzi do demielinizacji mózgu (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), kończącej się śmiercią u 20% pacjentów z PML. Immunosupresja zwiększa również nieznacznie ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i infekcji wirusem opryszczki zwykłej (ang. *Herpes simplex virus*, HSV). Dodatkowo, u około 1% pacjentów obserwuje się rozwój nadwrażliwości w stosunku do Natalizumab (RANSOHOFF 2007).

Kolejnym mAb, które znalazło zastosowanie w terapii RRMS jest Rituximab (RTX), który jest przeciwciałem chimerycznym ludzko-mysim rozpoznającym antygen CD20, znajdujący się na znacznej części limfocytów B (nie znajduje się na komórkach pamięci). Przyłączenie się wspomnianych mAb do antygeny CD20 prowadzi do deplekcji limfocytów B na drodze zależnej od dopełniacza we krwi, a także, choć w mniejszym zakre-

się, w płynie mózgowo-rdzeniowym (INEICHEN i współaut. 2020). W pierwszym badaniu klinicznym z RTX zaobserwowano 91% redukcję liczby zmian ogniskowych Gad⁺ oraz statystycznie istotną redukcję liczby rzutów (HAUSER i współaut. 2008). Jednak jego aplikacja zwiększa ryzyko infekcji, generuje powstanie przeciwciał neutralizujących oraz reakcji niepożądanych związanych z podaniem (INEICHEN i współaut. 2020).

Innym związkiem, wykorzystywanym w terapii SM jest Fingolimod, czyli sfingozyno-1-fosforan. Lek podawany jest doustnie. W organizmie ulega przekształceniu w fosforan fingolimodu, który działa jak analog i wiąże się do części receptorów dla sfingozyno-1-fosforanu, powodując ich internalizację, a tym samym zmniejszenie ekspresji. Receptory te obecne na limfocytach T i B regulują uwalnianie limfocytów z węzłów chłonnych i ich migrację do krwioobiegu. Aplikacja Fingolimodu zmniejsza poziom krążących limfocytów, co doprowadza do redukcji stanu zapalnego w OUN. W badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki 0,5 mg i 1,25 mg Fingolimodu zmniejszają ryzyko progresji niepełnosprawności związanej ze schorzeniem odpowiednio o 70% i 65%. Z jego aplikacją związane są jednak skutki uboczne, takie jak: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, umiarkowane nadciśnienie i zwiększone ryzyko infekcji (KAPPOS i współaut. 2010).

Jednym z najnowszych leków jest fumaran dimetylu, związek pokrewny do kwasu fumarowego, wykorzystywanego w terapii łuszczycy. Związek ten wykazuje działanie antyoksydacyjne i, wpływając na szlaki sygnałowe zależne od statusu oksydacyjnego, może zmieniać profil syntetyzowanych cytokin z Th1 na Th2 (WIERINCKX i współaut. 2005). Badania kliniczne wykazały, że liczba aktywnych zmian u pacjentów z RRMS otrzymujących fumaran dimetylu, jest o 69% mniejsza w porównaniu do grupy kontrolnej. Związek ten zmniejsza również liczbę rzutów i jest stosunkowo dobrze tolerowany.

Stwardnienie rozsiane jest schorzeniem, w którym układ immunologiczny rozpoznaje antygeny organizmu znajdujące się w OUN. Przedstawione powyżej leki nie wykazują swoistości antygenowej, dlatego ich aplikacja modyfikuje odpowiedź immunologiczną limfocytów o różnych swoistościach, również tych zaangażowanych w odporność przeciwwakacyjną. Dodatkowo, ich aplikacja niesie ze sobą ryzyko wystąpienia licznych skutków ubocznych, czasami bardzo poważnych, co sprawia, że stosowanie niektórych z nich ograniczone jest do bardziej zaawansowanych postaci schorzenia. Metodą terapeutyczną, której stosowanie nie niesie ze sobą wad posia-

danych przez przedstawione terapie, jest przezskórna aplikacja antygenów mieliny.

SKÓRA JAKO MIEJSCE APLIKACJI LEKÓW

Pierwsze próby naskórnej aplikacji leków datuje się na 2000 r. przed naszą erą. W Chinach mieszanina wyciągu z ziół w formie pasty nakładana była na kawałek materiału, który następnie mocowany był na zmienioną chorobowo skórę. W czasach nowożytnych, około 200 roku naszej ery, terapię zmian skórnych poprzez aplikację wyciągów z ziół w formie kremu stosował Galen. Z kolei w XV w. maść zawierająca rtęć wykorzystywano do leczenia kiły (patrz SZCZEPANIK i MAJEWSKA-SZCZEPANIK 2016). Pierwsze próby naskórnej aplikacji leków do leczenia systemowego podjęto w latach 40. XX w. Zondek, wykorzystując maść zawierającą antyseptyczny chloroxylenol, leczył zakażenie układu moczowo-płciowego. W latach 70. zoptymalizowano sposób naskórnej aplikacji leków przez zastosowanie plastra, który pozwala na kontrolę dawki podawanej substancji. Metoda ta jest obecnie powszechnie wykorzystywana w celu aplikacji hormonów, środków przeciwbólowych czy leków na chorobę lokomocyjną (SZCZEPANIK i MAJEWSKA-SZCZEPANIK 2016).

Najistotniejszym aspektem naskórnej aplikacji leków jest to, że taka droga podania pozwala na ominięcie obróbki enzymatycznej lub chemicznej podawanej substancji leczniczej w układzie pokarmowym, co jest szczególnie istotne w przypadku leków, będących peptydami lub białkami. Problematyczna, w trakcie naskórnej aplikacji substancji leczniczych, wydaje się być „zasada 500 Daltonów (Da)”, która wskazuje, że substancje, których cząsteczki przekraczają rozmiar 500 Da, a są nimi białka i peptydy, nie przechodzą przez naskórek (BOS i MEINARDI 2000). Ograniczenie penetracji naskórka do 500 Da jest jednak tylko pozornie problemem, gdyż aplikacja plastra na skórę prowadzi do zwiększonej perspiracji, która rozmiękcza naskórek i umożliwia penetrację peptydów i białek (TAN i współaut. 2010, MONDOULET i współaut. 2010). Dodatkowo, by ułatwić substancjom penetrację naskórka, można stosować dermabrazję za pomocą taśmy, liposomów, transferomów lub plastrów z mikroigielkami (SZCZEPANIK i MAJEWSKA-SZCZEPANIK 2016). Elementem, o którym trzeba jednak pamiętać w trakcie tych procedur jest to, że skóra jest narządem, w którym znajdują się komórki układu odpornościowego, dlatego dochodzi tam do indukcji odpowiedzi immunologicznej o profilu zależnym od otrzymanych sygnałów.

Metoda dermabrazji może wpływać na profil cytokinowy i determinować rodzaj indukowanej odpowiedzi immunologicznej. Przykładowo, dermabrazja za pomocą taśmy zwiększa produkcję cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-25, IL-33 oraz TSLP, i wspomaga indukcję odpowiedzi typu Th2 (SZCZEPANIK i MAJEWSKA-SZCZEPANIK 2016). Bardziej intensywne uszkodzenie naskórka będzie prowadziło do produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α oraz IL-6, promujących odpowiedź typu Th1 (SWAMY i współaut. 2010).

SKÓRA JAKO MIEJSCE INDUKCJI IMMUNOSUPRESJI

Obserwacje poprzedzające badania nad skórą jako miejscem indukcji immunosupresji sugerowały, że naskórna (EC) aplikacja antygenów białkowych indukuje syntezę cytokin typu Th2, takich jak IL-4 i IL-13, które działają hamująco na produkcję cytokin przez limfocyty Th1, a tym samym mogą hamować odpowiedź immunologiczną z udziałem tych limfocytów (HERRICK i współaut. 2000). W naszym laboratorium przeprowadziliśmy ocenę EC aplikacji antygenów białkowych jako metody indukcji tolerancji, z wykorzystaniem reakcji nadwrażliwości kontaktowej (CS), która jest mysim modelem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, obserwowanego u człowieka. Reakcja CS przebiega z udziałem limfocytów Th1/Th17 lub Tc1 i klasyfikowana jest jako reakcja nadwrażliwości typu IV, która leży u podstaw wielu schorzeń autoimmunizacyjnych. Reakcja CS indukowana jest przez aplikację haptenu na skórę brzucha. Wywołanie reakcji następuje po czterech dniach, poprzez aplikację roztworu haptenu na skórę uszu. Intensywność reakcji zapalnej ocenia się makroskopowo, przez pomiar przyrostu grubości małżowiny usznej. Stosując TNP-Cl jako haptenu można wywołać Th1 zależną reakcję CS. Aplikacja antygeny białkowego w postaci immunoglobulin skoniugowanych z TNP (TNP-Ig) w postaci opatrunku z gazy na skórę grzbietu, na tydzień przed indukcją reakcji CS, prowadziła do zahamowania reakcji CS. Inhibicja reakcji CS po naskórnej aplikacji antygeny jest wynikiem działania unikatowej populacji limfocytów TCR $\alpha\beta^+$ CD4 $^+$ CD8 $^+$, które uwalniają TGF- β (SZCZEPANIK i współaut. 2005). Następnie zaobserwowaliśmy, że EC aplikacja antygeny również hamuje reakcję CS zależną od limfocytów CD8 $^+$ Tc1 w odpowiedzi na haptenu DNFB $^+$ (MAJEWSKA-SZCZEPANIK i współaut. 2012 a). Wykazaliśmy bowiem, że aplikacja antygeny białkowego DNP-BSA poprzedzająca immunizację DNFB, zahamuje reakcję CS w skórze za pośrednictwem limfocytów regulatorowych

(Treg) o fenotypie TCR $\alpha\beta^+$ CD4 $^+$ CD25 $^+$ FoxP3 $^+$ (MAJEWSKA-SZCZEPANIK i współaut. 2012 b). W przeciwieństwie do reakcji CS indukowanej TNP-Cl, supresja w odpowiedzi na DNFB nie była związana z produkcją cytokin przeciwzapalnych, ale wymagała bezpośredniego kontaktu między komórkami T efektorowymi i Treg za pośrednictwem cząsteczki CTLA-4 (ZEMELKA-WIĄCEK i współaut. 2012). Wyniki uzyskane przez aplikację antygeny białkowego w formie opatrunku z gazy potwierdziły stosując codzienną EC aplikację antygeny białkowego, zawieszzonego w kremie, przed indukcją reakcji CS zależnej od limfocytów Th1 (PTAK i współaut. 2002).

Wyniki uzyskane w modelu reakcji CS zależnej od limfocytów Th1 i Tc1 sugerowały, że zahamowanie reakcji zapalnej na obwodzie po naskórnej aplikacji antygeny białkowego, może być bardziej uniwersalnym fenomenem immunologicznym, dającym się zastosować w ograniczaniu reakcji zapalnej w innych schorzeniach, u podstaw których leży reakcja komórkowa z udziałem limfocytów T. Stosując mysi model reumatoidalnego zapalenia stawów, tj. kolagenowe zapalenie stawów (CIA), zaobserwowaliśmy, że naskórna aplikacja kolagenu przed indukcją CIA znacznie łagodzi przebieg choroby (MARCINIŃSKA i współaut. 2015, MARCINIŃSKA i współaut. 2016). Co więcej, naskórna aplikacja kolagenu w momencie pojawienia się pierwszych objawów schorzenia była efektywną metodą terapeutyczną, która redukowała intensywność stanu zapalnego w stawach (MARCINIŃSKA i współaut. 2015). Podobnie, EC aplikacja antygeny białkowego przed wywołaniem zapalenia jelit indukowanego haptenu przez doodbytniczą aplikację haptenu TNBS w roztworze etanolu, ograniczyła intensywność schorzenia (MAJEWSKA-SZCZEPANIK i współaut. 2012c).

Ocenę efektywności naskórnej aplikacji antygeny białkowego do ograniczania stanu zapalnego przeprowadziliśmy również w mysim modelu eksperymentalnego zapalenia rdzenia kręgowego i mózgu (EAE) (SZCZEPANIK i współaut. 2005, TUTAJ i SZCZEPANIK 2007, MAJEWSKA i współaut. 2007). Naskórna aplikacja białka zasadowego mieliny (MBP) przed indukcją EAE opóźniła w czasie wystąpienie choroby, a także znacznie łagodziła jej przebieg (SZCZEPANIK i współaut. 2005). Zahamowanie to korelowało z mniejszym naciekiem oraz brakiem widocznych zmian patologicznych w skrawkach tkankowych (MAJEWSKA i współaut. 2007). Obserwowana supresja była wynikiem działania komórek TCR $\alpha\beta^+$ CD4 $^+$ CD8 $^+$ uwalniających TGF- β (TUTAJ i SZCZEPANIK 2007). Z klinicznego punktu widzenia bardziej istotna była obserwacja, iż EC aplikacja MBP w chwili pojawienia się

pierwszych objawów choroby znamienne hamowała rozwój i przebieg choroby.

Skuteczność naskórnej aplikacji antygenów białkowych w modelach zwierzęcych ocenialiśmy również we współpracy z klinicystami (JURYŃCZYK i współaut. 2010, WALCZAK i współaut. 2013). W trwającym rok badaniu klinicznym, pacjentom cierpiącym na RRMS podawano na przedramię plaster zawierający mieszaninę peptydów mielinowych, takich jak MBP, PLP oraz MOG. Strategia ta zredukowała o 65,5% liczbę zmian ogniskowych Gd+ oraz statystycznie zmniejszyła liczbę rzutów (WALCZAK i współaut. 2013). Aplikacja peptydów związana była z aktywacją komórek Langerhansa w skórze, pojawieniem się populacji komórek dendrytycznych z ziarnistościami w lokalnych węzłach chłonnych, wzrostem uwalniania przeciwwzpalnej IL-10 oraz zahamowaniem sekrecji prozapalnego IFN- γ przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMC) (JURYŃCZYK i współaut. 2010). Z powyżej opisanymi zmianami w profilu odpowiedzi immunologicznej korelowała zredukowana proliferacja limfocytów T krwi obwodowej. Zastosowana terapia była dobrze tolerowana i nie zaobserwowano poważnych skutków ubocznych (WALCZAK i współaut. 2013).

Przedstawione badania sugerują, że naskórna terapia z zastosowaniem mieszaniny peptydów osłonki mielinowej jest skuteczną i nieobarczoną ryzykiem poważnych skutków ubocznych potencjalną terapią RRMS.

Straeszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to schorzenie autoimmunologiczne, w którym limfocyty, autoreaktywne względem antygenów komórek nerwowych, naciekają ośrodkowy układ nerwowy i prowadzą do jego uszkodzenia. Stan ten doprowadza u osoby chorej do postępującego w sposób ciągły lub rzutami, pogarszania się funkcji fizycznych, poznawczych, emocjonalnych oraz społecznych. U 43-67% chorych na SM obserwuje się nieprawidłowości związane ze snem, polegające na bezsenności, zaburzeniach rytmu dobowego, oraz pojawiające się w następstwie zaburzeń ruchowych i oddychania. Zaburzenia te mogą pogarszać przebieg SM, zaś SM może pogarszać i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń snu. Ta dwukierunkowa zależność związana jest z istotną rolą układu immunologicznego zarówno w patogenezie SM, jak i zaburzeń snu. W artykule przeglądowym przedstawiamy najnowsze informacje dotyczące etiologii i roli układu immunologicznego w SM oraz immunopatomechanizmu tego schorzenia, zwracając szczególną uwagę na współistniejące zaburzenia snu. W dalszej części omawiane są metody terapeutyczne SM, ze szczególnym uwzględnieniem naskórnej aplikacji antygenów białkowych, które oprócz ograniczenia postępu choroby potencjalnie mogą prowadzić do zmniejszenia współistniejących zaburzeń snu.

LITERATURA

AHARONI R., TEITELBAUM D., SELA M., ARNON R., 1997. *Copolymer 1 induces T cells of the T*

helper type 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 10821-10826.

- ASTIER A. L., MEIFFREN G., FREEMAN S., HAFLE D. A., 2006. *Alterations in CD46-mediated Tr1 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis.* Version 2. J. Clin. Invest. 116, 3252-3257.
- BABBE H., ROERS A., WAISMAN A., LASSMANN H., GOEBELS N., HOHLFELD R., FRIESE M., SCHRÖDER R., DECKERT M., SCHMIDT S., RAVID R., RAJEWSKY K., 2000. *Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction.* J. Exp. Med. 192, 393-404.
- BAECHER-ALLAN C., KASKOW B.J., WEINER H. L., 2018. *Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy.* Neuron 97, 742-768.
- BAKER D., MARTA M., PRYCE G., GIOVANNONI G., SCHMIERER K., MEMORY B., 2017. *Cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis.* EBioMedicine 16, 41-50.
- BAMER A. M., JOHNSON K. L., AMTMANN D., KRAFT G. H., 2008. *Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis.* Mult. Scler. 14, 1127-1130.
- BECHER B., DURELL B. G., NOELLE R. J., 2002. *Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12.* J. Clin. Invest. 110, 493-497.
- BHELA S., KEMPEL C., MANOHAR M., DOMINGUEZ-VILLAR M., GRIFFIN R., BHATT P., KIVISAKK-WEBB P., FUHLBRIGGE R., KUPPER T., WEINER H., BAECHER-ALLAN C., 2015. *Nonapoptotic and extracellular activity of granzyme B mediates resistance to regulatory T cell (Treg) suppression by HLA-DR-CD25hiCD127lo Tregs in multiple sclerosis and in response to IL-6.* J. Immunol. 194, 2180-2189.
- BØE LUNDE H. M., AAE T. F., INDREVÅG W., AARSETH J., BJORVATN B., MYHR K. M., BØ L., 2012. *Poor sleep in patients with multiple sclerosis.* PLoS One 7, doi: 10.1371/journal.pone.0049996.
- BOS J. D., MEINARDI M. M., 2000. *The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs.* Exp. Dermatol. 9, 165-169.
- BRASS S. D., DUQUETTE P., PROULX-THERRIEN J., AUERBACH S., 2010. *Sleep disorders in patients with multiple sclerosis.* Sleep Med. Rev. 14, 121-129.
- BRUNKOW M. E., JEFFERY E. W., HJERRILD K. A., PAEPER B., CLARK L. B., YASAYKO S. A., WILKINSON J. E., GALAS D., ZIEGLER S. F., RAMSDELL F., 2001. *Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse.* Nat. Genet. 27, 68-73.
- CRAMER S. P., SIMONSEN H., FREDERIKSEN J. L., ROSTRUP E., LARSSON H. B. W., 2013. *Abnormal blood-brain barrier permeability in normal appearing white matter in multiple sclerosis investigated by MRI.* Neuroimage Clin. 4, 182-189.
- FARH K. K.-H., MARSON A., ZHU J., KLEINWITFIELD M., HOUSLEY W. J., BEIK S., SHORESH N., WHITTON H., RYAN R. J. H., SHISHKIN A. A., HATAN M., CARRASCO-ALFONSO M. J., MAYER D., LUCKEY C. J., PATSOPOULOS N. A., DE JAGER P. L., KUCHROO V. K., EPSTEIN C. B., DALY M. J., HAFLE D. A., BRADLEY E., BERNSTEIN B. E., 2015. *Genetic and epigenetic fine*

- mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 518, 337-343.
- FISCHER M. T., SHARMA R., LIM J. L., HAIDER L., FRISCHER J. M., DREXHAGE J., MAHAD D., BRADL M., VAN HORSSSEN J., LASSMANN H., 2012. *NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury*. *Brain* 135, 886-899.
- FISCHER M. T., WIMMER I., HÖFTBERGER R., GERLACH S., HAIDER L., ZRZAVY T., HAMETNER S., MAHAD D., BINDER C. J., KRUMBHOLZ M., BAUER J., BRADL M., LASSMANN H., 2013. *Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions*. *Brain* 136, 1799-1815.
- GARLAND S. N., SCURREY S. R. M., PLOUGHMAN M., 2017. *Health, lifestyle and aging with MS canadian consortium. factors associated with poor sleep in older adults with multiple sclerosis*. *Int. J. Behav. Med.* 24, 937-945.
- GREENFIELD A. L., HAUSER S. L., 2018. *B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era*. *Ann. Neurol.* 83, 13-26.
- HAINES J. L., TERWEDOW H. A., BURGESS K., PERICAK-VANCE M. A., RIMMLER J. B., MARTIN E. R., OKSENBURG J. R., LINCOLN R., ZHANG D. Y., BANATAO D. R., GATTO N., GOODKIN D. E., HAUSER S. L., 1998. *Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group*. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1229-1234.
- HAUSER S. L., BHAN A. K., GILLES F., KEMP M., KERR C., WEINER H. L., 1986. *Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions*. *Ann. Neurol.* 19, 578-587.
- HAUSER S. L., DOOLITTLE T. H., LINCOLN R., BROWN R. H., DINARELLO C. A., 1990. *Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6*. *Neurology* 40, 1735-1739.
- HAUSER S. L., WAUBANT E., ARNOLD D. L., VOLLMER T., ANTEL J., FOX R. J., BAR-OR A., PANZARA M., SARKAR N., AGARWAL S., LANGERGOULD A., SMITH C. H., HERMES TRIAL GROUP, 2008. *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N. Engl. J. Med.* 358, 676-688.
- HAVRDOVÁ E., BELOVA A., GOLOBORODKO A., TISERANT A., WRIGHT A., WALLSTROEM E., GARRÉN H., MAGUIRE R. P., JOHNS D. R., 2016. *Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study*. *J. Neurol.* 263, 1287-1295.
- HEDSTRÖM A. K., ÅKERSTEDT T., OLSSON T., ALFREDSSON L., 2015. *Shift work influences multiple sclerosis risk*. *Mult. Scler.* 21, 1195-1199.
- HENDERSON A. P., BARNETT M. H., PARRATT J. D., PRINEAS J. W., 2009. *Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions*. *Ann Neurol.* 66, 739-753.
- HENING W. A., ALLEN R. P., CHAUDHURI K. R., HORNYAK M., LEE H. B., WINKELMAN J., YOAKUM R., 2007. *Clinical significance of RLS*. *Mov. Disord.* 22 (Suppl. 18), S395-S400.
- HERRICK C. A., MACLEOD H., GLUSAC E., TIGELAAR R. E., BOTTOMLY K., 2000. *Th2 responses induced by epicutaneous or inhalational protein exposure are differentially dependent on IL-4*. *J. Clin. Invest.* 105, 765-775.
- HOHLFELD R., DORNMAIR K., MEINL E., WEKERLE H., 2016. *The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets*. *Lancet Neurol.* 15, 198-209.
- HORI S., HAURY M., COUTINHO A., DEMENGEOT J., 2002. *Specificity requirements for selection and effector functions of CD25+4+ regulatory T cells in anti-myelin basic protein T cell receptor transgenic mice*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 8213-8218.
- HUBER M., HEINK S., PAGENSTECHER A., REINHARD K., RITTER J., VISEKRUNA A., GURALNIK A., BOLLIG N., JELTSCH K., HEINEMANN C., WITTMANN E., BUCH T., PRAZERES DA COSTA O., BRÜSTLE A., BRENNER D., MAK T.W., MITTRÜCKER H.-W., TACKENBERG B., KAMRADT T., LOHOFF M., 2013. *IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis*. *J. Clin. Invest.* 123, 247-260.
- INEICHEN B. V., MORIDI T., GRANBERG T., PIEHL F., 2020. *Rituximab treatment for multiple sclerosis*. *Mult. Scler.* 26, 137-152.
- JURYŃCZYK M., WALCZAK A., JUREWICZ A., JESIOŃEK-KUPNICKA D., SZCZEPANIK M., SELMAJ K., 2010. *Immune regulation of multiple sclerosis by transdermally applied myelin peptides*. *Ann. Neurol.* 68, 593-601.
- KAMINSKA M., KIMOFF R. J., BENEDETTI A., ROBINSON A., BAR-OR A., LAPIERRE Y., SCHWARTZMAN K., TROJAN D. A., 2012. *Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis*. *Mult. Scler.* 18, 1159-1169.
- KAPPOS L., RADUE E. W., O'CONNOR P., POLMAN C., HOHLFELD R., CALABRESI P., SELMAJ K., AGOROPOULOU C., LEYK M., ZHANG-AUBERSON L., BURTIN P., FREEDOMS STUDY GROUP, 2010. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. *N. Engl. J. Med.* 362, 387-401.
- KIESEIER B. C., 2011. *The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis*. *CNS Drugs* 25, 491-502.
- KOHN A. P., CARPENTIER P. A., ANGER H. A., MILLER S. D., 2002. *Cutting edge: CD4+CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis*. *J. Immunol.* 169, 4712-4716.
- LAROCHELLE C., ALVAREZ J. I., PRAT A., 2011. *How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis?* *FEBS Lett.* 585, 3770-3780.
- LASSMANN H., 2014. *Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis*. *Glia* 62, 1816-1830.
- LI R., REZK A., MIYAZAKI Y., HILGENBERG E., TOUIL H., SHEN P., MOORE C. S., MICHEL L., ALTHEKAIR F., RAJASEKHARAN S., GOMMERMAN J. L., PRAT A., FILLATREAU S., BAR-OR A., 2015. *Canadian B cells in MS Team. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy*. *Sci. Transl. Med.* 7, doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.
- LOVATO L., WILLIS S. N., RODIG S. J., CARON T., ALMENDINGER S. E., HOWELL O. W., REYNOLDS R., O'CONNOR K. C., HAFNER D. A., 2011. *Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis*. *Brain* 134, 534-541.
- LUGER D., SILVER P. B., TANG J., CUA D., CHEN Z., IWAKURA Y., BOWMAN E. P., SGAMBELLONE N. M., CHAN C. C., CASPI R. R., 2008. *Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category*. *J. Exp. Med.* 205, 799-810.

- MAJEWSKA M., ZAJAC K., SREBRO Z., SURA P., KSIAZEK L., ZEMELKA M., SZCZEPANIK M., 2007. *Epicutaneous immunization with myelin basic protein protects from the experimental autoimmune encephalomyelitis*. Pharmacol. Rep. 59, 74-79.
- MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., GÓRALSKA M., MARCIŃSKA K., ZEMELKA-WIĄCEK M., STRZEPA A., DOROŻYŃSKA I., SZCZEPANIK M., 2012a. *Epicutaneous immunization with protein antigen TNP-Ig alleviates TNBS-induced colitis in mice*. Pharmacol. Rep. 64, 1497-504.
- MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., STRZEPA A., DOROŻYŃSKA I., MOTYL S., BANACH T., SZCZEPANIK M., 2012b. *Epicutaneous immunization with hapten-conjugated protein antigen alleviates contact sensitivity mediated by three different types of effector cells*. Pharmacol. Rep. 64, 919-26.
- MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., ZEMELKA-WIĄCEK M., PTAK W., WEN L., SZCZEPANIK M., 2012c. *Epicutaneous immunization with DNP-BSA induces CD4+ CD25+ Treg cells that inhibit Tc1-mediated CS*. Immunol. Cell Biol. 90, 784-795.
- MALPASS K., 2012. *Multiple sclerosis: 'outside-in' demyelination in MS*. Nat. Rev. Neurol. 8, 61.
- MANCONI M., ROCCA M. A., FERINI-STRAMBI L., TORTORELLA P., AGOSTA F., COMI G., FILIPPI M., 2008. *Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage*. Mult. Scler. 14, 86-93.
- MARCIŃSKA K., MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., MARESZ K. Z., SZCZEPANIK M., 2015. *Epicutaneous immunization with collagen induces TCRαβ suppressor T cells that inhibit collagen-Induced arthritis*. Int. Arch. Allergy Immunol. 166, 121-134.
- MARCIŃSKA K., MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., LAZAR A., KOWALCZYK P., BIAŁA D., WOŹNIAK D., SZCZEPANIK M., 2016. *Epicutaneous (EC) immunization with type II collagen (COLL II) induces CD4(+) CD8(+) T suppressor cells that protect from collagen-induced arthritis (CIA)*. Pharmacol. Rep. 68, 483-489.
- MARTIN R., BIELEKOVA B., GRAN B., MCFARLAND H. F., 2000. *Lessons from studies of antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis*. J. Neural. Transm. Suppl. 60, 361-373.
- MATVEEVA O., BOGIE J. F. J., HENDRIKS J. J. A., LINKER R. A., HAGHIKIA A., KLEINWIEFELD M., 2018. *Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1417, 71-86.
- MAYO L., CUNHA A. P., MADI A., BEYNON V., YANG Z., ALVAREZ J. I., PRAT A., SOBEL R. A., KOBZIK L., LASSMANN H., QUINTANA F. J., WEINER H. L., 2016. *IL-10-dependent Tr1 cells attenuate astrocyte activation and ameliorate chronic central nervous system inflammation*. Brain 139, 1939-1957.
- MELZER N., MEUTH S. G., WIENDL H., 2009. *CD8+ T cells and neuronal damage: direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability*. FASEB J. 23, 3659-3673.
- MENDOZZI L., TRONCI F., GAREGNANI M., PUGNETTI L., 2010. *Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study*. Mult. Scler. 16, 238-247.
- MERLINO G., FRATTICCI L., LENCHIG C., VALENTE M., CARGNELUTTI D., PICELLO M., SERAFINI A., DOLSO P., GIGLI G. L., 2009. *Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status*. Sleep Med. 10, 26-34.
- MIKOL D. D., BARKHOF F., CHANG P., COYLE P. K., JEFFERY D. R., SCHWID S. R., STUBINSKI B., UITDEHAAG B., REGARD STUDY GROUP, 2008. *Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial*. Lancet Neurol. 7, 903-914.
- MINAGAR A., ALEXANDER J. S., 2003. *Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis*. Mult. Scler. 9, 540-549.
- MOLNARFI N., SCHULZE-TOPPHOFF U., WEBER M. S., PATARROYO J. C., PROD'HOMME T., VARRIN-DOYER M., SHETTY A., LININGTON C., SLAVIN A. J., HIDALGO J., JENNE D. E., WEKERLE H., SOBEL R. A., BERNARD C. C., SHLOMCHIK M. J., ZAMVIL S. S., 2013. *MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies*. J. Exp. Med. 210, 2921-2937.
- MONDOULET L., DIOSZEGHY V., LIGOUIS M., DHELFT V., DUPONT C., BENHAMOU P. H., 2010. *Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy*. Clin. Exp. Allergy 40, 659-667.
- MUNGER K. L., ZHANG S. M., O'REILLY E., HERNÁN M. A., OLEK M. J., WILLETT W. C., ASCHERIO A., 2004. *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. Neurology 62, 60-65.
- NADJAR Y., COUTELAS E., PROUTEAU P., PANZER F., PAQUET D., SAINT-VAL C., CRÉANGE A., 2011. *Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis*. Clin. Neurol. Neurosurg. 113, 316-322.
- PANITCH H. S., HIRSCH R. L., HALEY A. S., JOHNSON K. P., 1987. *Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon*. Lancet 1, 893-895.
- PARKES M., CORTES A., VAN HEEL D., BROWN M. A., 2013. *Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases*. Nat. Rev. Genet. 14, 661-673.
- PATEJDL R., PENNER I. K., NOACK T. K., ZETTL U. K., 2016. *Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration*. Autoimmun. Rev. 15, 210-220.
- POLMAN C. H., O'CONNOR P. W., HAVRDOVA E., HUTCHINSON M., KAPPOS L., MILLER D. H., PHILLIPS J. T., LUBLIN F. D., GIOVANNONI G., WAJGT A., TOAL M., LYNN F., PANZARA M. A., SANDROCK A. W., AFFIRM INVESTIGATORS, 2006. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N. Engl. J. Med. 354, 899-910.
- PTAK W., SZCZEPANIK M., BRYNIARSKI K., TUTAJ M., PTAK M., 2002. *Epicutaneous application of protein antigens incorporated into cosmetic cream induces antigen-nonspecific unresponsiveness in mice and affects the cell-mediated immune response*. Int. Arch. Allergy Immunol. 128, 8-14.
- RANSOHOFF R. M., 2007. *Natalizumab for multiple sclerosis*. N. Engl. J. Med. 356, 2622-2629.
- RANSOHOFF R. M., 2016. *How neuroinflammation contributes to neurodegeneration*. Science 353, 777-783.
- RISTORI G., CANNONI S., STAZI M. A., VANACORE N., COTICHINI R., ALFÒ M., PUGLIATTI M., SOTGIU S., SOLARO C., BOMPRESZI R., DI GIOVANNI S., TALAMANCA L. F., NISTICÒ L., FAGNANI C.,

- NEALE M. C., CASCINO I., GIORGI G., BATTAGLIA M. A., BUTTINELLI C., TOSI R., SALVETTI M., 2006. *Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study*. *Ann. Neurol.* 59, 27-34.
- SCHNEIDER A., LONG S. A., CEROSALETTI K., NI C. T., SAMUELS P., KITA M., BUCKNER J. H., 2013. *In active relapsing-remitting multiple sclerosis, effector T cell resistance to adaptive T(regs) involves IL-6-mediated signaling*. *Sci. Transl. Med.* 5, doi: 10.1126/scitranslmed.3004970.
- SCHUTTE-RODIN S., BROCH L., BUYSSE D., DORSEY C., SATEIA M., 2008. *Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults*. *J. Clin. Sleep Med.* 4, 487-504.
- SCHWARZ A., SCHUMACHER M., PFAFF D., SCHUMACHER K., JARIUS S., BALINT B., WIENDL H., HAAS J., WILDEMANN B., 2013. *Fine-tuning of regulatory T cell function: the role of calcium signals and naive regulatory T cells for regulatory T cell deficiency in multiple sclerosis*. *J. Immunol.* 190, 4965-4970.
- SEGAL B. M., CONSTANTINESCU C. S., RAYCHAUDHURI A., KIM L., FIDELUS-GORT R., KASPER L. H., USTEKINUMAB MS INVESTIGATORS, 2008. *Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study*. *Lancet Neurol.* 7, 796-804.
- SELLEBJERG F., CADAVID D., STEINER D., VILLAR L. M., REYNOLDS R., MIKOL D., 2016. *Exploring potential mechanisms of action of natalizumab in secondary progressive multiple sclerosis*. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 9, 31-43.
- SINTZEL M. B., RAMETTA M., REDER A. T., 2018. *Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review*. *Neurol. Ther.* 7, 59-85.
- STANTON B. R., BARNES F., SILBER E., 2006. *Sleep and fatigue in multiple sclerosis*. *Mult. Scler.* 12, 481-486.
- STRZEPA A., LOBO FM., MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., SZCZEPANIK M., 2018; *Antibiotics and autoimmune and allergy diseases: Causative factor or treatment?* *Int Immunopharmacol.* 65, 328-341.
- STUDY GROUP, 1993. *Neurology Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *The IFNB Multiple Sclerosis* 43, 655-661.
- SWAMY M., JAMORA C., HAVRAN W., HAYDAY A., 2010. *Epithelial decision makers: in search of the 'epimmunome'*. *Nat. Immunol.* 11, 656-665.
- SWEENEY M. D., SAGARE A. P., ZLOKOVIC B. V., 2018. *Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders*. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 133-150.
- SZCZEPANIK M., MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., 2016. *Transdermal immunotherapy: past, present and future*. *Pharmacol. Rep.* 68, 773-781.
- SZCZEPANIK M., BRYNIARSKI K., TUTAJ M., PTAK M., SKRZECZYNSKA J., ASKENASE P. W., PTAK W., 2005. *Epicutaneous immunization induces alpha-beta T-cell receptor CD4 CD8 double-positive non-specific suppressor T cells that inhibit contact sensitivity via transforming growth factor-beta*. *Immunology* 115, 42-54.
- TACHIBANA N., HOWARD R. S., HIRSCH N. P., MILLER D. H., MOSELEY I. F., FISH D., 1994. *Sleep problems in multiple sclerosis*. *Eur. Neurol.* 34, 320-323.
- TAN G., XU P., LAWSON L. B., HE J., FREYTAG L. C., CLEMENTS J. D., JOHN V. T., 2010. *Hydration effects on skin microstructure as probed by high-resolution cryo-scanning electron microscopy and mechanistic implications to enhanced transcutaneous delivery of biomacromolecules*. *J. Pharm. Sci.* 99, 730-740.
- THOMPSON A. J., BARANZINI S. E., GEURTS J., HEMMER B., CICCARELLI O., 2018. *Multiple sclerosis*. *Lancet* 391, 1622-1636.
- TRAUGOTT U., REINHERZ E. L., RAINE C. S., 1983. *Multiple sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages*. *J. Neuroimmunol.* 4, 201-221.
- TUTAJ M., SZCZEPANIK M., 2006. *Mechanizmy regulacji odpowiedzi immunologicznej w modelu stwardnienia rozsianego u myszy*. *Post. Hig. Med. Dosw.* 60, 571-583.
- TUTAJ M., SZCZEPANIK M., 2007. *Epicutaneous (EC) immunization with myelin basic protein (MBP) induces TCRalpha-beta+ CD4+ CD8+ double positive suppressor cells that protect from experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)*. *J. Autoimmun.* 28, 208-215.
- VAUGHAN K., PETERS B., O'CONNOR K. C., MARTIN R., SETTE A., 2014. *A molecular view of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalitis: what can we learn from the epitope data?* *J. Neuroimmunol.* 267, 73-85.
- WALCZAK A., SIGER M., CIACH A., SZCZEPANIK M., SELMAJ K., 2013. *Transdermal application of myelin peptides in multiple sclerosis treatment*. *JAMA Neurol.* 70, 1105-1109.
- WIERINCKX A., BREVÉ J., MERCIER D., SCHULTZBERG M., DRUKARCH B., VAN DAM A. M., 2005. *Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells*. *J. Neuroimmunol.* 166, 132-143.
- WILLER C. J., DYMENT D. A., RISCH N. J., SADOV-NICK A. D., EBERS G. C., CANADIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP, 2003. *Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 12877-12882.
- ZANG Y. C., LI S., RIVERA V. M., HONG J., ROBINSON R. R., BREITBACH W. T., KILLIAN J., ZHANG J. Z., 2004. *Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis*. *J. Immunol.* 172, 5120-5127.
- ZEMELKA-WIĄCEK M., MAJEWSKA-SZCZEPANIK M., PTAK W., SZCZEPANIK M., 2012. *Epicutaneous immunization with protein antigen induces antigen-non-specific suppression of CD8 T cell mediated contact sensitivity*. *Pharmacol. Rep.* 64, 1485-1496.

KOSMOS Vol. 69, 3, 523–536, 2020

ANNA STRZEPA, BARBARA MACURA, MARIAN SZCZEPANIK

*Chair of Medical Biology, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, 7 Kopernika Str., 31-034 Kraków,
E-mail: mmszczep@cyf-kr.edu.pl, marian.szczepanik@uj.edu.pl*

SLEEP DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Multiple sclerosis (Lat. *sclerosis multiplex*, SM) is an autoimmune disease in which lymphocytes, autoreactive to nerve cell antigens, infiltrate the central nervous system and bring about its damage. This condition leads to a continuous or relapsing progressive deterioration in physical, cognitive, emotional, and social functions of a patient. In 43 to 67% of MS patients, sleep-related abnormalities such as insomnia, circadian rhythm disturbances, movement disorders, and breathing disorders are observed. These disorders can worsen the course of MS, and MS can worsen and increase the likelihood of sleep disorders. This two-way relationship arises due to the role of the immune system in the pathogenesis of MS and sleep disorders. In this review article, we present the latest information on the etiology and role of the immune system in MS and the immunopathomechanism of this disease, paying particular attention to coexisting sleep disorders. We also discuss sleep disorders that coexist with MS. Further, we discuss MS therapies with particular emphasis on the epicutaneous application of the protein antigen, which, in addition to reducing the progression of the disease, may potentially reduce the severity of sleep disorders.

Key words: immunopathology, multiple sclerosis, sleep abnormalities, therapy