

Mehanizmi nastanka multiple skleroze

Balić, Lea

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:342359>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Lea Balić

Mehanizmi nastanka multiple skleroze

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Lea Balić

Mechanisms of multiple sclerosis origin

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularna biologija na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Petre Korać.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Mehanizmi nastanka multiple skleroze

Lea Balić

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Multipla skleroza je kronična autoimuna upalna bolest središnjeg živčanog sustava koju karakterizira prisutnost plakova ili lezija u tkivu središnjeg živčanog sustava. Lezije nastaju zbog demijelinizacije i degeneracije aksona, procesa koji je posljedica autoimune upalne reakcije. Bolest se manifestira kroz niz neuroloških simptoma, a razvoj bolesti ovisi o tipu multiple skleroze od kojeg pacijent boluje. Zašto točno nastaje autoimuni odgovor još nije posve razjašnjeno, no dio odgovora vjerojatno je povezan s molekulskom mimikrijom između antigena podrijetla od patogena i komponenti mijelinskog ovoja neurona. Identificirani su mnogi faktori rizika, uključujući infekciju Epstein-Barrovim virusom, varijante gena *HLA*, izloženost sunčevoj svjetlosti i prehrambene navike.

Ključne riječi: demijelinizacija, autoimunost, patogeneza, Epstein-Barrov virus, rizični faktori
(17 stranica, 2 slike, 0 tablica, 55 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: izv. prof. dr. sc. Petra Korać

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Mechanisms of multiple sclerosis origin

Lea Balić

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system which is characterized by the presence of plaques or lesions in the tissue of the central nervous system. Lesions are formed as a result of demyelination and degeneration of axons, a process which is the consequence of an autoimmune inflammatory reaction. The disease is manifested through a range of neurological symptoms, and the development of the disease is dependent on the type of multiple sclerosis which the patient is presenting. Exactly why the autoimmune reaction is initiated is still unclear, however, a part of the answer may lay in the molecular mimicry between an antigen originating from a pathogen and the components of the myelin sheath of neurons. Many risk factors have been identified, including Epstein-Barr virus infection, variants of *HLA* genes, sunlight exposure and dietary habits.

Keywords: demyelination, autoimmunity, pathogenesis, Epstein-Barr virus, risk factors
(17 pages, 2 figures, 0 tables, 55 references, original in: Croatian)
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Petra Korać

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Osnovne značajke multiple skleroze.....	1
3. Patofiziologija multiple skleroze	4
3.1. Patologija multiple skleroze	4
3.2. Upalna reakcija kod multiple skleroze	4
4. Etiologija multiple skleroze	7
4.1 Epstein-Barrov virus	7
4.2 Genetski faktori	9
4.3 Ostali rizični faktori	9
6. Literatura.....	11

1. Uvod

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna upalna bolest središnjeg živčanog sustava (CNS, od eng. *central nervous system*) koju karakterizira prisutnost lezija ili plakova u tkivu CNS u kojima je došlo do demijelinizacije popraćene degeneracijom aksona. U demijeliniziranim regijama dolazi do poremećaja u prijenosu živčanih signala, što uzrokuje spektar različitih neuroloških poteškoća, ovisno o dijelu CNS u kojem je došlo do oštećenja tkiva. Simptomi se često pogoršavaju kako bolest napreduje, a uključuju poremećaje autonomnog živčanog sustava, senzomotoričke defekte, vidne poteškoće, ataksiju, umor te kognitivne i emocionalne poteškoće (Compston & Coles, 2008). MS je neizlječiva bolest te je najčešća neurološka bolest kod mladih odraslih osoba.

MS je prvi puta opisana u 19. stoljeću, a njeni uzroci i mehanizmi nastanka do danas su ostali nejasni. Radi se o bolesti koja se prezentira kroz niz simptoma te se razvija na više različitih načina, a u njenu patogenezu uključeno je mnogo genetskih i okolišnih faktora. Njena kompleksnost uvelike je otežala prevenciju i liječenje. Ipak, nizom istraživanja otkriveni su mnogi faktori koji bi mogli imati ključnu ulogu u njenom razvoju, što otvara mnoga vrata za nove pristupe liječenju bolesti. U ovom radu predstaviti ću dosad otkrivene načine na koje se MS razvija te okolišne i genetske faktore koji povećavaju rizik od oboljenja.

2. Osnovne značajke multiple skleroze

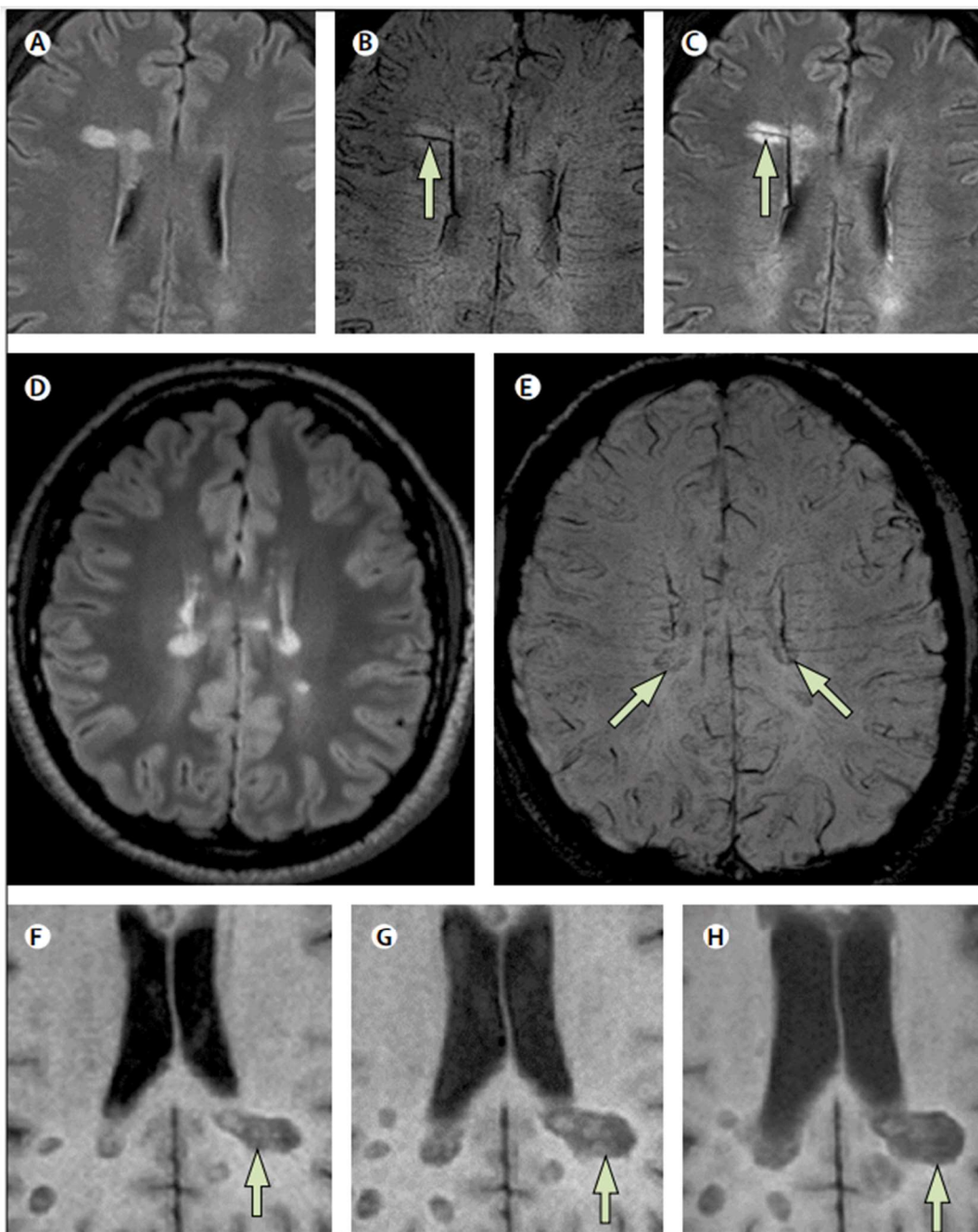
Četiri su tipa MS koji se razlikuju po načinu progresije bolesti – relapsno-remitirajuća MS (RRMS), sekundarno-progresivna MS (SPMS), primarno-progresivna MS (PPMS) te progresivno-relapsirajuća MS (PRMS) (Goldenberg, 2012). Najčešći oblik bolesti koji se pojavljuje kod otprilike 85% pacijenata je RRMS (Goldenberg, 2012), a karakteriziraju ga faze relapsa, u kojima dolazi do snažne manifestacije simptoma, praćene fazama remisije, u kojima se simptomi ublažavaju ili nestaju. Relapsi obično traju nekoliko tjedana, nakon čega dolazi do postupnog oporavka. Simptomi traju barem 24 sata bez popratne povišene temperature ili infekcije te upućuju da je došlo do akutne upalne reakcije i demijelinizacije u CNS (Polman et al., 2011). U ranim stadijima MS oporavci su naizgled potpuni, no kako bolest napreduje oporavci su manje i manje cjeloviti te akumulirana neurološka oštećenja dovode do trajnog invaliditeta (Dobson & Giovannoni, 2019).

Kod oko 65% oboljelih od RRMS, bolest se može razviti u SPMS (Ghasemi et al., 2016), tipično nakon 10-15 godina (Dobson & Giovannoni, 2019). Kao i PPMS, od koje boluje otprilike 10% pacijenata (Goldenberg, 2012), SPMS karakterizira progresivno pogoršanje bolesti bez perioda remisije. Razlika između ova dva progresivna tipa MS je činjenica da se PPMS javlja od samog početka bolesti, dok se SPMS razvija kod dijela pacijenata prethodno oboljelih od RRMS. PRMS je najrjeđi oblik MS te se pojavljuje u svega 5% slučajeva (Goldenberg, 2012). Bolest je progresivna od početka, sa sporadičnim periodima pogoršanja simptoma nakon kojih nema remisije.

Vjerojatno je da između patobiološkog nastanka bolesti i prve pojave simptoma postoji period latencije, odnosno prodromalni period, tijekom kojeg se javljaju prvi znakovi bolesti. Otkrivanje bolesti u prodromalnom stadiju moglo bi biti ključno za njeno potencijalno liječenje (Makhani & Tremlett, 2021).

Dijagnoza MS otežana je zbog velikog raspona simptoma koje može uzrokovati. Većina simptoma nije specifična za MS, no Lhermitteov znak (osjet elektriciteta koji prolazi tijelom pri savijanju vrata prema naprijed) i Uhthoffov sindrom (pogoršanje simptoma pri izlaganju tijela visokim temperaturama) mogu se smatrati karakterističnima za MS (Compston & Coles, 2008). Na MS se sumnja kada osoba pokazuje znakove tzv. kliničko izoliranog sindroma (CIS, od eng. *clinically isolated syndrome*), epizode neuroloških problema uzrokovanih nastankom jedne lezije u bijeloj tvari koja se javlja kod 85% pacijenata (Miller et al., 2005). CIS može biti monosimptomski ili polisimptomski, ovisno o lokaciji lezije (Dobson & Giovannoni, 2019), a najčešće se prezentira kao optički neuritis te sindromi moždanog debla i leđne moždine (Miller et al., 2005). Nakon prezentacije CIS potrebno je dokazati prisutnost lezija i njihovo širenje u vremenu i prostoru – najčešće magnetskom rezonancijom (Thompson et al., 2018) (Slika 1). Uobičajeno je kod dijagnoze provesti elektroforetsku analizu proteina cerebrospinalne tekućine, čiji rezultati kod 90% pacijenata pokazuju tzv. oligoklonske trake – trake na elektroforetskom gelu koje sadrže imunoglobuline – koje ukazuju na proizvodnju antitijela u tkivu CNS (Compston & Coles, 2008).

MS se kod većine pacijenata prezentira između 20. i 40. godine života, sa svega 2-10% slučajeva koji se javljaju nakon 50. godine i manje od 1% koji se prezentiraju u djetinjstvu (Gadoth, 2003; Ghasemi et al., 2016).



Slika 1. Lezije u tkivu mozga pacijenata s MS. Slike su dobivene metodom magnetske rezonancije. Lezije su istaknute strelicom. Svaki redak slika odgovara jednom pacijentu te su slike u svakom retku dobivene u razmacima od nekoliko godina. Slike pokazuju rast lezija kroz više godina bolesti. Preuzeto iz Filippi et al., 2019.

3. Patofiziologija multiple skleroze

3.1. Patologija multiple skleroze

Jedna od glavnih karakteristika MS, a i izvor njenog imena, prisutnost je lezija ili plakova (lat. *sclerae*) u tkivu CNS, kao što je vidljivo na Slici 1. Lezije su najlakše vidljive u bijeloj tvari mozga, a radi se o područjima u kojima dolazi do demijelinizacije aksona i neurodegeneracije kao posljedice upalne reakcije (Frischer et al., 2009). Upalna reakcija inicira se oko postkapilarnih vena i venula te nastaju manje perivaskularne lezije koje rastu i fuzioniraju u konfluentne demijelinizirane lezije koje se šire u okolnu bijelu tvar (Lassmann, 2018). Uz demijelinizaciju dolazi do aktivacije astrocita, koji svojim rastom stvaraju ožiljke u neaktivnim lezijama (Lassmann, 2018). Aksoni su većinom očuvani tijekom ranijih stadija bolesti, no napretkom bolesti dolazi do njihovog nepovratnog oštećenja (Trapp et al., 1998).

Osim u bijeloj, lezije se formiraju i u sivoj tvari. U moždanoj kori oko polovica lezija je perivaskularna – takve lezije često zahvaćaju i bijelu i sivu tvar mozga (Reich et al., 2018). Preostale lezije, posebice one u progresivnom stadiju MS, nastaju ispod unutarnje moždane ovojnice te je demijelinizacija vjerojatno rezultat upalnog procesa u meningama (Bø et al., 2003; Kutzelnigg et al., 2005; Lucchinetti et al., 2011). Lezije nastaju i u leđnoj moždini, gdje također zahvaćaju bijelu i sivu tvar. Često je i oštećenje optičkog živca te gubitak ganglijskih stanica mrežnice (Green et al., 2010).

Moguća je i remijelinizacija te popravak nastalih lezija, no točni faktori koji određuju sudbinu nastalih lezija još nisu razjašnjeni (Reich et al., 2018). Novija istraživanja ukazuju da je popravak demijeliniziranih područja češći kod mlađih ljudi (Absinta et al., 2016).

3.2. Upalna reakcija kod multiple skleroze

Kao što je prethodno spomenuto, glavni razlog demijelinizacije i neurodegeneracije kod pacijenata je upalna reakcija koja dovodi do uništavanja oligodendrocita i mijelinskog ovoja aksona. Točni mehanizmi odgovorni za početak ovakve reakcije još nisu posve razjašnjeni, no važan dio uzroka vjerojatno je molekulska mimikrija – strukturna homologija između antigena nekog patogena i komponenata mijelina pacijenta zbog koje imunosne stanice postaju osjetljive na mijelin (Lang et al., 2002). Primijećeno je da komponente mijelinskog ovoja sadrže aminokiseline homologne

onima u komponentama raznih virusnih proteina, iako valja napomenuti da sličnosti između aminokiselinskih sljedova nisu nužne ako proteini imaju slična kemijska svojstva u komponentama koje im omogućuju vezanje za stanice koje prezentiraju antigen (APC, od eng. *antigen-presenting cells*) i interakciju s receptorima T-stanica (Hauser & Oksenberg, 2006).

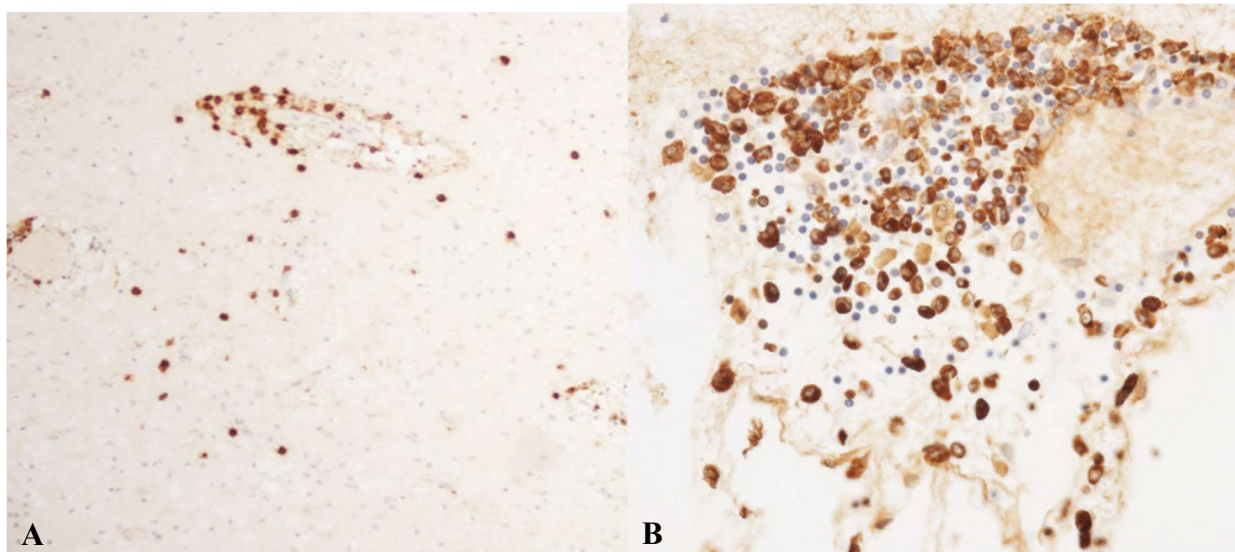
Upalna reakcija započinje interakcijom APC i CD4⁺ T-limfocita. CD4⁺ stanica prepoznaje antigen u kompleksu s molekulama razreda II glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC, od eng. *major histocompatibility complex*). APC luče citokine koji potiču proliferaciju i diferencijaciju CD4⁺ limfocita u specijaliziranije pomoćničke T-limfocite (Th, od eng. *T-helper*), od kojih su posebno bitni Th1 i Th17, koji luče proupalne citokine. Th1 luči interferon γ i faktor nekroze tumora α (TNF α , od eng. *tumor necrosis factor α*), a Th17 luči velik broj proupalnih interleukina (IL) (Ghasemi et al., 2016; Kasper & Shoemaker, 2010; Ouyang et al., 2008).

Aktivirane CD4⁺ T-stanice moraju prijeći krvno-moždanu barijeru (BBB, od eng. *blood-brain barrier*) kako bi ušle u interakciju s mijelinom. Na svojoj površini počinju ekspimirati integrine zadužene za regulaciju vezanja T-stanica na endotelne stanice BBB. Prolaskom kroz BBB, T-stanice ekspimiraju želatinaze – metaloproteinaze odgovorne na lizu bazalne lamine (Hauser & Oksenberg, 2006). Nakon prelaska BBB T-stanice se reaktiviraju prepoznavanjem mijelinskih fragmenata, što započinje upalnu reakciju. Određeni IL, primjerice IL-17 i IL-22, povećavaju permeabilnost BBB i uzrokuju kemotaksiju, zbog kojih u upalno područje pristižu dodatne stanice upalne reakcije (Kebir et al., 2007; Tzartos et al., 2008). Među njima su citotoksične T-stanice, krvni makrofagi te aktivirane B-stanice. Akumulacijom ovih stanica, dodatno se povećava lučenje proupalnih citokina koji aktiviraju mikroglija stanice. Lučenje TNF α potiče mikroglija stanice na fagocitozu oligodendrocita (Zajicek et al., 1992).

Aktivirane B-stanice sazrijevaju u plazma-stanice te proizvode antitijela specifična za oligodendrocite i mijelin. Kod pacijenata s dijagnozom MS analizom cerebrospinalne tekućine detektirane su povećane razine imunoglobulina, među kojima su pronađena antitijela specifična za bazični protein mijelina (MBP, od eng. *myelin basic protein*) (Hauser & Oksenberg, 2006). Upravo su iz ovog razloga pri elektroforezi proteina iz cerebrospinalne tekućine pacijenata vidljive oligoklonalne trake. Zanimljivo je da su imunoglobulini iz oligoklonalnih traka nekih drugih upalnih bolesti živčanog sustava uobičajeno specifični za patogen koji je uzročnik te bolesti, dok oligoklonalne trake kod MS pokazuju reakciju na niz antigena (Soldan & Lieberman, 2023).

Regulacijski limfociti kod pacijenata s MS ne mogu zaustaviti autoreaktivne imunosne stanice (Viglietta et al., 2004). Uz to, apoptoza autoreaktivnih stanica je onemogućena zbog pojačanja ekspresije β -arestina 1, ključnog za preživljavanje CD4+ T-limfocita (Shi et al., 2007).

Iako je predloženo da je MS rezultat primarnog neurodegenerativnog procesa koji je modificiran ili pojačan upalnom reakcijom (Stys et al., 2012), patološkim analizama dobiveni su podaci koji podupiru teoriju o patogenezi upalnom reakcijom, kao i podaci o raspodjeli imunosnih stanica u zahvaćenom tkivu (Lassmann, 2018). T-stanice pronađene su u velikim brojevima u parenhimu CNS, dok su plazma- i B-stanice uglavnom detektirane u vezivnim tkivima mozga, kao što su perivaskularni prostori i moždane ovojnice (Frischer et al., 2009) (Slika 2).



Slika 2. (A) CD8+ T-limfociti u bijeloj tvari mozga pacijenta s MS, (B) plazma-stanice u moždanoj ovojnici pacijenata s MS. Tražene stanice obojane su crvenom bojom. Preuzeto iz Lassmann, 2018.

4. Etiologija multiple skleroze

Vjerojatno je da ne postoji jedan direktan uzročnik MS, već ona nastaje pod utjecajem niza rizičnih faktora koji, između ostalih, uključuju virusne infekcije, pušenje, pretilost, prehrambene navike i smanjene razine vitamina D i B12 (Ascherio, 2013; Ghasemi et al., 2016). Ovako veliki spektar faktora koji utječu na nastanak bolesti otežava njenu prevenciju i ranu dijagnozu. Uz to, način na koji MS napreduje i mijenja svoja svojstva kroz godine oboljenja uvelike otežava utvrđivanje točnih uzroka njenog nastanka (Soldan & Lieberman, 2023). Nedavna istraživanja ipak su uspjela rasvijetliti neke od potencijalno ključnih faktora u nastanku MS, što bi moglo uvelike pomoći u prevenciji i usporavanju napretka bolesti.

4.1 Epstein-Barrov virus

Epstein-Barrov virus (EBV), također poznat kao humani herpes virus 4 (HHV4), jedan je od najčešćih ljudskih virusa, koji inficira više od 90% zdravih odraslih osoba širom svijeta. Pripada porodici γ -herpesvirusa, a njegov genom čini dvolančana DNA veličine 173 kb koja sadrži gene za oko 100 virusnih proteina. DNA je linearna unutar infektivne virusne čestice, no unutar jezgre inficirane stanice je u cirkularnom obliku, zvanom episom. EBV ima produktivni (litički) te neproduktivni (latentni) ciklus. U stanicama sluznice usta uspostavlja produktivnu infekciju te se replicira i širi, infiltrirajući lokalne B-limfocite u kojima uspostavlja dugotrajnu latentnu infekciju (Soldan & Lieberman, 2023; Weidner-Glunde et al., 2020).

Virus se tipično širi preko sline, a prva infekcija događa se između pete i osme godine života u siromašnijim područjima ili u ranoj adolescenciji u bogatijim dijelovima svijeta (Balfour et al., 2013; Soldan & Lieberman, 2023). Dok je infekcija u ranom djetinjstvu većinom asimptomatska, infekcija u adolescentskim godinama često uzrokuje infektivnu mononukleozu (Soldan & Lieberman, 2023). Osim mononukleoze, EBV je povezan s nizom bolesti, uključujući Burkittov limfom, Hodgkinovu bolest, karcinom nazofarinksa i mnoge druge (Means et al., 2007).

EBV je dugo istraživao kao potencijalni infektivni uzročnik MS. U jednom od najvećih recentnih epidemioloških istraživanja, kroz 20 je godina promatrano preko 10 milijuna zaposlenika vojske Sjedinjenih Američkih Država. Kod ispitanika seropozitivnih za EBV utvrđeno je povećanje rizika od razvoja MS od čak 32 puta naspram ispitanika koji su bili seronegativni (Bjornevik et al., 2022).

Uz to, u raznim istraživanjima u cerebrospinalnoj tekućini pacijenata s MS detektirana su antitijela specifična za nuklearne antigene EBV (Virtanen et al., 2014; Wang et al., 2021) te citotoksični T-limfociti koji reagiraju na litičke proteine EBV (Van Nierop et al., 2016). Mnogi genski produkti EBV utječu na sustave urođene i adaptivne imunosti, no i dalje nije poznato na koji su način i jesu li uopće ti geni povezani s patogenezi MS (Soldan & Lieberman, 2023).

Točan način na koji EBV sudjeluje u patogenezi MS još nije razjašnjen. Jedan od mogućih mehanizama jest molekulska mimikrija, zbog koje antitijela koja su stvorena kao odgovor na infekciju EBV reagiraju s mijelinom, uzrokujući neurodegeneraciju. Također je utvrđeno da T-limfociti specifični za mijelin kod pacijenata s MS reagiraju i s nizom virusnih peptida i proteina, uključujući peptide i proteine EBV (Wucherpfennig & Strominger, 1995). Analizom aminokiselinskih sljedova utvrđeno je da nekoliko domena Epstein-Barrovog nuklearnog antigena 1 potencijalno uzrokuje autoimuni odgovor, no točan mehanizam iza ove molekulske mimikrije nije poznat (Soldan & Lieberman, 2023).

Još jedan potencijalan način na koji EBV može potaknuti nastanak MS je njegova sposobnost da uspostavi latentnu infekciju B-limfocita. Moguće je da EBV inficira autoreaktivne B-limfocite koji zatim proizvode patogena antitijela te šalju kostimulirajući signal autoreaktivnim T-stanicama, sprječavajući njihovu apoptozu (Pender, 2011). U nekim istraživanjima plazma i B-stanice pozitivne na EBV identificirane su u lezijama u živčanom tkivu pacijenata s MS nakon smrti, no mnoga druga istraživanja nisu uspješno dobila jednaki rezultat (Lassmann et al., 2011; Peferoen et al., 2010; Sargsyan et al., 2010). U normalnim uvjetima citotoksične CD8⁺ T-stanice kontroliraju EBV eliminacijom proliferirajućih B-limfocita i B-limfocita u kojima je uspostavljena litička infekcija (Hislop et al., 2007). Iz tog razloga, vjerojatno je da kod pojedinaca s potencijalom da razviju MS postoji genetski uvjetovan manjak regulacijskih CD8⁺ T-stanica, što smanjuje mogućnost organizma da kontrolira infekciju EBV (Pender, 2011).

Iako je EBV sveprisutan u ljudskoj populaciji, većina ljudi ipak neće oboljeti od MS. Ova činjenica upućuje da postoji dio populacije koji ima veći potencijal da razvije MS. Osim prethodno spomenute uloge CD8⁺ T-stanica, postoji niz faktora koji povećavaju i smanjuju osjetljivost pojedinaca na razvoj MS.

4.2 Genetski faktori

Generalno gledano, geografska učestalost MS raste s udaljenošću od ekvatora. Uz to, MS je češća kod populacija bijele rase, osobito populacija sjeverne Europe, te kod osoba ženskog spola – gotovo 3 puta češća nego kod muških pojedinaca (Boiko et al., 2002; Orton et al., 2006). Kod 12,6% pacijenata, MS postoji u obiteljskoj anamnezi (Harirchian et al., 2018). Kod jednojajčanih blizanaca, rizik da oba razviju MS je oko 25%, a kod dvojajčanih blizanaca ili braća i sestara koji nisu blizanci, rizik je 2-5% (Willer et al., 2003).

Geni koji su najviše povezivani s potencijalom za razvoj MS jesu oni u skupini gena za sustav ljudskog leukocitnog antigena (HLA, od eng. *human leukocyte antigen*), odnosno ljudskog MHC, koji se nalaze na kromosomu 6. Radi se o genima koji kodiraju površinske molekule kod APC. Kao rizične skupine identificirane su skupine gena *HLA-DR* i *HLA-DQ*, koje pripadaju genima za razred II molekula MHC. Kao što je prethodno spomenuto, molekule razreda II MHC sudjeluju u prezentaciji antigena CD4+ T-limfocitima, što znači da vjerojatno imaju važnu ulogu u razvoju autoimune reakcije odgovorne za nastanak MS. Unutar ovih skupina, geni *HLA-DR2+*, *HLA-DQ6*, *DQA 0102* i *DQB1 0602* te *HLA-DRB1*, *DR15*, *DRB1*1501* i *DRB1*1503* identificirani su kao ključni za predispoziciju za MS (Ghasemi et al., 2016). Među njima, alel *HLA-DRB1*15:01* je najčešće detektiran kao važan faktor rizika (Hollenbach & Oksenberg, 2015). Za razliku od ovih gena, geni *HLA-C554* i *HLA-DRB1*11* pokazuju zaštitnu ulogu od razvoja MS (Compston & Coles, 2008).

4.3 Ostali rizični faktori

Kao što je prethodno spomenuto, MS je češća na većim udaljenostima od ekvatora, što ukazuje na važnost izloženosti UV-zrakama kod sprječavanja razvoja bolesti. Uz to, manjak vitamina D, za čiju je sintezu potrebna izloženost sunčevoj svjetlosti, u mnogim je istraživanjima povezan s potencijalom za razvoj MS (Munger et al., 2006; Simpson et al., 2011). U nekim istraživanjima također je utvrđeno da vitamin D ima bitnu ulogu u ekspresiji gena *HLA-DR* (Handunnetthi et al., 2010).

Osim vitamina D, manjak vitamina B12 također je mogući rizični faktor za razvoj MS zbog svoje uloge u formaciji komponenata mijelinske ovojnice (Ghasemi et al., 2016). Kod nekih pacijenata s MS, povećani unos vitamina B12 pomogao je njihovoj kliničkoj slici (Wade et al., 2002).

Prehrambene navike također su povezane s razvojem MS. Primijećena je i povezanost između pretilosti kod adolescentnih djevojaka i povećanog rizika od MS (Langer-Gould et al., 2013).

Jedan od često spominjanih rizičnih faktora u razvoju MS jest pušenje. Zanimljivo je da je samo pušenje duhana, a ne i njegova oralna ingestija povezana s MS, što je dovelo do zaključka da nikotin vjerojatno nije ključan faktor za razvoj MS (Dobson & Giovannoni, 2019; Hedström et al., 2009). Uz to, ugljikov monoksid (CO) i dušikov oksid (NO), koji se nalaze u duhanskom dimu, mogu uzrokovati oštećenje živčanog tkiva koje može povećati rizik od MS (Ghasemi et al., 2016).

5. Zaključak

Iako su otkriveni brojni potencijalni mehanizmi patogeneze i razvoja MS, ovo područje je i dalje nedovoljno istraženo. Daljnje istraživanje MS i svih faktora koji utječu na njen razvoj ključno je kako bi se pomoglo svim pacijentima i smanjio broj oboljelih. Teme EBV i molekulske mimikrije te skupine gena *HLA* imaju posebno velik potencijal za otkriće odgovora na pitanja zašto i kako dolazi do nastanka MS.

6. Literatura

- Absinta, M., Sati, P., Schindler, M., Leibovitch, E. C., Ohayon, J., Wu, T., Meani, A., Filippi, M., Jacobson, S., Cortese, I. C. M., & Reich, D. S. (2016). Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *Journal of Clinical Investigation*, *126*(7), 2597–2609. <https://doi.org/10.1172/JCI86198>
- Ascherio, A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *13*(12 SUPPL.), 3–9. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.865866>
- Balfour, H. H., Sifakis, F., Sliman, J. A., Knight, J. A., Schmeling, D. O., & Thomas, W. (2013). Age-Specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *Journal of Infectious Diseases*, *208*(8), 1286–1293. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit321>
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, *375*, 296–301. <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abj8222>
- Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D., & Mørk, S. J. (2003). Subpial Demyelination in the Cerebral Cortex of Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *62*(7). <https://academic.oup.com/jnen/article/62/7/723/2916407>
- Boiko, A., Vorobeychik, G., Paty, D., Devonshire, V., & Sadovnick, D. (2002). Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology*, *59*(7), 1006–1110. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.7.1006>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, *372*(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Filippi, M., Brück, W., Chard, D., Fazekas, F., Geurts, J. J. G., Enzinger, C., Hametner, S., Kuhlmann, T., Preziosa, P., Rovira, À., Schmierer, K., Stadelmann, C., & Rocca, M. A.

- (2019). Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 18(2), 198–210. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30451-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30451-4)
- Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, P. S., & Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 132(5), 1175–1189. <https://doi.org/10.1093/brain/awp070>
- Gadoth, N. (2003). Multiple sclerosis in children. *Brain and Development*, 25(4), 229–232. <https://doi.org/10.1016/S0>
- Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2016). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
- Goldenberg, M. M. (2012). Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(3), 175–184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351877/>
- Green, A. J., McQuaid, S., Hauser, S. L., Allen, I. V., & Lyness, R. (2010). Ocular pathology in multiple sclerosis: Retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*, 133(6), 1591–1601. <https://doi.org/10.1093/brain/awq080>
- Handunnetthi, L., Ramagopalan, S. V., & Ebers, G. C. (2010). Multiple sclerosis, vitamin D, and *HLA-DRB1*15*. *Neurology*, 74(23), 1905–1910. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e24124>
- Harirchian, M. H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N. M., & Bitarafan, S. (2018). Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 20, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
- Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R. (2006). The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron*, 52(1), 61–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.011>
- Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 73(9), 696–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59c40>

- Hislop, A. D., Taylor, G. S., Sauce, D., & Rickinson, A. B. (2007). Cellular responses to viral infection in humans: Lessons from Epstein-Barr virus. In *Annual Review of Immunology* (Vol. 25, pp. 587–617). <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141553>
- Hollenbach, J. A., & Oksenberg, J. R. (2015). The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 64, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- Kasper, L. H., & Shoemaker, J. (2010). Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*, 74(SUPPL.), S2. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f>
- Kebir, H., Kreymborg, K., Ifergan, I., Dodelet-Devillers, A., Cayrol, R., Bernard, M., Giuliani, F., Arbour, N., Becher, B., & Prat, A. (2007). Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature Medicine*, 13(10), 1173–1175. <https://doi.org/10.1038/nm1651>
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., Schmidbauer, M., Parisi, J. E., & Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705–2712. <https://doi.org/10.1093/brain/awh641>
- Lang, H. L. E., Jacobsen, H., Ikemizu, S., Andersson, C., Harlos, K., Madsen, L., Hjorth, P., Sondergaard, L., Svejgaard, A., Wucherpfennig, K., Stuart, D. I., Bell, J. I., Jones, E. Y., & Fugger, L. (2002). A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nature Immunology*, 3(10), 940–943. <https://doi.org/10.1038/ni835>
- Langer-Gould, A., Brara, S. M., Beaber, B. E., & Koebnick, C. (2013). Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 80(6), 548–552. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828154f3>
- Lassmann, H. (2018). Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
- Lassmann, H., Niedobitek, G., Aloisi, F., & Middeldorp, J. M. (2011). Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: A controversial issue-report on a focused workshop held in the Centre

- for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain*, 134(9), 2772–2786.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr197>
- Lucchinetti, C. F., Popescu, B. F. G., Bunyan, R. F., Moll, N. M., Roemer, S. F., Lassmann, H., Brück, W., Parisi, J. E., Scheithauer, B. W., Giannini, C., Weigand, S. D., Mandrekar, J., & Ransohof, R. M. (2011). Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 365, 2188–2197.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100648>
- Makhani, N., & Tremlett, H. (2021). The multiple sclerosis prodrome. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 17, Issue 8, pp. 515–521). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00519-3>
- Means, R. E., Lang, S. M., & Jung, J. U. (2007). Human gammaherpesvirus immune evasion strategies. In *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (pp. 559–586). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511545313.032>
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, 4(5), 281–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *Jama*, 296(23), 2832–2838.
<https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>
- Orton, S.-M., Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V, Sadovnick, D., & Ebers, G. C. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, 5(11), 932–936. <https://doi.org/10.1016/S1474>
- Ouyang, W., Kolls, J. K., & Zheng, Y. (2008). The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation. In *Immunity* (Vol. 28, Issue 4, pp. 454–467).
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.004>
- Peferoen, L. A. N., Lamers, F., Lodder, L. N. R., Gerritsen, W. H., Huitinga, I., Melief, J., Giovannoni, G., Meier, U., Hintzen, R. Q., Verjans, G. M. G. M., Van Nierop, G. P., Vos, W.,

- Peferoen-Baert, R. M. B., Middeldorp, J. M., Van Der Valk, P., & Amor, S. (2010). Epstein Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis. *Brain*, *133*(5). <https://doi.org/10.1093/brain/awp296>
- Pender, M. P. (2011). The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist*, *17*(4), 351–367. <https://doi.org/10.1177/1073858410381531>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, *69*(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *378*(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>
- Sargsyan, S. A., Shearer, A. J., Ritchie, A. M., Burgoon, M. P., Anderson, S., Hemmer, B., Stadelmann, C., Gattenlöhner, S., Owens, G. P., Gilden, D., & Bennett, J. L. (2010). Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *74*(14), 1127–1135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d865a1>
- Shi, Y., Feng, Y., Kang, J., Liu, C., Li, Z., Li, D., Cao, W., Qiu, J., Guo, Z., Bi, E., Zang, L., Lu, C., Zhang, J. Z., & Pei, G. (2007). Critical regulation of CD4⁺ T cell survival and autoimmunity by β -arrestin 1. *Nature Immunology*, *8*(8), 817–824. <https://doi.org/10.1038/ni1489>
- Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van Der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *82*(10), 1132–1141. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.240432>
- Soldan, S. S., & Lieberman, P. M. (2023). Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Issue 1, pp. 51–64). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>

- Stys, P. K., Zamponi, G. W., Van Minnen, J., & Geurts, J. J. G. (2012). Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(7), 507–514. <https://doi.org/10.1038/nrn3275>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, *17*(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *338*, 278–285. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380502>
- Tzartos, J. S., Friese, M. A., Craner, M. J., Palace, J., Newcombe, J., Esiri, M. M., & Fugger, L. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *American Journal of Pathology*, *172*(1), 146–155. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070690>
- Van Nierop, G. P., Mautner, J., Mitterreiter, J. G., Hintzen, R. Q., & Verjans, G. M. G. M. (2016). Intrathecal CD8 T-cells of multiple sclerosis patients recognize lytic Epstein-Barr virus proteins. *Multiple Sclerosis*, *22*(3), 279–291. <https://doi.org/10.1177/1352458515588581>
- Viglietta, V., Baecher-Allan, C., Weiner, H. L., & Hafler, D. A. (2004). Loss of Functional Suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Experimental Medicine*, *199*(7), 971–979. <https://doi.org/10.1084/jem.20031579>
- Virtanen, J. O., Wohler, J., Fenton, K., Reich, D. S., & Jacobson, S. (2014). Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Multiple Sclerosis*, *20*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1177/1352458513490545>
- Wade, D. T., Young, C. A., Chaudhuri, K. R., & Davidson, D. L. W. (2002). A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the ‘Cari

- Loder regime') in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 73(3), 246–249. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.3.246>
- Wang, Z., Kennedy, P. G., Dupree, C., Wang, M., Lee, C., Pointon, T., Langford, T. D., Graner, M. W., & Yu, X. (2021). Antibodies from Multiple Sclerosis Brain Identified Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 & 2 Epitopes which Are Recognized by Oligoclonal Bands. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16(3), 567–580. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09948-1>
- Weidner-Glunde, M., Kruminis-Kaszkiel, E., & Savanagouder, M. (2020). Herpesviral latency—common themes. *Pathogens*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens9020125>
- Willer, C. J., Dymont, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., & Ebers, G. C. (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22), 12877–12882. <https://doi.org/10.1073/pnas.1932604100>
- Wucherpfennig, K. W., & Strominger, J. L. (1995). Molecular Mimicry in T Cell-Mediated Autoimmunity: Viral Peptides Activate Human T Cell Clones Specific for Myelin Basic Protein. *Cell*, 80, 695-705. [https://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674\(95\)90348-8.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674(95)90348-8.pdf)
- Zajicek, J. P., Wing, M., Scolding, N. J., & Compston, D. A. S. (1992). Interactions between oligodendrocytes and microglia: a major role for complement and tumour necrosis factor in oligodendrocyte adherence and killing. *Brain*, 115, 1611–1631. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1611>