سیستم ایمنی در بافت عصبی مرکزی

Immune System in Central Nervous System

سمیرا قربانی گازار[۱]، فریده طالبی[۱،۲]

۱. دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.

Samira Ghorbani Gazar[1], Farideh Talebi[1,2]

1. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.

اطلاعات مقاله
دریافت: ۴ آذر ۱۳۹۱
پذیرش: ۴ دی ۱۳۹۱

کلید واژه:
بیماری‌های خودایمنی،
التهاب عصبی،
مالتیپل اسکلروزیس.

چکیده

مقدمه درحالیکه مدتها است بافت عصبی مرکزی (CNS) به عنوان یک نقطه امن ایمنی شناخته شده است، این بافت نیز مانند سایر بافت‌ها نیازمند مکانیسم های ایمنی موثری جهت دفاع در برابر پاتوژن هاست. اطلاعات اخیر عنوان می کنند که مناطق خاصی از سیستم عصبی مرکزی دائما توسط میکروگلیا های مقیم و سلولهای ایمنی خون مانند ماکروفاژ و T-cell در جهت ایجاد «مراقبت ایمنی» بازبینی می شوند. تداخل در مراقبت ایمنی سیستم عصبی مرکزی به واسطه مهار ترافیک لنفوسیتی منجر به آسیب و عفونت توسط ویروس هایی مانند JC Virus می شود. مسیرهای تنظیمی خاصی بایستی بر روی سیستم ایمنی بافت عصبی مرکزی اعمال شود تا از بروز التهاب و واکنش های خودایمن بر علیه آنتی ژن های مشتق از سیستم عصبی مرکزی که تحملی بر علیه آنها وجود ندارد جلوگیری شود. **نتیجه گیری** در این مقاله، جنبه های آناتومیکی و سلولی مراقبت ایمنی سیستم عصبی مرکزی را توضیح می دهیم. به علاوه مدل جدیدی را که چگونگی بروز پاسخ های اختصاصی آنتی ژن در سیستم عصبی مرکزی را شرح می دهد، مرور می کنیم.

Article info:
Received: 24 Nov. 2012
Accepted: 24 Dec. 2012

Key words:
Autoimmune Diseases,
Neurogenic Inflammation,
Multiple Sclerosis.

ABSTRACT

Introduction Although central nervous system (CNS) has long been known as an immune privileged site, in common with all other tissues, it requires effective immune mechanisms to protect against infections. More recent data support that certain areas of healthy CNS are continuously monitored by resident microglia and blood-borne immune cells such as macrophage and T-cell to sustain CNS immune surveillance. Interruption of CNS surveillance by lymphocyte traffic inhibition results in injury and infection by viruses such as JC virus, herpes simplex virus, etc. CNS Immune system has to be regulated in a unique way in order to prevent inflammation and autoimmune reactions against CNS derived antigens, which there is no tolerance for them. **Conclusion** Here, we discuss the anatomical and cellular aspects of immune surveillance in the CNS. Moreover, we review a new model to explain how antigen-specific T-cell responses occur in the CNS.

• نویسنده مسئول:
سمیرا قربانی گازار
آدرس الکترونیکی: Sghourbani@yahoo.com

** Corresponding Author:*
Samira Ghorbani Gazar
E-mail: Sghourbani@yahoo.com

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (CNS) نیز مانند سایر بافتها، نیازمند مکانیسم های ایمنی موثری جهت حفاظت علیه عفونت ها می باشد. بین شناسایی فاکتورهای مخرب و کنترل پاسخ های ایمنی باید تعادلی وجود داشته باشد. در صورت برهم خوردن مراقبت ایمنی (Immune surveillance) و عدم مهاجرت سلول های ایمنی به سیستم عصبی مرکزی، ویروس هایی مانند JCV، HSV و یا HIV تکثیر کنترل نشده خواهند داشت و آسیب بافتی را موجب می شوند. این بافت دائماً توسط سلول های میکروگلیای مقیم و سلول های ایمنی محیطی (ماکروفاژ، T-cell و Dendritic Cell) جهت تشخیص موارد مخرب بررسی می شود.

از طرفی حدود ۹۰ سال است که سیستم عصبی مرکزی به عنوان یک «نقطه امن ایمنی» (Immune Privileged Site) معرفی شده است (۱). از علل بوجود آورنده این نظریه می توان به شکست مواد ایمونوژنیک در ایجاد پاسخ ایمنی در پی ورود به پارانشیم مغز، سد خونی مغزی(Blood Brain Barrier :BBB)، عدم بیان مولکولهای سازگاری نسجی (MHC) در سلول‌های پارانشیمی، نبود عروق لنفی در پارانشیم مغز و طبیعت ضد التهابی محیط این بافت اشاره کرد (۱).

با توجه به مطالب گفته شده این سوال مطرح می شود که اگر سیستم عصبی مرکزی یک محیط امن ایمنی است پس چگونه مراقبت ایمنی خود را حفظ می کند و همچنین چطور بیماری های خود ایمنی بر علیه آنتی ژن های پارانشیمی (مانند مالتیپل اسکلروزیس و یا نورومیلیت اپتیکا) اتفاق می افتد؟ می توان گفت که نقطه امن بودن سیستم عصبی مرکزی مطلق نیست و در نهایت ممکن است واکنش ایمنی در این بافت مشاهده شود.

آناتومی سیستم عصبی مرکزی

جهت درک بهتر ایمونولوژی سیستم عصبی مرکزی باید بدانیم چگونه سازمان دهی ساختاری بافت، ذات پاسخ های ایمنی را در این محل شکل می دهد. مغز و نخاع بوسیله پرده مننژ پوشیده شده اند که خود دارای ۳ لایه می باشد: سخت شامه، عنکبوتیه و نرم شامه. لایه داخلی تر (نرم شامه) پر از عروق خونی واجد سدخونی- مغزی(BBB) می باشد که در برخی از نقاط وارد بافت پارانشیمی شده است، در حالیکه این لایه به صورت چین خورده به درون بطن های مغز وارد شده و شبکه کوروئید (شبکه مویرگی با اندوتلیال منفذ دار) را به وجود می آورند. حجم عمده مایع مغزی-نخاعی (CSF) از شبکه کوروئید بواسطه انتشار و انتقال فعال از خون و قسمت کمی از آن توسط انتشار مایع میان بافتی سیستم عصبی مرکزی ایجاد می شود. CSF در فضای زیر عنکبوتیه (Subarachnoid Space: SAS) جریان داشته و باز جذب مستقیم CSF به خون در پرزهای عنکبوتیه در سطح خارجی صورت می گیرد. این مایع روزانه بین ۵ -۳ بار در بطن‌ها و فضای زیر عنکبوتیه (SAS) می چرخد و علاوه برآن در امتداد اعصاب نخاعی نیز می‌گذرد تا به عروق لنفاوی آوران و سپس غده لنفی مربوطه برسد (۳ ،۲). تراوش آنتی ژن محلول در CSF به لوب قدامی مغز و سپس انتقال در امتداد اعصاب بویایی (Olfac-tory Rootlets) پوشیده شده از مننژ به مخاط بینی و در ادامه به عروق لنفاتیک آوران غده لنفی گردنی (Deep Cervical Lymph Nodes: DCLN) صورت می‌گیرد. مطالعه‌ای نشان داده است که در پی تجویز آنتی ژن نشاندار به بطن مغز، حدود نیمی از آن در عرض ۲ ساعت در DCLN یافت می‌شود و سلول اختصاصی ترشح کننده آنتی بادی هم در عرض ۴ روز در DCLN مشاهده می‌گردد (۴). مایع میان بافتی مغز می‌تواند از طریق نفوذ در امتداد فضاهای اطراف عروقی ماده خاکستری کورتکس به سطح مغز یا در پی جریان در امتداد شبکه فیبرهای اعصاب در ماده سفید مغز به سمت بطن‌ها، به CSF بپیوندند. در نتیجه مواد محلول در مایع میان بافتی پارانشیم با ترکیب CSF همکاری دارد و این مواد محلول می‌توانند به DCLN منتقل شوند. بنابراین، علیرغم فقدان عروق لنفاوی، سیستم عصبی مرکزی دارای یک مسیر محلول برای تحویل آنتی‌ژن است. آنتی ژن‌های محلول مشتق از بافت عصبی مرکزی از طریق CSF به DCLN برده می‌شوند (۳).

انواع سلولهای ایمنی در CNS

پارانشیم سیستم عصبی مرکزی در حالت فیزیولوژیک تنها دارای یک نوع سلول ایمنی، میکروگلیا، می باشد که نقش مهمی را در ایجاد «مراقبت ایمنی» و هموستاز این سیستم ایفا می‌کند. منشا این سلولها از کیسه زرد جنینی است (۵) و با دارا بودن قدرت تکثیری زیاد جمعیت خود را حفظ می کنند. در حالیکه سایر ماکروفاژها (در مننژ و ...) توسط جایگزینی از مونوسیت‌های خونی جمعیت خود را حفظ می‌کنند (۷ ،۶). این سلول‌ها از طریق ترشح فاکتورهای نوروتروفیک (NT3, BDNF, NGF,...) بر بقا و بازسازی سلولهای نورونی تاثیر می‌گذارند، در عین حال خط اول دفاعی علیه پاتوژنها در سیستم عصبی مرکزی نیز می باشند. بافت عصبی به سبب دارا بودن مهارگری سیستم ایمنی منجر به افزایش آستانه تحریک میکروگلیا می شود (۹ ،۸). به عنوان مثال میکروگلیا از طریق اتصال CD200 به CD200R نورونی، غیرفعال می‌ماند و یا نوروتروفین‌های مترشحه باعث کاهش بیان مولکول‌های عرضه آنتی‌ژنی بر سطح میکروگلیا می‌شود. میکروگلیای غیرفعال، میزان کمی از مولکول‌های ضروری عرضه آنتی‌ژنی (MHCII، کمک تحریکی‌ها) را بیان می‌کند. تحریک میکروگلیا، علاوه بر افزایش قدرت عرضه آنتی‌ژنی این سلول‌ها باعث شروع پاسخ التهابی‌اش نیز می‌شود (IFN, IL-1,TNF,...) که فراخوانی سلول‌های ایمنی را در پی‌دارد (۱۰-۸). یکی از وظایف مهم میکروگلیا، هضم اگزوزوم های غنی از میلین است که در شرایط التهابی این توانایی هضم کاهش می

یابد و این اگزوزوم های میلینی می توانند در امتداد مایع میان بافتی به CSF وارد شوند. این آنتی ژن می تواند همراه با CSF در نهایت به غدد لنفی گردنی وارد شود و باعث فعال شدن T-cell اختصاصی شود. این موضوع بیانگر تقویت پاسخ های خودایمنی اختصاصی میلین بواسطه التهاب می باشد (۱۱). ماکروفاژهای شبکه کوروئیدی بیان کننده مارکرهای دندریتیکی (CD11c) می باشند و در طی التهاب سیستم عصبی مرکزی افزایش دارند. این سلولها، Ag را (مانند اجزای میکروبی) به لنفوسیت بطنها عرضه می کنند و پاسخ ایمنی را تقویت می کنند. ماکروفاژهای مننژ دارای مورفولوژی و فنوتیپ سطحی ماکروفاژ بافتی هستند (CD11+CD45hi F4/80+). ماکروفاژهای اطراف عروقی نیز در فضای مجاور عروق پارانشیمی مسئول تحریک دوباره لنفوسیتهای فعال شده در جهت ورود به پارانشیم هستند. ماکروفاژهای اطراف عروقی و مننژی در حد فاصل خون و سیستم عصبی مرکزی ورود آنتی ژن خارجی را بررسی می کنند (۱۲).

CNS سالم، فاقد سلول دندریتیک (DC) و عروق لنفی می باشد اما دارای انواع دیگری از سلولهای عرضه کننده آنتی ژن است که به مراقبت ایمنی کمک می کنند. در طی التهاب سیستم عصبی مرکزی، جمعیت میلوئیدی بواسطه افزایش فیلتراسیون و افزایش تکثیر میکروگلیا بالا می رود و بیان مارکرهای سلول دندریتیک نیز در آنها زیاد می شود (۱۳، ۱۴).

CSF دارای ترکیب سلولی متنوعی است، از بین کل سلول‌ها ۹۰٪ را T-cellها (فنوتیپ خاطره‌ای، نسبت CD4/ CD8: 1/3.5) تشکیل می‌دهند (۱۸-۱۵)، B-cell ۵٪، ۵٪ مونوسیت (۱۹) و ۱٪ نیز سلول دندریتیک می‌باشد. در شرایط نرمال T-cell از طریق شبکه کوروئید وارد CSF شده و به فضای زیرعنکبوتیه دسترسی پیدا می‌کند در حالیکه در شرایط بسیار التهابی بیماری، ورود سلول‌ها به سیستم عصبی مرکزی از سد خونی- مغزی تخریب شده غالب می‌شود (۲۰).

برهم کنش T-cell با آنتی ژن‌های سیستم عصبی مرکزی

با توجه به نظریه «نقطه امن» منطقی به نظر می رسد که پاسخ ایمنی اکتسابی خودایمنی در پی شباهت آنتی ژنی در بافت های محیطی شروع شده و در ادامه به وسیله T-cell خاطره ای به سیستم عصبی مرکزی انتشار یافته و توسط آنتی ژن های بافت دوباره تحریک شده و باعث تخریب پارانشیم می شوند. تعریف جدید بدین صورت است که علاوه بر فرضیه شباهت آنتی ژنی، ممکن است فعال شدن T خودواکنشگر توسط آنتی ژنهای مشتق از بافت عصبی در غدد لنفی گردنی انجام پذیرد. T-cell های فعال و خاطره ای بواسطه ترافیک شان به CSF در فضای زیر عنکبوتی، دائما سیستم عصبی مرکزی را وارسی می کنند و در آنجا با سلول عرضه کننده آنتی ژن مانند ماکروفاژ مننژی برخورد می کنند. در صورت برخورد T-cell خاطره ای با Ag اختصاصی، روند فعال شدن و تکثیر اتفاق می افتد. در پی آزادسازی تعدیل‌کننده‌ها، عروق نرم شامه ای موضعی و میکروگلیا های محل نیز فعال شده و با تخریب آکسونی منجر به فعالیت میکروگلیاها و عروق نرم شامه‌ای دورتر می‌شوند. با فعال شدن و بیان مولکول‌های چسبندگی بر روی این عروق (تخریب BBB)، خروج سلول‌های T از رگ و در پی آن برخورد با ماکروفاژ perivascular عرضه‌کننده آنتی‌ژن صورت می‌گیرد. در پی فعالیت سلول های ایمنی (MQ و T-cell) تعدیل کننده ها آزاد می شوند که تخریب میلینی را منجر می شوند و علاوه بر آن T-cell CD8+ با عملکرد سایتوتوکسیسیتی خود سلول های الیگودندروسیت را از بین می برد. به طور خلاصه، برهم کنش T-cell خاطره ای و سلول عرضه کننده آنتی ژن خودی درفضای زیر عنکبوتیه اتفاق می افتد و T-cell فعال شده می تواند به پارانشیم سیستم عصبی مرکزی حمله کند (۲۲، ۲۱، ۱۲).

تحت شرایط فیزیولوژیک، CSF و پارانشیم بافت عصبی سلول T بکر ندارند و مطالعات کلاسیک نشان می‌دهند که پاسخ ایمنی اولیه در پارانشیم فعال نمی‌شود (۱). گرچه در شرایط بسیار التـهابی مثل بیماری انسـفالیت خودایمن تجربی در موش (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: EAE)، T-cell بیان کننده TCR ترانس ژنیک اختصاصی میلین می‌تواند در سیستم عصبی مرکزی فعال شود (۱۴). موضوع مهاجرت سلول عرضه‌کننده آنتی ژن از بافت عصبی مرکزی به سمت غده لنفی مورد اختلاف است و شواهد کمی تاییدکننده آن است. سلول‌های میلوئیدی بیان‌کننده مارکرهای سلول دندریتیک در نقاط مختلف این بافت از جمله پارانشیم وجود دارند و ممکن است بتوانند آنتی‌ژن را برداشت کرده و به سمت غدد لنفی گردنی مهاجرت کنند (۲۴، ۲۳) عبور و مرور سلول‌های ایمنی به سیستم عصبی مرکزی در حالیکه سلول‌های ماکروگلیا، مقیم پارانشیم هستند، لکوسیت‌های محیطی (T-cell خاطره‌ای) قسمت‌های تخصصی CNS را (خارج از پارانشیم) جهت ایجاد مراقبت ایمنی گشت می‌زنند. سلول‌ها می‌توانند از ۳ طریق وارد شوند: ۱- عبور از سد خونی مایع مغزی نخاعی (blood-CSF barrier) شبکه کوروئیدی (راه ورودی اصلی در شرایط فیزیولوژیک) ۲- عبور از فضای اطراف عروقی ۳- ورود از عروقی که مستقیما وارد پارانشیم شده‌اند. در صورت فعال شدن T-cell، مسیرهای ورودی ۲ و ۳ غالب می‌شوند. ورود از سد خونی- مغزی تخریب شده در شرایط التهابی و بیماری برتری می‌یابد (۲۰). منطقی به نظر می‌رسد که مولکول‌های چسبندگی، کموکاین و کموکاین رسپتور در این ترافیک سلولی نقش داشته باشند. کموکاین‌ها به همراه مولکول‌های چسبندگی در هماهنگی مهاجرت لکوسیتی و بسیاری از اتفاقات تکاملی و فیزیولوژیکی همکاری دارند (۲۵). شبکه کوروئید و عروق مننژی افراد سالم مولکول p- سلکتین را بیان می‌کنند (۲۶) و سلول‌های CD4+CD45RO+ (خاطره ای) خون فعالیت اتصالی به p- سلکتین دارند (۱۷). این موضوع

بدین معنی است که جمعیت CD4+ خاطره ای توانایی عبور از عروق بیان کننده p- سلکتین را جهت دستیابی به CSF و فضای زیرعنکبوتیه دارند.

α 4 اینتگرین نیز در ترافیک لنفوسیتی به سیستم عصبی مرکزی از طریق اتصال به VCAM1 یا فیبرونکتین عروقی همکاری دارد (۲۷). Natalizumab (آنتی بادی بر علیه α4 – اینتگرین) در افراد مبتلا به MS باعث کاهش تعداد لنفوسیت های CSF (حتی کمتر از حد طبیعی) می شود (۲۸, ۱۶). این مسیر مهار ترافیک لنفوسیتی در برخی افراد باعث بروز لکوانسفالوپاتی (PML) بواسطه تکثیر تسریع شده JC polyomavirus که در ۵۵ ٪ افراد بزرگسال وجود دارد، اتفاق می افتد (۳۱-۲۹). این امر بیانگر نقش مهم مولکول های چسبندگی در ترافیک لنفوسیتی و حفظ مراقبت ایمنی سیستم عصبی مرکزی می باشد.

کموکاین رسپتور CCR6 نقش مهمی در مهاجرت T-cell از خون به CSF ایفا می کند. موش فاقد CCR6 دچار EAE نمی شود در حالیکه T-cell هایش عملکرد طبیعی دارند. انتقال لنفوسیت های (CCR6-/-) پرایم شده به موش سالم به علت به دام افتادن این سلول ها درشبکه کوروئیدی منجر به ایجادEAE نمی شود. CCR6 عمدتا بر روی Th17 بیان شده و CCL20 (لیگاند این رسپتور) دائماً در اپی تلیوم شبکه کوروئید بیان می شود (۳۴-۳۲). فضای زیر عنکبوتیه محل اصلی مراقبت ایمنی در سیستم عصبی مرکزی است و مولکول های p سلکتین، α 4 اینتگرین و CCR6 مهاجرت لنفوسیت را به CSF تقویت می کنند. از آنجائیکه جمعیت قابل توجه اما اقلیتی از T-cell های CCR6، CSF را بیان می کنند احتمالا سایر مولکول‌ها در عبور و مرور لنفوسیت‌ها به خصوص Th1 به بافت عصبی مرکزی نقش دارند که جای تحقیق بیشتری دارد. به علاوه برخی از مطالعات بیانگر ترافیک متفاوت Th1 وTh17 به قسمت‌های مختلف CNS هستند. این پژوهش ها پیشنهاد می کنند که مغز و نخاع به عنوان محیط‌های جداگانه رفتار کرده و التهاب را نیز به طرز متفاوتی کنترل می کنند (۳۷-۳۵).

تفاوت محل دروازه ورودی لنفوسیتی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) و مدل حیوانی EAE زمینه مهم دیگری که مورد توجه پژوهشگران است، تعیین محل دروازه ورودی سلول ها (محل تخریب سد خونی- مغزی) در شرایط بیماری است. محل ورود در MS و EAE تفاوت دارد.

گرچه MS بیماری هتروژنی است و در هر فرد بسته به نوع پاسخ ایمنی، نوع لزیون‌ها و به تبع آن علایم بیماری متفاوت است، اما به طور کلی درگیری در مغز و ناحیه توراسیک سیستم عصبی مرکزی می باشد (تنها ۱۰-۲٪ افراد التهاب نخاعی بدون درگیری مغز را دارند). این در حالیست که در EAE عمدتاً التهاب و تجمع T-cellها در نواحی لومبار نخاع مشاهده می‌شود. در مطالعه‌ای که اخیراً صورت گرفته است، دیده شد که این التهاب لومبار وابسته به بیان CCL20 از طریق IL-6 است (۳۸). در موش بیشترین تجمع سلولی در عروق خلفی عصب پنجم نخاعی مشاهده شد که این عصب مرتبط با عضله Soleus (تحت انقباض دائم به علت نیروی جاذبه) می باشد. آیا فعالیت نورون‌های حسی می تواند عاملی برای تغییر عروق خونی و عبور سلول‌ها به سیستم عصبی مرکزی باشد؟ نتایج نشان دادند که فعالیت نورون های حسی از طریق فعال کردن اعصاب سمپاتیک می توانند باعث افزایش IL-6 و به تبع آن CCL20 و در نتیجه باز شدن دروازه ورودی شوند. آنتاگونیست‌های نور اپی نفرین (مانند آتنولول)، منجر به بسته ماندن دروازه ورودی و عدم ایجاد EAE می شوند. در نتیجه می توان گفت که فعالیت عصبی می تواند به سیگنال التهابی تبدیل شده که خود منجر به بیماری خود ایمن شود (۳۸).

محل لزیون های بیماران مالتیپل اسکلروزیس

اگر تحریک دوباره لنفوسیت ها درفضای زیرعنکبوتیه نزدیک سطح نرم شامه ای پارانشیم صورت می گیرد، به نظر می رسد که اولین تغییرات پاتولوژیکی بایستی در ساختارهای نزدیک به آن دیده شود، در حالیکه ماده سفید محل اصلی دمیلیناسیون خود ایمن می باشد. کورتکس مغز نسبت به ماده سفید دارای میزان میلین کمتری است و این امر منجر به تشخیص مشکلتر لزیون های دمیلینه آن می شود. به علاوه MRI روش حساسی جهت تشخیص لزیون نزدیک عروق نرم شامه نمی‌باشد و به این دلایل در سالهای قبل اطلاعات کمی در مورد وسعت بیماری در این نواحی وجود داشت. اخیراً کورتکس مغزی مرکز توجه تحقیقات MS قرار گرفته است (۴۰ ,۳۹). مطالعات نمونه برداری بیانگر وجود لزیون‌های بزرگ دمیلینه در کورتکس مغز بیماران MS می‌باشد (۴۰ ،۳۹). به علاوه این نتایج نشان داد که کورتکس نسبت به میلینی که دارد حجم میلین بیشتری را از دست داده است (۴۱). این مطالعات فرضیه نقش داشتن فعالیت لنفوسیت‌های فضای زیر عنکبوتیه در پاتوژنز MS را تایید می کند (۱۲).

نتیجه گیری

سیستم عصبی مرکزی فاقد سلول عرضه کننده آنتی ژن با توانایی مهاجرت به غدد لنفی است در نتیجه پاسخ های ایمنی این سیستم در بافت های محیطی آغاز می شوند. ایجاد مراقبت ایمنی در سیستم عصبی مرکزی به عهده لنفوسیت های فعال و خاطره ای CSF می باشد که با گشت زنی دائم خود این بافت را از عوامل مخرب حفظ می کند. CSF نیز می تواند به عنوان لنف عمل کرده و با انتقال آنتی ژن های سیستم عصبی مرکزی به غدد لنفی گردنی باعث شروع پاسخ ایمنی بر علیه آنها شود. شناسایی آنتی ژن (مشتق از پاتوژن و یا مشتق از CNS) در فضای زیر عنکبوتیه اتفاق می افتد و در پی دوباره فعال شدن سلول های ایمنی، سد خونی مغزی عروق نرم شامه ای تخریب شده و ورود طیف وسیعی از سلول های ایمنی به بافت رخ می‌دهد.

منابع

1. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? Trends Immunol. 2007; 28(1): 12-8.

2. Weller RO. Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 1998; 57(10): 885-94.

3. Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. Brain Pathol. 1996; 6(3): 275-88.

4. Walter BA, Valera VA, Takahashi S, Matsuno K, Ushiki T. Evidence of antibody production in the rat cervical lymph nodes after antigen administration into the cerebrospinal fluid. Arch Histol Cytol. 2006; 69(1): 37-47.

5. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. Science. 2010; 330(6005): 841-5.

6. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FM. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. Nat Neurosci. 2011; 14(9): 1142-9.

7. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FM. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. Nat Neurosci. 2007; 10(12): 1538-43.

8. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 119-45.

9. Ransohoff RM, Cardona AE. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. Nature. 2010; 468(7321): 253-62.

10. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologicbrain. Nat Neurosci. 2007; 10(11): 1387-94.

11. Fitzner D, Schnaars M, van Rossum D, Krishnamoorthy G, Dibaj P, Bakhti M, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis. J Cell Sci. 2011; 124(Pt 3): 447-58.

12. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. Nat Rev Immunol. 2012; 12(9): 623-35.

13. McMahon EJ, Bailey SL, Miller SD. CNS dendritic cells: critical participants in CNS inflammation? Neurochem Int. 2006; 49(2): 195-203.

14. McMahon EJ, Bailey SL, Castenada CV, Waldner H, Miller SD. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. Nat Med. 2005; 11(3): 335-9.

15. Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, Cravens PD, Cepok S, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2006; 63(10): 1383-7.

16. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. Ann Neurol. 2006; 59(5): 743-7.

17. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK, Trebst C, Tucky B, Wei T, et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(14): 8389-94.

18. Giunti D, Borsellino G, Benelli R, Marchese M, Capello E, Valle MT, et al. Phenotypic and functional analysis of T cells homing into the CSF of subjects with inflammatory diseases of the CNS. J Leukoc Biol. 2003; 73(5): 584-90.

19. Trebst C, Sorensen TL, Kivisakk P, Cathcart MK, Hesselgesser J, Horuk R, et al. CCR1+/CCR5+ mononuclear phagocytes accumulate in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. Am J Pathol. 2001; 159(5): 1701-10.

20. Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. Nat Rev Immunol. 2003; 3(7): 569-81.

21. Kivisakk P, Imitola J, Rasmussen S, Elyaman W, Zhu B, Ransohoff RM, et al. Localizing central nervous system immune surveillance: meningeal antigen-presenting cells activate T cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann Neurol. 2009; 65(4): 457-69.

22. Bartholomaus I, Kawakami N, Odoardi F, Schlager C, Miljkovic D, Ellwart JW, et al. Effector Tcell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. Nature. 2009; 462(7269): 94-8.

23. Karman J, Ling C, Sandor M, Fabry Z. Initiation of immune responses in brain is promoted by local dendritic cells. J Immunol. 2004; 173(4): 2353-61.

24. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011; 365(23): 2188-97.

25. Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. Immunity. 2009; 31(5): 711-21.

26. Carrithers MD, Visintin I, Kang SJ, Janeway CA, Jr. Differential adhesion molecule requirements for immune surveillance and inflammatory recruitment. Brain. 2000; 123(6): 1092-101.

27. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. N Engl J Med. 2003; 348(1): 68-72.

28. Engelhardt B. Molecular mechanisms involved in T cell migration across the blood-brain barrier. J Neural Transm. 2006; 113(4): 477-85.

29. Engelhardt B, Briskin MJ. Therapeutic targeting of alpha 4-integrins in chronic inflammatory diseases: tipping the scales of risk towards benefit? Eur J Immunol. 2005; 35(8): 2268-73.

30. Hou J, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: JC virus induced demyelination in the immune compromised host. J Neurovirol. 2000; 6 Suppl 2: S98-S100.

31. Ransohoff RM. Natalizumab and PML. Nat Neuro sci. 2005; 8(10): 1275.

32. Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, Benvenuto F, Bottinelli D, Lira S, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. Nat Immunol. 2009; 10(5): 514-23.

33. Villares R, Cadenas V, Lozano M, Almonacid L, Zaballos A, Martinez AC, et al. CCR6 regulates EAE pathogenesis by controlling regulatory CD4+ T-cell recruitment to target tissues. Eur J Immunol. 2009; 39(6): 1671-81.

34. Brown DA, Sawchenko PE. Time course and distribution of inflammatory and neurodegenerative eventssuggest structural bases for the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Comp Neurol. 2007; 502(2): 236-60.

35. Wensky AK, Furtado GC, Marcondes MC, Chen S, Manfra D, Lira SA, et al. IFN-gamma determines distinct clinical outcomes in autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2005; 174(3): 1416-23.

36. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells. Nat Med. 2008; 14(3): 337-42.

37. Lees JR, Golumbek PT, Sim J, Dorsey D, Russell JH. Regional CNS responses to IFN-gamma determine lesion localization patterns during EAE pathogenesis. J Exp Med. 2008; 205(11): 2633-42.

38. Arima Y, Harada M, Kamimura D, Park JH, Kawano F, Yull FE, et al. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. Cell. 2012; 148(3): 447-57.

39. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. Brain. 1999; 122(1): 17-26.

40. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann Neurol. 2001; 50(3): 389-400.

41. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62(7): 723-32.