

# Uloga infekcija u multiploj sklerozi

---

**Kugelman, Vinka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:071822>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-07**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Vinka Kugelman**

# **Uloga infekcija u multiploj sklerozi**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marija Habeka, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Popis kratica i pokrata

<b>1,25-(OH)2D</b>	1,25-dihidroksivitamin D, kalcitriol
<b>BBB</b>	krvno-moždana barijera (engl. <i>blood-brain barrier</i> )
<b>CD</b>	engl. <i>cluster of differentiation</i>
<b>CIS</b>	klinički izolirani sindrom (engl. <i>clinically isolated syndrome</i> )
<b>SŽS</b>	središnji živčani sustav
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>EA</b>	rani antigen (engl. <i>early antigen</i> )
<b>EAE</b>	eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis
<b>EBER</b>	engl. <i>Epstein-Barr virus-encoded small RNA</i>
<b>EBNA</b>	Epstein-Barr nuklearni antigen (engl. <i>Epstein-Barr nuclear antigen</i> )
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus, humani herpesvirus 4, HHV-4
<b>engl.</b>	engleski
<b>GWAS</b>	cjelogenomsko istraživanje povezanosti (engl. <i>genome-wide association study</i> )
<b>HERV</b>	humani endogeni retrovirus (engl. <i>human endogenous retrovirus</i> )
<b>HHV-6</b>	Humani herpesvirus 6
<b>HLA</b>	humani leukocitni antigen
<b>IL</b>	interleukin
<b>IM</b>	infektivna mononukleoza
<b>LMP</b>	latentni membranski protein
<b>MBP</b>	mijelin-bazični protein
<b>MRI</b>	oslikavanje magnetskom rezonancijom (engl. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MS</b>	multipla skleroza
<b>MSRV</b>	retrovirus povezan s multiplom sklerozom (engl. <i>multiple sclerosis-associated retrovirus</i> )
<b>PPMS</b>	primarno progresivna multipla skleroza
<b>RIS</b>	radiološki izolirani sindrom
<b>RRMS</b>	relapsno-remitirajuća multipla skleroza
<b>SNP</b>	polimorfizam jednog nukleotida (engl. <i>single nucleotide polymorphism</i> )
<b>SPMS</b>	sekundarno progresivna multipla skleroza
<b>tzv.</b>	takozvani
<b>UVB</b>	ultrazvučno B (engl. <i>ultraviolet B</i> )
<b>VCA</b>	virusni kapsidni antigen (engl. <i>viral capsid antigen</i> )

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Epidemiologija multiple skleroze .....	2
3. Rizični čimbenici povezani s multiplom sklerozom.....	3
3.1. Genetski rizični čimbenici.....	3
3.2. Okolišni rizični čimbenici .....	4
3.2.1. Manjak vitamina D .....	4
3.2.2. Pušenje cigareta .....	5
3.2.3. Dječja i adolescentska pretilost.....	5
3.2.4. Povećani unos soli.....	6
3.2.5. Infektivni čimbenici .....	6
3.2.6. Ostali istraživani čimbenici.....	7
4. Patogeneza i patologija multiple skleroze.....	7
5. Uloga virusa u multiploj sklerozi.....	9
5.1. Epstein-Barr virus (EBV).....	9
5.1.1. EBV inačica higijenske hipoteze .....	10
5.1.2. Povezanost infektivne mononukleoze i multiple skleroze.....	11
5.1.3. Povezanost protutijela protiv EBV-a i multiple skleroze .....	11
5.1.4. Dokaz prisutnosti EBV-a u SŽS-u.....	12
5.1.5. Moguća uloga EBV-a u patogenezi multiple skleroze .....	12
5.2. Humani herpesvirus 6 (HHV-6).....	13
5.3. Humani endogeni retrovirusi (HERV) .....	14
6. Uloga bakterija u multiploj sklerozi .....	15
6.1. <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	15
6.2. <i>Helicobacter pylori</i> .....	16
6.3. Crijevni mikrobiom.....	16
7. Uloga gljiva u multiploj sklerozi .....	17
8. Uloga parazita u multiploj sklerozi.....	18
9. Zaključak.....	19
10. Zahvale.....	21
11. Literatura.....	22
12. Životopis .....	34

## Sažetak

### Uloga infekcija u multiploj sklerozi

Vinka Kugelman

Multipla skleroza je kronična upalna i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava nepoznate etiologije. Smatra se da je uzrokuje autoimuni proces koji nastaje zbog složenog međudjelovanja čimbenika okoliša i genetske predispozicije pojedinca. Mnogo je dokaza koji idu u prilog tome kako infekcije imaju važnu ulogu u patogenezi ove bolesti, kao i u patogenezi drugih autoimunih bolesti. Moguće objašnjenje uloge infekcija u razvoju autoimunosti daje tzv. higijenska hipoteza. Iako se mnoge infekcije dovode u vezu s multiplom sklerozom, zasad nijedna nije prihvaćena kao uzročni čimbenik. Infektivni uzročnik za koji danas postoji najviše dokaza da ima ulogu u njezinom nastanku je Epstein-Barr virus (EBV). Osim EBV-a, od virusa se još spominju i humani herpesvirus 6 (HHV-6) i humani endogeni retrovirusi (HERV). Nadalje, u vezu s multiplom sklerozom se još dovode i bakterije poput *C. pneumoniae* i *H. pylori*, za koju se smatra da bi mogla imati zaštitni učinak. U zadnje se vrijeme sve više govori i o crijevnom mikrobiomu i parazitima ne samo kao čimbenicima koji sudjeluju u nastanku autoimunosti već i kao mogućim terapijskim mjerama. Otkrivanjem novih čimbenika rizika i boljim poznavanjem patogeneze multiple skleroze povećava se vjerojatnost njezinog uspješnog sprječavanja i liječenja.

**Ključne riječi:** multipla skleroza, infekcija, higijenska hipoteza, autoimunost, Epstein-Barr virus

## Summary

### The role of infections in multiple sclerosis

Vinka Kugelman

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system of unknown aetiology. It is thought to be an autoimmune disease caused by complex interactions between environmental factors and genetic susceptibility. Several lines of evidence suggest that infections play an important role in pathogenesis of multiple sclerosis and other autoimmune diseases as well. A possible explanation of the role of infections in autoimmunity is provided by hygiene hypothesis. Many infectious agents are associated with multiple sclerosis. However, to date, no single pathogen has been accepted as a causal agent. Infectious agent that has the strongest association with multiple sclerosis is Epstein-Barr virus (EBV). Other viruses such as human herpesvirus 6 (HHV-6) and human endogenous retroviruses (HERV) are also associated with multiple sclerosis, as are bacteria *C. pneumoniae* and *H. pylori*. *H. pylori* might be a protective factor. Gut microbiome and parasites appear to play significant roles in autoimmunity and may have potential applications as therapeutic agents. Identification of new risk factors and an improved understanding of pathogenesis of multiple sclerosis will surely aid the development of prevention and new treatment options.

**Key words:** multiple sclerosis, infection, hygiene hypothesis, autoimmunity, Epstein-Barr virus

## 1. Uvod

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava nepoznate etiologije.(1,2) Najčešća je neurološka bolest mladih nepovezana s traumom koja dovodi do invaliditeta.(3)

Klinička je slika MS-a obilježena heterogenošću i uključuje promjene osjeta, motorike, ravnoteže, funkcije sfinktera, vida i kognicije. Nije neobično da osobe s MS-om prije dijagnoze budu pregledane od strane više specijalista. Iako je klinički tijek bolesti varijabilan, većina ljudi s vremenom razvije teške neurološke deficite.(4,5)

Inicijalna prezentacija ovisi o lokalizaciji lezija. Prva epizoda neurološke disfunkcije, koja se klasificira kao klinički izolirani sindrom (CIS), najčešće se prezentira kao unilateralni optički neuritis, parcijalni mijelitis ili sindrom moždanog debla. Na demijelinizaciju kao uzrok ovakve prezentacije upućuju životna dob manja od 40 godina, akutni ili subakutni nastup tijekom par sati do par dana, maksimalan deficit 4 tjedna od nastupa simptoma i spontana remisija. Ovakav nastup bolesti može biti početak relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS). RRMS je najčešći oblik MS-a koji se javlja u 85-90% osoba s MS-om. Za ovaj su oblik bolesti karakteristični relapsi (epizode neurološke disfunkcije koje traju bar 24 h bez znakova vrućice i infekcije) i remisije (s potpunim ili nepotpunim oporavkom).(4)

U kliničke oblike MS-a se, uz RRMS, ubrajaju i primarno (PPMS) i sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS).(6) PPMS se javlja u 10-15% osoba s MS-om i karakteristično počinje sporim progresivnim simptomima. Najčešće se prezentira kao asimetrična parapareza koja se razvija mjesecima ili čak godinama. Rjeđe prezentacije uključuju progresivnu hemiparezu, cerebelarnu ataksiju, probleme s vidom i demenciju. Osobe kojima je dijagnosticirana RRMS mogu s vremenom razviti SPMS u kojem dolazi do postupne progresije bolesti (s ili bez relapsa).(4)



Ukoliko se pri neuroradiološkoj obradi slučajno otkrije upalna demijelinizacija u SŽS-u bez kliničkih znakova i simptoma, govorimo o radiološki izoliranom sindromu (RIS). Ne smatra se kliničkim oblikom MS-a, ali svejedno bi trebao pobuditi sumnju na MS.(6)

## **2. Epidemiologija multiple skleroze**

Prevalencija MS-a u svijetu iznosi 50-300/100000.(2) Republika Hrvatska, u kojoj prevalencija iznosi 143,8/100000, dio je grupe država s najvišom prevalencijom ove bolesti.(7) Nadalje, procjenjuje se da je u svijetu 2013. godine živjelo 2,3 milijuna oboljelih,(8) no zbog relativnog nedostatka podataka iz mnogoljudnih zemalja poput Indije i Kine stvarni je broj oboljelih vjerojatno još veći.(2) MS je najvećim dijelom bolest mladih. Njezina incidencija dostiže vrhunac između 25. i 35. godine života, a najniža je u djetinjstvu i starijoj dobi. Ova je bolest češća u Europi, SAD-u, Kanadi, Novom Zelandu i južnoj Australiji, a rjeđe se javlja u Aziji te tropskim i subtropskim područjima. S povećanjem geografske širine u pravilu se povećavaju i incidencija i prevalencija MS-a, iako postoje iznimke. Međutim, uočeno je da se taj gradijent na sjevernoj hemisferi smanjuje. Čini se da najveći rizik od obolijevanja imaju osobe bijele rase koje su podrijetlom s područja sjeverne Europe. Postoje i razlike po spolu pa tako žene češće obolijevaju u odnosu na muškarce u omjeru 1,5-2,5:1 s tendencijom povećanja.(9) Osim žensko-muškog omjera, tendenciju povećanja pokazuje i incidencija MS-a te se smatra da je to posljedica povećane incidencije u žena i skupina poput Afroamerikanaca za koje se ranije smatralo da imaju nizak rizik obolijevanja.(3) Nadalje, istraživanja su pokazala da je vrijednost incidencije MS-a u migranata između vrijednosti incidencija mjesta rođenja i konačnog odredišta, osim u slučaju migracije u djetinjstvu kad je bliža onoj konačnog odredišta.(9) Ova se zanimljiva epidemiološka slika pokušava objasniti povezanošću MS-a s raznim rizičnim čimbenicima.

### 3. Rizični čimbenici povezani s multiplom sklerozom

Smatra se da ulogu u nastanku i tijeku multiple skleroze imaju kako genetički tako i okolišni te čimbenici životnog stila.(10,11) Današnja su istraživanja usmjerena na otkrivanje novih rizičnih čimbenika i njihovih pojedinačnih i kombiniranih doprinosa razvoju bolesti.(2)

#### 3.1. Genetski rizični čimbenici

U prilog ulozi gena u MS-u govori činjenica da je prevalencija bolesti veća u nekim skupinama poput populacije sjeverne Europe. Osim toga, MS je češća u nekim obiteljima nego u drugima. O složenoj ulozi gena govore i podatci da MS razvije 25% monozigotnih i 2-5% dizigotnih blizanaca te da braća i sestre oboljele osobe imaju 7 puta veći rizik obolijevanja od opće populacije.(12) Jednako tako, rizik je obolijevanja bliskih srodnika veći u usporedbi s rizikom daljnjih srodnika.(2,12)

Posljednjih je godina otkriveno više od 200 lokusa povezanih s MS-om.(12) Dio gena koji se nalazi na tim lokusima povećava rizik nastanka MS-a, ali postoje i oni koji imaju zaštitno djelovanje.(10) Najznačajniji su od njih oni iz skupine HLA (engl. *human leukocyte antigen*) gena, koji se nalaze na 6. kromosomu i povezani su s razvojem mnogih autoimunih bolesti.(2,12) Alel *HLA-DRB1\*15:01* pokazuje najjaču povezanost s nastankom MS-a pa tako njegovi nositelji imaju 3 puta veći rizik obolijevanja u usporedbi s osobama koje nisu nositelji navedenog gena.(13) Primjer zaštitnog alela je *HLA-A\*02*. Njegovi nositelji imaju 40% manji rizik obolijevanja. Ukoliko je osoba nositelj rizičnog alela *HLA-DRB1\*15:01* i istodobno joj nedostaje protektivni alel *HLA-A\*02*, njezin rizik za razvoj bolesti je 5 puta veći,(13) što predstavlja jedan od mnogih primjera koji govore o složenosti etiologije MS-a.(10)

Veliku ulogu u otkrivanju gena povezanih s MS-om imaju cjelogenomska istraživanja povezanosti (GWAS).(10) Ova su istraživanja povezala MS i s genima izvan HLA regija. Prvi od njih bili su *IL2RA* i *IL7RA*, a kasnije su identificirani i mnogi drugi poput *CD58*, *TYK2*,

*STAT3* i *TNFRSF1A*.(2) Osim njih, MS je povezana i s mnogim polimorfizmima jednog nukleotida (SNP). Zanimljivo je da su skoro svi otkriveni SNP-ovi povezani s funkcijom imunološkog sustava.(10) Nadalje, osim nuklearne DNA, čini se da su i određene varijacije u mitohondrijskoj DNA poput *MtDNA T4216C* povezane s rizikom za razvoj MS-a.(14)

Recentna istraživanja upućuju na to da bi se različite inačice gena povezanih s MS-om mogle koristiti kao prediktori kliničkog tijeka bolesti. Podatci zasad ukazuju na mogućnost njihove povezanosti s prognozom intenziteta bolesti, ali ne i s kliničkim fenotipom. Međutim, ove je podatke još potrebno potvrditi.(15)

### **3.2. Okolišni rizični čimbenici**

Iako je nedvojbeno da genetski faktori imaju ulogu u etiologiji MS-a, oni ipak ne mogu objasniti sve specifičnosti njezine epidemiologije poput promjene rizika obolijevanja u migranata, vremenskih trendova u incidenciji i povezanost s nekim specifičnim čimbenicima rizika.(9) Osim toga, rizik obolijevanja monozigotnih blizanaca iznosi 25%, a ne 100%,(12) što govori u prilog tome da se razvoj MS-a ne može objasniti samo ulogom gena.(16)

#### **3.2.1. Manjak vitamina D**

Vitamin D je jedan od okolišnih čimbenika koji pokazuju jaku povezanost s MS-om. Njegov aktivni oblik, 1,25-dihidroksivitamin D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D), sudjeluje u metabolizmu kosti i modulaciji imunološkog sustava. Njegova se zaliha većim dijelom obnavlja endogenom produkcijom pod utjecajem ultraljubičastog B zračenja (UVB), dok se manji dio unosi hranom (ribe bogate vitaminom D).(16,17) Ovaj vitamin smanjuje rizik obolijevanja od MS-a, posebno u vrijeme djetinjstva i adolescencije.(2,9) Osim toga, pozitivno djeluje i na tijek bolesti. Pokazalo se da liječenje deficijencije vitamina D u osoba kojima je dijagnosticiran CIS ili definitivni oblik MS-a povoljno utječe kako na kliničke tako i na radiološke (MRI) parametre bolesti. Ti se učinci pripisuju imunomodulatornom djelovanju vitamina D.(9) Nadalje, poznato

je da ovaj vitamin može ući u neurone, astrocite, mikrogliju i oligodendrocite, što ukazuje i na mogućnost direktnog centralnog učinka na SŽS.(17)

Uloga vitamina D u patogenezi MS-a objašnjava neka epidemiološka obilježja ove bolesti. Za početak, poznato je da se prevalencija MS-a povećava s porastom geografske širine. Sukladno tome, s porastom geografske širine smanjuju se trajanje i intenzitet UVB zračenja, koje potiče endogenu produkciju vitamina D. Nadalje, prevalencija MS-a je manja u područjima visoke geografske širine u kojima prehrana ljudi sadrži ribu bogatu vitaminom D. Osim toga, uloga vitamina D može objasniti i smanjen rizik obolijevanja osoba koje su migrirale iz područja visoke u područja niže geografske širine.(18)

### **3.2.2. Pušenje cigareta**

Rezultati mnogih istraživanja su pokazali da pušenje utječe na razvoj i progresiju MS-a.(9) Jedna je meta-analiza pokazala da pušenje povećava rizik obolijevanja od MS-a za 50%.(19) Rizik je to veći što je trajanje pušenja dulje i intenzitet veći te je izraženiji u muškaraca nego u žena.(2,9) Nadalje, rizik je pušača za progresiju RRMS-a u SPMS-a veći za 80%. Za razliku od toga, rizik konverzije CIS-a u neki od oblika klinički definitivne multiple skleroze nije povećan.(19)

### **3.2.3. Dječja i adolescentska pretilost**

Pretilost djece i adolescenata je povezana s dvostrukim povećanjem rizika obolijevanja od MS-a i u muškaraca i u žena. Smatra se da se to djelomično može objasniti činjenicom da pretili ljudi imaju manje koncentracije vitamina D u krvi,(2,9,20) ali podatci ipak govore u prilog tome da je dječja pretilost neovisan čimbenik rizika.(20) Osim manjka vitamina D, utjecaj dječje i adolescentske pretilosti na razvoj MS-a mogao bi biti posredovan imunomodulatornim svojstvima masnog tkiva.(9)

### **3.2.4. Povećani unos soli**

Kleinewietfeld et al. su na primjeru miša demonstrirali da povećan unos soli povećava frekvenciju izlučivanja IL-17, koji ima važnu ulogu u patofiziologiji MS-a. Nadalje, miševi čija je prehrana sadržavala veliku količinu soli razvili su teži oblik EAE-a.(21) Farez et al. su istraživali postoji li povezanost između unosa soli i kliničkih i radioloških parametara MS-a. Unos soli su procjenjivali mjerenjem soli u ranojutarnjem urinu. Rezultati su pokazali da je unos soli povezan s povećanom kliničkom i radiološkom aktivnošću bolesti.(22) Međutim, kasnije su Fitzgerald et al. u svom istraživanju demonstrirali da unos soli ne utječe ni na tijek ni na aktivnost MS-a.(23) Nadalje, Cortese et al. nisu pronašli povezanost između povećanog unosa soli i rizika obolijevanja od MS-a.(24)

### **3.2.5. Infektivni čimbenici**

Postoje 2 hipoteze koje objašnjavaju uklapanje infektivnih čimbenika u epidemiologiju MS-a.(25) Prva je od njih tzv. higijenska hipoteza, koja tvrdi da izloženost multiplim infektivnim čimbenicima u ranom djetinjstvu smanjuje rizik obolijevanja ne samo od MS-a(9,25) već i od drugih autoimunih i alergijskih bolesti.(26) Smatra se da rana infekcija modulira imunološki odgovor te ga usmjerava prema Th2 i T regulatornim stanicama i odvraća od Th1 stanica.(9) Higijenska hipoteza objašnjava mnoga obilježja epidemiologije MS-a poput gradijenta geografske širine, promjene rizika obolijevanja u migranata te veću incidenciju u ljudi višeg socioekonomskog statusa i onih koji su kao djeca bili izloženi novorođenčadi. Osim toga, hipoteza nudi i objašnjenje za smanjenje gradijenta geografske širine na sjevernoj hemisferi te ga pripisuje poboljšanju higijenskih uvjeta.(25)

Drugo objašnjenje uloge infektivnog čimbenika u MS-u nudi slabije prihvaćena hipoteza prevalencije.(25) Njezin je autor pretpostavio da je uzrok MS-a široko rasprostranjeni patogen koji je češći u područjima visoke prevalencije bolesti te u većine ljudi izaziva

perzistentnu asimptomatsku infekciju, a tek iznimno rijetko i godinama nakon infekcije može izazvati i neurološke simptome (MS).(27)

### **3.2.6. Ostali istraživani čimbenici**

Osim što je važno znati koji čimbenici uistinu pokazuju povezanost s rizikom obolijevanja od neke bolesti, važno je znati i koji čimbenici nisu povezani s rizikom kako bi se eliminiralo nepotreban strah i izbjegavanje određenih intervencija i načina liječenja. Belbasis et al. su proveli krovni pregled sistematiziranih pregleda i meta-analiza povezanosti okolišnih faktora i MS-a. Osim što su potvrdili povezanost s ranije spomenutim čimbenicima, rezultati su pokazali i da neki drugi čimbenici ne utječu na MS. Ti čimbenici uključuju razna cjepiva (protiv tetanusa, difterije, influence, mumpsa, ospica, rubeole, poliomijelitisa, hepatitisa B, tifoidne groznice i BSG-a), biokemijske čimbenike, amalgamske plombe, tonzilektomiju, adenoidektomiju, traumu, alergije, ekcem i kroničnu cerebrospinalnu vensku insuficijenciju.(28)

## **4. Patogeneza i patologija multiple skleroze**

Glavnu ulogu u patogenezi MS-a ima stečena imunost. Budući da upala zahvaća samo SŽS, pretpostavlja se da je imuni odgovor usmjeren protiv antigena koji se nalaze samo u SŽS-u. Međutim, način na koji se inicira i održava odgovor imunog sustava protiv antigena SŽS-a nije poznat.(2) Danas prevladava hipoteza da je MS autoimuna bolest koju izazivaju okolišni čimbenici u genetski predisponiranih osoba, što rezultira gubitkom tolerancije na (auto)antigene SŽS-a i perzistentnom perifernom aktivacijom autoreaktivnih T stanica.(29)

Smatra se da postoje 2 moguća načina započinjanja patogenog imunološkog odgovora na (auto)antigene SŽS-a. Hipoteza SŽS intrinzičnog modela predlaže da patofiziološki slijed započinje događajem unutar SŽS-a pri kojem dolazi do rasapa antigena SŽS-a na periferiju. Suprotno tome, hipoteza SŽS ekstrinzičnog modela govori o inicijalnom događaju izvan SŽS-

a (npr. u sklopu sistemske infekcije) koji uzrokuje poremećeni odgovor imunološkog sustava prema antigenima SŽS-a. Oba modela kao posljedicu inicijalnog događaja navode rasap antigena SŽS-a na periferiju nakon kojeg slijedi invazija limfocita u SŽS.(30)

Infiltraciju SŽS-a upalnim stanicama omogućava oštećena krvno-moždana barijera (BBB).(31) Periferno aktivirani autoreaktivni T limfociti se u SŽS-u mogu reaktivirati pri susretu s (auto)antigenima i time započeti upalnu kaskadu i privlačenje dodatnih upalnih stanica poput T limfocita, monocita, B limfocita te aktivaciju mikroglije. Navedena kaskada dovodi do oštećenja mijelina.(29) Ovi su događaji karakteristični za upalnu fazu MS-a.(31)

Nadalje, aktivacija mikroglije je dovoljna za održavanje perzistentne upale čak i bez daljnje infiltracije upalnih stanica s periferije,(29) što se slaže s prevladavajućim mišljenjem da je za progresivnu fazu bolesti odgovoran imunološki odgovor ograničen na SŽS. Aktivacija mikroglije i difuzni limfocitni i monocitni infiltrati se povezuju s promjenom iz fokalnog u difuzno oštećenje bijele tvari. Javlja se i progresivno kortikalno oštećenje, vjerojatno povezano s limfoidnim folikulima u moždanim ovojnica.(2)

Ovim mehanizmima nastaje patohistološka slika MS-a, koja je obilježena demijelinizacijom, gubitkom aksona ili neurona (neurodegeneracija) i astrogliozom.(1,2,31) Lezije su diseminirane u SŽS-u, ali postoji predilekcija za optičke živce, subpialnu kralježničnu moždinu, moždano deblo, mali mozak te jukstakortikalnu i periventrikularnu bijelu tvar. Osim u bijeloj tvari, demijelinizirane lezije nalaze se i u kortikalnoj sivoj tvari oboljelih.(29)

Za stvaranje plaka, osnovne lezije u MS-u, zaslužni su procesi upale, razgradnje mijelina, astroglioze, oštećenja oligodendrocita, neurodegeneracije i remijelinizacije. Akutni aktivni plakovi su hipercelularne demijelinizirane lezije infiltrirane makrofazima koji sadrže ostatke mijelina. Osim njih, u mozgu su prisutni i perivaskularni i parenhimski upalni infiltrati

koji, osim aktiviranih makrofaga/mikroglije, sadrže i limfocite. Velika većina limfocita su citotoksični CD8<sup>+</sup> T limfociti, a manji ostatak čine pomoćni CD4<sup>+</sup> T limfociti, B limfociti i plazma stanice. B limfociti i plazma stanice se većinom akumuliraju u perivaskularnom prostoru. U suprotnosti s time, kronični plakovi, koji su češći u progresivnoj fazi bolesti, pokazuju znatno manji stupanj upale od akutnih aktivnih plakova. Nadalje, remijelinizirani plakovi, čija su karakteristika tanko mijelinizirani aksoni s kratkim internodalnim segmentima, dokazuju da se u lezijama zbiva i remijelinizacija.(31)

Do gubitka aksona, još jedne karakteristike patohistološke slike MS-a, dolazi kako akutno u novim upalnim lezijama tako i sporije u kroničnim demijeliniziranim plakovima. Posljedica gubitka aksona i neurona se makroskopski očituje kao smanjenje volumena mozga (moždana atrofija).(2)

## **5. Uloga virusa u multiploj sklerozi**

### **5.1. Epstein-Barr virus (EBV)**

Epstein-Barr virus (EBV) je humani gama herpesvirus kojim je zaraženo više od 90% svjetske populacije. Do infekcije najčešće dolazi u ranom djetinjstvu te je u većini slučajeva asimptomatska. Međutim, ako do infekcije dođe u kasnijoj dobi (adolescencija), ona se može prezentirati i kao sindrom infektivne mononukleoze (IM). Virus se tipično prenosi kontaktom sa slinom zaražene osobe(32–34) i to najčešće prilikom ljubljenja.(34) Osim tog puta prijenosa, moguća je i zaraza transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica, solidnih organa i transfuzijom krvi.(34) Identificirana su 2 tipa ovog virusa, koji se označavaju kao tip 1 i tip 2.(35) Oba tipa EBV-a, kao i ostali herpesvirusi, imaju produktivni litički ciklus i latentnu fazu.(36) Nakon zaraze u orofaringealnim epitelnim stanicama dolazi do aktivne replikacije virusa, koji zatim inficira naivne B limfocite koje se nalaze u blizini.(33) Glikoprotein virusne ovojnice gp350/220 veže se na CD21 na B limfocitima, koji inače služi kao receptor za C3d komponentu komplementa.(36) Nakon toga dolazi do ekspresije 9 latentnih proteina EBV-a.



To su EBV nuklearni antigeni (EBNA) 1-6, latentni membranski protein (LMP) 1, LMP2a i LMP2b, koji potiče aktivaciju B stanica i pretvorbu u aktivne B limfoblaste.(34) Osim spomenutih proteina, virus eksprimira i velike količine 2 vrste nekodirajuće RNA (EBER). Nakon pretvorbe inficirani B limfoblasti ulaze u limfne folikule i pretvaraju se u memorijske B stanice. Za vrijeme pretvorbe u memorijske stanice blasti ekspimiraju LMP1 i LMP2a, koji štite stanicu od apoptoze, te EBNA-1, koji sudjeluje u replikaciji EBV-a.(34) EBV nakon infekcije doživotno perzistira u B limfocitima. Mali postotak inficiranih latentnih stanica povremeno ulazi u litički ciklus što dovodi do otpuštanja virusnih čestica.(37) Budući da se virus izlučuje u slinu, osoba je tada zarazna.(34)

Poznavanje dinamike humoralnog imunološkog odgovora organizma na antigene EBV-a omogućuje raspoznavanje faza virusne aktivnosti.(38) Akutnu primarnu infekciju EBV-om u imunokompetentne osobe prati porast titra IgM anti-VCA (virusni kapsidni antigen) protutijela. Osim njih, moguće je detektirati i porast IgG anti-EA (rani antigen) koji potvrđuje da se radi o akutnoj aktivnoj infekciji. S vremenom titar ovih protutijela opada. Taj pad prati porast novonastalih IgG anti-VCA i IgG anti-EBNA 1 protutijela, koja obilježavaju fazu oporavka i konverziju akutne infekcije u latentnu perzistentnu.(38)

U stanjima u kojima je funkcija imunološkog sustava iz nekog razloga promijenjena javlja se aberantni imunološki odgovor na antigene EBV-a. Taj se fenomen opaža i kod nekih autoimunih bolesti (npr. reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus) i kod svih malignih bolesti povezanih s EBV-om.(38)

### **5.1.1. EBV inačica higijenske hipoteze**

EBV je virus koji se svojim karakteristikama uklapa u higijensku hipotezu i njeno objašnjenje epidemiologije MS-a. U zemljama u razvoju do infekcije EBV-om najčešće dolazi već u prvim godinama života. Suprotno tome, u razvijenim se zemljama mnogi zaraze tek u

doba adolescencije. U prilog ovome govori i povezanost kasnije infekcije EBV-om s višim socioekonomskim statusom i većom vjerojatnošću da je takva odrastala u boljim higijenskim uvjetima.(9,25)

Nadalje, prema higijenskoj hipotezi, osoba koja u djetinjstvu nije bila inficirana EBV-om trebala bi imati visok rizik obolijevanja od MS-a, budući da nije bila izložena infektivnim čimbenicima u ranom djetinjstvu.(9,25) Međutim, istraživanja su pokazala da osobe koje nisu zaražene EBV-om ili imaju negativnu serologiju na EBV imaju nizak rizik od razvoja MS-a.(39) Ova je nesukladnost poznata i kao EBV paradoks.(25)

### **5.1.2. Povezanost infektivne mononukleoze i multiple skleroze**

Ukoliko do infekcije EBV-om dođe tek u kasnijoj dobi (adolescencija), ona se u 40% slučajeva prezentira kao sindrom infektivne mononukleoze (IM).(32–34) Kada se uzme u obzir da prevalencija kasnije infekcije EBV-om i prevalencija MS-a pokazuju sličan gradijent geografske širine te da je IM posljedica kasnije infekcije EBV-om, jasno je zašto postoji sličnost između epidemiologija ovih dviju bolesti.(9) U skladu s time, Thacker et al. su u svojoj meta-analizi pokazali da osobe koje u anamnezi imaju preboljenu infektivnu mononukleozu imaju dva do tri puta veći rizik za obolijevanje od MS-a u usporedbi s onima koji je nikad nisu preboljeli.(40) Ova je povezanost potvrđena i u kasnijim istraživanjima.(41,42)

### **5.1.3. Povezanost protutijela protiv EBV-a i multiple skleroze**

Kao što je već rečeno, više je od 90% populacije zaraženo EBV-om.(32–34) Upravo zato je zanimljivo to da su skoro sva istraživanja EBV seropozitivnosti u oboljelih od MS-a potvrdila seropozitivnost u >99% slučajeva. Pakpoor et al. tvrde da su odrasli oboljeli od MS-a zapravo seropozitivni u 100% slučajeva. Navode da ni u jednom istraživanju koje je koristilo dvije neovisne metode dokazivanja EBV-a ni jedna odrasla osoba oboljela od MS-a nije bila klasificirana kao seronegativna.(39) Nadalje, istraživanja su pokazala da se IgG anti-EBNA1

protutijela mogu koristiti kao prediktor rizika za razvoj MS-a te da je rizik to veći što je razina navedenih protutijela viša.(9,43) Levin et al. su u svom istraživanju pokazali da su svi pojedinci koji su na početku bili seronegativni na EBV i koji su kasnije oboljeli od MS-a u međuvremenu postali seropozitivni. Ovi rezultati upućuju na to da EBV infekcija povećava rizik obolijevanja od MS-a(44) te da je rizik u osoba koje su odrastale u boljim higijenskim uvjetima povećan tek nakon infekcije EBV-om, što je u skladu s EBV inačicom higijenske hipoteze.(9) Kad bi postojao način da se EBV infekcija spriječi, njihov bi rizik obolijevanja ostao minimalan.(25) Međutim, autori navode da se mogućnosti greške u laboratoriju, obrnute uzročnosti i postojanja čimbenika koji utječe i na EBV infekciju i na MS (čimbenik zabune) ne smiju zanemariti.(44) Istraživanje povezanosti seropozitivnosti na EBV i MS-a u djece, koje su proveli Alotaibi et al., pokazalo je da oboljela djeca, za razliku od odraslih, mogu biti seronegativna na EBV.(45) Moguće objašnjenje ovih rezultata je da se patogeneza MS-a dječje dobi razlikuje od patogeneze odrasle dobi.(33)

#### **5.1.4. Dokaz prisutnosti EBV-a u SŽS-u**

Dokaz prisutnosti EBV-a u SŽS-u oboljelih od MS-a značajan je pokazatelj moguće uzročne veze između EBV-a i MS-a.(46) Serafini et al. su dokazali prisutnost B limfocita i plazma stanica inficiranih EBV-om u mozgu 21 od 22 osobe oboljele od MS-a.(47) Isti su autori u drugom istraživanju pokazali da većina B stanica u lezijama bijele tvari, moždanim ovojnicama i ektopičnim limfoidnim folikulima eksprimira markere latencije EBV-a.(48)

#### **5.1.5. Moguća uloga EBV-a u patogenezi multiple skleroze**

Iako je povezanost infekcije EBV-om i multiple skleroze jasna, mehanizmi kojima bi ta povezanost mogla biti posredovana još uvijek nisu poznati. Postoji nekoliko teorija koje bi mogle objasniti ulogu EBV-a (ili nekog drugog patogena) i mehanizam kojim pridonosi patogenezi MS-a.(33,49,50)

Prvi od mogućih mehanizama je molekularna mimikrija. Ova teorija počiva na pretpostavci da su antigeni patogena koji potiču upalni odgovor strukturom slični proteinima domaćina poput mijelin-bazičnog proteina (MBP). Posljedica je toga nemogućnost imunološkog sustava da raspozna vlastite antigene od stranih.(33) Druga mogućnost je tzv. *bystander activation* ili *bystander damage* hipoteza. Prema ovoj hipotezi, kao odgovor na antigene patogena dolazi ne samo do aktivacije patogen-specifičnih T stanica već i T stanica koje nisu specifične za taj patogen (tzv. *bystander* T stanice).(49,50) Treća opcija je *mistaken self* hipoteza. U centru ove hipoteze je *heat shock* protein  $\alpha$ B-kristalin na koji nije razvijena tolerancija zbog limitirane ekspresije u tkivu. Limfoidne stanice aktivirane mikroorganizmima počinju ga *de novo* eksprimirati što potiče odgovor T limfocita. Aktivirani T limfociti zatim reagiraju na  $\alpha$ B-kristalin iz oligodendrocita i uzrokuju upalnu demijelinizaciju.(33,49) Četvrta hipoteza, poznata i pod nazivom Penderova hipoteza, govori o autoreaktivnim B stanicama koje su inficirane EBV-om. Prema ovoj hipotezi, EBV-specifične CD8+ T stanice ne mogu uspješno ukloniti besmrtnu B stanicu inficiranu EBV-om, što dovodi do njihovog nakupljanja u SŽS-u.(51,52) Posljednja predložena hipoteza predlaže interakciju EBV-a s humanim endogenim retrovirusima (HERV).(33)

## **5.2. Humani herpesvirus 6 (HHV-6)**

Još se jedan herpesvirus, uz EBV, često spominje u vezi s MS-om.(25,32,46,53,54) Humani herpesvirus 6 (HHV-6) inficira preko 90% djece do 2. godine života(25) i povezan je s bolesti exanthema subitum.(46) Prijašnje infekcije ovim virusom mogu se serološki dokazati u 70 do 100% odraslih osoba. Njegovu moguću ulogu u patogenezi MS-a počelo se spominjati nakon detekcije viralne DNA u cerebrospinalnom likvoru oboljelih od MS-a.

Postoje 2 tipa virusa. HHV-6B je povezan s dječjim egzantemima, dok je HHV-6A većinom izoliran iz lezija MS-a.(32,46,54) Podatci koji idu u prilog povezanosti HHV-6 infekcije i multiple skleroze su neurotropnost virusa, dokaz njegove prisutnosti u MS lezijama

postmortem, češća reaktivacija virusa u oboljelih u usporedbi sa zdravim kontrolama te povišenje razine viralne DNA ili drugih markera infekcije u krvnim stanicama, serumu ili cerebrospinalnom likvoru oboljelih.(25,54) Na primjer, antigeni ovog virusa su u zdravih pojedinaca uočeni primarno u stanicama moždanih ovojnica. Za razliku od toga, u oboljelih od MS-a antigeni su pronađeni u neuronima, oligodendrocitima, mikrogliji i limfocitima.(32,46,54) Međutim, važno je naglasiti da postoji mogućnost da su ove promjene posljedica, a ne uzrok MS-a.(25)

Osim toga, identificirani su određeni SNP-i u regijama gena imunološkog sustava za koje se pokazalo da su povezani s aktivnom replikacijom HHV-6 te su zajedno povezani s lošijom kliničkom prognozom MS-a.(55)

### **5.3. Humani endogeni retrovirusi (HERV)**

Humani su endogeni retrovirusi dio ljudske DNA. Karakteriziraju ih duga terminalna ponavljanja nakon kojih se nalaze *gag*, *pol* i *env* geni, što ukazuje na njihovo retroviralno podrijetlo. Smatra se da su se integrirali u ljudsku DNA prije 25 milijuna godina(46) kao posljedica infekcije zametnih stanica retrovirusima.(56) Sačinjavaju 8% ljudskog genoma i nasljeđuju se po Mendelovim zakonima.(46) Postoji više od 30 porodica HERV-a(56), od kojih se HERV-W, HERV-K, HERV-H, HRES i HERV-15 najčešće vežu uz multiplu sklerozu.(57) Prvi je HERV povezan s MS-om bio retrovirus povezan s multiplom sklerozom (MSRV, engl. *multiple sclerosis-associated retrovirus*), koji pripada porodici HERV-W.(58)

Morandi et al. su u svojoj meta-analizi pokazali da postoji povezanost između povećane ekspresije HERV-a (posebno MSRV-a i HERV-W-a) i multiple skleroze.(59) Ekspresija HERV-W/MSRV još se dodatno pojačava za vrijeme relapsa i s progresijom MS-a. Nadalje, osim što su eksprimirani u monocitima i makrofazima periferne krvi, pronađeni su i u MS lezijama.(60) Osim toga, pokazalo se da glijalni protein syncytin-1, koji je produkt HERV-W

env gena, ima neuroinflamatorna svojstva i češće je eksprimiran u mozgovima oboljelih od MS-a u usporedbi sa zdravim kontrolama.(46)

Iako više ne pokazuju obilježja infektivnih virusa(56) i često su neaktivni ili nefunkcionalni, HERV-ovi imaju sposobnost reaktivacije pod određenim uvjetima.(32) Istraživanja in vivo i in vitro su pokazala da virusi poput HSV-1, HHV-6, virusa influence i EBV-a mogu aktivirati amplifikaciju HERV-W sekvence u B stanicama, makrofazima, mikrogliji i astrocitima.(61) Rezultat toga je ekspresija ovog retrovirusa koja može potaknuti produkciju upalnih citokina, citotoksičnost i smrt oligodendrocita. Budući da je ekspresija HERV-W/MSRV povećana u stanicama koje su inficirane egzogenim virusom, od kojih je EBV možda najznačajniji, smatra se da bi mogli predstavljati vezu između okolišnog okidača i imunopatogene kaskade koja dovodi do razvoja MS-a.(60) U prilog tome idu i rezultati istraživanja Sotgiu et al. koji su demonstrirali povezanost prisutnosti MSRV u cerebrospinalnom likvoru oboljelih od MS-a s bržom progresijom bolesti.(62) Međutim, važno je napomenuti da postoji i mogućnost da je viralna ekspresija zapravo posljedica aktivacije imunološkog sustava, a ne njezin uzrok.(46)

## **6. Uloga bakterija u multiploj sklerozi**

### **6.1. *Chlamydia pneumoniae***

*Chlamydia pneumoniae* je obligatni intracelularni gram-negativni patogen. Serokonverzija je dokazana u 40-70% odraslih i najčešće se događa za vrijeme adolescencije.(32,46) Sposobnost perzistencije u makrofazima, stanicama endotela mozga i glija stanicama omogućava joj da izazove kronične infekcije.(63) Osim što uzrokuje respiratorne infekcije u ljudi,(32,46) posjeduje i sposobnost prelaska krvno-moždane barijere (BBB) promjenom njezine propusnosti.(64) U molekularnim istraživanjima i istraživanjima seroprevalencije detektirana je viša razina intratekalnih protutijela protiv *C. pneumoniae* u

cerebrospinalnom likvoru oboljelih od MS-a u usporedbi sa zdravim kontrolama.(65) Međutim, ova se protutijela u likvoru mogu dokazati i u drugim sličnim upalnim bolestima SŽS-a, poput optičkog neuromijelitisa.(66) Nadalje, jedna je meta-analiza pokazala da oboljeli od MS-a, u usporedbi s oboljelima od drugih neuroloških bolesti, češće imaju detektabilnu razinu intratekalno sintetiziranih imunoglobulina i klamidijske DNA u cerebrospinalnom likvoru.(67) Osim toga, osobe koje boluju od MS-a su u jednom istraživanju primale azitromicin i rifampicin, antibiotike za liječenje infekcije *C. pneumoniae*. Zanimljivo je da su te osobe, u usporedbi s kontrolama koje su primale placebo, pokazale značajno manji stupanj atrofije mozga. Međutim, istraživanje nije pokazalo pozitivan učinak navedenih antibiotika na kliničke i radiološke parametre bolesti.(63) Drugo istraživanje je pokazalo da ni seropozitivnost ni razina antitijela protiv *C. pneumoniae* ne mogu predvidjeti rizik obolijevanja od MS-a.(68) Zaključno, nema dovoljno dokaza da bi se moglo govoriti o *C. pneumoniae* kao uzročniku MS-a.(32) Rezultati dosadašnjih istraživanja upućuju na veću vjerojatnost točnosti hipoteze da su bakterije pasivno unesene u SŽS zajedno s makrofazima u kojima perzistiraju i koji putuju na mjesto upale.(46)

## **6.2. *Helicobacter pylori***

*Helicobacter pylori* je gram-negativna bakterija koja kolonizira ljudski želudac u ranom djetinjstvu. Povezana je s razvojem peptičkih ulkusa i raka želuca u 10-15% inficiranih.(69) U animalnom modelu MS-a (EAE) infekcija ovom bakterijom smanjuje intenzitet bolesti.(70) Nadalje, rezultati dvije meta-analize su pokazali da je prevalencija *H. pylori* infekcije značajno manja u oboljelih od MS-a u usporedbi sa zdravim kontrolama.(71,72) Može se zaključiti da postoji mogućnost da *H. pylori* djeluje kao protektivni čimbenik u razvoju MS-a.(73)

## **6.3. Crijevni mikrobiom**

Istraživanja koja su proučavala razlike crijevnog mikrobioma oboljelih od MS-a i zdravih kontrola su pokazala da je kod oboljelih od MS-a prisutna crijevna disbioza. U

usporedbi sa zdravim kontrolama pronađena je deplecija rodova *Prevotella*, *Parabacteroides* i *Bacteroides* (koji mogu inducirati T regulatorne stanice) i obilnost rodova *Akkermansia* i *Dorea* (koji mogu inducirati proupalne citokine). Nadalje, detektirana je i deplecija rodova *Adlercreutzia*, *Collinsella* i *Slackia*, koji su povezani s protuupalnim djelovanjem. Osim toga, nađen je i povećan broj bakterija *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas* i *Mycoplana*. Ovi podatci ukazuju na mogućnost da crijevni mikrobiom održava imunološku homeostazu domaćina te da, ako dođe do njegove promjene, mogu nastati poremećaji poput upalnih bolesti.(74) Berer et al. su istraživali utjecaj crijevnog mikrobioma na miševima koji su transgenični za T-stanični receptor i zbog toga spontano razvijaju EAE. Međutim, incidencija spontanog EAE-a se značajno smanjila kod miševa držanih u uvjetima bez mikroba.(75) Iako precizna uloga mikrobioma još nije definirana, istraživanja ukazuju na to da ima fundamentalnu ulogu u razvoju autoimunosti.(76)

## **7. Uloga gljiva u multiploj sklerozi**

Ideja da gljive imaju ulogu u nastanku MS-a temelji se na nekoliko istraživanja. U prvom od njih je došlo do oporavka simptoma nakon primjene antifungalne terapije u 5 slučajeva MS-a.(77) U sljedećem su istraživanju u oboljelih od MS-a, za razliku od zdravih kontrola, dokazana anti-*Candida* protutijela.(78) Posljednje istraživanje je malo istraživanje slučajeva i kontrola koje je pokazalo povezanost između anti-*Candida* protutijela i MS-a.(79) Prisutnost anti-*Candida* protutijela dokazuje prošlu infekciju u kojoj su nastale memorijske B stanice koje prepoznaju fungalne epitope. Moguće objašnjenje povezanosti tih protutijela i MS-a je postojanje memorijskih B stanica koje, osim fungalnih, prepoznaju i epitope SŽS-a.(52) Nadalje, o mogućoj ulozi gljiva u etiologiji MS-a govori i činjenica da je alel *HLA-DRB1\*15*, poznati genetski rizični faktor za MS, povezan s povećanom osjetljivošću imunološkog sustava na gljive. Prema ovoj pretpostavci, moguće je da zbog genetske predispozicije čak i uobičajeno benigne gljive (npr. *Aspergillus fumigatus*) u nositelja alela uzrokuju kroničnu upalu.(80) Osim



toga, jedan od lijekova odobrenih za liječenje RRMS-a je i dimetil fumarat. Ovaj se preparat, za kojeg se smatra da posjeduje imunomodulatorna svojstva i djeluje neuroprotektivno,(81) koristi i kao fungicid.(80)

## **8. Uloga parazita u multiploj sklerozi**

Prema higijenskog hipotezi, infektivni čimbenici poput parazita mogu utjecati na tijek autoimunih bolesti. Versini et al. navode brojna istraživanja koja su istraživala utjecaj infekcije parazitima na EAE modelu.(82) Na primjer, Sewel et al. su pokazali da imunizacija miševa jajima parazita *Schistosoma mansoni* prije indukcije EAE-a značajno smanjuje i njegovu incidenciju i intenzitet.(83) Nadalje, mnoga su istraživanja pokazala pozitivan učinak infekcije parazitima na prevenciju, odgađanje nastanka i smanjenje intenziteta EAE-a. Neki od tih parazita su *H. polygyrus*, *Trichinella pseudospiralis*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica* i *Taenia crassiceps*.(82)

Nadalje, Correale et al. su 4,5 godine pratili i uspoređivali 12 osoba oboljelih od MS-a koje su bile zaražene raznim helmintima i 12 oboljelih koji nisu bili zaraženi. Oni zaraženi su imali značajno manju kako kliničku tako i radiološku aktivnost bolesti.(84) Dio je zaraženih osoba s MS-om kasnije primio antihelmintnu terapiju te je nakon toga uočen porast i kliničke i radiološke aktivnosti bolesti sve do razine koju su imali nezaraženi ispitanici.(85)

Lund et al. su istraživali utjecaj FhHDM-1, peptida kojeg luči *Fasciola hepatica*, na dva mišja modela autoimunih bolesti. Radi se o modelu dijabetesa tipa 1 i modelu relapsno-remitirajuće imuno-posredovane demijelinizacije. Rezultati su pokazali da je FhHDM-1 prevenirao nastanak dijabetesa tipa 1 i smanjio kliničku aktivnost na modelu MS-a. Autori kao mogući mehanizam djelovanja peptida predlažu inhibiciju proupalnog djelovanja makrofaga.(86)

Nadalje, istraživanje koje su proveli Hansen et al. pokazalo je da su sekretorni produkti parazita *Trichuris suis* povezani s manjim intenzitetom EAE-a.(87) Nadalje, jaja istog parazita su korištena i u istraživanju Fleming et al. na ljudima oboljelima od RRMS-a u kojem se procjenjivala sigurnost njihove primjene u ljudi i radiološka aktivnost bolesti. Autori su došli do zaključka da je ova terapija sigurna za primjenu u ljudi. Utjecaj na radiološku aktivnost bolesti nije bio značajan i postojala je znatna varijacija među odgovorima osoba s MS-om na terapiju.(88)

Navedena istraživanja ukazuju na velik potencijal parazita u razvoju novih terapijskih opcija za liječenje MS-a. Razmatra se korištenje živih parazita, ali to nije optimalno iz više razloga. Neki su od njih mala suradljivost zbog negativnih stavova o konceptu zaraze živim parazitima, mogućnost nuspojava, ograničenja u proizvodnji, mogućnost kontaminacije drugim humanim patogenima i manjak specifičnosti. Sigurniju i pouzdaniju alternativu čini primjena imunomodulatornih molekula koje se nalaze u sekretima parazita. Prednosti ove opcije su mogućnosti preciznijeg poznavanja mehanizma djelovanja, modifikacija karakteristika molekule u svrhu bolje efikasnosti i lakša proizvodnja.

## **9. Zaključak**

Multipla skleroza je bolest koja pogađa mlade i može u značajnoj mjeri smanjiti kvalitetu života oboljele osobe, stoga nije neobično što se veliki trud ulaže u istraživanja njene patogeneze i mogućnosti razvoja preventivnih mjera i etiološke terapije. Iako se mnoge infekcije dovode u vezu s multiplom sklerozom, zasad nijedna nije prihvaćena kao uzročni čimbenik. Međutim, neke od njih bi mogle biti ciljna mjesta djelovanja lijekova ili i same imaju terapijski potencijal. Infektivni agens za koji danas postoji najviše dokaza da ima ulogu u razvoju multiple skleroze je EBV, koji bi mogao biti potencijalna meta lijekova ili cijepljenja. Pozitivan učinak pokazuje i ispravljanje deficijencije vitamina D. Nadalje, sprječavanje

crijevne disbioze i transplantacija crijevnog mikrobioma bi također mogli imati pozitivan učinak na MS. Velik potencijal za razvoj novih lijekova pokazuju i paraziti i molekule koje luče. Za kraj, prestanak pušenja cigareta i prevencija i liječenje dječje pretilosti, osim utjecaja na MS, imaju i mnoge druge pozitivne učinke. Otkrivanjem novih čimbenika rizika i boljim poznavanjem patogeneze MS-a povećava se vjerojatnost njezinog uspješnog sprječavanja i liječenja.

## **10. Zahvale**

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Mariju Habeku na pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala i mojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju za vrijeme studija.

## 11. Literatura

1. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Handbook of clinical neurology. 2018. p. 263–83. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622–36. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
3. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:13–25. doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010
4. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017;389(10076):1336–46. doi:10.1016/S0140-6736(16)30959-X
5. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005;4(5):281–8. doi:10.1016/S1474-4422(05)70071-5
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278–86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
7. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. Croat Med J. 2018;59(2):65–70. doi:10.3325/CMJ.2018.59.65
8. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity.

- Neurology. 2014;83(11):1022–4. doi:10.1212/WNL.0000000000000768
9. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. *Semin Neurol*. 2016;36(02):103–14. doi:10.1055/s-0036-1579693
  10. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. doi:10.1038/nrneurol.2016.187
  11. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2017;61:189–212. doi:10.1016/j.neuro.2016.03.020
  12. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet*. 2017;33(12):960–70. doi:10.1016/j.tig.2017.09.004
  13. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*. 2013;9(11):e1003926. doi:10.1371/journal.pgen.1003926
  14. Andalib S, Emamhadi M, Yousefzadeh-Chabok S, Salari A, Sigaroudi AE, Vafae MS. MtDNA T4216C variation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):439–43. doi:10.1007/s13760-016-0675-5
  15. Jokubaitis VG, Zhou Y, Butzkueven H, Taylor B V. Genotype and Phenotype in Multiple Sclerosis—Potential for Disease Course Prediction? *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(6):18. doi:10.1007/s11940-018-0505-6
  16. Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol*

- (Paris). 2018;174(6):372–7. doi:10.1016/j.neurol.2018.03.010
17. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35–45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014
  18. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599–612. doi:10.1016/S1474-4422(10)70086-7
  19. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:207–16. doi:10.1016/j.msard.2017.07.020
  20. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(sup2):3–9. doi:10.1586/14737175.2013.865866
  21. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496(7446):518–22. doi:10.1038/nature11868
  22. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):26–31. doi:10.1136/JNNP-2014-307928
  23. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung H-P, Freedman MS, Montalbán X, Edan G, et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol*. 2017;82(1):20–9. doi:10.1002/ana.24965
  24. Cortese M, Yuan C, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL. No association between dietary sodium intake and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;89(13):1322–9. doi:10.1212/WNL.0000000000004417
  25. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The

- role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288–99. doi:10.1002/ana.21117
26. Bach J-F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):105–20. doi:10.1038/nri.2017.111
  27. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(4):382–427. doi:10.1128/cmr.6.4.382
  28. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263–73. doi:10.1016/S1474-4422(14)70267-4
  29. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362. doi:10.1002/brb3.362
  30. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406–19. doi:10.1016/S1474-4422(14)70305-9
  31. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901–21. doi:10.1212/01.CON.0000433291.23091.65
  32. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019;135245851882394. doi:10.1177/1352458518823940
  33. Burnard S, Lechner-Scott J, Scott RJ. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring? *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16:24–30. doi:10.1016/j.msard.2017.06.002
  34. Ascherio A, Munger KL. Epstein–Barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5(3):271–7. doi:10.1007/s11481-010-9201-



35. Santón A, Cristóbal E, Aparicio M, Royuela A, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC. High frequency of co-infection by Epstein–Barr virus types 1 and 2 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2011;17(11):1295–300. doi:10.1177/1352458511411063
36. Paschale M De, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012;1(1):31. doi:10.5501/WJV.V1.I1.31
37. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, Khan G. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192109. doi:10.1371/journal.pone.0192109
38. Middeldorp JM. Epstein-Barr Virus-Specific Humoral Immune Responses in Health and Disease. In: *Current topics in microbiology and immunology*. 2015. p. 289–323. doi:10.1007/978-3-319-22834-1\_10
39. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler J*. 2013;19(2):162–6. doi:10.1177/1352458512449682
40. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006;59(3):499–503. doi:10.1002/ana.20820
41. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S V. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS One*. 2010;5(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0012496
42. Sheik-Ali S. Infectious mononucleosis and multiple sclerosis – Updated review on associated risk. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:56–9. doi:10.1016/j.msard.2017.02.019

43. Munger K, Levin L, O'Reilly E, Falk K, Ascherio A. Anti-Epstein–Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler J*. 2011;17(10):1185–93. doi:10.1177/1352458511408991
44. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(6):824. doi:10.1002/ANA.21978
45. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2004;291(15):1875. doi:10.1001/jama.291.15.1875
46. Venkatesan A, Johnson RT. Infections and multiple sclerosis. In: *Handbook of clinical neurology*. 2014. p. 151–71. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00007-8
47. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007;204(12):2899–912. doi:10.1084/jem.20071030
48. Serafini B, Severa M, Columba-Cabezas S, Rosicarelli B, Veroni C, Chiappetta G, et al. Epstein-Barr Virus Latent Infection and BAFF Expression in B Cells in the Multiple Sclerosis Brain: Implications for Viral Persistence and Intrathecal B-Cell Activation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(7):677–93. doi:10.1097/NEN.0b013e3181e332ec
49. Márquez AC, Horwitz MS. The Role of Latently Infected B Cells in CNS Autoimmunity. *Front Immunol*. 2015;6:544. doi:10.3389/fimmu.2015.00544
50. Geginat J, Paroni M, Pagani M, Galimberti D, De Francesco R, Scarpini E, et al. The

- Enigmatic Role of Viruses in Multiple Sclerosis: Molecular Mimicry or Disturbed Immune Surveillance? *Trends Immunol.* 2017;38(7):498–512.  
doi:10.1016/j.it.2017.04.006
51. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol.* 2003;24(11):584–8.  
doi:10.1016/j.it.2003.09.005
52. Laurence M, Benito-León J. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: Updating Pender’s hypothesis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;16:8–14.  
doi:10.1016/j.msard.2017.05.009
53. Saberi A, Akhondzadeh S, Kazemi S. Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review. *Acta Neurol Belg.* 2018;118(3):361–77.  
doi:10.1007/s13760-018-0976-y
54. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014;9:127–33. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.016
55. Mentis A-FA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM. Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):606–16. doi:10.1111/ane.12775
56. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2). doi:10.3390/ijms20020303
57. Antony JM, DesLauriers AM, Bhat RK, Ellestad KK, Power C. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: Innocent bystanders or disease determinants? *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2011;1812(2):162–76.

doi:10.1016/j.bbadis.2010.07.016

58. Perron H, Garson JA, Bedin F, Beseme F, Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(14):7583–8. doi:10.1073/pnas.94.14.7583
59. Morandi E, Tanasescu R, Tarlinton RE, Constantinescu CS, Zhang W, Tench C, et al. The association between human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Ruprecht K, editor. PLoS One. 2017;12(2):e0172415. doi:10.1371/journal.pone.0172415
60. Morandi E, Tarlinton RE, Gran B. Multiple Sclerosis between Genetics and Infections: Human Endogenous Retroviruses in Monocytes and Macrophages. Front Immunol. 2015;6:647. doi:10.3389/fimmu.2015.00647
61. Brütting C, Emmer A, Kornhuber M, Staege MS. A survey of endogenous retrovirus (ERV) sequences in the vicinity of multiple sclerosis (MS)-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs). Mol Biol Rep. 2016;43(8):827–36. doi:10.1007/s11033-016-4004-0
62. Sotgiu S, Mameli G, Serra C, Zarbo I, Arru G, Dolei A. Multiple sclerosis-associated retrovirus and progressive disability of multiple sclerosis. Mult Scler J. 2010;16(10):1248–51. doi:10.1177/1352458510376956
63. Sriram S, Yao SY, Stratton C, Moses H, Narayana PA, Wolinsky JS. Pilot study to examine the effect of antibiotic therapy on MRI outcomes in RRMS. J Neurol Sci. 2005;234(1–2):87–91. doi:10.1016/j.jns.2005.03.042
64. MacIntyre A, Hammond CJ, Little CS, Appelt DM, Balin BJ. *Chlamydia pneumoniae*

- infection alters the junctional complex proteins of human brain microvascular endothelial cells. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;217(2):167–72. doi:10.1111/j.1574-6968.2002.tb11470.x
65. Ivanova M V., Kolkova NI, Morgunova EY, Pashko YP, Zigangirova NA, Zakharova MN. Role of Chlamydia in Multiple Sclerosis. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(5):646–8. doi:10.1007/s10517-015-3037-z
66. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):29–34. doi:10.1136/jnnp-2012-302925
67. Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A. Chlamydia pneumoniae infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler J.* 2006;12(4):397–411. doi:10.1191/1352458506ms1291oa
68. Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, Rubertone M V, Vogelman JH, Peck CA, et al. A prospective study of Chlamydia pneumoniae infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology.* 2004;62(10):1799–803. doi:10.1212/01.wnl.0000125193.58601.2c
69. Atherton JC. THE PATHOGENESIS OF *HELICOBACTER PYLORI* –INDUCED GASTRO-DUODENAL DISEASES. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2006;1(1):63–96. doi:10.1146/annurev.pathol.1.110304.100125
70. Cook KW, Crooks J, Hussain K, O’Brien K, Braitch M, Kareem H, et al. Helicobacter pylori infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Front Microbiol.* 2015;6:52. doi:10.3389/fmicb.2015.00052

71. Yao G, Wang P, Luo X-D, Yu T-M, Harris RA, Zhang X-M. Meta-analysis of association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2016;620:1–7. doi:10.1016/j.neulet.2016.03.037
72. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Jaruvongvanich S, Upala S. Association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;7:92–7. doi:10.1016/j.msard.2016.03.013
73. Wendel-Haga M, Celius EG. Is the hygiene hypothesis relevant for the risk of multiple sclerosis? *Acta Neurol Scand*. 2017;136:26–30. doi:10.1111/ane.12844
74. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes*. 2017;8(6):607–15. doi:10.1080/19490976.2017.1349041
75. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi Z Al, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479(7374):538–41. doi:10.1038/nature10554
76. Berer K, Krishnamoorthy G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4207–13. doi:10.1016/j.febslet.2014.04.007
77. Orian C. The Role of *Candida Albicans* in Human Illness [Internet]. [pristupljeno 1. lipnja 2019.]. Dostupno na: <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1981/pdf/1981-v10n04-p228.pdf>
78. Benito-León J, Pisa D, Alonso R, Calleja P, Díaz-Sánchez M, Carrasco L. Association between multiple sclerosis and *Candida* species: evidence from a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(9):1139–45. doi:10.1007/s10096-010-0979-y
79. Pisa D, Alonso R, Jiménez-Jiménez FJ, Carrasco L. Fungal infection in cerebrospinal

- fluid from some patients with multiple sclerosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):795–801. doi:10.1007/s10096-012-1810-8
80. Benito-León J, Laurence M. The Role of Fungi in the Etiology of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2017;8:535. doi:10.3389/fneur.2017.00535
81. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD011076. doi:10.1002/14651858.CD011076.pub2
82. Versini M, Jeandel P-Y, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med*. 2015;13:81. doi:10.1186/s12916-015-0306-7
83. Sewell D, Qing Z, Reinke E, Elliot D, Weinstock J, Sandor M, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *Int Immunol*. 2003;15(1):59–69. doi:10.1093/intimm/dxg012
84. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(2):97–108. doi:10.1002/ana.21067
85. Correale J, Farez MF. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2011;233(1–2):6–11. doi:10.1016/j.jneuroim.2011.01.002
86. Lund ME, Greer J, Dixit A, Alvarado R, McCauley-Winter P, To J, et al. A parasite-derived 68-mer peptide ameliorates autoimmune disease in murine models of Type 1 diabetes and multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2016;6:37789. doi:10.1038/SREP37789
87. Hansen CS, Hasseldam H, Bacher IH, Thamsborg SM, Johansen FF, Kringel H. *Trichuris suis* secrete products that reduce disease severity in a multiple sclerosis model. *Acta Parasitol*. 2017;62(1):22–8. doi:10.1515/ap-2017-0002

88. Fleming J, Hernandez G, Hartman L, Maksimovic J, Nace S, Lawler B, et al. Safety and efficacy of helminth treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of the HINT 2 clinical trial. *Mult Scler J*. 2019;25(1):81–91.  
doi:10.1177/1352458517736377



## **12. Životopis**

Rođena sam 12. veljače 1995. godine u Čakovcu, gdje sam i završila svoje srednjoškolsko obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Tijekom studija sam se aktivno uključila u studentske aktivnosti. Članica sam Studentske sekcije za neuroznanost od 2015. i redakcije studentskog stručnog časopisa *Gyrus* od 2016. godine. U travnju 2017. pridružila sam se uredništvu časopisa *Gyrus* u kojem sam od listopada 2017. do listopada 2018. bila zamjenica glavnog urednika. Od listopada 2018. do danas vodim *Gyrus* kao njegova glavna urednica. Osim toga, sudjelovala sam na nekoliko studentskih kongresa kao pasivni sudionik.