



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος

Εμβόλια και Πολλαπλή Σκλήρυνση

**Δήμητρα Βαρουχάκη
Ιατρός-Ειδικευόμενη Παιδιατρικής**

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2018

Επιβλέποντες:

1. **Χρυσούλα Περδικογιάννη**, Λέκτορας Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
2. **Πελαγία Βοργιά**, Λέκτορας Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
3. **Μαρία Χατζηστυλιανού**, Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Ανοσολογίας, Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Οι σπουδές μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Εμβολιασμοί και Πρόληψη Λοιμώξεων σε Παιδιά και Εφήβους» αποτέλεσαν ένα πολύτιμο κομμάτι της ζωής μου συμβάλλοντας στη διεύρυνση των οριζόντων μου και την απόκτηση ανεκτίμητων γνώσεων που θα αποτελέσουν ένα σημαντικό εφόδιο στη μετέπειτα πορεία μου στον τομέα της ιατρικής επιστήμης. Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς το Διευθυντή Σπουδών, Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Εμμανουήλ Γαλανάκη ο οποίος με το σπουδαίο διδακτικό και ερευνητικό του έργο αποτελεί πηγή έμπνευσης για τους νέους επιστήμονες καθώς και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην αξιότιμη Λέκτορα Παιδιατρικής, κα Χρυσούλα Περδικογιάννη για την επιλογή του θέματος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, την πολύτιμη καθοδήγησή της καθ'όλη τη διάρκεια της συγγραφής της καθώς και τις ανεκτίμητες γνώσεις στον τομέα της Πρόληψης Λοιμώξεων και Ανοσολογίας που μας μεταλαμπάδευσε κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος. Με τιμά βαθύτατα η επίβλεψη της εργασίας μου από την αξιότιμη Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Ανοσολογίας, κα Μαρία Χατζηστυλιανού και την αξιότιμη Λέκτορα Παιδιατρικής, κα Πελαγία Βοργιά στις οποίες οφείλω θερμές ευχαριστίες για την ανεκτίμητη βοήθειά τους. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στους γονείς μου, Ευαγγελία Αναγνώστου και Εμμανουήλ Βαρουχάκη, για την αμέριστη συμπαράστασή τους σε κάθε βήμα της ζωής μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	1
Abstract	3
Συνοτομογραφίες	5
Εισαγωγή	7
Μεθοδολογία	14
Κεφάλαιο 1-Γενικό Μέρος	
1. Μη γενετικοί παράγοντες στην παθογένεση της MS	15
1.1. Ιογενείς λοιμώξεις και εμφάνιση MS	16
1.1.1. Ιός Epstein-Barr και MS	21
1.1.2. Ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6 και MS	25
1.1.3. Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα και MS	27
1.1.4. Κυτταρομεγαλοϊός και MS	28
1.1.5. Παραμυξοϊοί και MS	28
1.1.6. Κοροναϊοί και MS	29
1.1.7. Ανθρώπινοι ενδογενείς ρετροϊοί και MS	30
1.2. Βακτηριακές λοιμώξεις και εμφάνιση MS	31
1.2.1. Μυκοβακτήρια και MS	31
1.2.2. <i>Chlamydia pneumoniae</i> και MS	32
1.2.3. <i>Bordetella pertussis</i> και MS	33
1.2.4. <i>Helicobacter pylori</i> και MS	34
1.3. Λοιμώξεις και υποτροπές MS	35
1.4. Υπόθεση υγιεινής και MS	38
Κεφάλαιο 2-Ειδικό Μέρος	
2. Εμβόλια και MS	40
2.1. Εμβόλιο ηπατίτιδας Β και MS	40
2.2. Αντιγριπικά εμβόλια και MS	47
2.3. Εμβόλιο <i>Bacillus Calmette-Guerin</i> και MS	53
2.4. Εμβόλια διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη και MS	56
2.5. Εμβόλιο πολιομυελίτιδας και MS	58
2.6. Εμβόλια ιλαράς, ερυθράς παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς και MS	59
2.7. Εμβόλιο ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και MS	60
2.8. Συστατικά εμβολίων και MS	62
2.9. Ανοσολογικοί μηχανισμοί δράσης εμβολίων	69
Κεφάλαιο 3	
3. Συζήτηση	75
3.1. Λοιμώξεις και MS	75
3.2. Εμβόλια και MS	78
3.2.1. Εμβόλιο ηπατίτιδας Β και MS	78
3.2.2. Αντιγριπικά εμβόλια και MS	85
3.2.3. Εμβόλιο <i>Bacillus Calmette-Guerin</i> και MS	90
3.2.4. Εμβόλια διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη και MS	91
3.2.5. Εμβόλιο πολιομυελίτιδας και MS	93
3.2.6. Εμβόλια ιλαράς, ερυθράς παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς και MS	94
3.2.7. Εμβόλιο ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και MS	95
3.3. Συστατικά εμβολίων και MS	97
Περιορισμοί	99
Συμπεράσματα	101
Βιβλιογραφία	104
Πίνακες	136

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: Εμβόλια και πολλαπλή σκλήρυνση
Του/της: Δήμητρας Βαρουχάκη
Επιβλέποντες: Περδικογιάννη Χ., Βοργιά Π., Χατζηστυλιανού Μ.
Ημερομηνία: Φεβρουάριος 2018

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μία απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος που μεσολαβείται από το ανοσιακό σύστημα. Η νόσος θεωρείται πολυπαραγοντική και είναι αποτέλεσμα μίας σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, αυτοάνοσων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων και του ανοσιακού συστήματος είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς το περιβάλλον αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου και συνεπώς η ανίχνευση ενός υπεύθυνου περιβαλλοντικού παράγοντα θα μπορούσε να οδηγήσει στην πρόληψη της νόσου. Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα είχε διατυπωθεί η άποψη ότι η πολλαπλή σκλήρυνση είχε λοιμώδη προέλευση. Έκτοτε η θεωρία της μικροβιακής προέλευσης της νόσου βρήκε πρόσφορο έδαφος λόγω της έμμεσης κυρίως ανίχνευσης διαφόρων μικροβιακών παραγόντων. Παρόλο που τα δεδομένα που αποδεικνύουν την αιτιολογική συσχέτιση των μικροβιακών παραγόντων με τη νόσο δε μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα, τα μικρόβια και ιδιαίτερα οι ιοί φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο στη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος σε γενετικά ευπαθή άτομα με συνέπεια την πυροδότηση της εμφάνισης ή την υποτροπή της νόσου. Η παρούσα εργασία παρέχει μία λεπτομερή παρουσίαση των υπάρχοντων δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας που μελετούν το ρόλο των λοιμώξεων στην παθογένεση της νόσου. Ακόμη, παρατίθενται οι πιθανοί ανοσολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους οι μικροβιακοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν ή να επηρεάσουν την πορεία της νόσου. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι η μοριακή μίμηση, η ενεργοποίηση bystander και η εμμένουσα λοίμωξη στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δεδομένης λοιπόν της πιθανής αρνητικής επίδρασης των βακτηριακών και των ιογενών λοιμώξεων, τα εμβόλια είναι ιδιαίτερα σημαντικά στα γενετικά ευπαθή άτομα και στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση καθώς αποτελούν το σημαντικότερο μέσο πρόληψης των λοιμώξεων.

Παρόλ' αυτά, η ασφάλειά τους έχει αμφισβητηθεί λόγω της συσχέτισής τους κατά καιρούς με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως την πολλαπλή σκλήρυνση. Το 1998, οι γαλλικές αρχές αποφάσισαν να διακόψουν τον τακτικό εμβολιασμό έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β λόγω του αυξανόμενου αριθμού αναφορών περιπτώσεων πολλαπλής σκλήρυνσης μετά τον εμβολιασμό. Η συσχέτιση του εμβολίου με τη σοβαρή αυτή ανεπιθύμητη ενέργεια επηρέασε σε μεγάλο βαθμό αρνητικά τη συμμόρφωση του γαλλικού πληθυσμού στο εμβόλιο. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την πραγματοποίηση και τη σύνοψη των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών που διερευνούν την πιθανή αυτή συσχέτιση. Επιπλέον, η γνώση της ασφάλειας ενός εμβολίου στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι πολύ σημαντική καθώς παρέχει σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τους θεράποντες ιατρούς. Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό τη σύνοψη της υπάρχουσας γνώσης σχετικά με το ρόλο των εμβολίων που χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο στην πυροδότηση της εμφάνισης όσο και στην πρόκληση υποτροπών της νόσου. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας δεν ανιχνεύουν αλλαγή στον κίνδυνο εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης μετά από τον εμβολιασμό έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, της εποχικής γρίπης, της ίλαράς, της ερυθράς και της παρωτίτιδας καθώς και του ιού της πολιομυελίτιδας. Ακόμη, δεν παρατηρείται αλλαγή στον κίνδυνο υποτροπής μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για τη δυνητική θεραπευτική χρήση του εμβολίου έναντι του βακίλου *Calmette-Guerin* (BCG) στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης καθώς και για τον δυνητικά προστατευτικό ρόλο των εμβολίων έναντι του τετάνου και της διφθερίτιδας. Εν κατακλείδι, γίνεται παράθεση των πιθανών βιολογικών μηχανισμών με τους οποίους τα εμβόλια δύναται να προκαλέσουν τη νόσο καθώς και του ενδεχόμενου ρόλου επιμέρους συστατικών των εμβολίων.

Λέξεις κλειδιά: εμβολιασμός, λοιμώξεις, πολλαπλή σκλήρυνση, παθογένεια, ανοσοενισχυτικά

Abstract

Title: Vaccines and multiple sclerosis

By: Dimitra Varouchaki

Supervisors: Perdikogianni C., Vorgia P., Chatzistilianou M.

Date: February 2018

Multiple sclerosis is an immune-mediated demyelinating disease of the central nervous system. It is considered as a multifactorial disease that arises from a complex reaction of genetic, autoimmune and environmental factors. The investigation of the interaction between the environmental factors and the immune system is of paramount importance because the environment is a modifiable risk factor and thus, the identification of the responsible environmental risk factors could enable the prevention of the disease. At the end of the 19th century, multiple sclerosis was proposed to be of infectious origin. Since then, the theory of the microbial origin of the disease has flourished due to the mainly indirect identification of several microbial factors in multiple sclerosis. Although the evidence that proves the causative association between microbes and multiple sclerosis do not lead to safe results, microbes and especially viruses probably play a critical role in the regulation of the immune system of genetically susceptible individuals and thus in the triggering or exacerbation of the disease. The present review is giving a detailed presentation of the existing data of the international literature that analyze the possible role of infections in the pathogenesis of multiple sclerosis. Furthermore, the possible biological mechanisms that may lead to the disease will be presented. The main mechanisms are molecular mimicry, bystander activation and the persistent microbial infection of the central nervous system. Taking into account the possible detrimental effect of bacterial and viral infections in multiple sclerosis, vaccines appear to be extremely important for the prevention of the disease in genetic susceptible individuals and patients with multiple sclerosis. Nevertheless, the safety of this effective tool against infections has been disputed due to its association from time to time with severe

adverse events such as multiple sclerosis. In 1998, the french authorities decided to suspend the school-based routine vaccination against hepatitis B virus due to the increasing number of case reports of multiple sclerosis soon after vaccine administration. This decision had a negative impact on vaccine compliance of the French population. For this reason, the conduction of epidemiological studies and the review of the results of the existing data is of critical importance. The purpose of the present review is to summarize the existing data about the possible association between vaccines and the development or exacerbation of multiple sclerosis. In overall, the existing studies do not indicate any change in risk of developing multiple sclerosis after vaccination against hepatitis B virus, human papilloma virus, seasonal influenza, measles and poliomyelitis virus. No change in risk of relapse was found for influenza vaccine. Further research is needed in order to clarify the potential therapeutic use of the *bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccine as well as the potential protective role of the vaccines against tetanus and diphtheria. In conclusion, the possible biological mechanisms of vaccines that could cause the disease as well as the role of each component of the vaccines are presented.

Key words: vaccination, infections, multiple sclerosis, pathogenesis, adjuvants

Συντομογραφίες

MS	πολλαπλή σκλήρυνση
ΚΝΣ	κεντρικό νευρικό σύστημα
MRI	μαγνητική τομογραφία
ENY	εγκεφαλονωτιαίο υγρό
TLRs	Toll-like υποδοχείς
APCs	αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
IL	ιντερλευκίνη
Th	T-βοηθητικά
HLA	ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο
NO	μονοξείδιο του αζώτου
CO	μονοξείδιο του άνθρακα
MBP	βασική πρωτεΐνη της μυελίνης
IFN	Ιντερφερόνη
BBB	αιματοεγκεφαλικός φραγμός
HSV	ιός του απλού έρπητα
HBV	ιός ηπατίτιδας Β
MV	ιός της ιλαράς
EAE	πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα
TMEV	ιός της εγκεφαλομυελίτιδας των τρωκτικών του Theiler
TNF	παράγοντας νέκρωσης των όγκων
MHC	σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας
MOG	γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων
HHV	ανθρώπινος ερπητοϊός
HERVs	ανθρώπινοι ενδογενείς ρετροϊοί
EBV	ιός Epstein-Barr

anti-EBNA	αντισώματα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του EBV
anti-VCA	αντισώματα έναντι των καψιδικών αντιγόνων του EBV
anti-EA	αντισώματα έναντι του πρώιμου αντιγόνου του EBV
LCMV	λεμφοκυτταρικός χοριομηνιγγικός ιός
Treg	T-ρυθμιστικό λεμφοκύτταρο
Tfh	T-θυλακικό λεμφοκύτταρο
DC	δενδριτικό κύτταρο
VZV	ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα
CMV	κυτταρομεγαλοϊός
CDV	canine distemper virus
MSMV	ιός της ιλαράς της πολλαπλής σκλήρυνσης
SNPs	μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί
HSPs	heat-shock πρωτεΐνες
BCG	βάκιλος Calmette-Guerin
PCR	αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
PBMCs	μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος
HbsAg	επιφανειακό αντιγόνο ιού ηπατίτιδας B
NELs	νέες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο
ASIA	αυτοάνοσο σύνδρομο που επάγεται από ανοσοενισχυτικά
MMF	μακροφαγική μυοφασίτιδα
TCRs	υποδοχείς T-λεμφοκυττάρων
MMR	ιλαρά ερυθρά παρωτίτιδα
HPV	ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων
qHPV	τετραδύναμο εμβόλιο ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων
VAERS	σύστημα καταγραφής ανεπιθύμητων ενεργειών των εμβολίων
MSRV	“ρετροϊός της πολλαπλής σκλήρυνσης”

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (MS) αποτελεί μία απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που διαμεσολαμβάνεται από το ανοσιακό σύστημα. Οι κύριες αιτίες καταστροφής του στρώματος μυελίνης που παρατηρείται στη νόσο είναι οι πολυεστιακές ζώνες φλεγμονής λόγω της διήθησης από T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, καθώς και ο θάνατος των ολιγοδενδροκυττάρων. Τα παραπάνω γεγονότα έχουν ως αποτέλεσμα το σχηματισμό πλακών στο ΚΝΣ που αποτελούνται από φλεγμονώδη κύτταρα και τα προϊόντα τους, την απομυελίνωση και διατομή νευραξόνων και την αστρογλοΐωση τόσο της λευκής όσο και της φαιάς ουσίας. Οι παραπάνω βλάβες μπορούν να επηρεάσουν την ορθή νευροδιαβίβαση και να οδηγήσουν σε νευρωνική δυσλειτουργία όπως σε αυτόνομα, αισθητηριακά και κινητικά ελλείμματα, αταξία, κόπωση και διαταραχές της σκέψης και του συναισθήματος (Compston & Coles, 2008). Ο διαχωρισμός της MS σε υποτύπους είναι σημαντικός τόσο για την πρόγνωση όσο και για την επιλογή της θεραπείας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η υποτροπιάζουσα MS με υφέσεις και εξάρσεις, η πρωτοπαθής προοδευτική MS, η δευτεροπαθής προοδευτική MS και η προοδευτική υποτροπιάζουσα MS. Η υποτροπιάζουσα MS με υφέσεις και εξάρσεις είναι ο πιο κοινός τύπος (περίπου 87%) και χαρακτηρίζεται από απρόβλεπτες οξείες προσβολές που ακολουθούνται από περιόδους ύφεσης. Κατά τη διάρκεια αυτής της μορφής λαμβάνουν χώρα φλεγμονώδεις προσβολές στη μυελίνη και στις νευρικές ίνες. Περίπου το 10-15% των ασθενών διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθή προοδευτική MS η οποία επηρεάζει πρωτίστως τα νεύρα της σπονδυλικής στήλης και προκαλεί λιγότερες εγκεφαλικές βλάβες. Το 65% περίπου των ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή θα αναπτύξουν δευτεροπαθή προοδευτική MS η οποία θεωρείται ως η δεύτερη φάση της νόσου. Τέλος, η προοδευτική υποτροπιάζουσα μορφή είναι η λιγότερο κοινή και προσβάλλει περίπου το 5% των ασθενών. Η διάγνωση της νόσου τίθεται κυρίως στις ηλικίες μεταξύ 20-40 ετών. Σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων η νόσος διαγιγνώσκεται στην παιδική ηλικία και στο 2-10% μετά την ηλικία των 50 ετών. Η νόσος επηρεάζει συχνότερα τις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες (αναλογία 2,5/1) ενώ ο επιπολασμός της ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και υπολογίζεται μεταξύ 50-100/100.000 κατοίκους. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται διαφορά μεταξύ βόρειου και νότιου ημισφαιρίου και παρατηρείται υψηλότερος κίνδυνος νόσησης στη Βόρεια Ευρώπη και στην Αμερική με γεωγραφικό πλάτος

πάνω από 37 μοίρες. Η Αφρική και η Ασία ανήκουν στις περιοχές με χαμηλή συχνότητα. Κοντά στον ισημερινό ο επιπολασμός είναι ο μικρότερος. Οι χώρες της Μεσογείου, η Νότια Αμερική και μεγάλα τμήματα της Αυστραλίας εμφανίζουν μέτριο επιπολασμό. Στο νότιο ημισφαίριο ο κίνδυνος αυξάνει πάλι μετά το γεωγραφικό πλάτος 40 μοιρών, για να φτάσει στη νότια Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία σε υψηλό επιπολασμό (Masuhr & Neumann,2007).

Αν και η νόσος είναι συνυφασμένη με το Charcot ο οποίος της έδωσε την ονομασία “sclerose en plaque” το 1868, οι αναφορές συμπτωμάτων που αναφέρονται στη νόσο άρχονται σε πολύ παλαιότερα χρόνια. Η πρώτη ίσως περιγραφή της MS έγινε στα τέλη του 14^{ου} αιώνα από τη Ludwina του Schiedam. Η αγία Ludwina κατέγραψε λεπτομερώς τα συμπτώματα που βίωσε στα οποία περιλαμβάνονταν αρχικά η αδυναμία των κάτω άκρων και στη συνέχεια επεισόδια ύφεσης και έξαρσης των συμπτωμάτων με απώλεια ισορροπίας, αδυναμία και διαταραχές όρασεως. Η ασθένεια της παρουσίασε πρόοδο με την πάροδο των δεκαετιών και η περιγραφή της παραπέμπει στη σημερινή MS. Περίπου 300 χρόνια αργότερα, ο Augustus d’Este (1794-1848), ο εγγονός του βασιλιά Γεωργίου 3^{ου} της Αγγλίας, περιέγραψε στο ημερολόγιο του για 23 χρόνια την προοδευτική πορεία των συμπτωμάτων μίας ασθένειας που βίωσε, η οποία μπορεί σήμερα με βεβαιότητα να θεωρηθεί πως ήταν η MS. Το αρχικό σύμπτωμα ήταν ένα επεισόδιο παροδικής απώλειας όρασης στην ηλικία των 28 ετών ενώ στη συνέχεια σημειώθηκαν υποτροπιάζοντα επεισόδια κινητικών συμπτωμάτων. Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, ενώ ο Augustus πάλευε με την ασθένεια του, η ιατρική κοινότητα αναγνώρισε μία γενική κατηγορία νευρολογικών διαταραχών η οποία περιελάμβανε καταστάσεις που σήμερα αντιμετωπίζονται από τη νευρολογική και ψυχιατρική ιατρική ειδικότητα. Η ασθένεια που σήμερα είναι γνωστή ως MS υπαγόταν στην κατηγορία των παραπληγιών. Η εξατομίκευση και συνεπώς η ονομασία μεμονωμένων ασθενειών κατέστη δυνατή με την ανάπτυξη της παθολογοανατομίας του νευρικού συστήματος και τη συστηματική μακροσκοπική μελέτη του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Ο Robert Carswell στη Σκωτία έκανε την πρώτη περιγραφή διάχυτων πλακών στο ΚΝΣ και δημοσίευσε μία απεικόνιση το 1838. Μία από τις πιο σαφείς πρώιμες κλινικές και παθολογοανατομικές περιγραφές της MS έγινε από το γερμανό παθολογοανατόμο Friedrich von Frerichs το 1849. Περιέγραψε μία κατάσταση την οποία ονόμασε “*Hirnsklerose*” (σκληρυνση του εγκεφάλου) για την οποία έδωσε μία λεπτομερή κλινική περιγραφή των κινητικών και οπτικών συμπτωμάτων τα οποία απέδωσε σε χαρακτηριστικές διάχυτες σκληρυντικές βλάβες στο ΚΝΣ. Αν και ο von Frerich ήταν

ο πρώτος που διέγινωσε την “*Hirnsklerose*” σε ζώντες ασθενείς με βάση την κλινική συμπτωματολογία, η συγκεκριμένη κατάσταση δεν έγινε αποδεκτή από τους συναδέλφους της εποχής του με αποτέλεσμα η ανακάλυψη της MS να είναι συνυφασμένη με το Martin Charcot, ο οποίος έδωσε την οριστική ονομασία της νόσου “*sclerose en plaque*”. Ως ιατρός ενδιαφερόταν για την επεξήγηση της κλινικής συμπτωματολογίας με βάση την φύση των βλαβών που παρατηρούνταν στο νευρικό σύστημα. Το 1868, παρέδωσε μία σειρά 3 διαλέξεων στις οποίες παρουσίασε μία αναλυτική περιγραφή της MS και στη συνέχεια δημοσίευσε προσωπικές εικονογραφήσεις των μακροσκοπικών και μικροσκοπικών βλαβών της νόσου. Η μεγάλη δημοσιότητα που έλαβαν αυτές οι διαλέξεις οδήγησαν και στη διαμόρφωση της MS ως ξεχωριστή οντότητα. Επιπλέον, εκείνος περιέγραψε για πρώτη φορά την τριάδα των συμπτωμάτων: νυσταγμός, εκρηκτική ομιλία και τρόμος κατά τον τελικό σκοπό. Στην Αγγλία ο sir Byron Brownwell το 1882 παρουσίασε για πρώτη φορά κάποιες από τις επιδημιολογικές πτυχές της MS. Συγκεκριμένα παρατήρησε διαφορές στον επιπολασμό της νόσου ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή αναφέροντας ότι ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε υψηλά γεωγραφικά πλάτη. Ένα σημείο σταθμός για την καλύτερη κατανόηση της νόσου ήταν η διαπίστωση της ύπαρξης μίας γενετικής προδιάθεσης από τους Curtius et al. στη Γερμανία το 1930. Αν και αυτοί οι ερευνητές παρουσίασαν μία οικογενή συσσώρευση της νόσου, η ποσοτικοποίηση του κληρονομικού στοιχείου, η οποία απαιτούσε πολύ μεγαλύτερα δείγματα μελέτης, κατέστη δυνατή από μία καναδική ερευνητική ομάδα το 1980. Η σημαντικότερη όμως τεχνολογική ανάπτυξη που συνέβαλε καταλυτικά στην καλύτερη κατανόηση της MS ήταν η εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) από τον Ian Young στο Λονδίνο το 1981. Στην προσπάθεια αναζήτησης της αιτιολογίας της νόσου είχε διαμορφωθεί από τα πρώτα κιόλας έτη η άποψη ότι η MS είναι μία λοιμώδης νόσος. Υπέρμαχοι της παραπάνω άποψης ήταν ο Charcot και ο μαθητής του Pierre e Marie. Ο Marie θεωρούσε ότι η συγκεκριμένη “λοιμώξη” ήταν δυνατό να θεραπευθεί με τον υδράργυρο όπως η νευροσύφιλη και ότι στο άμεσο μέλλον θα ήταν εφικτή η παρασκευή ενός εμβολίου έναντι της νόσου. Μέχρι τις αρχές του 20^{ου} αιώνα είχαν διατυπωθεί αρκετοί ισχυρισμοί για την πρόκληση MS από βακτήρια, σπειροχαίτες και ιούς, παρόλο που κανένας από αυτούς δεν επιβεβαιώθηκε. Το 1980, επικράτησε έντονος ενθουσιασμός μετά τη δημοσίευση αναφορών σχετικά με την ανακάλυψη της αιτίας και της θεραπείας της MS. Οι James Purves Steward et al. περιέγραψαν την απομόνωση του *Spirula insularis* από ασθενή με MS καθώς και την ανάπτυξη ενός εμβολίου το οποίο θεωρήθηκε αποτελεσματικό. Παρόλο αυτά, έγινε γρήγορα

κατανοητό ότι τα συγκεκριμένα ευρήματα δεν ήταν βάσιμα. Στη συνέχεια ακολούθησαν προσπάθειες απόδειξης της μετάδοσης της θεωρούμενης αυτής λοιμώδους νόσου. Για παράδειγμα, οι Kuhn & Steiner ανίχνευσαν το *Spirocheta myelophthora* στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στον εγκέφαλο ασθενών και ισχυρίστηκαν ότι η νόσος μπορούσε να μεταδοθεί μέσω αυτού του παράγοντα σε πειραματόζωα. Αρκετοί νευρολόγοι μέχρι σήμερα μένουν ανοιχτοί στην ιδέα της λοιμώδους αιτιολογίας της MS, η οποία θα μπορούσε να δικαιολογήσει τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τις γεωγραφικές διαφορές της νόσου (Murray,2009). Τα παραπάνω γεγονότα αποτέλεσαν σημεία σταθμούς στην ιστορία της MS και συνέβαλαν σε σημαντικό βαθμό στην καλύτερη κατανόηση της νόσου μέχρι σήμερα.

Η κύρια αιτία της καταστροφής που παρατηρείται στην MS είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής των ιστών της λευκής και φαιάς ουσίας του ΚΝΣ λόγω της διήθησης από κύτταρα του ανοσιακού συστήματος και των παραγόμενων από αυτά κυτταροκινών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th) (CD4+T-λεμφοκύτταρα) παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου (Kasper & Shoemaker,2010). Η σύνδεση μορίων στους Toll-like υποδοχείς (TLRs) των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) οδηγεί στην παραγωγή ειδικών κυτταροκινών όπως της ιντερλευκίνης-12 (IL-12), 23 (IL-23) και 4 (IL-4) οι οποίες επάγουν τη διαφοροποίηση των CD4+T-λεμφοκυττάρων σε Th1, Th2 και Th17-λεμφοκύτταρα με ικανότητα έκκρισης ειδικών κυτταροκινών. Τα Th1-λεμφοκύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) κυτταροκίνες που είναι σημαντικές στην μη ειδική και ειδική ανοσία (Schoenborn & Wilson,2007). Επίσης, έχουν την ικανότητα να επάγουν τη φλεγμονή καταστέλλοντας τη διαφοροποίηση σε Th2-λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-4 και IL-13 (Chu & Paul,2008). Τα Th17-λεμφοκύτταρα παράγουν τις κυτταροκίνες IL-17, IL-21, IL-22 και IL-26 οι οποίες επάγουν την φλεγμονή (Ouyang et al.,2008). Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει την παρουσία κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων (CD8+T-λεμφοκυττάρων) στις βλάβες της MS (Kasper & Shoemaker,2010). Αυτά τα κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου λόγω της δυνατότητάς τους να αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, να καταστρέφουν τα κύτταρα της γλοίας και να πυροδοτούν το θάνατο των ολιγοδενδροκυττάρων. Συνεπώς, εκτός από τη φλεγμονή του ΚΝΣ, η διαδικασία επαναμυελίνωσης ανακόπτεται λόγω του θανάτου των ολιγοδενδροκυττάρων (Kasper & Shoemaker,2010). Τέλος, ο συνδέτης

Fas (FasL), ο οποίος παράγεται από τα λεμφοκύτταρα, έχει φανεί ότι συνδέεται στους υποδοχείς-Fas της επιφάνειας των ολιγοδενδροκυττάρων με αποτέλεσμα την επαγωγή της αποπτωτικής διαδικασίας αυτών των κυττάρων.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη MS. Ο κίνδυνος για τη νόσο ενός μέλους της οικογένειας ενός ασθενούς εξαρτάται από το ποσοστό ομοιότητας της γενετικής πληροφορίας με αυτή του ασθενούς. Συνεπώς, το ποσοστό κινδύνου για τα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι περίπου 25%. Για τα άτομα που έχουν 50% γενετική ομοιότητα, όπως για παράδειγμα τα διζυγωτικά δίδυμα και συγγενείς πρώτου βαθμού, ο κίνδυνος ανέρχεται στο 5% (Oksenberg et al.,2008). Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι στην περιοχή του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) στο χρωμόσωμα 6 υπάρχει μία ομάδα γονιδίων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο MS. Γονίδια που συνδέονται με την ανάπτυξη MS είναι τα HLA-DR2, HLA-DQ6, DQA 0102 και DQB1 0602, HLA-DRB1, DR15, DRB1*1501 και DRB1*1503 (Amirzargar et al.,1998; Masterman et al.,2000). Τέλος, τα γονίδια των υποδοχέων-α για τις IL-2 και IL-7 έχει δειχθεί ότι σχετίζονται με τη νόσο (Gregory et al.,2007).

Η πολυπαραγοντική αιτιολογία της MS περιλαμβάνει και την έκθεση σε ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι λοιμώξεις που αποτελούν έναν από αυτούς αναλύονται στην πορεία της εργασίας. Δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας προτείνουν ότι το κάπνισμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην MS λόγω της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) και μονοξειδίου του άνθρακα (CO). Το NO είναι ένα τοξικό διαλυτό αέριο το οποίο σε παθολογικές συγκεντρώσεις μπορεί να καταστρέψει τους νευρώνες και τα ολιγοδενδροκύτταρα (Dawson et al.,1993). Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσει υπεροξειδωση των λιπιδίων και μιτοχονδριακή βλάβη με αποτέλεσμα την απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων, την εκφύλιση των νευραξόνων και την απομυελίνωση (Mitrovic et al.,1995). Η έκθεση στο CO φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (MBP), καταστροφή των νευραξόνων καθώς και σε επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση που περιλαμβάνει ενεργοποιημένη μικρογλοία και διείσδυση των CD4+T-λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ (Thom et al.,2004). Άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου θεωρείται η έλλειψη βιταμινών, και ειδικότερα της βιταμίνης-D και B12. Η βιταμίνη-D παίζει ρόλο στην έκφραση γονιδίων, στη ρύθμιση της ανοσίας, στη σύνθεση της IL-10 και στην καταστολή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της IFN-γ (Banwell et al.,2011). Η βιταμίνη-B12 είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παραγωγή των συστατικών του στρώματος μυελίνης. Συνεπώς, η έλλειψή της θα μπορούσε να είναι

μία σημαντική αιτία της νόσου. Μελέτη έχει δείξει ότι η θεραπεία των ασθενών με βιταμίνη-B12 οδήγησε σε ευνοϊκότερη κλινική πορεία (Wade et al.,2002). Προσέτι, η μακροπρόθεσμη ελλιπής έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία έχει αναγνωριστεί ως ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου (Baarnhielm et al.,2012). Τέλος, οι διατροφικές συνήθειες έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση MS. Μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη ψαριού σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο, ενώ η υψηλή διατροφική πρόσληψη ζωικού λίπους με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο MS (Bates et al.,1989).

Η MS εκδηλώνεται με κεντρικού τύπου παρέσεις, διαταραχές αισθητικότητας και αταξία. Συχνά συμμετέχουν και οι εγκεφαλικές συζυγίες. Στο ένα τρίτο των περιπτώσεων η νόσος αρχίζει με νευρίτιδα του οπτικού νεύρου και διπλωπία ως ένδειξη διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας. Σε προχωρημένα στάδια προστίθεται στη συμπτωματολογία η δυσαρθροφονία προμηκικού τύπου, η δυσφαγία και κυστικές διαταραχές. Η κλινική εικόνα μπορεί επίσης να χαρακτηρίζεται από πολλαπλά ψυχοπαθολογικά συμπτώματα. Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή και οι αγχώδεις διαταραχές παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό σε ασθενείς με MS επηρεάζοντας αρνητικά τη συμμόρφωση στη θεραπεία, τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής. Ακόμη, η κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ καθώς και σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η διπολική διαταραχή, παρατηρούνται με υψηλότερη συχνότητα. Παθολογοανατομικά ανευρίσκονται διάχυτες αρχικά μαλακές φαιοκόκκινες και αργότερα σκληρές και φαιές εστίες (σκληρυντικές πλάκες) που δημιουργούνται από την ανάπτυξη νευρογλοίας. Συχνά παρατηρείται διάχυτη δευτερογενής ατροφία του εγκεφάλου. Ιστολογικά ανευρίσκονται απομυελινωτικές εστίες. Στο κέντρο της εστίας επισημαίνεται συχνά μία διογκωμένη φλέβα με φλεγμονώδη διήθηση του τοιχώματός της από πλασματοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Μεγάλη διαγνωστική σημασία έχουν τα ευρήματα από το ENY. Στο 60-80% των περιπτώσεων, συνήθως στην οξεία φάση της νόσου, επισημαίνεται μέτρια αύξηση των κυττάρων. Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα υπερισχύουν και τα πολυμορφοπύρρηνα απουσιάζουν. Το συνολικό λεύκωμα είναι φυσιολογικό στο 70% των περιπτώσεων, αλλά στο 80% διαπιστώνεται ενδονωτιαία αύξηση της IgG-σφαιρίνης και σε περισσότερο από 90% διαπιστώνονται ολιγοκλωνικές ζώνες IgG κατά την ανοσοηλεκτροφόρηση. Τέλος, η MRI αποκαλύπτει πλάκες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου κυρίως περικολιακά. Οι πρόσφατες πλάκες εμπλουτίζονται με σκιαγραφικό και με τον τρόπο αυτό διακρίνονται από τις παλαιότερες. Οξέως επερχόμενες βλάβες απεικονίζονται με

χαμηλής έντασης σήμα στην T1-ακολουθία και με υψηλής έντασης σήμα στην T2-ακολουθία. Η σταθερή απεικόνιση των εστιών με μειωμένης έντασης σήμα στην T1-ακολουθία ως μαύρες τρύπες (“black holes”), έχει άμεση σχέση με τη βαρύτητα της ιστοπαθολογικά διαπιστούμενης βλάβης των νευραξόνων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έκταση της βλάβης που απεικονίζεται στην MRI δε σχετίζεται με τη βαρύτητα των νευρολογικών συμπτωμάτων. Ακόμα και μεγάλες εστίες της λευκής ουσίας είναι δυνατόν αρχικά να είναι ασυμπτωματικές (Masuhr & Neumann, 2007).

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία λεπτομερή ανάλυση της πιθανής επίδρασης των λοιμώξεων και των εμβολίων στην παθογένεση της MS. Η ανίχνευση θετικής συσχέτισης των λοιμώξεων με τη νόσο θα συνέβαλε στην πρόληψη της εμφάνισής της, ιδιαίτερα σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Ακόμη, η διαπίστωση αύξησης του κινδύνου υποτροπών της νόσου μετά από μία λοίμωξη θα καθιστούσε επιτακτική την πρόληψή τους σε αυτή την ομάδα. Επιπρόσθετα, δεδομένης της αδιαμφισβήτητης αξίας των εμβολίων στην πρόληψη των λοιμώξεων, καθιστάται επιτακτική η ανάγκη αποσαφήνισης της πιθανής συσχέτισής τους με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η MS.

Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία ανασκόπηση μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η διαδικτυακή μηχανή αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε είναι η Pubmed. Έγινε επιλογή μόνο των αγγλικών βιβλιογραφικών δεδομένων. Το πρώτο μέρος της πραγματεύεται τη πιθανή συσχέτιση των λοιμώξεων με την εμφάνιση ή τις υποτροπές της MS. Για το σκοπό αυτό, έγινε αρχική αναζήτηση στην παραπάνω μηχανή αναζήτησης με τη χρήση των λέξεων κλειδιών “λοιμώξεις”, “πολλαπλή σκλήρυνση”. Προτεραιότητα δόθηκε στις επιδημιολογικές μελέτες που διερεύνησαν την παραπάνω συσχέτιση καθώς και στις μελέτες που παρέθεσαν τους προτεινόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς. Δευτερευόντως, χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές, αναφορές βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεις. Δεδομένης της εκτενέστατης διαθέσιμης βιβλιογραφίας έγινε προσπάθεια ανάλυσης των κομβικότερων μελετών με σκοπό μία σφαιρική παράθεση της διαθέσιμης και όσο το δυνατόν πιο πρόσφατης γνώσης. Για την πραγματοποίηση του δεύτερου μέρους της εργασίας που πραγματεύεται την πιθανή συσχέτιση των εμβολίων που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη με την MS, έγινε αρχική αναζήτηση με τη χρήση των λέξεων κλειδιών “εμβόλια” και “πολλαπλή σκλήρυνση”. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν επιμέρους λέξεις κλειδιά ανάλογα με τη μελέτη των επιμέρους θεμάτων, όπως τη συσχέτιση του κάθε επιμέρους εμβολίου με τη νόσο ή επιμέρους συστατικών όπως τα ανοσοενισχυτικά και τα υπολείμματα των πρωτεϊνών των μυκήτων. Και σε αυτό το μέρος της εργασίας δόθηκε έμφαση στις σχετικές επιδημιολογικές μελέτες καθώς και στα δεδομένα που πρότειναν τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των επιμέρους επιστημονικών άρθρων με σκοπό την ανεύρεση πιθανών επιπρόσθετων μελετών που δεν είχαν ανιχνευθεί κατά την αρχική αναζήτηση. Τέλος, συμπεριελήφθησαν κάποιες αναφορές περιπτώσεων και κάποια άρθρα που θεωρήθηκε ότι έχουν ιστορική αξία.

Κεφάλαιο 1 - Γενικό Μέρος

1. Μη γενετικοί παράγοντες στην παθογένεση της MS

Πολλά διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν τη συμμετοχή μη γενετικών παραγόντων στην παθογένεση της MS. Παλαιότερες μελέτες κληρονομικότητας έχουν υπολογίσει ότι ο αδελφός ενός ατόμου με MS έχει περίπου 17 φορές αυξημένο κίνδυνο νόσησης (O'Gorman et al., 2013). Παρόλ'αυτά, πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες υπολόγισαν ότι ο σχετικός κίνδυνος αδελφού ατόμου με MS αυξάνεται κατά 7 φορές, υποβαθμίζοντας τη σπουδαιότητα της γενετικής προδιάθεσης (Westerlind et al., 2014). Η παρατήρηση ότι τα ποσοστά ταυτόχρονης παρουσίας της MS σε μονοζυγωτικά δίδυμα είναι χαμηλά και κυμαίνονται μεταξύ 5,9-50% αποτελεί ένα επιπρόσθετο επιχείρημα υπέρ της συμμετοχής ενός περιβαλλοντικού παράγοντα, αν και το συμπέρασμα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή λόγω της μεγάλης διακύμανσης του ποσοστού στις πραγματοποιηθείσες μελέτες (Willer et al., 2003). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του γεωγραφικού πλάτους και του επιπολασμού της MS. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη της Ευρώπης και των ΗΠΑ. Το γεγονός ότι η θετική αυτή συσχέτιση παρέμεινε ακόμη και μετά την προσαρμογή των αλληλίων HLA-DRB-1 που σχετίζονται με την MS υποδεικνύει τη συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση (Simpson et al., 2011). Παρόλ'αυτά, υπάρχουν μελέτες που αμφισβητούν την παραπάνω συσχέτιση. Τα πιο σημαντικά αποτελέσματα προέρχονται από τις μελέτες που αναφέρονται στις λευκές γυναίκες των ΗΠΑ. Σε μία κοορτή νοσηλευτριών οι οποίες γεννήθηκαν πριν το 1946 βρέθηκε ότι ο κίνδυνος MS ήταν 3 φορές υψηλότερος ανάμεσα σε αυτές που γεννήθηκαν στο Βορρά σε σύγκριση με αυτές που γεννήθηκαν στο Νότο. Όμως, δε σημειώθηκε διαφορά στο γεωγραφικό πλάτος σε μία παρόμοια μελέτη νοσηλευτριών οι οποίες γεννήθηκαν μετά το 1946 (Hernan et al., 1999). Καθώς η επίπτωση της MS φαίνεται να είναι σταθερή στο Βορρά των ΗΠΑ η εξασθένιση της σημασίας του γεωγραφικού πλάτους αντανακλά πιθανά την αύξηση της επίπτωσης MS στο Νότο (Orton et al., 2006). Στην Ευρώπη, υπάρχουν επίσης στοιχεία αύξησης της επίπτωσης MS σε κάποιες νότιες περιοχές, αν και η αυξημένη αναγνώριση της νόσου σε αυτές τις περιοχές δε μπορεί να αποκλειστεί. Εντούτοις, υπάρχουν ενδείξεις μίας πραγματικής αύξησης σε επιλεγμένες περιοχές που έχουν μελετηθεί εντατικά (Pugliatti et al., 2001). Η συνολική αύξηση της MS τις τελευταίες δεκαετίες είναι αρκετά γρήγορη για να εξηγηθεί από αλλαγές στη γενετική σύνθεση και συνεπώς προτείνονται υπεύθυνοι

περιβαλλοντικοί παράγοντες (Koch-Henriksen & Sorensen,2010). Ακόμη, όταν μελετήθηκαν μεμονωμένες χώρες, παρατηρήθηκαν φωλεές περιπτώσεων MS. Αυτές οι φωλεές παρατηρήθηκαν στις ίδιες περιοχές και κατά τη μελέτη επόμενων γενεών. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι μελέτες μετανάστευσης δείχνουν ότι ο κίνδυνος MS εξαρτάται από την ηλικία στην οποία το άτομο μεταναστεύει. Ο κίνδυνος για τα άτομα που μεταναστεύουν από μία χώρα χαμηλού κινδύνου σε μια χώρα υψηλού κινδύνου πριν από την εφηβεία είναι όμοιος με τον κίνδυνο εκείνων που γεννήθηκαν και κατοικούν στη χώρα υψηλού κινδύνου (Gale & Martyn,1995). Ένα επιπρόσθετο επιχείρημα υπέρ της ύπαρξης περιβαλλοντικών παραγόντων είναι το γεγονός ότι ο κίνδυνος MS μειώνεται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των νεότερων αδελφών, κάτι το οποίο ενδεχομένως οφείλεται σε μεγαλύτερη έκθεση σε κοινές λοιμώξεις στην παιδική ηλικία (Hughes et al.,2013).

1.1.Ιογενείς λοιμώξεις και εμφάνιση MS

Οι ιοί αποτελούσαν πάντοτε ξενιστές του ανθρώπινου είδους επηρεάζοντας τη δυναμική και τις δραστηριότητές του. Μια ομάδα ιών, οι νευροτρόποι ιοί, σχετίζονται ειδικά με το νευρικό σύστημα. Μπορούν είτε να διεισδύσουν σε αυτό είτε να μολύνουν κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, τα οποία δρουν ως δούρειος ίππος προκειμένου να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB). Η λοίμωξη των νευρώνων και των κυττάρων της γλοίας από ιούς προϋποθέτει τόσο την έκφραση συγκεκριμένων υποδοχέων με σκοπό την είσοδο του ιικού σωματίου στο νευρικό κύτταρο όσο και την ικανότητά του κυττάρου να πολλαπλασιάζει τον ιό. Για παράδειγμα, ο ιός της πολιομυελίτιδας προκαλεί μία οξεία ιική λοίμωξη των κινητικών νευρώνων παράγοντας ιικά σωματίδια, προκαλώντας κυτταρική λύση και οδηγώντας τελικά στην κλινική παράλυση (Nathanson,2008). Επιπρόσθετα, συγκεκριμένοι παραμυξοϊοί προκαλούν εμμένουσα λοίμωξη με αποτέλεσμα την καθυστερημένη έναρξη κλινικών επεισοδίων. Ο ιός της ιλαράς αποτελεί ένα παραμυξοϊό που είναι υπεύθυνος για την υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα, μία προοδευτική νευρολογική διαταραχή. Η ιστοπαθολογική εξέταση δείχνει στοιχεία αστρογλοίωσης, απώλειας νευρώνων, εκφύλισης δενδριτών, απομυελίνωσης και διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα (Garg,2008). Επιπλέον, η λανθάνουσα λοίμωξη σε νευρώνες των γαγγλίων από μερικούς ιούς, όπως την οικογένεια των ερπητοϊών, οδηγεί σε διαλείπουσα παραγωγή ιοσωματίων που είναι τοξικά για τους νευρώνες (Groubov-Bauk et al.,2008). Τέλος, η δραστηριότητα των νευροτρόπων ιών δεν

περιορίζεται μόνο στα νευρικά κύτταρα, καθώς μερικοί από αυτούς στοχεύουν κύτταρα του ανοσιακού συστήματος και διαταράσσουν την ανοσιακή απόκριση. Τέτοιοι ιοί είναι επιβλαβείς για το ΚΝΣ μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως για παράδειγμα της επαγωγής καταστροφικής αντιϊκής απάντησης που οδηγεί στην κυτταρική λύση των μολυσμένων νευρικών κυττάρων, της πυροδότησης μίας αυτοάνοσης απάντησης λόγω δομικής ομοιότητας κάποιων ιικών αντιγόνων με πρωτεΐνες του ΚΝΣ, της αναστολής του ελέγχου των φυσικών αυτοαντιδραστικών T- και B-λεμφοκυττάρων ή της επαγωγής της διείσδυσης των ανοσιακών κυττάρων στο ΚΝΣ.

Το γεγονός ότι οι φλεγμονώδεις βλάβες της MS παρατηρούνται και σε ιογενείς λοιμώξεις του ΚΝΣ καθιστά δυνατό το ενδεχόμενο συμμετοχής ενός ιογενούς παράγοντα στην παθοφυσιολογία της MS (Lucchinetti et al.,2000).

Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με αυτοάνοσες νόσους, όπως η MS. Τρεις πιθανοί μηχανισμοί για την πρόκληση αυτοανοσίας έχουν προταθεί: η μοριακή μίμηση, η ενεργοποίηση bystander και η εμμένουσα ιογενής λοίμωξη. Σύμφωνα με τον μηχανισμό της μοριακής μίμησης υπάρχουν κοινοί ανοσολογικοί επίτοποι μεταξύ του μικροβίου και του ξενιστή. Η ομολογία μεταξύ αντιγόνων μικροβίων και ξενιστή είχε ήδη γίνει φανερή όταν διαπιστώθηκε, με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, ότι η φωσφοπρωτεΐνη του ιού της ιλαράς (MV) καθώς και μία πρωτεΐνη του ιού του απλού έρπητα τύπου-1 (HSV-1) προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις με μία διάμεση νηματοειδή πρωτεΐνη των ανθρώπινων B-λεμφοκυττάρων (Fujinami et al.,1983). Η μοριακή μίμηση μπορεί να λάβει χώρα και σε επίπεδο T-λεμφοκυττάρων. Έχει δειχθεί ότι η πολυμεράση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) φέρει έναν κοινό ανοσολογικό επίτοπο με την MBP. Όταν το ιικό πεπτίδιο της πολυμεράσης εγχύθηκε σε πειραματόζωα, κάποια από αυτά ανέπτυξαν πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), αντιδραστικότητα T-λεμφοκυττάρων και αντισώματα έναντι της MBP (Fujinami & Oldstone,1985). Το μοντέλο της EAE προκύπτει είτε από την ανοσοποίηση των πειραματόζωων με πρωτεϊνικά συστατικά της μυελίνης, όπως η MBP είτε με τη μεταφορά CD4+T-λεμφοκυττάρων ειδικών για τις παραπάνω πρωτεΐνες. Τα επόμενα χρόνια αποδείχθηκε ότι ιικά πεπτίδια ήταν ικανά να ενεργοποιήσουν αυτοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα κατά της MBP. Συγκεκριμένα, 7 ιικά πεπτίδια και ένα βακτηριακό, από τα 129 που ελέγχθησαν, ενεργοποίησαν αποτελεσματικά κλώνους, ειδικούς για την MBP, T-λεμφοκυττάρων από ασθενείς με MS (Wucherpfennig & Strominger,1995). Τέλος, η μόλυνση πειραματόζωων με ένα

μη παθογόνο στέλεχος του ιού της εγκεφαλομυελίτιδας των τρωκτικών του Theiler (TMEV) που γενετικά κωδικοποιούσε έναν επίτοπο που έμοιαζε με εκείνο της πρωτεολιπιδικής πρωτεΐνης της μυελίνης, ήταν ικανή να επάγει φλεγμονώδη απομυελινωτική νόσο στη σπονδυλική στήλη. Παρόλο που ο TMEV δεν περιέχει από μόνος του κάποιο μοριακό μιμητή, εντούτοις τα παραπάνω δεδομένα είναι σημαντικά καθώς δείχνουν ότι ιοί που κωδικοποιούν αντιγόνα με ομοιότητα με στοιχεία του οργανισμού είναι ικανοί να επάγουν την αυτοανοσία (Olson et al., 2001). Συμπερασματικά, οι διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των ιών και των ξενιστών είναι συνήθεις. Για την εκδήλωση όμως μίας νόσου η διασταυρούμενη αντίδραση πρέπει να λάβει χώρα σε έναν επίτοπο σχετικό με τη νόσο.

Οι Deshpande et al. (2001) αμφισβήτησαν τον προτεινόμενο μηχανισμό της μοριακής μίμησης πρόκλησης μίας αυτοάνοσης ασθένειας, της ερπητικής στρωματικής κερατίτιδας, σύμφωνα με τον οποίο CD4+T-λεμφοκύτταρα έναντι του HSV-1 παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με ένα πεπτίδιο του κερατοειδούς χιτώνα. Τα αποτελέσματα της έρευνας απέτυχαν να αποκαλύψουν κάποιου είδους διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ αντιγόνων του ιού και πεπτιδικών αντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων. Εναλλακτικά, υποστηρίζουν τον μηχανισμό της bystander ενεργοποίησης. Ο μηχανισμός αυτός έχει κερδίσει έδαφος χάρη στην χρήση πειραματικών μοντέλων που αντικατοπτρίζουν αυτοάνοσες νόσους, όπως η ΕΑΕ. Η λοίμωξη από κάποιον ιό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ενεργοποίηση APCs. Τα ενεργοποιημένα APCs μπορούν δυνητικά να ενεργοποιήσουν αυτοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα που είχαν ενεργοποιηθεί για πρώτη φορά στο παρελθόν, με αποτέλεσμα την εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου. Εκτός όμως από το μοντέλο ενεργοποίησης των αυτοαντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων, και τα ειδικά αντιικά T-λεμφοκύτταρα μπορούν να συμμετέχουν στο μηχανισμό της ενεργοποίησης bystander. Για παράδειγμα, ειδικά T-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στην περιοχή της ιικής λοίμωξης, όπως είναι το ΚΝΣ, προκειμένου να αντιμετωπίσουν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί με τον ιό. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν ιικά πεπτίδια στα ειδικά για τον ιό T-λεμφοκύτταρα. Τα CD8+T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αυτά τα μολυσμένα κύτταρα και απελευθερώνουν κυτταροτοξικά κοκκία με αποτέλεσμα το θάνατο των μολυσμένων κυττάρων. Κάτω από αυτές τις συνθήκες τα προσβληθέντα κύτταρα, τα CD8+T-λεμφοκύτταρα καθώς και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μακροφάγα, που βρίσκονται μέσα στη φλεγμονώδη εστία εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως τον TNF, λεμφοτοξίνες και NO με αποτέλεσμα το θάνατο των γειτονικών υγιών

κυττάρων (Smyth & Sedgwick, 1998). Ο παραπάνω μηχανισμός είναι πιθανός και για τα CD4+T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν το πεπτίδιο στα μόρια του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξης-II (MHC-II). Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα CD4+T-λεμφοκύτταρα μπορούν άμεσα να θανατώσουν τα υγιή κύτταρα (Yasukawa et al., 1993).

Οι εμμένουσες λοιμώξεις μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβη μέσω της συνεχούς παρουσίας του ιικού αντιγόνου που διεγείρει την ανοσιακή απόκριση. Ένα παράδειγμα εμμένουσας λοίμωξης αποτελεί η εγκεφαλομυελίτιδα που προκαλείται από τον TMEV. Το παραπάνω μοντέλο ήταν η πρώτη ένδειξη συσχέτισης των ιών με την MS. Από το 1937 ο Theiler παρουσίασε τον απομυελινωτικό ρόλο του παραπάνω ιού. Η πρόσφατη ανίχνευση ανθρώπινων ιών που σχετίζονται με τον TMEV κέντρισε το ενδιαφέρον (Chiu et al., 2008). Οι ερευνητές προτείνουν πως μία ομάδα ανθρώπινων καρδιοϊών που μοιάζουν με τον TMEV έχουν συσχετιστεί με εντερικές και εξωεντερικές ασθένειες. Ο ιός Saffold (SAFV), ταυτοποιήθηκε το 2007 και ήταν ο πρώτος ανθρώπινος ιός του γένους των καρδιοϊών που περιγράφηκε. Ο SAFV έχει οροθετικότητα σε πάνω από το 90% του ενήλικου πληθυσμού. Η ευρεία παρουσία του προκαλεί δυσκολία στην ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ του ιού και της MS. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη απέτυχε να ανιχνεύσει τον SAFV στους εγκεφάλους ασθενών ενώ ανίχνευσε σπάνιες μόνο ειδικές αντιϊκές ολιγοκλωνικές δέσμες αντισωμάτων σε ασθενείς με MS που δε διέφεραν από την ομάδα ελέγχου (Galama et al., 2014). Η απομυελίνωση που προκαλεί ο TMEV είναι αποτέλεσμα της μόλυνσης των ολιγοδενδροκυττάρων και μίας αυτοάνοσης απόκρισης κατά των πρωτεϊνών της μυελίνης. Ο προτεινόμενος μηχανισμός αυτοανοσίας είναι η εξάπλωση επιτόπων. Τα CD4+T-λεμφοκύτταρα αρχικά στρέφονται κατά ενός ιικού επιτόπου προκειμένου να ελέγξουν την οξεία φάση της λοίμωξης. Στη συνέχεια όμως στρέφονται κατά διάφορων επιτόπων της πρωτεολιπιδικής πρωτεΐνης της μυελίνης που περιλαμβάνουν την MBP και τη μυελική πρωτεΐνη των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG) (Miller et al., 1997). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε επέκταση του ρεπερτορίου των T-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την απώλεια της ανοσιακής ανοχής έναντι των ιδίων πρωτεϊνών παρότι δεν υπάρχει δομική ομοιότητα μεταξύ του TMEV και των πρωτεϊνών της μυελίνης. Η λοίμωξη από τον ιό έχει ως αποτέλεσμα τη μόλυνση των νευρώνων και την ανάπτυξη εγκεφαλίτιδας. Τα περισσότερα ποντίκια αναρρώνουν από την οξεία φάση και αναπτύσσουν εμμένουσα λοίμωξη. Ο ιός είναι ικανός να εμμένει και στα κύτταρα της γλοίας (Tsunoda & Fujinami, 1996). Ο λοιμώδης ιογενής

παράγοντας, οι ιικές πρωτεΐνες και το ικό γένωμα δύναται να ανιχνευθούν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ζώου. Η απομυελινωτική νόσος πυροδοτείται από την παρουσία του ιού και των ικών αντιγόνων στα ολιγοδενδροκύτταρα. Οι T-κυτταρικές αποκρίσεις έναντι των μολυσμένων κυττάρων με τον ιό οδηγούν σε φλεγμονή και απομυελίνωση. Τα αντιικά αντισώματα μπορεί επίσης να διαδραματίσουν ρόλο στην ασθένεια. Για παράδειγμα, ένα εξουδετερωτικό αντίσωμα έναντι του επιτόπου H8 του TMEV, μπορεί να συνδεθεί με ένα συστατικό της μυελίνης (Fujinami et al.,1988). Όταν το μονοκλωνικό αντίσωμα χορηγήθηκε παρεντερικά σε πειραματόζωα με οξεία EAE, το μέγεθος των απομυελινωτικών περιοχών αυξήθηκε κατά 10 φορές μέσα στις σπονδυλικές στήλες (Yamada et al.,1990). Συμπερασματικά, οι ανοσιακές αποκρίσεις έναντι του ιού μπορούν να πυροδοτήσουν τη νόσο.

Η απελευθέρωση υπεραντιγόνων αποτελεί έναν επιπρόσθετο προτεινόμενο μηχανισμό με τον οποίο μία λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει ή και να επιδεινώσει αυτοάνοσες καταστάσεις. Τα υπεραντιγόνα δρουν συνδεδόμενα και στις δύο περιοχές Vβ των T-κυτταρικών υποδοχέων (TCRs) και των MHC-II, οδηγώντας σε μη ειδική ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων. Μελέτες που περιελάμβαναν την EAE έδειξαν ότι τα υπεραντιγόνα μπορούν να επιδεινώσουν τη νόσο. Συγκεκριμένα, η παρεντερική χορήγηση της σταφυλοκοκκικής εντεροτοξίνης-B σε ποντίκια που βρίσκονται στη φάση της ύφεσης της EAE ήταν ικανή να επιδεινώσει τη νόσο (Schiffenbauer et al.,1993).

Η θεωρία του πρόσφορου εδάφους ("fertile field theory") αποτελεί έναν άλλο προτεινόμενο μηχανισμό με τον οποίο μία ιογενής λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσες καταστάσεις. Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, είναι σημαντικό να διαχωριστεί χρονικά το αρχικό επαγωγικό γεγονός από τα επακόλουθα γεγονότα ενεργοποίησης. Για παράδειγμα, επιδημιολογικά δεδομένα, στα οποία περιλαμβάνονται και οι μελέτες μετανάστευσης, υποδεικνύουν ότι η πρόωπη έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ευπάθεια για την εκδήλωση MS τα επόμενα χρόνια. Η παραπάνω παρατήρηση είναι συμβατή με την ιδέα της ύπαρξης μίας επαγωγικής φάσης, είτε μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης είτε μέσω της bystander ενεργοποίησης, σε πρόωμη ηλικία και της εκδήλωσης της νόσου αργότερα στη ζωή μέσω της επίδρασης διαφόρων άλλων μικροοργανισμών. Είναι πιθανό ότι απαιτούνται περισσότερες από μία λοιμώξεις προκειμένου να γίνει ενίσχυση του αριθμού των αυτοαντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων με τελική συνέπεια την εκδήλωση της νόσου. Ένα άτομο λοιπόν μπορεί να εκτίθεται επανειλημμένα σε ένα δυνητικό ανοσογόνο χωρίς όμως

συνέπειες. Κάτω όμως από κάποιες συνθήκες, όπως σε μία ιογενή λοίμωξη τη χρονική στιγμή της έκθεσης του ατόμου, το ανοσιακό περιβάλλον μπορεί να αλλάξει και να οδηγήσει σε εκσεσημασμένη ανοσιακή απόκριση (von Herrath et al., 2003).

Έχουν διατυπωθεί δύο υποθέσεις σχετικά με τον τρόπο που οι ιοί μπορούν να προκαλέσουν MS. Σύμφωνα με την υπόθεση “Hit-hit”, ο ιός εμμένει ή δύναται να επανενεργοποιηθεί στο ΚΝΣ. Η επακόλουθη βλάβη είναι αποτέλεσμα της άμεσης καταστροφής που προκαλεί ο ιός ή της ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή με στόχο την εξάλειψη του ιού. Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με την υπόθεση “Hit-Run”, ο ιός προσβάλλει την περιφέρεια αλλά δε διεισδύει στο ΚΝΣ. Αντιθέτως, επάγει παθολογικές ανοσολογικές καταστάσεις οι οποίες οδηγούν σε αυτοανοσία. Οι ιοί που έχουν προταθεί για την πρώτη υπόθεση είναι ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6 (HHV-6) και οι ανθρώπινοι ενδογενείς ρετροϊοί (HERVs). Υποψήφια παθογόνα για την “Hit-Run” υπόθεση είναι ο ιός Epstein-Barr (EBV) καθώς και αυτοπεριοριζόμενες ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και του γαστρεντερικού.

1.1.1. EBV και MS

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συσχετίζουν τον EBV με την MS. Οι Nieseln et al.(2007) πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη προκειμένου να διερευνήσουν τη συσχέτιση της λοιμώδους μονοπυρήνωσης με τον κίνδυνο MS. Εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι ασθενείς με λοιμώδη μονοπυρήνωση, ιδιαίτερα αυτοί που είχαν νοσηλευτεί εξαιτίας της, είχαν αυξημένο κίνδυνο, ακόμη και τριάντα χρόνια μετά, εμφάνισης MS. Επιπρόσθετα, οι Goldacre et al.(2004) έδειξαν τετραπήφια αύξηση του κινδύνου MS μετά από την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω επιβεβαιωμένης λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Η μέση χρονική στιγμή εκδήλωσης της νόσου μετά από τη λοίμωξη ήταν 14 χρόνια. Το γεγονός ότι η MS έχει την τάση να συμβαίνει αρκετά χρόνια μετά τη λοιμώδη μονοπυρήνωση καθιστά πιθανό το ενδεχόμενο ο EBV να λειτουργεί ως εναρκτήριο παράγοντας μίας παθολογικής διαδικασίας και επακόλουθα γεγονότα να πρέπει να λάβουν χώρα για την εκδήλωση της νόσου. Σε μία μετα-ανάλυση, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά από προηγηθείσα λοιμώδη μονοπυρήνωση ήταν 2,17 (95%CI 1.97-2.39) (Handel et al., 2010). Οι Sundqvist et al.(2012) επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της παραπάνω μετα-ανάλυσης πραγματοποιώντας μία νέα αντίστοιχη μετα-ανάλυση. Σε αυτήν, το πηλίκo κινδύνου (OR) ήταν 1,89 (1.45-2.48 95%CI).

Περίπου το 95% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί με τον EBV σε κάποια χρονική στιγμή (Luzuriaga et al.,2010). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστήριξε ότι περισσότερο από το 99% των ασθενών με MS έχουν μολυνθεί από τον EBV. Μελέτες που έδειξαν μικρότερο ποσοστό μόλυνσης χρησιμοποίησαν μία μόνο μέθοδο ανίχνευσης του ιού. Αντιθέτως, εκείνες που χρησιμοποίησαν συνδυασμό δύο μεθόδων ανίχνευσης έδειξαν 100% παρουσία του DNA του ιού ή ειδικών αντισωμάτων στους ασθενείς με MS. Παρόλ'αυτά, η αναντιστοιχία μεταξύ των υψηλών ποσοστών της EBV μόλυνσης και των χαμηλών ποσοστών MS παγκοσμίως οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μόλυνση από τον ιό είναι αναγκαία αλλά όχι και ικανή συνθήκη για την πρόκληση MS (Pakroor et al.,2013). Σε μία μελέτη του προσωπικού του στρατού των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, όλα τα άτομα που βρέθηκαν αρνητικά για τον EBV, ανέπτυξαν αντισώματα του ιού πριν από την έναρξη MS. Αντίθετα, μόνο το 35,7% των μαρτύρων που αρχικά δεν είχαν αντισώματα έναντι του ιού, σημείωσαν ορομετατροπή στη συνέχεια (Levin et al.,2010). Τα παραπάνω δεδομένα καθιστούν πιθανό το ενδεχόμενο ότι η EBV λοίμωξη είναι απαιτούμενο για την εμφάνιση MS.

Αρκετές οροεπιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από EBV σχετίζεται με την εμφάνιση MS. Οι De Lorenze et al.(2006) έδειξαν ότι οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του EBV (anti-EBNA) ήταν σημαντικά υψηλότεροι σε ασθενείς έως και 20 έτη πριν την εκδήλωση MS σε σχέση με τους μάρτυρες. Η αύξηση των αντισωμάτων είναι πιθανά ένα πρώιμο γεγονός στην παθογένεση της MS και όχι το αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ανοσιακού συστήματος. Οι Santiago et al.(2010) πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση με στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης του EBV με την MS. Το ποσοστό της παρουσίας των IgG-αντισωμάτων έναντι των καψιδικών αντιγόνων του ιού (anti-VCA) στους ασθενείς ανερχόταν 99-100% και ήταν υψηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό των υγιών μαρτύρων (81-98%) στην πλειοψηφία των μελετών. Οι ερευνητές της μετα-ανάλυσης υπολόγισαν ένα OR=5.5 υποδεικνύοντας υψηλή θετική συσχέτιση του ιού με την MS. Αντιστοίχως, το ποσοστό οροθετικότητας για το anti-EBNA ήταν υψηλότερο στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης ήταν και σε αυτήν την περίπτωση υψηλό OR=5.4. Ομοίως, η οροθετικότητα για το anti-EBNA-1 ήταν υψηλότερη για τους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες στην πλειοψηφία των μελετών που διερεύνησαν την παραπάνω συσχέτιση. Η μετα-ανάλυση κατέληξε στην υψηλότερη τιμή OR=12.3. Από την άλλη πλευρά, δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση κατά τη διάρκεια της μελέτης των IgG-

αντισωμάτων έναντι του πρώιμου αντιγόνου του ιού (anti-EA) (OR=1.3), EBV-DNA στον ορό (OR=1.8) καθώς και DNA στους εγκεφαλικούς ιστούς και το ENY. Στη μετα-ανάλυση των Almohmeed et al.(2013), οι περισσότερες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερο οροεπιπολασμό των anti-EBNA-IgG και των anti-VCA-IgG στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες. Τα αποτελέσματα για τα anti-EA-IgG ήταν περισσότερο ασαφή καθώς μόνο οι μισές μελέτες βρήκαν υψηλότερο οροεπιπολασμό στους ασθενείς. Η μετα-ανάλυση έδειξε ένα σημαντικό OR για την οροθετικότητα για τα anti-EBNA-IgG και τα anti-VCA-IgG στους ασθενείς με MS (OR=4.5 και για τους δύο τύπους αντισωμάτων). Από την άλλη πλευρά, δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στην οροθετικότητα για το anti-EA-IgG (OR=1.4). Τέλος, η οροαρνητικότητα για όλα τα αντισώματα έναντι του ιού (EBNA, VCA, EA) ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Ο μέσος επιπολασμός της οροαρνητικότητας των μελετών που τη διερεύνησαν ήταν 0,7% στην ομάδα των ασθενών και 10% στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Η μετα-ανάλυση κατέληξε σε OR=0.13. Τα υψηλότερα επίπεδα anti-EBNA-1 και η παρουσία DRB1*15 αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την MS και δρουν αθροιστικά. Απεδείχθη ότι γυναίκες με το DRB1*15 και υψηλότερους τίτλους anti-EBNA-1 έχουν 9 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης MS σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα anti-EBNA-1 και με παρουσία του DRB1*15 (De Jager et al.,2008).

Η ανοσιακή απόκριση των ασθενών με MS έναντι του EBV έχει επίσης μελετηθεί. Μελέτη χρησιμοποιώντας λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές έδειξε μειωμένη CD8+T-κυτταρική αντίδραση σε ασθενείς με MS (Pender et al.,2009).

Επιπρόσθετα, B-λεμφοκύτταρα μολυσμένα με τον EBV από ασθενείς με ενεργή νόσο ήταν περισσότερο ανθεκτικά στο θάνατο σε σύγκριση με μολυσμένα κύτταρα υγιών μαρτύρων (Fraser et al.,1979).

Τα αποδεικτικά στοιχεία της παρουσίας του ιού στον εγκέφαλο είναι αντικρουόμενα. Οι Serafini et al.(2007), ανέφεραν ότι σχεδόν το 100% των εγκεφάλων ασθενών με MS είχαν στοιχεία παρουσίας μολυσμένων με τον EBV B-λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων. Ο ίδιος μελετητής λίγο αργότερα έδειξε την παρουσία αντιγράφων του ιού σε λανθάνουσα φάση σε μολυσμένα B-λεμφοκύτταρα σε όλους τους ασθενείς. Παρόλο αυτά, άλλες μελέτες δε μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω συμπεράσματα καθώς ένας πολύ περιορισμένος αριθμός κυττάρων που έδειχναν την παρουσία του EBV κατέστη δυνατόν να ανιχνευθεί (Pferoen et al.,2010). Επιπρόσθετα, τα δεδομένα της παρουσίας του EBV-DNA στο ENY είναι ελλιπή. Οι

Cocuzza et al.(2014) έδειξαν ότι 10/55 ασθενείς με MS είχαν DNA του ιού σχετιζόμενο με τα κύτταρα στο ENY, και 3/51 ασθενείς ελεύθερο DNA. Παρόλο αυτά, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με MS και των ασθενών με άλλες νευρολογικές παθήσεις. Η απουσία ξεκάθαρων στοιχείων της παρουσίας του EBV στο ENY μειώνει την πιθανότητα της άμεσης συμμετοχής του στο ΚΝΣ.

Οι μελέτες στηριζόμενες στο μοντέλο της EAE έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η λοίμωξη με έναν ομόλογο ιό του EBV (γHV-68) πριν την επαγωγή της EAE, προκαλεί περισσότερο σοβαρή νόσο (Peacock et al., 2003).

Διάφοροι μηχανισμοί συμμετοχής του ιού στην παθογένεση της MS έχουν προταθεί. Ένας από αυτούς είναι η μοριακή μίμηση. Ερευνητές έδειξαν ότι αντιγόνα του EBV μπορούν να αντιδράσουν με T-κυτταρικούς κλώνους έναντι της MBP που έχουν απομονωθεί από ασθενείς με MS (Wucherpfennig et al.,1995). Συμβατά με τα παραπάνω συμπεράσματα είναι και τα αποτελέσματα επόμενης μελέτης. Το 3-4% των CD4+T-κυττάρων ειδικών για το EBNA-1 μπορούν να αντιδράσουν με πεπτίδια της MBP τόσο υγιών δοτών όσο και ασθενών με MS (Lünemann et al.,2008).

Πρόσφατα, ο Hogeboom (2015) πρότεινε ότι ο λεμφοκυτταρικός χοριομηνιγγικός ιός (LCMV) είναι πιο πιθανός υποψήφιος για συμμετοχή στην παθογένεση της MS σε σύγκριση με τον EBV. Ο LCMV-1 μπορεί να προσβάλει το ΚΝΣ του ανθρώπου και να προκαλέσει παράλυση και μειωμένη αντίληψη. Παρόλο αυτά, η διερεύνηση του ρόλου του ιού στην MS είναι δύσκολη λόγω των χαμηλών επιπέδων και της σύντομης παρουσίας του ιού στο ENY. Η απουσία του ιού από αυτό ενισχύει την υπόθεση “hit-run” (Wilson & Peters,2014). Ο LCMV έχει μεγαλύτερη δομική ομολογία με την MBP σε σύγκριση με το EBNA-1. Προσέτι, ο ιός έχει μεγαλύτερη συνέχεια με τα επιδημιολογικά δεδομένα της MS συγκριτικά με τον EBV. Αυτά περιλαμβάνουν τον υψηλότερο επιπολασμό μακριά από τον ισημερινό, αυξημένη επίπτωση της λοίμωξης σε περιοχές με υψηλή επίπτωση MS καθώς και αυξημένη επίπτωση σε εύκρατες περιοχές.

Ο δεύτερος μηχανισμός εμπλέκει την αΒ-κρυσταλλίνη. Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει μειωμένη ανοσιακή ανοχή έναντι της κρυσταλλίνης λόγω της περιορισμένης παρουσίας της στους ιστούς. Σύμφωνα με αυτόν το μηχανισμό, όταν η αΒ-κρυσταλλίνη εκφράζεται από τα λεμφοειδή κύτταρα λόγω της ενεργοποίησης από τα μικροβιακά αντιγόνα, προκαλείται μία CD4+T-κυτταρική απόκριση έναντι της κρυσταλλίνης που προέρχεται από τα ολιγοδενδροκύτταρα οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε φλεγμονώδη απομυελίνωση. Η παραπάνω θεωρία προϋποθέτει ένα ερέθισμα για την αύξηση των επιπέδων κρυσταλλίνης μέσα στα λεμφοειδή κύτταρα

που διηθούν το ΚΝΣ καθώς και στο εσωτερικό των ολιγοδενδροκυττάρων. Ο EBV στο εσωτερικό των Β-λεμφοκυττάρων θα μπορούσε να επάγει την έκφραση της κρυσταλλίνης η οποία στη συνέχεια παρουσιάζεται στα CD4+T-κύτταρα (Markez & Horwitz,2015).

Σύμφωνα με την τρίτη υπόθεση της ενεργοποίησης bystander, η βλάβη του ΚΝΣ προκύπτει από την προσπάθεια του ανοσιακού συστήματος να περιορίσει την ιική λοίμωξη. Η παράλληλη καταστροφή του ΚΝΣ πραγματοποιείται από τα CD8+ και CD4+T-κύτταρα έναντι των λυτικών αντιγόνων του EBV (Angelini et al.,2013).

Σύμφωνα με τον τελευταίο μηχανισμό, ο ιός προσβάλλει αυτοαντιδραστικά Β-κύτταρα τα οποία μεταναστεύουν σε ένα συγκεκριμένο όργανο στόχο. Εκεί, επιβιώνουν και παράγουν παθογόνα αυτοαντισώματα, δρώντας ως APCs. Μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης, οι λοιμογόνοι παράγοντες ενεργοποιούν CD4+T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα του οργάνου στόχου και μεταναστεύουν στην περιοχή. Εκεί πολλαπλασιάζονται, παράγουν κυτταροκίνες και οδηγούν στη βλάβη του οργάνου στόχου. Το γεγονός ότι οι ασθενείς με MS δε μπορούν να εξαλείψουν τον ιό, ότι έχουν μειωμένο αριθμό CD8+T-κυττάρων και δεδομένης της παρουσίας του ιού στα Β-λεμφοκύτταρα δημιουργούν πρόσφορο έδαφος για την παραπάνω υπόθεση (Pender,2003).

1.1.2. HHV-6 και MS

Οι ιοί της οικογένειας των ερπητοϊών έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση MS εξαιτίας της ικανότητας τους να στοχεύουν τους νευρώνες και να παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση. Ο HHV-6Α είναι ένας νευροτρόπος ιός. Μπορεί να προκαλέσει λανθάνουσα λοίμωξη στα νευρικά κύτταρα και να επανενεργοποιηθεί σε μια κατάσταση ανοσοανεπάρκειας (de Pagter et al.,2008). Σε αντίθεση με την παγκόσμια οροθετικότητα πάνω από 95% για τον HHV-6B, ο HHV-6Α είναι πιο συχνός σε ασθενείς με MS από ότι ο HHV-6B (Leibovitch & Jacobson,2014). Η ανίχνευση anti-HHV-6-IgM, τα οποία είναι δείκτες μιας πρόσφατης ενεργούς λοίμωξης ή επανενεργοποίησης, περισσότερο σε ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες οδήγησε στη συσχέτιση του HHV-6 με την MS (Soldan et al.,1997). Νεότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση καθώς οι Virtanen et al.(2007) έδειξαν ότι σε σύγκριση με άλλους νευρολογικούς ασθενείς, όλοι οι ασθενείς με MS παρουσίαζαν στον ορό anti-HHV-6. Η εντονότερη παρουσία του γενώματος του

HHV-6 στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια της κλινικά ενεργού φάσης της MS υποδηλώνει την ιική αντιγραφή και συνεπώς τη συσχέτιση μεταξύ της ιικής παραγωγής του HHV-6 και της υποτροπής MS (Berti et al.,2002). Πρέπει να τονιστεί ότι ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί και σε άτομα που δεν πάσχουν από MS (Theodore et al.,2008). Ιστοπαθολογικά δεδομένα δείχνουν επίσης την παρουσία του ιού σε βλάβες MS (Opsahl & Kennedy,2005). Οι ερευνητές έδειξαν ότι η μεταγραφή του γονιδίου του HHV-6 ανιχνεύθηκε σε όλα τα δείγματα των ιστών και περιορίστηκε στα ολιγοδενδροκύτταρα. Επίσης, παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης HHV-6 σε δείγματα ιστών MS σε σχέση με τα δείγματα υγιών μαρτύρων. Παρόλο αυτά, δείκτες παρουσίας του ιού, όπως υψηλότερες αντισωματικές αποκρίσεις ή υψηλότερο ιικό φορτίο δεν έχουν παρατηρηθεί με συνέπεια στον ορό ασθενών με MS. Οι Simpson et al.(2014) αξιολόγησαν την πιθανότητα συσχέτισης των IgM-HHV-6 και του ιικού φορτίου με τον κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης σε αναπηρία σε μια προοπτική μελέτη 198 συμμετεχόντων με κλινικά επιβεβαιωμένη MS. Ειδικά IgM ανιχνεύθηκαν σε ένα μόνο συμμετέχοντα και το ιικό φορτίο ανιχνεύθηκε σε μία μειοψηφία δειγμάτων και σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των ιικών δεικτών και της αναπηρίας. Συνεπώς δεν υπάρχουν στοιχεία ότι παράμετροι της επανενεργοποίησης του ιού θα μπορούσαν να συσχετιστούν με επακόλουθο κίνδυνο υποτροπής MS ή εξέλιξης σε αναπηρία. Ένας δυνητικός μηχανισμός βλάβης του εγκεφάλου από τον HHV-6 περιλαμβάνει το CD46, ένα διαμεμβρανικό μόριο που ρυθμίζει την δραστηριότητα του συμπληρώματος και είναι γνωστό ως μαγνήτης παθογόνων εξαιτίας της ικανότητάς του να συνδέεται σε ιούς όπως ο HHV-6 (Cattaneo,2004). Η ενεργοποίηση του CD46 προκαλεί την ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων δρώντας ως συνδιεγέρτης των υποδοχέων των T-λεμφοκυττάρων. Συνεπώς, μετά την επανενεργοποίηση του ιού στα νευρικά κύτταρα η σύνδεση του CD46 με τον HHV-6 οδηγεί πιθανά σε πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων που διηθούν το ΚΝΣ των ασθενών. Το CD46 συμμετέχει επίσης στην επαγωγή των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων-1 (Treg1) (Astier,2008). Η μείωση της λειτουργικότητας των Treg-1 και συνεπώς της έκκρισης IL-10 που παράγεται από αυτά μετά από ενεργοποίηση του μορίου CD46 έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με υποτροπές MS (Astier & Hafler,2007).

1.1.3. Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) και MS

Η εγκεφαλομυελίτιδα που επάγεται από τον VZV χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση όμοια με αυτήν που παρατηρείται σε ασθενείς με MS. Συνεπώς, ο VZV έχει προταθεί ως παράγοντας πυροδότησης MS (Berth et al.,2015). Οι ερευνητές παρουσίασαν τα αποτελέσματα της βιοψίας και ιστοπαθολογικής εξέτασης των ιστικών δειγμάτων που ελήφθησαν από το ΚΝΣ ασθενούς. Η αυτοψία αποκάλυψε περιοχές απομυελίνωσης, πλούσιες σε μακροφάγα, στη σπονδυλική στήλη και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια με σχετική συντήρηση των νευραξόνων, η οποία συσχετίστηκε με έγκλειστα σωματίδια και θετική ανοσοχρώση για τον VZV. Η παραπάνω περίπτωση αποτελεί ένα σπάνιο παράδειγμα εγκεφαλομυελίτιδας από τον VZV που παρουσιάζεται με μία κυρίαρχη απομυελινωτική διεργασία που ομοιάζει με MS. Αν και κάποιες επιδημιολογικές μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού ανεμευλογιάς στην παιδική ηλικία και κινδύνου MS (Ahlgren et al.,2009), άλλες έχουν δείξει συσχέτιση κυρίως για τους τύπους εξάρσεων και υφέσεων και της δευτεροπαθούς προοδευτικής MS (Rodriguez-Violante et al.,2009). Μία τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου MS τον χρόνο που ακολουθεί τη λοίμωξη από τον VZV έχει παρατηρηθεί σε μία περιοχή με χαμηλό επιπολασμό MS (Kang et al.,2011). Οι ορολογικές μελέτες δεν έχουν προσφέρει ιδιαίτερη βοήθεια σε αυτόν τον τομέα. Η οροθετικότητα για τον VZV δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με MS σε σύγκριση με τους μάρτυρες αν και βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αφθονίας του VZV-DNA στον ορό και της MS (Najafi et al.,2016). Ακόμη, αν και το VZV-DNA κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί στο ENY ασθενών με MS (Mancuso et al.,2007), αυτό δεν κατέστη δυνατό σε άλλες μελέτες (Burgoon et al.,2009). Μία άλλη θεωρία προτείνει ότι ο VZV είναι ένα επιφανόμενο εξαιτίας της διαρροής του από τους κατεστραμμένους αισθητήριους νευρώνες (Sotelo,2007a). Τέλος, τα αντιγόνα του VZV προκάλεσαν την επαγωγή και διατήρηση των HERVs στα περιφερικά λεμφοκύτταρα ασθενών με MS σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Brudek et al.,2007). Οι ρετροϊοί, όπως θα αναλυθεί ακολούθως, έχουν συσχετισθεί με την MS.

1.1.4. Κυτταρομεγαλοϊός (CMV) και MS

Οι Parkroor et al.(2013) πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οροθετικότητας για τον CMV και του κινδύνου MS (OR=1.15, 95%CI, 0.83–1.60). Παρόλο αυτά, όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε μία υποομάδα τριών προοπτικών μελετών βρέθηκε προστατευτικός ρόλος της οροθετικότητας για τον CMV (OR=0.73,95%CI, 0.59–0.91). Στη μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Sundqvist et al.(2014) βρέθηκε ότι η οροθετικότητα για τον CMV σχετιζόταν με μειωμένο κίνδυνο MS (OR=0.73, 0.58–0.92, 95%CI). Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι υψηλότεροι τίτλοι αντισωμάτων έναντι του CMV σε ασθενείς με MS σχετίζονται με βελτιωμένη νευροαπεικόνιση και βελτιωμένους δείκτες αναπηρίας (Zivadinov,2006). Ακόμη, η αύξηση, των επαγόμενων από το CMV, NK-κυττάρων μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας (HR=0.33, 95%CI, 0.15–0.71) (Martinez-Rodriguez,2016). Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα έρχεται μελέτη που έδειξε ότι η λοίμωξη από CMV ενδέχεται έμμεσα να προκαλεί υποτροπές MS μέσω της επαγωγής ειδικών T-λεμφοκυττάρων με προφλεγμονώδεις ιδιότητες (Vanheusden,2015). Ομοίως, τα δεδομένα από ζωϊκά μοντέλα είναι αντικρουόμενα. Από τη μία πλευρά, έχει ανιχνευθεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ πεπτιδίων του ανθρώπινου ιού και της MOG και επιπλέον δευτεροπαθής λοίμωξη από το CMV μετά από μόλυνση από τον ιό της ευλογιάς δύναται να επιδεινώσει την αυταντιδραστικότητα των T-λεμφοκυττάρων και των βλαβών της λευκής ουσίας. Από την άλλη πλευρά, η λοίμωξη από το ζωϊκό CMV, όταν προηγηθεί από λοίμωξη με τον TMEV, φαίνεται να βελτιώνει τα συμπτώματα τόσο κλινικά όσο και ιστολογικά (Pirko et al.,2012).

1.1.5. Παραμυξοϊοί και MS

Ο MV ήταν ένας από τους πρώτους ιούς που θεωρήθηκε αιτιολογικός παράγοντας MS λόγω του σημαντικά αυξημένου αριθμού αντισωμάτων έναντι του MV στον ορό και το ENY ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Adams & Imagawa,1962). Επιπλέον, ερευνητές μελέτησαν δείγματα εγκεφάλου ασθενών με MS και μαρτύρων με την μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του ιού *canine distemper virus* (CDV) και του MV. Στην πλειοψηφία των πλακών της MS σημειώθηκε ανοσοχρώση F3-5, ενός επιτόπου των παραμυξοϊών, σε αντίθεση με την ομάδα των μαρτύρων (Geeraedts et al.,2004). Οι Tucker & Paskauskas(2008) παρουσίασαν στη μελέτη τους την υπόθεση του ιού της ιλαράς της

MS (MSMV) σύμφωνα με την οποία η ιική παρουσία στο ΚΝΣ του συγκεκριμένου ιού είναι μια άμεση αιτία MS. Συγκεκριμένα αξιολόγησαν την αντιική δραστηριότητα ενός μεταβολίτη της αζαθειοπρίνης κατά στελεχών του MV. Τα αποτελέσματα έδειξαν αποτελεσματικότητα της θεραπείας έναντι των στελεχών του MV και ενίσχυσαν την υπόθεση ότι εφόσον ο μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης έχει θετικά αποτελέσματα όταν χορηγείται σε ασθενείς με MS, θα μπορούσε να δρα στον MSMV με τρόπο παρόμοιο με αυτόν έναντι του MV. Σε άλλη μελέτη, οι ειδικοί αντισωματικοί δείκτες για τον MV στο ENY και τον ορό είναι υψηλότεροι σε ασθενείς που έχουν πάνω από 6 βλάβες στην MRI συγκριτικά με αυτούς που έχουν λιγότερες βλάβες (Rosche et al.,2012). Άλλη έρευνα έδειξε ότι αντισωματικοί τίτλοι κατά του MV στον ορό και το ENY σε ασθενείς με MS αυξάνουν με την ηλικία και την πορεία της νόσου (Ahlgren et al.,2012). Εν κατακλείδι, η λοίμωξη με CDV δύναται να προκαλέσει απομυελινωτική λευκοεγκεφαλίτιδα σε πειραματικά μοντέλα και λειτουργεί ως μοντέλο της MS. Η ιογενής λοίμωξη γίνεται σταδιακά εμμένουσα. Παρά την αδράνεια, ο ιός αλλάζει τις λεγόμενες πολυτελείς κυτταρικές λειτουργίες και οδηγεί σε δυσλειτουργία της ομοιόστασης του εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα είναι ο θάνατος των νευρώνων και των ολιγοδενδροκυττάρων, η εμφάνιση απομυελινωτικών περιοχών και η φλοιική ατροφία. Ένα πειραματικό μοντέλο της λοίμωξης από CDV ρίχνει φως στα βήματα που οδηγούν στις παραπάνω αλλαγές (Bernard et al.,1983). Η μόλυνση περιοχών του εγκεφάλου πειραματόζωων οδηγεί σε προοδευτική και εμμένουσα φλεγμονή ακόμα και όταν ο ιός δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμος. Η λοίμωξη του ΚΝΣ απεικονίζει την ιδέα “hit-hit” η οποία είναι χαρακτηριστική για τις εμμένουσες ιογενείς λοιμώξεις του ΚΝΣ.

1.1.6. Κοροναϊοί και MS

Σε τρωκτικά, συγκεκριμένοι κοροναϊοί είναι νευροτρόποι, διαταράσσουν τον BBB και προκαλούν απομυελινωτικές βλάβες (Bleau et al.,2015). Οι ανθρώπινοι κοροναϊοί προκαλούν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και είναι νευροτρόποι. Ο προτεινόμενος μηχανισμός μοριακής μίμησης στηρίζεται στην απομόνωση T-λεμφοκυττάρων που παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ ενός επιτόπου των κοροναϊών και της MBP (Desforges et al.,2014).

1.1.7. HERVs και MS

Οι HERVs σχηματίζουν το 8% του ανθρώπινου γενόματος και αποτελούν μία κατηγορία μεταθετών στοιχείων γνωστών και ως “jumping genes”. Αλλάζουν θέση μέσα στο γένωμα και έχουν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες, χαρακτηριστικά που καθιστούν δύσκολη τη διερεύνηση της κληρονομικότητάς τους με τις συνήθειες γενετικές προσεγγίσεις (Varade et al.,2015). Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη συμμετοχή των HERVs στην MS. Για παράδειγμα, αρκετοί μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) που σχετίζονται με την MS γειτνιάζουν με τα πλαίσια ανάγνωσης που σχετίζονται με τα HERVs (Brutting et al.,2016). Ακόμα, οι HERVs μπορεί να αποτελούν τη γέφυρα μεταξύ περιβαλλοντικής και γενετικής αλληλεπίδρασης στην MS καθώς οποιοδήποτε ερέθισμα μπορεί να επανενεργοποιήσει τους HERVs και να επάγει την έκφρασή τους (Brodziak et al.,2012). Επιπρόσθετα, υπάρχουν δεδομένα της αιτιολογικής συσχέτισης της πρωτεΐνης του φακέλου του προτεινόμενου ρετροϊού που σχετίζεται με την MS (MSRV) της οικογένειας HERV-W με την MS. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη έχει ανιχνευθεί σε πλάκες MS. Αντιθέτως, η πρωτεΐνη δεν ανιχνεύθηκε στον εγκέφαλο των μαρτύρων (van Horssen et al.,2016). Επιπρόσθετα, υψηλά επίπεδα DNA της πρωτεΐνης του φακέλου έχουν ανιχνευθεί στον ορό στο 70% ασθενών με MS. Το γεγονός ότι τα επίπεδα του ιικού γενετικού υλικού είναι υψηλότερα στον εγκέφαλο συγκριτικά με τον ορό των ασθενών, υποδεικνύει την επιλεκτικότητα του ιού για τον εγκέφαλο των ασθενών με MS (Antony et al.,2006). Η έκφραση του φακέλου της οικογένειας HERV-W των ρετροϊών είναι αυξημένη πάνω στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης της MS και των υποτροπών της (Brudek et al.,2009). Παράλληλα, ο HERV-W φάκελος εμποδίζει την επαναμυελίνωση αναστέλλοντας την ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων (Madeira et al.,2016). Επιπρόσθετα, η οικογένεια των HERV-W θα μπορούσε να επάγει την αυτοανοσία μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης, καθώς η MOG παρουσιάζει ομοιότητες με πέντε περιοχές της πρωτεΐνης του φακέλου των HERV-W και μία περιοχή αποτελείται από επιτόπους, που δύναται να επάγουν τη Β και Τ-ανοσιακή απόκριση in vivo (Do Olival et al.,2013). Ο αυτοάνοσος μηχανισμός μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι συνήθειες ιοί όπως ο HSV-1, ο HHV-6, ο EBV και ο ιός της γρίπης μπορούν να ενεργοποιήσουν πρωτεΐνες HERVs (Li et al.,2014). Ο EBV μπορεί να αποτελεί μία εξωγενή αιτία MS με τους HERVs-W να επισπεύδουν τη διαδικασία (Mameli et al.,2012).

1.2. Βακτηριακές λοιμώξεις και εμφάνιση MS

1.2.1. Μυκοβακτήρια και MS

Η μη ειδική ανοσία διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της MS καθώς και στην άμυνα του οργανισμού έναντι της λοίμωξης από μυκοβακτήρια. Οι TLR2, 4 και 9 είναι οι κύριοι υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα κύρια συστατικά των μυκοβακτηρίων. Παράλληλα, τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος που συμμετέχουν στην παθογένεια της MS εκφράζουν όλους τους TLRs και ιδιαίτερα τους TLR2, 4 και 9 (Gooshe et al.,2014). Οι συνδέτες του TLR2 όπως η πεπτιδογλυκάνη, κύριο συστατικό των μυκοβακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων, έχουν ανιχνευθεί σε ποικίλα κύτταρα του ΚΝΣ σε ασθενείς με MS (Schrijver et al,2001). Ανοσογόνες μυκοβακτηριδιακές πρωτεΐνες φέρουν ομοιότητες με αρκετές ανθρώπινες πρωτεΐνες. Η έκφραση μυκοβακτηριακών heat-shock πρωτεϊνών (HSPs) αυξάνεται σε καταστάσεις stress και πολλές από αυτές τις αντιγονικές HSPs επάγουν τη χυμική και κυτταρική απόκριση στον άνθρωπο οδηγώντας σε διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των ανθρώπινων και μικροβιακών ομολόγων (Oldstone et al.,1987). Αντιθέτως, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι μία booster δόση με ένα DNA εμβόλιο που περιέχει το μυκοβακτηριακό γονίδιο HSP-65 μετά από αρχική επαγωγή με το BCG μπορεί να οδηγήσει σε προστασία από την EAE (Zorzella-Pezavento et al.,2013). Τα πρώτα στοιχεία που υποστηρίζουν τη συσχέτιση του *M.avium paratuberculosis* (MAP) με την MS ήταν η ανίχνευση του DNA του μυκοβακτηριδίου στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) στο 15,5% των ασθενών και μόλις στο 2,3% των υγιών μαρτύρων (Frau et al.,2013). Οι Mameli et al.(2016) απέδειξαν την υψηλότερη παρουσία αντισωμάτων έναντι της MBP, των MAP και EBV ομολόγων στο ENY κατά τη διάρκεια των υποτροπών. Το γεγονός ότι πεπτίδια από διαφορετικά παθογόνα αναγνωρίζονται διασταυρούμενα από αντισώματα που στοχεύουν έναντι αυτοαντιγόνων ενισχύει την υπόθεση ότι περισσότερα από ένα παθογόνα σχετίζονται με την MS.

Η συστηματική λοίμωξη με το BCG μπορεί να καταστείλει τις αυτοάνοσες απαντήσεις στην EAE αλλάζοντας την κατεύθυνση των ενεργοποιημένων, ειδικών για αντιγόνα του ΚΝΣ, CD4+T-λεμφοκυττάρων σε τοπικά φλεγμονώδη σημεία που προκλήθηκαν από τη BCG λοίμωξη (Sewell et al.,2003). Σε ένα μοντέλο EAE που προκλήθηκε από πεπτίδια της MOG, η ενδοεγκεφαλική λοίμωξη από ζώντα BCG κατέστειλε την ανάπτυξη EAE (Lee et al.,2008). Ποντίκια που έχουν μολυνθεί με το BCG έχουν λιγότερα μονοπύρρηνα κύτταρα στην σπονδυλική στήλη καθώς και

λιγότερα IFN- γ + και IL-17+CD4+T-λεμφοκύτταρα έναντι της MOG μετά από επαγωγή ΕΑΕ. Τέλος, κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν το BCG εμβόλιο ως θεραπεία για τους ασθενείς με MS έχουν δείξει ωφέλιμες επιδράσεις του εμβολιασμού. Αναλύονται στην ενότητα των εμβολίων.

1.2.2. *Chlamydia pneumoniae* και MS

Το *Chlamydia pneumoniae* έχει προταθεί για την πρόκληση MS. Οι Sriram et al. (1998) παρουσίασαν μία περίπτωση ασθενούς με MS στον οποίο καλλιιεργήθηκε το μικρόβιο *C.pneumoniae* από το ENY και στον οποίο σημειώθηκαν αυξημένα IgM και χαμηλά IgG-αντισώματα στον ορό και το ENY. Σε μεταγενέστερη μελέτη, οι Sriram et al.(1999), με τη βοήθεια της PCR, ανίχνευσαν το μικρόβιο στο ENY στο 97% των ασθενών και μόλις στο 19% των υγιών μαρτύρων. Το 86% των ασθενών με MS είχαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του μικροβίου στο ENY συγκριτικά με τους μάρτυρες. Αντιθέτως, μεταγενέστερη μελέτη ανίχνευσε αντισώματα έναντι του μικροβίου στο ENY μόνο στο 9% των ασθενών με MS και στο 17% των ασθενών με άλλες νευρολογικές νόσους. Συνεπώς, η παρουσία των παραπάνω αντισωμάτων θα μπορούσε να είναι μέρος της πολυ-ειδικής χυμικής κυτταρικής απόκρισης της νόσου (Franciotta et al.,2005). Το 2005, οι Sriram et al., διερευνώντας την παρουσία του μικροβίου στον εγκεφαλικό ιστό των ασθενών με MS, παρατήρησαν ανοσοχρώση με επενδυματικές επιφάνειες και περικοιλιακές περιοχές με τρία διαφορετικά χλαμυδιακά αντισώματα. Η παρουσία του μικροβίου στις παραπάνω περιοχές υποδηλώνει ότι οι κοιλίες του εγκεφάλου θα μπορούσαν να αποτελούν τη δίοδο του μικροβίου στον εγκέφαλο. Παρά το ότι ο BBB εμποδίζει την είσοδο μακρομορίων στον εγκέφαλο, η απουσία της ακεραιότητας του φραγμού στα περικοιλιακά όργανα θα καθιστούσε δυνατή την μεταφορά των μολυσμένων κυττάρων με τα στοιχειώδη σωματίδια του μικροβίου στον εγκέφαλο. Το μικρόβιο θα μπορούσε δηλαδή να δράσει μέσω του μηχανισμού “hit-hit”. Οι Munger et al.(2003), εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι η οροθετικότητα για το μικρόβιο συνεπαγόταν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS (OR=1.7, 95%CI, 1-2.7). Επίσης, η οροθετικότητα σχετίστηκε σημαντικά με προοδευτική νόσο (OR=7.3 95%CI, 1.4-37.2), γεγονός που υποδεικνύει ότι η εμμένουσα λοίμωξη από το μικρόβιο μπορεί να συμβάλει στην πρόοδο της νόσου. Σε μία πρόσφατη προσπάθεια, δείγματα από ENY ασθενών με MS καθώς και υγιών μαρτύρων εστάλησαν σε διαφορετικά εργαστήρια για ανάλυση PCR. Μόνο ένα

εργαστήριο ανίχνευσε το μικρόβιο στην πλειοψηφία των δειγμάτων των ασθενών με MS και σπανίως στο δείγμα υγιών μαρτύρων. Αντιθέτως, τα υπόλοιπα εργαστήρια δε μπόρεσαν να ανιχνεύσουν το μικρόβιο. Αιτία της διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων του ενός εργαστηρίου θα μπορούσε να είναι η χαμηλή ειδικότητα των μεθόδων PCR που χρησιμοποίησε (Kaufman et al.,2002). Επιπρόσθετα, η προσπάθεια ανίχνευσης του μικροβίου σε ιστούς εγκεφάλου ασθενών με MS με τη βοήθεια της PCR απέβη άκαρπη. Συνεπώς, οι ερευνητές αμφισβήτησαν τη συμμετοχή του *Chlamydia pneumoniae* στην MS (Hammerschlag et al.,2000).

1.2.3. *Bordetella pertussis* και MS

Η τοξίνη της *Bordetella pertussis* έχει χρησιμοποιηθεί ως εργαστηριακό ανοσοενισχυτικό για την επαγωγή ΕΑΕ. Είναι γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, που έχει εμβολιαστεί έναντι του μικροβίου είναι αποικισμένο με το μικρόβιο στην περιοχή του ρινοφάρυγγα. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν τους ερευνητές στη διαμόρφωση της υπόθεσης ότι η τοξίνη του κοκκύτη μπορεί να αποτελεί ένα ανθρώπινο νευροπαθογόνο. Τα επιχειρήματα υπέρ της παραπάνω υπόθεσης παρατίθενται κάτωθι: Οι ερευνητές συσχέτισαν την επιδημία MS στα νησιά Faroe κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο με το μικρόβιο *Bordetella pertussis*. Πριν από το 1920, εξάρσεις κοκκύτη στα νησιά λάμβαναν χώρα κάθε 5-6 χρόνια οδηγώντας σε συστηματική και βλεννογόνια ανοσία. Η απουσία MS στα νησιά ίσως ήταν αποτέλεσμα της προστατευτικής βλεννογόνιας ανοσίας και του χαμηλού επακόλουθου αποικισμού. Μετά το 1920 και την εισαγωγή του ολοκυτταρικού εμβολίου του κοκκύτη, τα επίπεδα της λοίμωξης από το μικρόβιο μειώθηκαν, με αποτέλεσμα τη μείωση της βλεννογόνιας ανοσίας. Όταν το 1940 τα βρετανικά στρατεύματα έφτασαν στα νησιά, δεδομένου ότι δεν είχαν εμβολιαστεί έναντι του κοκκύτη, το μικρόβιο επανεισήχθη στον πληθυσμό των νησιών Faroe, ο οποίος ήταν ευάλωτος στον αποικισμό. Στη συνέχεια, οι ερευνητές υποστήριξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης για τον κοκκύτη στην Αφρική οδηγούν σε υψηλή έκθεση στο μικρόβιο, υψηλή βλεννογόνια ανοσοϊκανότητα, και κατ'επέκταση σε χαμηλά ποσοστά αποικισμού. Οι παραπάνω παρατηρήσεις εξηγούν τα χαμηλότερα ποσοστά MS στην Αφρική. Αντίθετα, τα υψηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης στις ΗΠΑ και κατ'επέκταση τα υψηλότερα ποσοστά αποικισμού από *Bordetella pertussis* πιθανά οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά MS (Rubin & Glazer,2016). Τέλος,

υπάρχουν βιολογικά δεδομένα που υποστηρίζουν την προαναφερθείσα υπόθεση. Η τοξίνη της *Bordetella pertussis* είναι ένα ισχυρό ανοσοενισχυτικό που ευνοεί την αυτοανοσία στην ΕΑΕ. Επιπλέον, διεγείρει τον κλωνικό πολλαπλασιασμό Th1 και Th17-λεμφοκυττάρων ειδικών για νευροαντιγόνα και αυξάνει την διαπερατότητα του BBB επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την είσοδο των T-λεμφοκυττάρων που είχαν ενεργοποιηθεί στην περιφέρεια στον εγκέφαλο (Linthicum et al.,1982).

Ο Poskanzer (1963) είχε υποστηρίξει ότι «τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της MS είναι συμβατά με την υπόθεση ότι η νόσος είναι μία περιστασιακή εκδήλωση μιας ευρέως διαδεδομένης υποκλινικής λοίμωξης». Δεδομένου ότι η *Bordetella pertussis* είναι ένα ισχυρό ανοσοενισχυτικό, αποικίζει το ρινοφάρυγγα ιδιαίτερα του εμβολιασθέντος πληθυσμού, η διερεύνηση του ρόλου του μικροβίου στην ανθρώπινη νευροπαθολογία αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον (Rubin & Glazer,2016).

1.2.4. *Helicobacter pylori* και MS

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν διερευνήσει το ρόλο του *H.pylori* ως δυνητικό περιβαλλοντικό παράγοντα στην πυροδότηση MS. Παρόλο αυτά, τα δεδομένα ήταν αντικρουόμενα. Αρχικά, οι Li et al.(2007) διαπίστωσαν ότι η οροθετικότητα για το *H.pylori* ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με συμβατική MS (22,6%) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (42,4%) (OR=0,61). Στη συνέχεια, οι Malli et al.(2015) εκτίμησαν την συσχέτιση προηγηθείσας λοίμωξης από *H.pylori* με την MS. Για το σκοπό αυτό έγινε υπολογισμός των IgG-αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου σε ασθενείς και υγιείς μάρτυρες. Μια αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ της λοίμωξης από *H.pylori* και της MS (OR=0.31). Όμοια αποτελέσματα εξήχθησαν και από τη μελέτη των Mohebi et al. (2013) (OR=0.43). Τέλος, οι Pedrini et al.(2015) έδειξαν ότι υπάρχει χαμηλότερη οροθετικότητα του *H.pylori* στους ασθενείς με MS (16%vs 21% των υγιών μαρτύρων). Οι ερευνητές διατυπώνουν την υπόθεση ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο είναι ένας δείκτης της υπόθεσης της υγιεινής σύμφωνα με την οποία οι λοιμώξεις κατά το αρχικό στάδιο της ζωής είναι απαραίτητες για την πρόληψη αλλεργικών και αυτοάνοσων καταστάσεων στη μετέπειτα ζωή. Στον αντίποδα των παραπάνω μελετών βρίσκεται η μελέτη των Gavalas et al.(2015) που έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *H.pylori* και της MS (OR=6.33). Ο συνολικός επιπολασμός ιστολογικά επιβεβαιωμένης ενεργού λοίμωξης στους ασθενείς με MS ήταν 86,4% ενώ στους υγιείς μάρτυρες 50%. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης των Long et al.(2012)

ήταν ασαφή καθώς η συχνότητα οροθετικότητας για το ελικοβακτηρίδιο δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με MS και των υγιών μαρτύρων.

1.3. Λοιμώξεις και υποτροπές MS

Τα πρώτα αποδεικτικά στοιχεία του ρόλου των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού στις παροξύνσεις MS ήταν διαθέσιμα ήδη πριν από 53 χρόνια. Οι Sibley & Foley(1965) πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη που αν και αποτελούνταν από λίγους ασθενείς, τα αποτελέσματά της αξίζουν ιδιαίτερης μνείας. Τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων στον ορό έναντι του MV, του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, των αδενοϊών ή του HSV δε σχετίστηκαν ούτε με την έναρξη ούτε με την παρόξυνση MS. Εντούτοις, οι συγγραφείς διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των παροξύνσεων MS και των λοιμώξεων. Οι παροξύνσεις συνέβησαν το χρονικό διάστημα μεταξύ μίας εβδομάδας πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων έως και πέντε εβδομάδες μετά. Στα συμπτώματα συγκαταλέγονταν η συνήθης συμπτωματολογία των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και η διάρροια.

Η συσχέτιση μεταξύ των παροξύνσεων MS και των εποχών έχει επίσης μελετηθεί. Μία μεγάλη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο μέγιστος κίνδυνος παρόξυνσης συμβαίνει τους μήνες της άνοιξης ανεξάρτητα από το ημισφαίριο από το οποίο συλλέχθηκαν τα δείγματα. Μία υποθετική ερμηνεία του παραπάνω αποτελέσματος θα μπορούσε να αποτελέσει η μεγαλύτερη επίπτωση κάποιων λοιμώξεων σε συγκεκριμένες εποχές (Spelman et al.,2014).

Οι Andersen et al.(1993) παρουσίασαν μία αύξηση των υποτροπών MS δύο φορές ετησίως, η οποία σχετίστηκε ιδιαίτερα στενά με το κοινό κρυολόγημα. Πραγματοποίησαν μία προοπτική καταγραφή λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και του γαστρεντερικού και ορολογική διάγνωση 5 συνήθων ιογενών λοιμώξεων σε 60 ασθενείς με MS με μέσο όρο 31 μηνών παρακολούθηση. Παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση των υποτροπών MS έως και 4 εβδομάδες μετά από μία συνήθη λοίμωξη. Δεδομένου ότι το 50-75% των περιπτώσεων του κοινού κρυολογήματος προέρχονται από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού από ρινοϊούς, διαμορφώθηκε η υπόθεση ότι η πλειοψηφία των υποτροπών MS είναι αποτέλεσμα λοίμωξης από ιούς της οικογένειας των Picornaviridae (Kriesel et al,2004).

Παρόλο αυτά, είναι αυτονόητο ότι ένα πλήθος άλλων ιών, εκτός των ρινοϊών, είναι υπεύθυνο για λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Σε αυτούς συγκαταλέγονται οι κοροναϊοί, οι αδενοϊοί, ο ιός της γρίπης και ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός. Στη μελέτη των De Keyser et al.(1998) παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής μετά από γριπώδη συνδρομή σε σύγκριση με το εμβόλιο, κάνοντας κατανοητή τη σημασία του εμβολιασμού έναντι της γρίπης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα MS. Οι Edward et al.(1998) έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και των υποτροπών MS και υποδεικνύουν ότι ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να είναι ακόμα υψηλότερος όταν η ιογενής λοίμωξη επιβεβαιώνεται ορολογικά. Ο Panitch(1994) μελετώντας 30 ασθενείς με MS και ελέγχοντας τον αριθμό αντισωμάτων έναντι συνήθων παθογόνων του ανώτερου αναπνευστικού εξήγαγε το συμπέρασμα ότι υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και των υποτροπών MS. Οι Sibley et al.(1985) έδειξαν ότι τα ετήσια ποσοστά υποτροπών σε ασθενείς με MS ήταν τρεις φορές υψηλότερα κατά τη διάρκεια περιόδων κινδύνου συνηθισμένων ιογενών λοιμώξεων. Πρέπει να τονιστεί ότι στην περίπτωση που οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συμμετέχουν στον κίνδυνο υποτροπών MS, αναμένεται ότι το χρονικό παράθυρο του αυξημένου κινδύνου υποτροπής έρχεται σε αντιστοιχία με την αθροιστική αυξημένη επίπτωση όλων των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Έχει παρατηρηθεί, λοιπόν, ότι κατά τη διάρκεια του έτους, το χρονικό διάστημα αυξημένου κινδύνου νόσησης από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συμπίπτει σε μεγάλο βαθμό με το χρονικό διάστημα αυξημένου κινδύνου υποτροπής MS (Monto et al.,2014).

Δεδομένης της συσχέτισης των ιογενών λοιμώξεων με τις υποτροπές της νόσου, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι το πρότυπο των υποτροπών και των παροξύνσεων στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να είναι αποτέλεσμα της επανενεργοποίησης χρόνιων ιογενών λοιμώξεων. Υποψήφιοι ιοί αποτελούν μέλη της οικογένειας των Herpesviridae όπως ο EBV, ο VZV και ο HHV-6.

Δεδομένα γύρω από τη συσχέτιση του EBV με τις υποτροπές της MS υποδεικνύουν ότι αυξημένα ειδικά αντισώματα έναντι του ιού σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου και την υποτροπή. Παρόλο αυτά, υπήρξε και ένας αριθμός μελετών που δεν έδειξαν τέτοια συσχέτιση. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών με MS (48%) είχαν anti-EA, που υποδηλώνει ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (25%). Παρόλο που δεν υπήρξε διαφορά στον

τίτλο των αντισωμάτων έναντι του ιού μεταξύ των ασθενών που βρίσκονταν σε ύφεση και αυτών που βρίσκονταν σε υποτροπή, εντούτοις, η παρουσία των αντισωμάτων σχετιζόταν με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου στην MRI (Buljevac et al.,2005). Οι Lindsey et al.(2009), μετρώντας τα επίπεδα EBV-DNA, διερεύνησαν την επίδραση της λυτικής EBV λοίμωξης στη δραστηριότητα της νόσου. Οι συγγραφείς δε βρήκαν διαφορές στα επίπεδα του ιού στον ορό μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών με MS. Είναι όμως ενδιαφέρον το γεγονός, ότι 6 ασθενείς, στους οποίους υπήρχαν μετρήσιμοι τίτλοι του ιού στον ορό πριν από την υποτροπή, παρουσίασαν αύξηση του ιικού DNA κατά την υποτροπή. Επιπρόσθετα, η μεταφορά CD8+T-λεμφοκυττάρων ειδικών για τον EBV, σε έναν ασθενή με σοβαρή δευτεροπαθή MS συνέβαλε στην κάθαρση του ιού και τη μείωση της σοβαρότητας της νόσου (Pender et al.,2014). Παρόλο που οι προαναφερθείσες μελέτες στερούνται στατιστικής ισχύος αποτελούν δεδομένα που ενισχύουν την πιθανότητα συσχέτισης της επανενεργοποίησης του ιού με την MS.

Υπέρ της συμμετοχής του VZV στις υποτροπές MS συνηγορούν δεδομένα μίας μελέτης, σύμφωνα με την οποία το VZV-DNA ανιχνεύθηκε στο 95% των ασθενών κατά τη διάρκεια της υποτροπής εν αντιθέσει με το 17% των ασθενών κατά τη διάρκεια της ύφεσης της νόσου. Με τη βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής οι ερευνητές μπόρεσαν να δείξουν ότι η υποτροπή συσχετίστηκε με υψηλότερο αριθμό PBMCs θετικών για τον ιό, σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονταν στη φάση ύφεσης (Sotelo et al.,2007b). Σε μία επόμενη μελέτη, τα επίπεδα του γενώματος του VZV συγκρίθηκαν στο ENY και τα PBMCs των ίδιων ασθενών. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, τα αντίγραφα του ιού εκφράζονταν 500 φορές περισσότερο ενεργά στο ENY σε σύγκριση με τα PBMCs των ασθενών κατά τη διάρκεια της υποτροπής. Αντιθέτως, ο ιός εκφραζόταν οριακά στο ENY ενώ απουσίαζε από τα PBMCs στη φάση ύφεσης (Sotelo et al.,2008).

Μελέτη έδειξε ότι η επανενεργοποίηση του HHV-6, η οποία καθορίζεται με τη μέτρηση τόσο της ιαιμίας όσο και των ειδικών αντισωμάτων, σχετίζεται σημαντικά με τη δραστηριότητα της MS (Chapenko et al.,2003). Παρόλο αυτά, η παραπάνω παρατήρηση έρχεται σε αντίφαση με αποτελέσματα άλλων ερευνητών οι οποίοι καταλήγουν σε μία ασθενή συσχέτιση της επανενεργοποίησης του ιού και των υποτροπών, όταν επιχείρησαν να συσχετίσουν τις ειδικές για τον ιό κυτταρικές αποκρίσεις με τη δραστηριότητα της νόσου στον εγκέφαλο στην MRI (Latham et al.,2015).

Εν κατακλείδι, αν και η μεγαλύτερη βαρύτητα έχει δοθεί στη συσχέτιση των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού με τις παροξύνσεις της νόσου, εν τούτοις και βακτηριακές λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με τις υποτροπές. Σε αυτές ανήκει η λοίμωξη με το *Chlamydia pneumoniae* το οποίο ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπών. Οι Buljevac et al.(2003) σε μία προοπτική μελέτη παρακολούθησης 73 ασθενών με υποτροπιάζουσα MS για 1,7 έτη έδειξαν μία θετική συσχέτιση μεταξύ της οξείας λοίμωξης από το μικρόβιο και του κινδύνου υποτροπών MS (Rate Ratio=3.1,95%CI,1.3-6.7,p=0.006).

1.4. Υπόθεση υγιεινής (“hygiene hypothesis”) και MS

Η υπόθεση υγιεινής η οποία προτείνει ότι η χαμηλή έκθεση σε παθογόνα στην πρώιμη ζωή οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ασθενειών μεσολαβούμενων από το ανοσιακό σύστημα αργότερα, έχει προταθεί για την ερμηνεία της αυξανόμενης επίπτωσης της αλλεργίας και αυτοάνοσων νοσημάτων στις βιομηχανοποιημένες χώρες τις τελευταίες δεκαετίες.

Υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που συσχετίζουν την υπόθεση της υγιεινής με την ανάπτυξη MS. Οι Leibowitz et al.(1966) πρότειναν ότι οι καλές συνθήκες υγιεινής σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο MS. Επιπλέον, η αντίστροφη συσχέτιση της MS και της παγκόσμιας κατανομής του έλμινθα *Trichuris trichiura*, που αποτελεί και δείκτη δυσμενών συνθηκών υγιεινής, ενισχύει τη πιθανότητα συσχέτισης της υπόθεσης με την MS.

Όπως αναλύθηκε, η λοιμώδης μονοκυρήνωση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη MS. Η λοιμώδης μονοκυρήνωση είναι δείκτης χαμηλής έκθεσης σε παθογόνα κατά την πρώιμη ζωή καθώς η μόλυνση από τον EBV είναι συνήθως ασυμπτωματική κατά την παιδική ηλικία (Ascherio et al.,2007). Οι παραπάνω λοιπόν παρατηρήσεις φαίνεται να ερμηνεύουν τη συμμετοχή της υπόθεσης υγιεινής στην MS. Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι ο κίνδυνος MS είναι χαμηλός σε ασθενείς που δεν έχουν μολυνθεί με τον ιό έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση υγιεινής (Ascherio et al.,2002). Οι ερευνητές έδωσαν τη δική τους ερμηνεία, τονίζοντας ότι ο αυξημένος κίνδυνος MS καθορίζεται από το γεγονός ότι τα άτομα που ζουν κάτω από καλές συνθήκες υγιεινής, είναι περισσότερο πιθανόν να μολυνθούν με τον ιό αργότερα κατά την ενήλικη ζωή. Ο κίνδυνος MS θα ελαχιστοποιούνταν αν τα άτομα αυτά δεν μολύνονταν ποτέ από τον ιό.

Προσέτι, πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση του παρασίτου *Toxoplasma gondii* με την MS. Στη μελέτη των Pestehchian et al. (2014), μόλυνση από το παράσιτο βρέθηκε στο 36% των ασθενών και στο 49% των μαρτύρων αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι Stascheit et al.(2015) έδειξαν ότι μικρότερο ποσοστό ασθενών είχε ανιχνεύσιμα IgG σε σύγκριση με αυτό των υγιών μαρτύρων (33.3% vs 47.9%, $p=0.11$). Συμπερασματικά, τα παραπάνω στοιχεία στηρίζουν τη συμμετοχή της υπόθεσης της υγιεινής στην MS.

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι έλμινθες μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο σε ασθενείς με MS. Σε μία προοπτική μελέτη, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν μολυνθεί με έλμινθα παρουσίασαν σημαντικά λιγότερες υποτροπές και χαμηλότερη δραστηριότητα της νόσου στην MRI (Correale et al.,2007). Μάλιστα, μετά από αντιελμινθική θεραπεία, η κλινική και ακτινολογική δραστηριότητα της νόσου αυξήθηκε στα επίπεδα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που δεν είχαν μόλυνση από το παράσιτο (Correale et al.,2011). Οι Helmbj et al.(2011) χορήγησαν 2500 αυγά *T.suis* σε πέντε ασθενείς με MS. Ο μέσος αριθμός των βλαβών στην MRI που προσλάμβαναν γαδολίνιο μειώθηκε από 6,6 σε 2,0 στο τέλος της θεραπείας. Δύο μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας ο αριθμός των βλαβών αυξήθηκε με μέση τιμή τις 5,8. Αντιθέτως, μεταγενέστερη μελέτη απέτυχε να δείξει ωφέλιμη επίδραση του παρασίτου (Voldsgaard et al.,2015).

Κεφάλαιο 2 – Ειδικό Μέρος

2. Εμβόλια και MS

2.1. Εμβόλιο ηπατίτιδας Β και MS

Η ηπατίτιδα Β αποτελεί μία ιογενή λοίμωξη που προσβάλλει κυρίως το ήπαρ και μπορεί να προκαλέσει οξεία και χρόνια νόσο. Υπολογίζεται ότι 257.000.000 άνθρωποι έχουν μολυνθεί με τον HBV. Το 2015, η ηπατίτιδα Β οδήγησε σε 287.000 θανάτους παγκοσμίως, κυρίως λόγω των επιπλοκών της νόσου. Το 80 έως 90% των βρεφών που μολύνθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής θα αναπτύξουν χρόνια λοίμωξη καθώς και το 30-50% των παιδιών που μολύνθηκαν πριν την ηλικία των 6 ετών. Αντιθέτως, κάτω από το 5% των ενηλίκων που θα μολυνθούν με τον HBV θα μεταπέσει σε χρονιότητα, εκ των οποίων το 20-30% θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος ή και ηπάτωμα. Το πρώτο HBV εμβόλιο, του οποίου το αντιγόνο προερχόταν από ανθρώπινο πλάσμα, έγινε διαθέσιμο για πρώτη φορά το 1982. Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι του ιού έγινε διαθέσιμο από τα τέλη της δεκαετίας του '80. Η χαμηλή επίπτωση της λοίμωξης στα παιδιά κάτω των 5 ετών μπορεί να αποδοθεί στην ευρεία χρήση του HBV εμβολίου. Παγκοσμίως, το 2015 ο επιπολασμός της HBV λοίμωξης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ήταν περίπου 1,3% σε σύγκριση με το 4,7% της εποχής πριν από τον εμβολιασμό. Το εμβόλιο έχει υψηλή αποτελεσματικότητα επάγοντας προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων σε πάνω από 95% των εμβολιασθέντων ατόμων. Η προστατευτική του επίδραση διαρκεί τουλάχιστον 20 χρόνια και πιθανά εφόρου ζωής (WHO,2017).

Αναφορές περιπτώσεων ανάπτυξης απομυελινωτικών νοσημάτων μετά τον HBV εμβολιασμό αποτέλεσαν την αρχή της αμφισβήτησης της ασφάλειας του και την αιτία διαμόρφωσης της υπόθεσης ότι μπορεί να σχετίζεται αιτιολογικά με ανάπτυξη απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ. Οι πρώτες αναφορές έγιναν από τους Herroelen et al.(1991) και έλαβαν μεγάλη έκταση στα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Οι αναφορές αφορούσαν δύο ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα και σημεία, συμβατά με απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ, τα οποία συνέβησαν έξι εβδομάδες μετά τη χορήγηση του ανασυνδυασμένου HBV εμβολίου. Μέχρι τον Ιούλιο του 1996, κατεγράφησαν πάνω από 200 περιπτώσεις απομυελινωτικών συμβαμάτων μετά από τον HBV εμβολιασμό στον αρμόδιο γαλλικό φορέα. Το 57% των συμβαμάτων συνέβησαν σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 60 ημερών από τον εμβολιασμό. Το 1998, οι αρμόδιες γαλλικές αρχές διοργάνωσαν μία συνάντηση ειδικών επιστημόνων. Οι συμμετέχοντες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά

στοιχεία για την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του HBV εμβολιασμού και της MS (Dittmann,2000). Παρόλο αυτά, τον Οκτώβριο 1998, λόγω της συνεχιζόμενης ανησυχίας, ο υπουργός υγείας της Γαλλίας αποφάσισε τη διακοπή του σχολικού εμβολιαστικού προγράμματος για τον HBV. Το επιχείρημα για τη λήψη της παραπάνω απόφασης ήταν ότι ο εμβολιασμός ήταν προτιμότερο να διενεργείται από γιατρούς κατόπιν συζήτησης και συγκατάθεσης. Παρόλο αυτά, δεν έγινε καμία αλλαγή όσον αφορά στον εμβολιασμό των βρεφών και των ενηλίκων και εξακολουθούσε να τονίζεται η σημασία του. Τον Απρίλιο 1997 και Ιούνιο 1998, το δικαστήριο αποφάσισε υπέρ τριών ατόμων τα οποία κατηγόρησαν τον κατασκευαστή του εμβολίου για την εκδήλωση ασθένειας μετά το HBV εμβόλιο. Τον Απρίλιο 1999, ασκήθηκε έφεση και εν συνεχεία η απόφαση των δύο εκ των τριών περιπτώσεων ανατράπηκε από ανώτερο δικαστήριο (Monteyne & Andre,2000). Τον Μάιο 2000, τρία άτομα διεκδίκησαν και έλαβαν αποζημίωση μετά από ανάπτυξη MS λίγο μετά τον HBV εμβολιασμό (Jefferson & Heijbel,2001). Ακόμη, κατηγορίες δέχθηκε και το γαλλικό υπουργείο υγείας ότι ενδεχομένως να είχε αντιληφθεί τους κινδύνους του εμβολιασμού και εντούτοις υπερεκτίμησε τα οφέλη που μπορεί να έχει για το μέσο άτομο (Marshall,1998).

Ενδεικτικά παραδείγματα ανάπτυξης απομυελινωτικού συμβάματος του ΚΝΣ μετά από εμβολιασμό παρατίθενται κάτωθι: οι Albitar et al.(1997) δημοσίευσαν την περίπτωση ενός ασθενούς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ο οποίος ανέπτυξε αμφοτερόπλευρη οπτική νευρίτιδα μία εβδομάδα μετά τον HBV εμβολιασμό. Οι Tourbah et al.(1998) παρουσίασαν οκτώ ασθενείς με επιβεβαιωμένη φλεγμονή του ΚΝΣ η οποία ξεκίνησε σε λιγότερο από 10 εβδομάδες από τον HBV εμβολιασμό. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διαθέσιμες δύο αναφορές περιπτώσεων που έχουν το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ότι το άτομο εκτέθηκε πάνω από μία φορά στο HBV εμβόλιο εκδηλώνοντας απομυελινωτικά συμβάματα και τις δύο φορές (“challenge-rechallenge”). Η πρώτη περίπτωση αφορά μία γυναίκα που διαγνώσθηκε με λευκοεγκεφαλίτιδα τόσο μετά από τη δεύτερη όσο και μετά από την τρίτη δόση του ανασυνδυασμένου HBV εμβολίου (Konstantinou et al.,2001). Η δεύτερη περίπτωση αφορά σε έναν ασθενή που βίωσε απώλεια ακοής ως αποτέλεσμα της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας και τις δύο φορές μετά από HBV εμβολιασμό (Biacabe et al.,1997).

Από τη βιβλιογραφική αναζήτηση ανιχνεύθηκαν 16 επιδημιολογικές μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση του HBV εμβολίου με την MS. Οι 15 από αυτές εξέτασαν τον κίνδυνο έναρξης MS μετά από το εμβόλιο και μία τον κίνδυνο υποτροπής. Τα

αποτελέσματά τους παρατίθενται στον πίνακα 1 και αναλύονται συνοπτικά ακολούθως.

Οι Touze et al.(2000) πραγματοποίησαν την πρώτη μελέτη ασθενών μαρτύρων που είχε ως αντικείμενο τη συσχέτιση του HBV εμβολίου με απομυελινωτικό επεισόδιο του ΚΝΣ. Το OR μεταξύ ενός πρώτου απομυελινωτικού επεισοδίου και της έκθεσης στο HBV εμβόλιο τους προηγούμενους δύο μήνες ήταν 1.7 (95%CI 0.5-6.3). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι δε μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα. Σε μεταγενέστερη μελέτη, το αντίστοιχο OR ήταν 1.8 (95%CI 0.7-4.6). Όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν στις περιπτώσεις με επιβεβαιωμένη ή πιθανή MS το OR ήταν 2.0 (95%CI 0.8-5.4). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μελέτη δε μπορεί να παρέχει μία σαφή ένδειξη μίας μέτριας αύξησης του κινδύνου ανάπτυξης ενός απομυελινωτικού νοσήματος βραχυπρόθεσμα μετά τον εμβολιασμό (Touze et al.,2002).

Οι Zipp et al.(1999) σε μία αναδρομική μελέτη κοορτής βρήκαν ότι στους έξι μήνες μετά το HBV εμβόλιο ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.3 (95%CI 0.4-4.8) και στα 3 έτη 0.9 (95%CI 0.4-2.1).

Μία από τις πρώτες αξιολογήσεις της συσχέτισης μεταξύ του HBV εμβολιασμού και της MS βασιζόμενη στα δεδομένα καταγραφής της γενικής ιατρικής έδειξε 1.6 φορές αύξηση (95%CI, 0.6-4.0) του κινδύνου απομυελινωτικού νοσήματος κατά τη διάρκεια των επόμενων 12 μηνών από τον HBV εμβολιασμό (Sturkenboom,1999).

Οι Fourrier et al.(1999) σε μία μελέτη ασθενών μαρτύρων, βρήκαν ότι το προσαρμοσμένο OR για το πρώτο απομυελινωτικό σύμβαμα μέσα σε δύο μήνες από τον HBV εμβολιασμό ήταν 1.6 (95%CI 0.4-5.6). Επισήμαναν ότι λόγω της χαμηλής στατιστικής ισχύος της μελέτης, δε μπορεί να αποκλειστεί μία μικρή αύξηση του κινδύνου.

Οι Sadovnick & Scheifele (2000) πραγματοποίησαν μία οικολογική μελέτη προκειμένου να μελετήσουν την επίπτωση της MS σε εφήβους ηλικίας 11-17 ετών στις περιόδους πριν και μετά την έναρξη του HBV εμβολιασμού των μαθητών της 6^{ης} τάξης στη Βρετανική Κολομβία. Πριν την έναρξη του εμβολιασμού σημειώθηκαν 9 περιπτώσεις MS ενώ μετά την έναρξη του εμβολιασμού 5 περιπτώσεις. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στη μελέτη ασθενών μαρτύρων των Ascherio et al.(2001) βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έναρξης της MS μετά από HBV εμβολιασμό στα 2 έτη μετά τον εμβολιασμό (RR=0.7, 95%CI 0.3-1.7) ούτε και για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα πριν από την εκδήλωση της νόσου (RR=0.9, 95%CI 0.5-1.6). Απουσία

συσχέτισης βρέθηκε και όταν οι ερευνητές θέλησαν να εξετάσουν την επίδραση της εισαγωγής του ανασυνδυασμένου εμβολίου το 1987 περιορίζοντας την ανάλυσή τους στις γυναίκες με έναρξη της MS μετά το 1986 (RR=0.6, 95%CI 0.2-1.5).

Ομοίως, οι De Stefano et al.(2003) δε βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και της MS οποιαδήποτε στιγμή μετά τον εμβολιασμό (OR=0.8, 0.5-1.4).

Οι Hernan et al.(2004) διεξήγαγαν μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων αντλώντας το δείγμα τους από τη βάση αναζήτησης δεδομένων της γενικής ιατρικής του Ηνωμένου Βασιλείου και βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS έως και 3 χρόνια μετά το ανασυνδυασμένο HBV εμβόλιο (OR=3.1, 95%CI 1.5-6.3).

Οι Geier et al.(2005) διεξήγαγαν μία επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, αντλώντας τα δεδομένα τους από τη βάση VAERS, ώστε να αξιολογήσουν τον κίνδυνο σοβαρών αυτοάνοσων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από HBV εμβολιασμό σε σύγκριση με τον κίνδυνο ομάδας ατόμων που έλαβαν εμβόλιο που περιείχε τοξοειδές του τετάνου (TCV). Οι ενήλικες που έλαβαν το HBV εμβόλιο είχαν στατιστικά σημαντικό, αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS σε σύγκριση με την ομάδα TCV (OR 5.2, 95%CI 1.9-20).

Οι Ozakbas et al.(2006) συνέκριναν μία ομάδα 11 ασθενών με MS οι οποίοι ανέπτυξαν τα πρώτα συμπτώματα μετά από HBV εμβολιασμό (ομάδα 1) με 71 ασθενείς με MS που δεν είχαν εμβολιαστεί ποτέ έναντι του HBV και είχαν αρνητικό ορολογικό έλεγχο για τον ιό (ομάδα 2) καθώς και με 20 υγιείς μάρτυρες. Σε όλες τις ομάδες έγινε προσδιορισμός των HLA. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων 1 και 2 όσον αφορά τα ποσοστά υποτροπής και την κλίμακα αναπηρίας μέσα στα 2 χρόνια παρακολούθησης. Στις ομάδες 1 και 2 το HLA-DR2 ήταν πιο συχνό σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Όμως, δεν υπήρχε καμία διαφορά όσον αφορά τους απλότυπους HLA μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Από τη στιγμή που δεν υπάρχει διαφορά των κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ της ομάδας των εμβολιασθέντων και μη ασθενών, οι ερευνητές καταλήγουν ότι ο εμβολιασμός είναι ασφαλής σε ασθενείς με MS.

Οι Mikaeloff et al.(2007a), σε μία αναδρομική κοορτή, εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο του ΚΝΣ πριν την ηλικία των 16 ετών δε βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS έως και 3 χρόνια μετά τον HBV εμβολιασμό (HR=0.78, CI 0.32-1.89). Την ίδια χρονιά, μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων των ίδιων ερευνητών δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS πριν την ηλικία των 16 ετών έως και 3 χρόνια μετά τον HBV εμβολιασμό (OR=1.03, 95%CI 0.62-1.69). Επίσης, διερεύνησαν την πιθανότητα αύξησης του κινδύνου μετά από

χορήγηση συγκεκριμένης εμπορικής ονομασίας εμβολίου. Βρέθηκε μία τάση θετικής συσχέτισης μετά τα 3 χρόνια μετά τον εμβολιασμό μόνο με το Engerix-B (OR=1.68 95%CI 0.92-3.04) (Mikaeloff et al.,2007b).

Σε μεταγενέστερη μελέτη τους (Mikaeloff et al.,2009), σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που συμπεριέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με ανάπτυξη του πρώτου απομυελινωτικού νοσήματος του ΚΝΣ πριν την ηλικία των 16 ετών, εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι ο HBV εμβολιασμός δε συσχετίζεται με αύξηση των ποσοστών απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ για διάστημα έως και 3 χρόνια μετά το εμβόλιο (OR=0.74, 95%CI 0.54-1.02). Οι ερευνητές προσδιόρισαν την εμπορική ονομασία του εμβολίου που είχαν λάβει οι ασθενείς (84 το Engerix-B, 47 το GenHevac και 23 άλλους τύπους). Βρήκαν αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης MS μετά από 3 χρόνια μετά την έκθεση σε συγκεκριμένο HBV εμβόλιο, το Engerix-B (OR=2.77, 95%CI 1.23-6.24).

Οι Hocine et al.(2007) χρησιμοποιώντας μία διαφορετική μέθοδο μελέτης, αυτή της σειράς των περιπτώσεων, βρήκαν ότι δεν υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και του πρώτου επεισοδίου απομυελίνωσης στο ΚΝΣ ή μεταξύ του εμβολίου και της επιβεβαιωμένης ή πιθανής MS, ούτε για 2 μήνες ούτε έως και ένα χρόνο μετά τον HBV εμβολιασμό. Το OR για τα πρώτα απομυελινωτικά συμβάματα ήταν 1.35 (95%CI 0.66-2.79) για τους πρώτους 2 μήνες μετά τον εμβολιασμό και 1.78 (95%CI 0.97-3.27) για το διάστημα 2 έως 12 μηνών μετά το εμβόλιο. Τα αντίστοιχα OR για την MS ήταν 1.37 (0.61-3.07) και 1.73 (0.87-3.41).

Οι Ramagopalan et al.(2008) συμπέραναν ότι το HBV εμβόλιο δε σχετίζεται με την έναρξη MS (OR=0.92, 0.84-1.01).

Οι Langer-Gould et al.(2014), σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, βρήκαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ανασυνδυασμένου HBV εμβολίου και του κινδύνου απομυελινωτικής νόσου του ΚΝΣ έως και 3 έτη μετά το εμβόλιο (OR=1.12, 95%CI 0.72-1.73). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν άτομα που είχαν εμβολιαστεί είτε σπάνια με μονοδύναμο (Engerix-B, Recombivax HB) είτε με κάποιο πολυδύναμο εμβόλιο που περιείχε και αυτό έναντι του HBV. Το αντίστοιχο OR για την εμφάνιση MS μακροπρόθεσμα ήταν 1.36 (95%CI 0.77-2.42). Ακόμα, βρέθηκε ότι ο εμβολιασμός με οποιοδήποτε εμβόλιο σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο έναρξης απομυελινωτικής νόσου του ΚΝΣ μέσα σε 30 ημέρες από τον εμβολιασμό μόνο των νεότερων, κάτω των 50 ετών, ατόμων (OR=2.32, 95%CI 1.18-4.57).

Ομοίως, απουσία συσχέτισης μεταξύ της έναρξης MS και του HBV εμβολίου βρέθηκε και στην μελέτη των Eftekharian et al.(2014) (OR=1.29, 95%CI 0.89-1.78).

Οι Confavreux et al.(2001) βρήκαν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της MS μέχρι και 2 μήνες μετά τον HBV εμβολιασμό (RR=0.67, 0.2-2.17).

Παρόλο που οι ανοσολογικοί μηχανισμοί δε μπορούν να αποτελέσουν μία ανεξάρτητη βάση για την αξιολόγηση μίας αιτιολογικής συσχέτισης, μπορούν να ενισχύσουν το συμπέρασμα μίας επιδημιολογικής μελέτης. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τον τρόπο με τον οποίο ο εμβολιασμός μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη απομυελινωτικής νόσου του ΚΝΣ είναι όμοιοι με τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί για τον τρόπο με τον οποίο οι λοιμώξεις μπορούν να επάγουν ή να πυροδοτήσουν απομυελινωτικές νόσους. Οι μηχανισμοί αυτοί, της μοριακής μίμησης, της ενεργοποίησης bystander και της διέγερσης υπεραντιγόνων, έχουν αναλυθεί σε προηγηθέν κεφάλαιο της παρούσας εργασίας. Στη θεωρία, το αντιγονικό ερέθισμα ενός εμβολίου θα μπορούσε να πυροδοτήσει οποιονδήποτε από τους παραπάνω μηχανισμούς. Παρακάτω παρατίθενται τα στοιχεία, αν και λίγα και έμμεσα, που υποστηρίζουν τις παραπάνω θεωρίες.

Οι ομοιότητες της ΕΑΕ με τις απομυελινωτικές νόσους του ανθρώπου όπως η MS, αποτελούν μία ένδειξη ότι η ανοσοποίηση με συγκεκριμένα αντιγόνα μπορεί να πυροδοτήσει αυτοάνοσες αντιδράσεις που οδηγούν σε απομυελίνωση. Το πρώτο πείραμα το οποίο παρουσιάστηκε ως αποδεικτικό στοιχείο της πιθανής συσχέτισης του HBV εμβολίου με την απομυελίνωση ήταν αυτό του Oldstone & Fujinami(1985). Στο πείραμα αυτό, ποντίκια τα οποία ανοσοποιήθηκαν με την DNA πολυμεράση του HBV παρουσίασαν φλεγμονώδεις διηθήσεις στο ΚΝΣ. Παρόλο αυτά, το παραπάνω πείραμα είναι ένα ασήμαντο επιχείρημα καθώς το εμβόλιο δεν περιέχει την πολυμεράση του ιού και επιπλέον τα πειραματόζωα δεν ανέπτυξαν ΕΑΕ. Ένα άλλο πειραματικό μοντέλο της MS είναι η απομυελίνωση που επάγεται από τον TMEV. Στο μοντέλο αυτό T-λεμφοκύτταρα κατευθύνονται έναντι ιογενών αντιγόνων.

Επιπρόσθετα, οι μελέτες που διερευνούν τον πιθανό ρόλο του μηχανισμού της μοριακής μίμησης στην πρόκληση απομυελίνωσης από πρωτεΐνες του HBV εμβολίου καταλήγουν σε ασαφή συμπεράσματα. Από τη μία πλευρά, δεν υπάρχει σημαντική ομολογία μεταξύ των σειρών αμινοξέων του HBsAg, του κύριου συστατικού του εμβολίου, και των πρωτεϊνών της μυελίνης. Από την άλλη πλευρά, σε μία πρόσφατη αναφορά εκδήλωσης MS μετά από HBV εμβολιασμό, οι CD4+T-κυτταρικοί κλώνοι που ήταν ειδικοί για το HbsAg και απομονώθηκαν από δέκτη του εμβολίου, πολλαπλασιάστηκαν ως απόκριση σε πεπτίδια που προήλθαν από πρωτεΐνες της μυελίνης (Gran et al.,2000).

Ακόμη, υπάρχουν αδύναμα αποδεικτικά στοιχεία της συσχέτισης του εμβολίου HBV με κάποιες αυτοάνοσες καταστάσεις. Παρατηρήθηκε καταγραφή περιπτώσεων αλωπεκίας, μερικές μορφές της οποίας έχουν αυτοάνοσο μηχανισμό, μετά τον εμβολιασμό, κάποιες εκ των οποίων είχαν το χαρακτηριστικό των “challenge-rechallenge” (Wise et al.,1997).

Ο HBV επηρεάζει κυρίως το ήπαρ, αλλά μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε εξωηπατικές εκδηλώσεις. Οι κεντρικές νευρολογικές εκδηλώσεις δεν αποτελούν προεξάρχον χαρακτηριστικό της HBV λοίμωξης. Παρόλο αυτά, έχουν αναφερθεί ανεκδοτικές περιπτώσεις συσχέτισης της οξείας HBV λοίμωξης με την MS. Το HBV εμβόλιο θα μπορούσε να έχει παρόμοιες επιδράσεις με τον HBV. Είναι όμως εύκολα κατανοητό ότι το παραπάνω επιχείρημα απέχει πολύ από τη διαμόρφωση αιτιολογικής συσχέτισης (Immunization Safety Review Committee, 2002). Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι οι περιοχές που σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά HBV λοίμωξης (Ασία) είναι διαφορετικές από τις περιοχές που σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά MS (Βόρεια Αμερική), συνηγορεί υπέρ της απουσίας θετικής συσχέτισης (Ozakbas et al.,2006). Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της θετικής συσχέτισης κάποιων άλλων εμβολίων με απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ. Για παράδειγμα, τα εμβόλια έναντι του MV και του ιού της λύσσας οδηγούν σπάνια σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα, μία απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ (Immunisation Safety Review Committee,2002).

Εν κατακλείδι, ο Gout (2001) διατύπωσε την υπόθεση ότι άλλα συστατικά του εμβολίου πέραν του αντιγόνου μπορεί να εμπλέκονται στη συσχέτιση του εμβολίου με την ανάπτυξη MS. Το εμβόλιο Engerix-B θα μπορούσε να έχει μολυνθεί με θειομερσάλη καθώς και λιπίδια και DNA από μύκητες. Το GenHevac εμβόλιο θα μπορούσε να περιέχει φορμαλδεΰδη και πρωτεΐνη προερχόμενη από τις ωοθήκες ινδικών χοιριδίων. Καθώς έχουν παρατηρηθεί νευρολογικές επιπλοκές μετά τη χορήγηση και των δύο εμβολίων, ενδεχομένως τα διαφορετικά περιεχόμενα που προαναφέρθηκαν δε συμμετέχουν στην παθογένεση με εξαίρεση το αργίλιο που περιέχεται και στα δύο εμβόλια.

2.2.Αντιγριπικά εμβόλια και MS

Δεκατέσσερις μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας διερεύνησαν την πιθανότητα αύξησης του κινδύνου υποτροπής της MS μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό (Πίνακας 2).

Οι Sibley et al.(1965) ήταν οι πρώτοι που διερεύνησαν την παραπάνω συσχέτιση παρακολουθώντας 24 ασθενείς που έλαβαν 2 δόσεις του τετραδύναμου εποχικού αντιγριπικού εμβολίου του 1962. Δύο ασθενείς παρουσίασαν επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων μετά από εμπύρετο αντίδραση στον εμβολιασμό και ένας ασθενής, ο οποίος είχε συχνές υποτροπές της νόσου στο παρελθόν, εμφάνισε οπισθοβολβική νευρίτιδα 24 ώρες μετά τον εμβολιασμό. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι η παραπάνω υποτροπή ήταν αποτέλεσμα της φύσης της νόσου του συγκεκριμένου ασθενούς και όχι του εμβολιασμού. Λίγα χρόνια αργότερα, οι Sibley et al.(1976) μελέτησαν 93 ασθενείς που είχαν λάβει συνολικά 209 δόσεις αντιγριπικού εμβολιασμού την περίοδο 1962-1975. Μόνο ένας ασθενής εμφάνισε στοιχεία νέας βλάβης σε χρονική συσχέτιση με τον αντιγριπικό εμβολιασμό. Υπολογίστηκε ότι το ποσοστό υποτροπής των ασθενών της μελέτης ήταν μικρότερο από το αναμενόμενο ποσοστό της φυσικής πορείας της νόσου.

Οι Myers et al.(1977) πραγματοποίησαν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή προκειμένου να εξετάσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού H1N1 εμβολίου, που χρησιμοποιήθηκε το 1976 στα πλαίσια ανησυχίας επικείμενης επιδημίας, σε ασθενείς με MS. Η αρχική μελέτη που περιελάμβανε 10 ασθενείς που έλαβαν το εμβόλιο και 10 ασθενείς που έλαβαν placebo, δε βρήκε καμία διαφορά στις τοπικές και συστηματικές αντιδράσεις στο εμβόλιο μεταξύ των δύο ομάδων. Η δεύτερη φάση περιελάμβανε 3 ομάδες: η πρώτη ομάδα απαρτιζόταν από 23 ασθενείς που έλαβαν το αντιγριπικό εμβόλιο, η δεύτερη από 23 ασθενείς που έλαβαν placebo και η τρίτη από 22 ασθενείς που δεν έλαβαν κάποιο εμβόλιο. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν σε 3 εβδομάδες και 3 μήνες για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα των κλινικών υποτροπών έως και τρεις μήνες μετά τον εμβολιασμό ήταν όμοια μεταξύ των τριών ομάδων.

Όμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Bamford et al.(1978) οι οποίοι παρακολούθησαν 65 ασθενείς, τους οποίους επέλεξαν να χορηγήσουν το αντιγριπικό εμβόλιο του 1976, καθώς και 62 ασθενείς στους οποίους δε χορήγησαν το εμβόλιο. Από την ομάδα των ασθενών που έλαβαν το αντιγριπικό εμβόλιο, δύο ανέφεραν συστηματικά συμπτώματα, ένας παρουσίασε ένα νέο νευρολογικό σύμπτωμα και ένας

αυξημένη σοβαρότητα μίας υπάρχουσας δυσλειτουργίας τέσσερις εβδομάδες μετά. Από την ομάδα των μη εμβολιασθέντων ασθενών, δύο ασθενείς εμφάνισαν νέα συμπτώματα και δύο είχαν αυξημένη αναπηρία. Οι ασθενείς που έλαβαν το εμβόλιο παρουσίασαν 0,031 επεισόδια επιδείνωσης ανά ασθενή/μήνα έκθεσης σε σύγκριση με τα 0,032 επεισόδια ανά ασθενή/μήνα έκθεσης της ομάδας των ασθενών που δεν εμβολιάστηκαν.

Έντεκα ασθενείς με υποτροπιάζουσα MS εξετάστηκαν κλινικά και υποβλήθηκαν σε MRI 3 εβδομάδες πριν τον αντιγριπικό εμβολιασμό, την ημέρα του εμβολιασμού καθώς και τρεις εβδομάδες μετά. Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές ούτε στην περίοδο πριν τον εμβολιασμό ούτε μετά. Στην έναρξη της μελέτης ανευρέθηκαν οκτώ απεικονιστικές ενεργές βλάβες. Την ημέρα του εμβολιασμού παρατηρήθηκαν τρεις νέες ενεργές βλάβες. Επίσης, παρατηρήθηκε μόνο μία νέα βλάβη στην MRI τρεις εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός με τον αδρανοποιημένο ιό της γρίπης δεν έχει βραχυπρόθεσμες επιδράσεις στη δραστηριότητα της MS (Michielsens et al., 1990).

Οι Salvetti et al. (1995) παρακολούθησαν την κλινική πορεία 6 ασθενών με MS για ένα χρόνο πριν και μετά τον εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό. Επίσης πραγματοποιήθηκε MRI την 15^η και 45^η ημέρα μετά τον εμβολιασμό. Διαπιστώθηκε ότι 5/6 ασθενείς είχαν τον ίδιο ή μικρότερο αριθμό υποτροπών μετά τον εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό συγκριτικά με την περίοδο πριν από αυτόν. Επίσης, οι ασθενείς δεν παρουσίασαν επιδείνωση της αναπηρίας τους. Από την άλλη πλευρά, ένας ασθενής παρουσίασε μετάβαση από την υποτροπιάζουσα στην προοδευτική μορφή της νόσου μετά τον εμβολιασμό καθώς και μία νέα βλάβη στην MRI 15 μέρες μετά τον εμβολιασμό.

Οι Miller et al. (1997) διεξήγαγαν μία τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 104 ασθενείς με υποτροπιάζουσα MS. 11/49 ασθενείς που έλαβαν το εποχικό αντιγριπικό εμβόλιο παρουσίασαν υποτροπές (ετήσιο ποσοστό 0,45) καθώς και 6/54 που έλαβαν placebo (0,22). Οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ τόσο των ποσοστών υποτροπών των δύο ομάδων όσο και των αλλαγών της κλίμακας αναπηρίας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι De Keyser et al. (1998), μοίρασαν ερωτηματολόγια σε 320 ασθενείς με MS προκειμένου να εξάγουν πληροφορίες σχετικά με την εμβολιαστική κάλυψή τους για το τριδύναμο εποχικό εμβόλιο το φθινόπωρο 1996, το ιστορικό γριπώδους συνδρομής την περίοδο 1996-97 και τις υποτροπές που σημειώθηκαν έως και 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ή τη λοίμωξη. Βρήκαν ότι το ποσοστό υποτροπής ήταν πολύ

υψηλότερο μετά από φυσική λοίμωξη σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό μετά από εμβολιασμό ($p < 0.0001$). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, οι ερευνητές πρότειναν ότι όλοι οι ασθενείς με MS πρέπει να λαμβάνουν το αντιγριπικό εμβόλιο (De Keyser et al., 1998).

Στη μελέτη των Moriabadi et al. (2001), κατά τη διάρκεια 2 εμβολιαστικών περιόδων παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μία μεγαλύτερη αύξηση της κυτταρικής ανοσιακής απόκρισης απέναντι στο αντιγριπικό εμβόλιο σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών εθελοντών όσον αφορά στον αριθμό των ειδικών για τη γρίπη T-λεμφοκυττάρων. Παρά την παραπάνω ανοσιακή απόκριση στο εμβόλιο της γρίπης, δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στη συχνότητα των T-λεμφοκυττάρων έναντι της MBP και MOG μετά τον εμβολιασμό, γεγονός που δε συνηγορεί υπέρ μίας γενικευμένης ανοσολογικής διέγερσης. Αντιθέτως, T-κυτταρικές αποκρίσεις, ειδικές για την MBP, ήταν ανιχνεύσιμες σε μερικά άτομα μετά από εμπύρετο λοίμωξη.

Οι Confavreux et al. (2001) διεξήγαγαν μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 643 ασθενείς με ιστορικό υποτροπής MS την περίοδο 1993-97. Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς ήταν και μάρτυρες του εαυτού τους. Κατά το διάστημα των 12 μηνών που προηγήθηκε του επεισοδίου υποτροπής, 23 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένο εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό. Ως περίοδος κινδύνου ορίστηκε το διάστημα ως και δύο μήνες πριν την υποτροπή και ως περίοδοι ελέγχου 4 διαστήματα διάρκειας δύο μηνών έκαστο πριν την περίοδο κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος υποτροπής MS εντός δύο μηνών από τον εμβολιασμό ήταν 1,08 (0,37-3,10).

Η μελέτη των Mc Nicholas et al. (2011) είναι η μόνη που διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους 2009 ή/και έναντι εποχικών στελεχών της περιόδου 2009-10. Συγκεκριμένα, από τους 30 ασθενείς, οι 10/18 που έλαβαν αντιγριπικό εμβόλιο υποτροπίασαν μέσα στις πρώτες 3 εβδομάδες μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό. Δηλαδή το ποσοστό υποτροπής μέχρι και 3 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 33,3%. Αντιθέτως, για τις προηγούμενες περιόδους ελέγχου, 10% των εμβολιασθέντων υποτροπίασαν την πρώτη περίοδο ελέγχου, 3,33% τη δεύτερη και 3,33% την τρίτη περίοδο ελέγχου. Δηλαδή, το ποσοστό υποτροπής για την περίοδο ελέγχου ήταν 5,53% (RR=6.0, 95% CI, 1.4-26.2).

Η μελέτη των Farez et al. (2012) συμπεριέλαβε 60 ασθενείς, εκ των οποίων οι 49 είχαν λάβει το τριδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο που περιείχε το πανδημικό H1N1 στέλεχος (2009) και εποχικά στελέχη και οι 11 το μονοδύναμο εμβόλιο έναντι του πανδημικού H1N1(2009), που αποτέλεσαν τόσο τους ασθενείς της μελέτης όσο και

τους μάρτυρες του εαυτού τους. Για την αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπών μετά τον εμβολιασμό, αρχικά αξιολογήθηκε ο κίνδυνος υποτροπής εντός 30 ημερών από τον εμβολιασμό και συγκρίθηκε με τον κίνδυνο υποτροπών κατά την περίοδο που ορίστηκε ως περίοδος ελέγχου. Βρέθηκε ότι το ατομικό πηλίκο υποτροπών ήταν 0,86 (95%CI, 0.2-3.6). Όταν οι περίοδοι κινδύνου ορίστηκαν ως 60 και 90 μέρες μετά τον εμβολιασμό ώστε να ανιχνευθούν τυχόν καθυστερημένα νευρολογικά συμβάματα, τα αποτελέσματα δε διέφεραν (RR=0.61, 0.2-2.0 για 60 μέρες και 0.51, 0.2-1.5 για 90 μέρες).

Οι Auriel et al.(2012) εκτός από τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου μετά από το αντιγριπικό εμβόλιο έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους (2009) και των εποχικών στελεχών το διάστημα 2009-10, εξέτασαν και τη συμμόρφωση των ασθενών στον αντιγριπικό εμβολιασμό. Δεν αναφέρθηκαν νέα νευρολογικά συμπτώματα από κανέναν από τους 49 ασθενείς που έλαβαν το εμβόλιο και δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην κλίμακα αναπηρίας 8 και 16 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Το 76,2% των ασθενών που δε συμμορφώθηκε στον αντιγριπικό εμβολιασμό δήλωσε ότι δεν εμβολιάστηκε λόγω του φόβου ανεπιθύμητων μη νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δεύτερη πιο κοινή αιτία αποχής από τον αντιγριπικό εμβολιασμό (11,7%) ήταν η σύσταση του θεράποντος ιατρού να μη γίνει εμβολιασμός λόγω της ασθένειας.

Έξι μελέτες, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 2, διερεύνησαν τη συσχέτιση του αντιγριπικού εμβολιασμού με την έναρξη MS.

Οι De Stefano et al.(2003), σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, βρήκαν ότι ο κίνδυνος MS μετά από οποιοδήποτε αντιγριπικό εμβολιασμό ήταν OR=0.7 (95%CI, 0.5-1.1). Ακόμη, το OR για την ανάπτυξη απομυελινωτικού νοσήματος ήταν 0.8 (95%CI, 0.7-1.7) έως και ένα έτος μετά τον εμβολιασμό, 1.1 (95%CI, 0.7-1.7) έως και 5 έτη μετά καθώς και 0.6 (95%CI, 0.3-1.1) για πάνω από 5 χρόνια από τον εμβολιασμό.

Απουσία συσχέτισης βρέθηκε και στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων των Alter et al.(1968), των Zorzon et al.(2003) (OR 1.6, 0.7-3.3), Hernan et al.(2004) (OR=1.0, 0.5-1.02) καθώς και των Ramagopalan et al.(2009) (OR=1.02, 0.96-1.09).

Οι Bardage et al.(2011) διεξήγαγαν μία αναδρομική μελέτη κοορτής προκειμένου να εξετάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών και αυτοάνοσων νοσημάτων έως 8-10 μήνες μετά το εμβόλιο Pandermix έναντι του πανδημικού στελέχους H1N1(2009). Στη μελέτη συμμετείχαν 1.024.019 πολίτες της Στοκχόλμης οι οποίοι εμβολιάστηκαν έναντι του H1N1 και 921.005 άτομα τα οποία παρέμειναν ανεμβολίαστα. Διαπιστώθηκε ότι το πηλίκο κινδύνου (Hazard ratio) για την ανάπτυξη MS έως και 6

εβδομάδες μετά το εμβόλιο ήταν 1,17 (0,53-2,57) ενώ μακροπρόθεσμα το πηλίκο κινδύνου υπολογίστηκε 0,71 (0,45-1,12).

Δεδομένου ότι η απομυελίνωση στο ΚΝΣ που λαμβάνει χώρα στην MS είναι αποτέλεσμα φλεγμονωδών διεργασιών μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα, το αντιγριπικό εμβόλιο θα μπορούσε να επάγει αυτή την ανοσιακή απόκριση. Καθώς το αντιγριπικό εμβόλιο παρασκευάζεται από αντιγόνα του ιού, οι μηχανισμοί, με τους οποίους η ιογενής λοίμωξη δύναται να επάγει παθολογικές ανοσιακές αποκρίσεις, θα μπορούσαν να παρουσιάζουν ομοιότητες με τους αντίστοιχους μηχανισμούς των εμβολίων. Οι κύριοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών T- και B-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την επαγωγή της αυτοανοσίας από μία λοίμωξη είναι η μοριακή μίμηση και ενεργοποίηση bystander. Τόσο τα αντιγόνα όσο και άλλα συστατικά των αντιγριπικών εμβολίων (όπως για παράδειγμα κατάλοιπα από της διεργασία παρασκευής τους) θα μπορούσαν να επάγουν ανοσιακές αποκρίσεις με μηχανισμούς όμοιους με εκείνους της ιογενούς λοίμωξης. Τα αποδεικτικά στοιχεία, αν και λιγοστά και κάποιες φορές έμμεσα, παρατίθενται ακολούθως.

Το γεγονός ότι η ενεργητική ανοσοποίηση με κάποια αντιγόνα μπορεί να επάγει τη απομυελίνωση του ΚΝΣ στο μοντέλο της ΕΑΕ είναι μία έμμεση ένδειξη ότι και τα αντιγόνα που περιέχονται στο αντιγριπικό εμβόλιο θα μπορούσαν να επάγουν αντίστοιχες παθολογικές ανοσιακές αποκρίσεις. Παρόλο αυτά, δε κατέστη δυνατό να ανευρεθούν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το εμβόλιο της γρίπης συγκεκριμένα μπορεί να οδηγήσει σε απομυελινωτικές καταστάσεις στα πειραματόζωα. Η μόνη ένδειξη συμμετοχής του αντιγριπικού εμβολίου είναι η επαγωγή πειραματικής αυτοάνοσης νευρίτιδας μέσω της ενεργητικής ανοσοποίησης πειραματόζωων με συνδυασμό μεγάλων δόσεων αντιγριπικού εμβολίου και γαγγλιοσιδών (κύριων μορίων επιφανείας στο περιφερικό και ΚΝΣ). Το εμβόλιο φαίνεται να διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της περιφερικής νευρίτιδας δρώντας ως ανοσοενισχυτικό όταν χρησιμοποιήθηκαν χαμηλές δόσεις γαγγλιοσιδών (Ziegler et al.,1983) (Immunisation Review Committee,2004).

Επιπρόσθετα, έγινε επιτυχής ανίχνευση ομολογίας μεταξύ πρωτεϊνών από διάφορους ιούς, συμπεριλαμβανομένου και του ιού της γρίπης, και των πρωτεϊνών της μυελίνης, όπως της MBP (Jahnke et al.,1985;Weise & Carnegie,1988). Είναι βέβαια εύκολα κατανοητό ότι η ανίχνευση και μόνο δομικής ομοιότητας δεν αρκεί για την απόδειξη επαγωγής αυτοανοσίας από αντιγόνα ιών μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης. Ακόμη και αν τα πεπτίδια των αντιγόνων του ιού της γρίπης και των

πρωτεϊνών της μυελίνης ήταν πανομοιότυπα μεταξύ τους δεν είναι βέβαιο ότι θα προκαλέσουν διασταυρούμενες αυτοάνοσες αντιδράσεις με τα αντιγόνα της μυελίνης. Για παράδειγμα, το πεπτίδιο που βρέθηκε ότι παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με αυτοαντιγόνα μπορεί να μην παραχθεί και να μην παρουσιαστεί στα μόρια HLA in vivo. Αντιστρόφως, ένα πεπτίδιο που δεν έχει καμία ομολογία με τις πρωτεΐνες της μυελίνης μπορεί να παραχθεί και να προσδεθεί στα μόρια HLA με τέτοιο τρόπο ώστε το σύμπλεγμα του μορίου HLA με το πεπτίδιο να μιμηθεί τη δομή του συμπλέγματος του μορίου HLA με τις πρωτεΐνες της μυελίνης.

Προσέτι, δεδομένου ότι όταν η ιική λοίμωξη συσχετιστεί με ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα, υπάρχει η πιθανότητα να συσχετιστεί κατ'αντιστοιχία και το εμβόλιο έναντι του ιού, κρίνεται σκόπιμο να παρουσιαστούν τα λιγιστά δεδομένα που συσχετίζουν τον ιό της γρίπης με νευρολογικά συμβάματα. Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, αν και προκαλεί κυρίως αναπνευστικές εκδηλώσεις, έχει συσχετιστεί με εγκεφαλίτιδα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως στα παιδιά με καταγωγή από την Ιαπωνία (Morishima et al.,2002). Τέλος, οι De Keyser et al.(1998), βρήκαν ότι ο κίνδυνος υποτροπής MS είναι σημαντικά υψηλότερος μετά από μία γριπώδη συνδρομή συγκριτικά με τον κίνδυνο μετά από αντιγριπικό εμβόλιο. Τέλος, ένα ασθενές επιχείρημα υπέρ της συσχέτισης του αντιγριπικού εμβολίου με άλλα απομυελινωτικά νοσήματα είναι η θετική συσχέτιση άλλων εμβολίων με αυτά. Για παράδειγμα, το εμβόλιο της λύσσας Semple καθώς και εμβόλια που περιέχουν τον MV έχουν συσχετιστεί με οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (Stuve & Zamvil,1999).

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο το αντιγριπικό εμβόλιο θα μπορούσε να προκαλέσει απομυελίνωση του ΚΝΣ είναι η άμεση νευροτοξική δράση. Τα αντιγόνα του ιού των εμβολίων δε φαίνεται να έχουν νευροτοξική δράση δεδομένου ότι και ο ίδιος ο ιός δε φαίνεται να είναι νευροτοξικός. Από την άλλη πλευρά, άλλα συστατικά του εμβολίου θα μπορούσαν να ασκήσουν κάποια νευροτοξική δράση. Για παράδειγμα, η θειομερσάλη, ένα συντηρητικό που χρησιμοποιείται στα φιαλίδια των αντιγριπικών εμβολίων πολλαπλών δόσεων και μπορεί να υπάρχει ως υπόλειμμα της διεργασίας και στα μονοδοσιακά εμβόλια, είναι γνωστό ότι έχει νευροτοξική δράση (NRC,2000; FDA,2018). Πρέπει όμως να αναφερθεί, ότι μετά από απόφαση του FDA το 1999, η θειομερσάλη έπαυσε να χρησιμοποιείται ως συντηρητικό των εμβολίων και σήμερα όλα τα διαθέσιμα μονοδοσιακά εμβόλια που παρέχονται κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία δεν περιέχουν θειομερσάλη. Παρόλ'αυτά, το συντηρητικό αυτό δεν έχει συσχετιστεί συγκεκριμένα με απομυελινωτικές νόσους. Συνεπώς ο

μηχανισμός, σύμφωνα με τον οποίο το αντιγριπικό εμβόλιο περιέχει συστατικά με πιθανή νευροτοξική δράση είναι μόνο θεωρητικός.

2.3. Εμβόλιο BCG και MS

Από την αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας προέκυψαν δέκα μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση του BCG εμβολίου με την MS. Οι επτά από αυτές δεν ανίχνευσαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά από BCG εμβολιασμό. Μία μελέτη βρήκε μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης και δύο διαπίστωσαν μείωση του κινδύνου υποτροπών (Πίνακας 3).

Οι Andersen et al.(1981) βρήκαν μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της MS και της πρώιμης έκθεσης στη φυματίωση η οποία ισοδυναμούσε με ένα θετικό τεστ φυματινοαντίδρασης. Η σχετική επίπτωση μίας θετικής φυματινοαντίδρασης στους ασθενείς ήταν 0,44 αν και το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, δε βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση του BCG εμβολιασμού μεταξύ των δύο ομάδων (RI=1.0). Η απουσία διαφοράς της συχνότητας εμβολιασμού για BCG μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων επιβεβαιώθηκε και οκτώ χρόνια αργότερα στη μελέτη των Berr et al.(1989). Ομοίως, οι Bansil et al.(1997) εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (OR=0.9, p=0.88). Απουσία συσχέτισης έδειξαν και μεταγενέστερες μελέτες των Zorzon et al.(2003) και των Pekmezovic et al.(2004).

Οι Ristori et al.(1999) διερεύνησαν την πιθανότητα της χρήσης του BCG εμβολίου ως επικουρική θεραπεία στους ασθενείς με MS. Μετά τη χορήγηση του BCG εμβολίου σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα MS και την παρακολούθησή για 6 μήνες διαπιστώθηκε ότι η δραστηριότητα της νόσου στην MRI ήταν σημαντικά μειωμένη. Συγκεκριμένα, η συχνότητα των βλαβών που προσελάμβαναν γαδολίνιο ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν από τον εμβολιασμό σε σύγκριση με την περίοδο μετά (1.36 vs 0.66, p=0.008, διαφορά αντίστοιχη με 51% μείωση). Η συχνότητα των ενεργών βλαβών ήταν 2,27 κατά την περίοδο πριν τον εμβολιασμό και 0,98 μετά τον εμβολιασμό. Αυτή η διαφορά αντιστοιχούσε σε 57% μείωση. Επίσης, δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνεπώς, η επικουρική θεραπεία με το BCG ήταν ασφαλής και οδήγησε τους ερευνητές να παροτρύνουν την πραγματοποίηση περαιτέρω μελετών.

Οι Paolillo et al.(2003) διαπίστωσαν ότι ο BCG εμβολιασμός ασθενών με υποτροπιάζουσα MS μπορεί να οδηγήσει σε μείωση νέων βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο (NELs) καθώς και σε μείωση του αριθμού NELs που εξελίσσονται σε μαύρες τρύπες στην MRI. Βρήκαν ότι ο αριθμός των NELs την περίοδο πριν τον εμβολιασμό ήταν 58 ενώ κατά την περίοδο μετά τον εμβολιασμό ήταν 28. Τέλος, το 46% των NELs που είχαν εντοπιστεί πριν τον εμβολιασμό εξελίχθηκαν απεικονιστικά σε μαύρες τρύπες εν αντιθέσει με το 21% των NELs μετά τον εμβολιασμό.

Οι Ristori et al.(2014) σε μεταγενέστερη μελέτη έδειξαν ότι μία δόση BCG μπορεί όχι μόνο να μειώσει τον ολικό αριθμό βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο 6 μήνες μετά τον εμβολιασμό σε άτομα με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS, αλλά επιπλέον δύναται να μειώσει την κλινική δραστηριότητα της νόσου μέχρι και πέντε έτη μετά. Συνοπτικά, έξι μήνες μετά τη χορήγηση του BCG, ο μέσος αριθμός των βλαβών στην MRI που προσελάμβαναν γαδολίνιο ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν το BCG συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εμβόλιο placebo (3.1 vs 6.6 βλάβες), με μείωση του σχετικού κινδύνου της τάξης 0,54. Ακόμη, το 56,7% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό BCG με οποιαδήποτε άλλη ανοσορρυθμιστική θεραπεία είχαν καλύτερη κλινική πορεία έως και πέντε έτη μετά τον εμβολιασμό εν αντιθέσει με το 30% των ασθενών που έλαβαν μόνο ανοσορρυθμιστική θεραπεία.

Ο προστατευτικός ρόλος του *Mycobacterium bovis* που βρέθηκε στις προαναφερθείσες επιδημιολογικές μελέτες μπορεί να ερμηνευθεί από την υπόθεση ότι βακτηριακά αντιγόνα που επάγουν την Th1-ανοσιακή απόκριση μπορούν να επάγουν T-λεμφοκύτταρα που ρυθμίζουν τις Th1-παθολογικές αποκρίσεις του οργανισμού. Υπάρχουν μερικά παραδείγματα που αποδεικνύουν ότι η επαγωγή της Th1-κυτταρικής απόκρισης μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις σε αυτοάνοσα νοσήματα. Ένα DNA εμβόλιο, το οποίο κωδικοποιούσε τη μυκοβακτηριακή HSP65, ανέστειλε την ανάπτυξη αυτοάνοσης αρθρίτιδας σε πειραματόζωα (Ragno et al.,1997). Ομοίως, το πλήρες ανοσοενισχυτικό του Freund και το BCG εμβόλιο (το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως επαγωγέας της Th1-απόκρισης) μπορεί να αναστείλει το διαβήτη τύπου I σε πειραματόζωα (Shehadeh et al.,1994). Στη συνέχεια, ένα DNA εμβόλιο που κωδικοποιούσε το πεπτίδιο 68-85 της MBP ανέστειλε την ανάπτυξη ΕΑΕ. Το στοιχείο που χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το πείραμα περιείχε ακόμη CPG μοτίβα τα οποία επάγουν την παραγωγή IFN- γ από τα NK-κύτταρα και IL-12 από τα μακροφάγα και B-λεμφοκύτταρα, δρώντας ως ενισχυτικά της Th1-απόκρισης (Roman

et al.,1997; Lobell e al.,1998). Αντιθέτως, όταν απομακρύνθηκαν τα μοτίβα CPG δεν υπήρχε πια προστατευτικό αποτέλεσμα. Ούτε τα DNA εμβόλια που κωδικοποιούσαν την IL-4 ή IL-10 σε μία προσπάθεια επαγωγής της Th2-απόκρισης παρείχαν προστασία. Ένα εξίσου εντυπωσιακό παράδειγμα ήταν η επαγωγή ανοσολογικής ανοχής σε επιτόπους της MBP οι οποίοι χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με το πλήρες ανοσοενισχυτικό του Freund (Grabie et al.,1999). Σε μία πρόσφατη πειραματική μελέτη αποδείχθηκε ότι ο νεογνικός BCG εμβολιασμός μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή του ΚΝΣ όταν έγινε προσπάθεια επαγωγής της με την έκθεση σε πολυσακχαρίτη σε ενήλικα ποντίκια (Yang et al.,2016). Υπάρχουν στοιχεία ότι τόσο η EAE όσο και η χρόνια υποτροπιάζουσα EAE μπορούν να επιδεινωθούν μέσω της εξουδετέρωσης της δραστηριότητας της IFN- γ (Heremans et al.,1996). Ακόμη, ποντίκια τα οποία στερούνται το σημείο πρόσδεσης του υποδοχέα της IFN- γ , αναπτύσσουν EAE με υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τα πειραματόζωα μάρτυρες (Willenborg et al.,1996). Με βάση λοιπόν τα παραπάνω δεδομένα θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι το BCG είναι πιθανόν να αποτελεί ένα χρήσιμο εμβόλιο σε ασθενείς με MS λόγω της ικανότητας του να επάγει την Th1-απόκριση. Παρόλο αυτά, η επαγωγή αυτή είναι ποικίλη γεγονός που μπορεί να έχει αρνητικές επιδράσεις στους ασθενείς επάγοντας το νεκρωτικό φαινόμενο του Koch. Η παθολογική αυτή κατάσταση θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της μη καλά ρυθμισμένης απάντησης που απαιτείται. Η χρήση όμως του SRL172 που προέρχεται από το *Mycobacterium vaccae* NTCTC11659, ενός περιβαλλοντικού μυκοβακτηρίου, είναι μία εναλλακτική. Το υλικό αυτό έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σχετικές με την θεραπεία της ψωρίασης (Lehrer et al.,1998). Η χρήση των επαγωγέων της Th1-απόκρισης ενισχύεται από το γεγονός ότι τα Th2-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν σε αυτοάνοσες διαδικασίες ακόμα και αν ο κύριος μηχανισμός αυτοανοσίας μεσολαβείται από την Th1-απόκριση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με MS έχουν κυκλοφορούντα Th2-λεμφοκύτταρα τα οποία μπορεί να συμμετέχουν στο σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της MOG (Lindert et al.,1999). Στα πειραματικά μοντέλα της EAE, η στροφή προς την Th2-απόκριση μπορεί αρχικά να επιβραδύνει την οξεία νόσο αλλά οδηγεί σε μία θανατηφόρο απομυελινωτική νόσο αργότερα (Genain et al.,1996).

2.4.Εμβόλια διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη και MS

Πέντε μελέτες ασθενών-μαρτύρων διερεύνησαν τη συσχέτιση του εμβολίου έναντι της διφθερίτιδας με την MS (Πίνακας 4). Δε βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά το εμβόλιο σε καμία από αυτές. Αντιθέτως, σε δύο (Alter et al.,1968;Kurtzke et al.,1997) διαπιστώθηκε ότι μικρότερος αριθμός ασθενών είχε λάβει το εμβόλιο συγκριτικά με αυτόν της ομάδας ελέγχου. Δεν ανιχνεύθηκαν μελέτες που διερευνούν τη συσχέτιση του εμβολίου έναντι της διφθερίτιδας με τον κίνδυνο υποτροπών MS.

Η αναζήτηση μελετών που αξιολόγησαν τη συσχέτιση MS μετά από αντιτετανικό εμβολιασμό έδωσε 11 αποτελέσματα τα οποία παρατίθενται στον πίνακα 5. Οι εννέα εξ'αυτών διερεύνησαν τον κίνδυνο έναρξης MS και οι δύο τον κίνδυνο υποτροπής μετά από αντιτετανικό εμβολιασμό.

Οι πρώιμες μελέτες που διερεύνησαν τη πιθανή συσχέτιση του αντιτετανικού εμβολίου με την ανάπτυξη MS (Alter et al.,1968; Zilber et al.,1996;Bansil et al.,1997 και Kurtzke et al.,1997) στηρίχθηκαν σε μικρά δείγματα και διαπίστωσαν το σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης για τον τέτανο των ασθενών σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η παραπάνω παρατήρηση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το αντιτετανικό εμβόλιο ενδέχεται όχι μόνο να μην αυξάνει αλλά ακόμη και να μειώνει τον κίνδυνο έναρξης MS.

Οι De Stefano et al.(2003) εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι υπάρχει μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά τον αντιτετανικό εμβολιασμό (OR=0.6, 0.4-0.6).

Στη μελέτη των Hernan et al.(2004) το OR για ανάπτυξη MS μετά από εμβόλιο του τετάνου ήταν 0.6 (0.4-1.0).

Οι ίδιοι ερευνητές σε μία μετα-ανάλυση το 2005, υπολόγισαν ότι το OR εμφάνισης MS μετά από αντιτετανικό εμβόλιο ήταν 0.67 (95%CI 0.55-0.81). Συνεπώς, το αντιτετανικό εμβόλιο σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης MS.

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Pekmezovik et al.(2004) δε βρήκε συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και του κινδύνου έναρξης MS (OR=1.5 95%CI, 0.5-5.1).

Στην αναδρομική κοορτή των Mikaeloff et al.(2007) εξήχθησαν όμοια αποτελέσματα καθώς δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης MS μετά από ένα πρώτο απομυελινωτικό σύμβαμα του ΚΝΣ μέσα σε τρία χρόνια από τον αντιτετανικό εμβολιασμό (HR=0.99, 0.58-1.6).

Οι De Keyser et al.(1998) εντόπισαν 13 ασθενείς που είχαν λάβει το αντιτετανικό εμβόλιο. Παρατήρησαν ότι κανένας από τους παραπάνω ασθενείς δεν παρουσίασε

υποτροπή έως και 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό και συμπέραναν ότι το εμβόλιο δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπών.

Οι Confavreux et al.(2001) κατέγραψαν μειωμένο κίνδυνο υποτροπών μετά τη χορήγηση του εμβολίου, ιδιαίτερα όταν χορηγούνταν σε συνδυασμό με το εμβόλιο της διφθερίτιδας. Ο σχετικός κίνδυνος υποτροπής ήταν 0,75 (0,23-2,46) για τους επόμενους δύο μήνες μετά την έκθεση στο εμβόλιο του τετάνου και 0,22 (0,05-0,99) για τους επόμενους δύο μήνες μετά τη συγχορήγηση με το εμβόλιο της διφθερίτιδας.

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους το αντιτετανικό εμβόλιο ενδέχεται να μειώνει τον κίνδυνο MS δεν είναι γνωστοί αλλά είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το τοξοειδές του τετάνου περιέχει έναν πεπτιδικό καθοριστή που μπορεί να συνδεθεί σε μία μεγάλη ποικιλία μορίων MHC-II (γνωστός και ως «καθολικός» επίτοπος των Th). Στα πειραματικά μοντέλα γίνεται συχνά σύζευξη του τοξοειδούς του τετάνου με αυτοαντιγόνο με σκοπό την ενίσχυση της ανοσιακής απόκρισης εξαιτίας της ισχυρής ενεργοποίησης των Th-λεμφοκυττάρων.

Ο εμβολιασμός με πεπτίδια T-κυτταρικών υποδοχέων (TCRs) έχει φανεί ότι προκαλεί στροφή των κυτταρικών αποκρίσεων από Th1 σε Th2. Η στροφή αυτή συντελείται μέσω της ενεργοποίησης T-κυττάρων που είναι ικανά να αναστείλουν τα αντιδραστικά κύτταρα έναντι της μυελίνης. Αυτά τα ρυθμιστικά κύτταρα αναγνωρίζουν τα επεξεργασμένα TCR-πεπτίδια που παρουσιάζονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Th1-λεμφοκυττάρων και στη συνέχεια μπορούν να παράγουν ανοσορυθμιστικές κυτταροκίνες με σκοπό να ρυθμίσουν τα ενεργοποιημένα Th1-κύτταρα καθώς και άλλα ενεργοποιημένα για τη μυελίνη Th1-κύτταρα του ΚΝΣ. Ο μηχανισμός αυτός είναι γνωστός ως bystander καταστολή και μπορεί να εξηγήσει τον τρόπο με το οποίο τα TCR-εμβόλια μπορεί να προλάβουν ή και να αναστρέψουν τα συμπτώματα της ΕΑΕ (Bourdette et al.,2005). Τα πρώτα δεδομένα για τα πιθανά οφέλη των επιτόπων Th-λεμφοκυττάρων ήρθαν στο φως με τη μελέτη των Vandenbark et al.(1996). Ένα εμβόλιο, που περιείχε πεπτίδιο των TCRs οι οποίοι εκφράζονταν στις απομυελινωτικές πλάκες και πάνω στα ειδικά για την MBP T-κύτταρα, οδήγησε στην επαγωγή αντιδραστικών για το πεπτίδιο T-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με προοδευτική νόσο. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο εμβόλιο είχαν μειωμένη απόκριση στη μυελίνη και παρέμειναν κλινικά σταθεροί. Τα Th2-λεμφοκύτταρα που ήταν ειδικά για το πεπτίδιο του εμβολίου κατέστειλαν τα Th1-λεμφοκύτταρα in vitro μέσω της απελευθέρωσης IL-10. Η bystander καταστολή είναι ένας πολλά υποσχόμενος μηχανισμός στη θεραπεία της MS.

Διαμορφώνεται λοιπόν η υπόθεση ότι το τοξοειδές του τετάνου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε στροφή από τη Th1 στην Th2-απόκριση με ευεργετικές επακόλουθες επιδράσεις σε ασθενείς με MS (Hernan et al.,2006).

Οι μελέτες των Alter et al.(1968), Kurtzke et al.(1997) και Pekmezovic et al.(2004) διερεύνησαν και απέδειξαν απουσία συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης MS και της χορήγησης του ολοκυτταρικού εμβολίου έναντι του κοκκύτη (Πίνακας 6). Το OR της μελέτης των Kurtzke et al.(1997) για την εμφάνιση MS ήταν 0.42 (0.12-1.48) και της μελέτης των Pekmezovic et al.(2004) 1.0 (0.6-1.8). Δεν κατέστη δυνατή η εύρεση μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση του ακυτταρικού εμβολίου έναντι του κοκκύτη με την ανάπτυξη MS καθώς και τη συσχέτιση του εμβολίου με τον κίνδυνο υποτροπής της MS.

2.5.Εμβόλιο πολιομυελίτιδας και MS

Εννέα μελέτες της διαθέσιμης βιβλιογραφίας διερεύνησαν τον κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά τον εμβολιασμό έναντι της πολιομυελίτιδας (Πίνακας 7). Οι έξι εξ' αυτών (Alter et al.,1968;Andersen et al.,1981;Casetta et al.,1994;Kurtzke et al.,1997;Zorzon et al.,2003 και Pekmezovic et al.,2004) δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση. Ακολούθως, παρατίθενται συνοπτικά οι τρεις μελέτες που διαφοροποιούν τα αποτελέσματά τους.

Οι Berr et al.(1989) δε διαφοροποιήθηκαν ως προς το αποτέλεσμα της μελέτης τους από τις προαναφερθείσες μελέτες καθώς η συχνότητα εμβολιασμού δε διέφερε μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Έκαναν όμως επιπλέον την παρατήρηση ότι η ηλικία στην οποία οι ασθενείς έλαβαν το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας που περιείχε ζώντες εξασθενημένους ιούς ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη ηλικία των υγιών μαρτύρων (15,8 έτη vs 8,9 έτη των μαρτύρων, $p<0.01$).

Οι Bansil et al.(1997) παρατήρησαν ότι μικρότερο ποσοστό ασθενών με MS είχε εμβολιαστεί έναντι της πολιομυελίτιδας σε σύγκριση με αυτό ασθενών με άλλες νευρολογικές ασθένειες (OR=0.3, $p=0.01$).

Οι Zilber et al.(1996) βρήκαν ότι μικρότερο ποσοστό ασθενών ήταν εμβολιασμένο έναντι της πολιομυελίτιδας συγκριτικά με αυτό των υγιών μαρτύρων (1.1vs 6.6%). Η σημαντική αυτή αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο μετά τη χορήγηση του εμβολίου που περιείχε ζώντες εξασθενημένους ιούς (Sabin).

Δεν ανευρέθησαν μελέτες διερεύνησης του κινδύνου υποτροπής MS μετά τον εμβολιασμό έναντι της πολιομυελίτιδας.

2.6.Εμβόλια ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας και ανεμευλογιάς και MS

Εννέα μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία διερεύνησαν τον κίνδυνο έναρξης MS μετά από τον εμβολιασμό έναντι των ιών της ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας (Πίνακας 8). Δεν κατέστη εφικτή η ανίχνευση μελετών που διερευνούν τον κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά από το τετραπλό πολυδύναμο εμβόλιο έναντι της ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς καθώς και ούτε μελέτες διερεύνησης του κινδύνου υποτροπής MS μετά τον εμβολιασμό με τους προαναφερθέντες ιούς.

Η μελέτη των Zilber et al.(1996) έδειξε ότι μικρότερο ποσοστό ασθενών είχε λάβει το εμβόλιο έναντι του MV συγκριτικά με αυτό των υγιών μαρτύρων (1.1%vs 6.6%). Οι Bansil et al.(1997) επίσης διαπίστωσαν έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του συνδυασμένου εμβολίου ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) και της ανάπτυξης MS. Απουσία συσχέτισης διαπίστωσαν και οι Kurtzke et al.(1997) οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση των μεμονωμένων εμβολίων της ιλαράς και της παρωτίτιδας. Οι De Stefano et al.(2003) βρήκαν απουσία συσχέτισης τόσο για το εμβόλιο MMR (OR=0.9, 0.4-1.8) όσο και για τα μεμονωμένα εμβόλια της ιλαράς (OR=0.9, 0.3-1.8) και της παρωτίτιδας (OR=0.7, 0.4-1.0). Τέλος, οι Pekmezovic et al.(2004) δε βρήκαν αυξημένο κίνδυνο μετά το εμβόλιο της ιλαράς (OR=1.0, 0.5-1.9) και της παρωτίτιδας (OR=2.0, 0.2-5.7) ενώ οι Ramagopalan et al.(2009) δε βρήκαν συσχέτιση μεταξύ και των τριών μεμονωμένων εμβολίων της ιλαράς (OR=1.08, 1.00-1.16), της παρωτίτιδας (OR=1.09, 1.01-1.17) και της ερυθράς (OR=1.09, 1.01-1.17). Η μελέτη των Ahlgren et al.(2009b) εκτός από την μη εύρεση αυξημένου κινδύνου MS μετά από MMR (OR=1.13, 0.62-2.05) διαπίστωσε ότι τα άτομα που εμβολιάστηκαν πριν την ηλικία των 10 ετών βρίσκονταν σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης MS (OR=4.92, 1.97-12.20).

Η μελέτη των Ahlgren et al.(2009a) διαφέρει από τις προαναφερθείσες επιδημιολογικές μελέτες ως προς το σχεδιασμό της. Έγινε επιλογή τεσσάρων ομάδων, κάθε μία από τις οποίες περιελάμβανε άτομα που γεννήθηκαν σε περιόδους κατά τις οποίες εφαρμόζονταν διαφορετικά εμβολιαστικά προγράμματα. Στη συνέχεια, έγινε υπολογισμός της επίπτωσης MS σε καθεμία από τις παραπάνω ομάδες και έγινε σύγκριση με την επίπτωση της νόσου πριν την εισαγωγή των προαναφερθέντων εμβολίων. Με τη δυνατότητα ανίχνευσης μείωσης της τάξης του 30-35% και αύξησης 37-48% στην επίπτωση MS, οι ερευνητές δε μπόρεσαν να ανιχνεύσουν καμία συσχέτιση μεταξύ του εκάστοτε εμβολιασμού και της επίπτωσης MS.

Η μελέτη των Zorzon et al.(2003) ήταν η μοναδική που διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι της ιλαράς (OR=50.4, 6.8-373.3), της παρωτίτιδας (OR=51.4, 6.9-381.2) και της ερυθράς (OR=6.2, 2.3-15.3). Επιπλέον, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι της ανεμευλογιάς (OR=41.6, 5.6-309.6) (Πίνακας 9).

2.7.Εμβόλιο ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και MS

Οι Sutton et al.(2009) κατέγραψαν πέντε περιπτώσεις ανάπτυξης φλεγμονώδους απομυελίνωσης του ΚΝΣ που υπάγονταν στο φάσμα του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου 21 μέρες μετά τη χορήγηση του Gardasil, ενός τετραδύναμου (qHPV) HPV εμβολίου. Οι Lenz et al.(2001) έδειξαν ότι τα σωματίδια που μοιάζουν με τον HPV (VLPs) έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν ενεργοποίηση και ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (DCs). Τα τελευταία συνδέθηκαν ισχυρά, φαγοκυττάρωσαν τα VLPs και παρήγαγαν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6 και TNF- α . Τέλος, παρατηρήθηκε επαγωγή της Th1-απόκρισης. Δεδομένου ότι οι προαναφερθείσες κυτταροκίνες συμμετέχουν στην παθογένεση της MS, η χρονολογική συσχέτιση του εμβολίου με την εμφάνιση απομυελινωτικών συμβαμάτων θα μπορούσε να ερμηνευθεί από την ισχυρή ανοσοδιέγερση που προκάλεσε η χορήγηση του εμβολίου (Sutton et al.,2009). Οι Wildeman et al. (2009) παρουσίασαν μία περίπτωση σοβαρής απομυελινωτικής εγκεφαλοπάθειας σε μία υγιή μέχρι τότε γυναίκα 28 μέρες μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης του qHPV. Οι Di Mario et al. (2010) κατέγραψαν την περίπτωση μίας έφηβης που παρουσίασε οξεία αμφοτερόπλευρη απώλεια όρασης δέκα μέρες μετά τη χορήγηση του HPV εμβολίου. Η ασθενής παρουσίασε νευρίτιδα στο ύψος του χιάσματος με στοιχεία απομυελίνωσης στην MRI. Οι Chang et al.(2004) περιέγραψαν δύο περιπτώσεις κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου 30 και 45 μέρες μετά τη χορήγηση του HPV εμβολίου.

Η αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας οδήγησε στην ανίχνευση 5 μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση του HPV εμβολίου με την ανάπτυξη MS (Πίνακας 10). Δε διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS σε καμία από αυτές. Δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση μελετών που διερευνούν τον κίνδυνο υποτροπής MS μετά το εμβόλιο.

Οι Chao et al.(2012) παρακολούθησαν 189.629 γυναίκες, οι οποίες είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση του qHPV κατά το χρονικό διάστημα 08/2006-03/2008 για 180

ημέρες μετά από κάθε δόση του εμβολίου ώστε να ανιχνεύσουν την πιθανή ανάπτυξη νέων αυτοάνοσων διαταραχών. Υπολογίστηκε ότι η επίπτωση των νέων περιπτώσεων MS στην ομάδα των εμβολιασθέντων γυναικών ήταν 3,4/100.000 άτομο/έτη και στην ομάδα των μη εμβολιασθέντων 2,5/100.000 άτομο/έτη και συνεπώς το πηλίκιο των ποσοστών επίπτωσης είχε τιμή 1,37 (IRR=1.37, 95% CI 0.74-3.20).

Οι Pellegrino et al.(2013) ανίχνευσαν τις περιπτώσεις ανάπτυξης και υποτροπής MS που είχαν καταγραφεί στα συστήματα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών των εμβολίων των ΗΠΑ (VAERS) και της Αυστραλίας. Υπολόγισαν ότι τα ποσοστά καταγραφής MS μετά το HPV εμβόλιο στο VAERS ήταν 0,08/100.000 δόσεις. Τα αντίστοιχα ποσοστά καταγραφής στο σύστημα της Αυστραλίας ανέρχονταν σε 0,14/100.000 δόσεις. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα παραπάνω δεδομένα θέτουν σε αμφισβήτηση την αιτιολογική συσχέτιση της MS με το HPV εμβόλιο.

Το 2015, οι Grimaldi-Bensouda et al. πραγματοποίησαν μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης του qHPV εμβολίου με την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων σε νέες γυναίκες. Το OR για οποιοδήποτε αυτοάνοσο νόσημα ήταν 0.9 (95% CI, 0.5-1.5). Όταν διερευνήθηκε η συσχέτιση του εμβολίου με την εμφάνιση MS βρέθηκε OR=0.3 (95% CI, 0.1-0.9).

Οι Langer-Gould et al.(2015), δε βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του HPV εμβολίου με την ανάπτυξη απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ μέχρι και τρία χρόνια μετά τον εμβολιασμό (OR=1.05, 95% CI, 0.86-1.22). Ομοίως δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και του κινδύνου ανάπτυξης MS (OR=1.6, 95% CI, 0.79-3.25). Αντιθέτως, η χορήγηση οποιουδήποτε εμβολίου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απομυελινωτικού νοσήματος του ΚΝΣ σε νέους (<50 ετών) ενήλικες εντός 30 ημερών από τη χορήγηση (OR=2.32, 95% CI, 1.18-4.57).

Τέλος, οι Scheller et al.(2015), δε βρήκαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MS ή άλλων απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ μέχρι και δύο έτη μετά το HPV εμβόλιο. Στην ανάλυση της κοορτής, βρέθηκε ότι η επίπτωση της MS στην ομάδα των εμβολιασθέντων ήταν 6,12/100.000 άτομο/έτη (4,86-7,69) και 21,54/100.000 άτομο/έτη (20,90-22,20) για την ομάδα των μη εμβολιασθέντων. Συμπερασματικά, το πηλίκιο των ποσοστών υπολογίστηκε με τιμή RR=0.90 (0.70-1.15). Ομοίως, δε βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ούτε και με την εφαρμογή της μεθόδου της σειράς περιπτώσεων (incidence ratio=1.05, 0.78-1.38).

2.8. Συστατικά των εμβολίων και MS

Το κύριο συστατικό των εμβολίων είναι το αντιγόνο του βακτηρίου ή του ιού το οποίο αναμένεται να επάγει μία προστατευτική ανοσιακή απόκριση έναντι του συγκεκριμένου μικροοργανισμού. Άλλα συστατικά είναι τα συντηρητικά, που έχουν ως στόχο την αποφυγή της μόλυνσης του εμβολίου από άλλα μικρόβια, ανοσοενισχυτικά, όπως τα άλατα αργιλίου, που στοχεύουν στην επαγωγή μίας ισχυρότερης ανοσιακής απόκρισης, και σταθεροποιητές, όπως η ζελατίνη, που αποσκοπούν στη διατήρηση της ισχύος του εμβολίου καθ' όλη τη διάρκεια της αποθήκευσης και μεταφοράς του. Επιπλέον, τα εμβόλια μπορεί να περιέχουν ίχνη από διάφορα συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της παραγωγής. Αυτά περιλαμβάνουν υλικά των κυτταρικών καλλιιεργειών, όπως πρωτεΐνη του αυγού και πρωτεΐνες μυκήτων, συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αδρανοποίηση ιών και τοξινών, όπως η φορμαλδεΰδη καθώς και αντιβιοτικά, όπως η νεομυκίνη (Grabenstein et al.,2013).

Καμία μελέτη που παρουσιάστηκε έως τώρα δε διερεύνησε τον πιθανό ρόλο των προαναφερθέντων επιμέρους συστατικών των εμβολίων στην MS. Κατέστη εφικτός ο εντοπισμός λιγοστών και ενίοτε έμμεσων δεδομένων που συσχετίζουν κάποια από τα επιμέρους συστατικά των εμβολίων με την MS.

Το αργίλιο, που χρησιμοποιείται ευρέως ως ανοσοενισχυτικό των εμβολίων, είναι το κύριο επιμέρους συστατικό που έχει ενοχοποιηθεί για το ρόλο του στην MS. Οι Exley et al.(2005) έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του αργιλίου στα ούρα των ασθενών με υποτροπιάζουσα και δευτεροπαθή προοδευτική MS ήταν σημαντικά αυξημένες συγκριτικά με αυτές των υγιών μαρτύρων. Ακόμη, βρέθηκε ότι η απέκκριση της σιλκόνης στα ούρα των ασθενών με MS ήταν χαμηλότερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου. Το γεγονός ότι τα επίπεδα απέκκρισης του αργιλίου στα ούρα των ασθενών ήταν αντίστοιχα με εκείνα που συναντώνται στη δηλητηρίαση από αργίλιο, δημιουργεί υποψίες ότι αυτό το μέταλλο θα μπορούσε να αποτελεί έναν μη αναγνωρίσιμο μέχρι σήμερα περιβαλλοντικό παράγοντα που σχετίζεται με την MS. Οι ερευνητές προτείνουν ότι σε αυτήν την περίπτωση, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη της σιλκόνης, ενός φυσικού ανταγωνιστή του αργιλίου, θα μπορούσε να αποτελέσει μία θεραπευτική επιλογή. Οι Fulgenzi et al.(2015) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αργιλίου στα ούρα μετά από δοκιμασία χορήγησης του χηλικού παράγοντα EDTA ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με νευροεκφυλιστική νόσο σε σύγκριση με αυτά των υγιών μαρτύρων. Πρόσφατα, οι Jones et al.(2017) απέδειξαν

ότι οι ασθενείς με δευτεροπαθή προοδευτική MS εκκρίνουν ασυνήθιστα μεγάλη ποσότητα αργιλίου στα ούρα. Επιπλέον, η τακτική χορήγηση νερού πλούσιου σε σιλικόνη αύξησε την απέκκριση αργιλίου στα ούρα στην ομάδα των ασθενών, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με MS έχουν υψηλό φορτίο του μετάλλου στο σώμα. Τέλος, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι ασθενείς γυναικείου φύλου είχαν υψηλότερα επίπεδα αργιλίου στα ούρα και άρα πιθανόν και στο σώμα. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ενισχύουν την πιθανότητα συμμετοχής του αργιλίου στην παθογένεση της MS. Συγκεκριμένα, η μυελίνη συνδέεται και συσσωρεύει το αργίλιο (Verstraeten et al.,1997) και αποτελεί τον προτιμώμενο στόχο νευροτοξικότητας του αργιλίου (Verstraeten et al.,1998). Επιπλέον, τα ολιγοδενδροκύτταρα ήταν ιδιαίτερα ευάλωτα στην πρόσληψη και συσσώρευση αργιλίου με συνακόλουθη διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου (Golub et al.,1999a). Ακόμη υπάρχουν αναφορές δραματικής λέπτυνσης του στρώματος μυελίνης τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και τον ιππόκαμπο σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από αργίλιο (Golub et al.,1999b). Προσέτι, το αργίλιο φάνηκε να αυξάνει τη δραστηριότητα μίας κινάσης που φωσφορυλιώνει την MBP (Arroyo-Serralta et al.,2005) και να μειώνει τη δραστηριότητα ενός ειδικού ενζύμου για τη μυελίνη, της 2'3'κυκλικής νουκλεοτιδικής φωσφοϋδρολάσης (Sarin et al.,1997). Οι ασθενείς λοιπόν με MS που έχουν αυξημένο φορτίο αργιλίου θα μπορούσαν να συσσωρεύουν το μέταλλο στα ολιγοδενδροκύτταρα και τη μυελίνη και να διαταράσσουν το μεταβολισμό του σιδήρου με επακόλουθο την πρόκληση οξειδωτικής βλάβης, μεσολαβούμενης από το σίδηρο (Exley,2004).

Με δεδομένο ότι το κάπνισμα μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση του φορτίου του αργιλίου στον οργανισμό (Exley,2006) καθώς και ότι αποτελεί έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη MS (Riise et al.,2003), μπορεί να διαμορφωθεί ένας θεωρητικός μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα θα μπορούσε να αυξάνει τον κίνδυνο MS.

Οι Tamburo et al.(2015) μετρώντας συγκεντρώσεις ιχνοστοιχείων στις τρίχες της κεφαλής, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με MS παρουσίασαν σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις αργιλίου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, δεδομένα που έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Exley et al.(2005). Βάση της μελέτης αποτέλεσε το γεγονός ότι τα ιχνοστοιχεία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚΝΣ και τη μυελίνωση και ακόμη ότι τα μέταλλα έχουν τη δυνατότητα να επάγουν νευρωνική βλάβη και δυσλειτουργία μέσω της παραγωγής αντιδραστικών ριζών οξυγόνου. Οι Fulgenzi et al.(2015) παρουσίασαν την περίπτωση ενός νέου

ασθενούς με MS στον οποίο σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από δέσμευση των βαρέων μετάλλων από τον οργανισμό με τη βοήθεια του χηλικού παράγοντα EDTA. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι το αργίλιο μπορεί να διαδραμάτισε ρόλο στην παθογένεια της MS καθώς αποτέλεσε και το κυριότερο μέταλλο στον ασθενή.

Στη συνέχεια, κρίνεται σκόπιμο να παρουσιαστούν δεδομένα που αποδεικνύουν τη νευροτοξική δράση του αργιλίου. Αν και κάποια από αυτά αφορούν σε επαγωγή άλλων νευρολογικών διαταραχών πέραν της MS, δεν μπορεί να παραβλεφθούν καθώς αποδεικνύουν την αρνητική επίδραση του αργιλίου στο ΚΝΣ. Οι Shaw et al.(2009) ερευνώντας το ρόλο του αργιλίου στην πλάγια αμυατροφική σκλήρυνση διαπίστωσαν ότι τα πειραματόζωα που έλαβαν υδροξείδιο του αργιλίου παρουσίασαν 50% μείωση της μυϊκής δύναμης σε σύγκριση με τα πειραματόζωα ελέγχου. Προσέτι, σημειώθηκε σημαντική αύξηση του κυτταρικού θανάτου στη σπονδυλική στήλη και τον κινητικό φλοιό καθώς και της φλεγμονής του ΚΝΣ με αύξηση των ενεργοποιημένων αντιδραστικών αστροκυττάρων.

Το αργίλιο έχει ακόμη ενοχοποιηθεί για τη συμμετοχή του στην παθογένεση της νευροεκφυλιστικής νόσου Alzheimer λόγω της παρουσίας του στις γεροντικές πλάκες (Good et al.,1992) και της ικανότητάς του να επάγει τη συσσώρευση του αμυλοειδούς (Rodella et al.,2008). Οι Campbell et al.(2004) έδειξαν ότι η έκθεση ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα αργιλίου ήταν δυνατόν να αυξήσει τις φλεγμονώδεις διεργασίες στο ΚΝΣ σε πειραματόζωα.

Σε μία πρόσφατη πειραματική μελέτη παρατηρήθηκε το παράδοξο φαινόμενο ότι οι νευρολογικές διαταραχές παρατηρήθηκαν στα πειραματόζωα όταν έλαβαν τη μικρότερη ποσότητα αργιλίου. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα αργιλίου στον εγκέφαλο ήταν επιλεκτικά αυξημένα στα ζώα που έλαβαν τις χαμηλότερες δόσεις αργιλίου λόγω της πιθανής ευκολότερης μεταφοράς του μικρού μεγέθους συσσωματωμάτων του ανοσοεπιχυστικού που περιέχονται στα εμβόλια μόνο των χαμηλών δόσεων, από τα PBMCs (Crépeaux et al.,2017).

Το αργίλιο, εκτός από τη νευροτοξική του δράση, δρα και ως ανοσοεπιχυστικό. Η επαγωγή αυτή είναι ο δεύτερος προτεινόμενος μηχανισμός συσχέτισης του αργιλίου με την MS.

Για αρκετά χρόνια, η ισχυρή ανοσολογική διέγερση από το αργίλιο οφειλόταν στη σταθεροποίηση του αντιγόνου στο σημείο της ένεσης και της αργής απελευθέρωσής του στα APCs για μεγάλο χρονικό διάστημα (Hogenesch,2012). Οι Flach et al.(2011) πρότειναν ότι τα άλατα αργιλίου συνδέονται στενά και αλλάζουν τη δομή των

λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των DCs. Η αλλαγή αυτή οδηγεί στη φαγοκύτωση του αντιγόνου. Ακολουθεί η επαγωγή της Th2-κυτταρικής απόκρισης μέσω της ισχυρής σύνδεσης των DCs με τα CD4+T-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την επακόλουθη ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων. Παρά την κοινή αντίληψη ότι το αργίλιο επάγει κυρίως Th2-αποκρίσεις, μπορεί να παρατηρηθεί στροφή από την Th2 στην Th1-ανοσιακή απόκριση παρουσία συστατικών που επάγουν Th1-αποκρίσεις. Συνεπώς, το αργίλιο θα μπορούσε να διαδραματίσει παθογενετικό ρόλο σε αυτοάνοσες καταστάσεις που μεσολαβούνται από την Th1-απόκριση όπως η MS (Tomljenovic & Shaw,2012). Ακόμη, το ουρικό οξύ, ένα φυσικό ενδογενές σήμα κινδύνου, απελευθερώνεται από κύτταρα που θανατώνονται λόγω της επαγωγής της φλεγμονώδους αντίδρασης από το αργίλιο. Το ουρικό οξύ ακολούθως, φαίνεται να ενισχύει την ανοσοενισχυτικότητα του αργιλίου μέσω της αύξησης των επιπέδων της IL-4 (Al-Akl et al.,2011).

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την πρόκληση συστηματικής ανοσοτοξικότητας από τα ανοσοενισχυτικά συστατικά των εμβολίων. Καταρχάς, μπορούν να διεγείρουν την εξεσημασμένη έκκριση μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως των TNF- α , IL-1 β , IL-2 και IL-6. Επίσης, είναι δυνατόν να επάγουν τη φλεγμονή σε ιστούς που δεν αποτελούν μέρος του ανοσιακού συστήματος οι οποίοι έχουν την ικανότητα να εκφράζουν υποδοχείς της φυσικής ανοσίας όπως οι TLRs. Η παραπάνω δράση των ανοσοενισχυτικών είναι γνωστή και ως επίδραση εκτός στόχου (“off-target effect”).

Ένας άλλος πιθανός ανοσοτοξικός μηχανισμός των ανοσοενισχυτικών είναι η πρόκληση μη ικανοποιητικής ρύθμισης προς τα κάτω της μη ειδικής ανοσίας, η οποία φυσιολογικά καταστέλλεται όταν ξεκινήσει η δράση της ειδικής ανοσίας με σκοπό την αποφυγής μίας υπέρμετρης και δυνητικά επικίνδυνης ανοσιακής απόκρισης.

Αντιστοίχως, η παρουσία των ανοσοενισχυτικών μπορεί να μην καταστήσει εφικτή την έγκαιρη διακοπή της ειδικής ανοσιακής απόκρισης. Ακόμη, τα ανοσοενισχυτικά δύναται να διαταράξουν την ανοσιακή ανοχή έναντι αυτοαντιγόνων αλλά και να προκαλέσουν μία εξεσημασμένη Th2-ανοσιακή απόκριση.

Πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει ότι μία ισχυρή ανοσοενισχυτική επίδραση μπορεί να υπερνικήσει τη γενετική αντίσταση στην αυτοανοσία. Για παράδειγμα, η συγχρόνηση του ιού Cocksakie-B3 και ενός λιποπολυσακχαρίτη του *E.coli* μπορεί να επάγει σοβαρή αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα σε ποντίκια που είχαν γενετική αντίσταση στην αυτοανοσία. Αντίθετα, η χορήγηση μόνο του λιποπολυσακχαρίτη δε φαίνεται να έχει τέτοιο αποτέλεσμα (Rose,2010).

Ο Shoedfield (2011) εισήγαγε ένα νέο σύνδρομο, το αυτοάνοσο σύνδρομο που επάγεται από ανοσοενισχυτικά (ASIA) στο οποίο συμπεριέλαβε τέσσερις καταστάσεις που έχουν κλινικές και παθογενετικές ομοιότητες: τη σιλικόνωση, το σύνδρομο του πολέμου του κόλπου (Gulf war syndrome), τη μακροφαγική μυοφασίτιδα (MMF) και τα αυτοάνοσα φαινόμενα μετά από εμβολιασμό. Οι παραπάνω καταστάσεις παρουσιάζουν κοινά κλινικά συμπτώματα όπως μυαλγία, αρθραλγία, χρόνια κόπωση, πυρετό και νευρολογική δυσλειτουργία. Επιπλέον, στο 35% των ασθενών έχει περιγραφεί η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων ή μίας αυτοάνοσης νόσου. Κοινός παρονομαστής των παραπάνω καταστάσεων αποτελεί η έκθεση σε ένα συστατικό το οποίο έχει ανοσοενισχυτικό αποτέλεσμα.

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, διατύπωσε συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου. Στα μείζονα κριτήρια συγκαταλέγονται η έκθεση σε ένα εξωτερικό ερέθισμα (όπως τα ανοσοενισχυτικά των εμβολίων) πριν την εκδήλωση της κλινικής συμπτωματολογίας, η εκδήλωση τυπικών κλινικών συμπτωμάτων (μυαλγία, αρθραλγία, χρόνια κόπωση, νευρολογικές εκδηλώσεις ιδιαίτερα εκείνες που σχετίζονται με την απομυελίνωση και γνωσιακές διαταραχές) καθώς και η τυπική βιοψία των προσβληθέντων οργάνων. Στα ελάσσονα κριτήρια συγκαταλέγονται η παρουσία αυτοαντισωμάτων ή αντισωμάτων έναντι του υπεύθυνου ενισχυτικού παράγοντα, άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, η παρουσία συγκεκριμένων HLA (όπως των HLA-BRB1, HLA-DQB1) και η παρουσία μίας αυτοάνοσης νόσου (όπως της MS).

Υπέρ της συμμετοχής του αργιλίου στην MS συνηγορεί και η υψηλή επίπτωση της νόσου στους ασθενείς που πάσχουν από MMF, η οποία χαρακτηρίζεται από συστηματικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση εμβολίου καθώς και από χαρακτηριστική τοπική και ανοσολογικά ενεργή βλάβη στο σημείο της χορήγησης του εμβολίου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η τοπική βλάβη είναι αποτέλεσμα της επιμονής του υδροξειδίου του αργιλίου στο σημείο της ένεσης. (Gehraldi et al.,2001). Ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ του τελευταίου εμβολιασμού και της βιοψίας μύος παρουσίασε ποικιλία από τρεις μήνες έως και οκτώ έτη. Το γεγονός ότι η MMF είναι μία σπάνια κατάσταση εν αντιθέσει με την ευρύτατη χρήση των εμβολίων που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου οδηγούν στη διαμόρφωση της υπόθεσης ότι τα εμβόλια αυτά δύναται να πυροδοτήσουν τη νόσο σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα και συγκεκριμένα στα άτομα που σύμφωνα με τις μελέτες φέρουν το HLA-DRB1*01. Σε μία σειρά 92 ασθενών με MMF, βρέθηκε ότι οκτώ από αυτούς παρουσίασαν συνοδό απομυελίνωση του ΚΝΣ. Σε όλους τους

ασθενείς είχε προηγηθεί η χορήγηση εμβολίων που περιείχαν αργίλιο 3-78 μήνες πριν τη βιοψία του μυός (Israeli et al.,2011). Μελέτες έχουν περιγράψει το μονοπάτι που ακολουθεί το αργίλιο προκειμένου να φτάσει από το μυ στο ΚΝΣ. Τα νανοσωματίδια του αργιλίου μεταφέρονται από το σημείο της ένεσης, στο λεμφικό σύστημα που παροχετεύει την περιοχή. Θα μεταφερθούν στο ΚΝΣ μέσω των PBMCs (Gherardi & Authier,2012). Οι Cadusseau et al.(2014) έδειξαν ότι οι ασθενείς με MMF παρουσιάζουν σημαντική αύξηση των επιπέδων της κυτταροκίνης-CCL2 στον ορό σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η CCL2 μπορεί να αποτελεί ένα βιολογικό δείκτη που σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της MMF και προτείνουν τη διερεύνηση της συσχέτισής της και με άλλες καταστάσεις του ASIA.

Επιπλέον, το αργίλιο έχει τη δυνατότητα να διαταράσσει τον BBB και να αυξάνει την διαπερατότητά του μέσω της αύξησης του ποσοστού διαμεμβρανικής διάχυσης και της αλλαγής των συστημάτων μεταφοράς (Banks & Kastin,1989). Ακόμη, η διαταραχή του BBB μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών από την ενεργοποιημένη από το αργίλιο μικρογλοία (Prat et al., 2001). Η διαταραχή του BBB θα μπορούσε λοιπόν να καταστήσει δυνατή τη μεταφορά κυκλοφορούντων ανοσοϊκανών κυττάρων και προφλεγμονωδών μεσολαβητών στο ΚΝΣ, οδηγώντας σε δυσμενείς φλεγμονώδεις διεργασίες.

Ο Ozτόrk (2010) επισημαίνει ότι τα αντιγριπικά εμβόλια που περιέχουν ανοσοενισχυτικά, όπως το MF59, μπορεί να έχουν δυσμενείς επιδράσεις σε ασθενείς με MS λόγω της ισχυρής επαγωγής της ανοσιακής απόκρισης. Η δράση του MF59 φαίνεται να οφείλεται στο συνδυασμό των συστατικών του ώστε ολόκληρο το γαλάκτωμα να δρα ως ανοσοενισχυτικό. Θεωρείται ότι το MF59 δρα ως σύστημα μεταφοράς οδηγώντας σε αυξημένη πρόσληψη του αντιγόνου από τα DCs στο σημείο της ένεσης (Dupuis et al.,1998). Επάγει μία ισχυρή “στρατολόγηση” των κοκκιοκυττάρων και των APCs τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προσλαμβάνουν τόσο το αντιγόνο όσο και το ανοσοενισχυτικό μεταφέροντάς τα στους παροχετευτικούς λεμφαδένες (Mosca et al.,2008).

Στην προσπάθεια ανεύρεσης μελετών που διερευνούν την πιθανή επίδραση των εμβολίων που περιέχουν ανοσοενισχυτικά στην MS κατέστη εφικτός ο εντοπισμός της μελέτης των Isai et al.(2012) οι οποίοι συγκέντρωσαν όλες τις ύποπτες αυτοάνοσες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου της MS, που κατεγράφησαν στο ευρωπαϊκό σύστημα καταγραφής ανεπιθύμητων ενεργειών από την 1^η Οκτωβρίου 2009 μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2010 μετά τη χορήγηση των πανδημικών H1N1 εμβολίων με ανοσοενισχυτικό (Celtura & Focetria που περιείχαν το MF59, Fluvial που

περιείχε γέλη αργιλίου και το Pandermix που περιείχε το ASO3) καθώς και μετά τη χορήγηση των εμβολίων χωρίς ανοσοενισχυτικό (Cantgrip, Celvapan και Panenza). Έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ του ποσοστού των αναφορών αυτοάνοσων αντιδράσεων μετά από τη χορήγηση εμβολίων που περιέχουν ανοσοενισχυτικό και του ποσοστού των αναφορών μετά από τη χορήγηση εμβολίων χωρίς ανοσοενισχυτικό.

Ο μύκητας *Saccharomyces cerevisiae* χρησιμοποιείται στην παρασκευή κάποιων εμβολίων όπως του HBV εμβολίου. Συνεπώς, ίχνη υπολειμμάτων από αυτόν το μύκητα μπορεί να περιέχονται σε αυτά τα εμβόλια. Υπολογίζεται ότι το HBV εμβόλιο δεν περιέχει περισσότερο από 1-5% των υπολειμμάτων των πρωτεϊνών των μυκήτων (Offit & Jew,2003). Υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης του συγκεκριμένου μύκητα με αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Dai et al.(2009a) έδειξαν ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό IgA-ASCAs (40%) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (5%). Σε άλλη μελέτη η παρουσία των IgG-ASCAs ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ενεργό συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (57,5%) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (8,5%) (Die et al.,2009b). Στη συνέχεια, οι Rinaldi et al.(2013) συνέκριναν τη μανάνη του σακχαρομύκητα με αρκετά μόρια που φαίνεται να έχουν παθογενετικό ρόλο σε αυτοάνοσες νόσους και παρατήρησαν αρκετές αλληλοεπικαλύψεις στις μοριακές δομές. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο *Saccharomyces cerevisiae* έχει ανοσοενισχυτικές ιδιότητες. Η χρήση θεραπευτικών εμβολίων που στηρίζονται στο μύκητα ενισχύεται από δεδομένα που αποδεικνύουν την ικανότητα του να διεγείρει CD4+ και CD8+T-κυτταρικές αποκρίσεις έναντι ενός όγκου ή ιών. Ο μύκητας έχει τη δυνατότητα να επάγει την ωρίμανση των DCs χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετων ανοσοενισχυτικών. Η φαγοκυττάρωση και η αντιγονοπαρουσίαση τμημάτων του από τα MHC-I και MHC-II έχει ως επακόλουθο την ενεργοποίηση της ειδικής T-κυτταρικής ανοσιακής απόκρισης (Ardiani et al.,2010). Ο *Saccharomyces cerevisiae* θα μπορούσε λοιπόν να αποτελέσει ανοσοενισχυτικό για την πρόκληση αυτοάνοσων καταστάσεων που υπάγονται στο σύνδρομο ASIA.

2.9.Ανοσολογικοί μηχανισμοί δράσης εμβολίων

Η αποσαφήνιση των ανοσολογικών μηχανισμών δράσης των εμβολίων είναι σημαντική για την κατανόηση της ενδεχόμενης συσχέτισής τους με την MS, μία νόσο μεσολαβούμενη από το ανοσιακό σύστημα. Τα σύγχρονα διαθέσιμα εμβόλια έχουν αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό εμπειρικά χωρίς να είναι απόλυτα κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο ενεργοποιούν το ανοσιακό σύστημα. Η προστατευτική αποτελεσματικότητά τους αποδίδεται κυρίως στην επαγωγή ειδικών για το αντιγόνο αντισωμάτων. Τα αντισώματα προλαμβάνουν τις λοιμώξεις με την εξουδετέρωση εξωκυττάρων παθογόνων συνδεδεμένα στις ενζυματικές ενεργές θέσεις των τοξινών, αποτρέποντας την ιική αντιγραφή μέσω της παρεμπόδισης σύνδεσης και εισόδου του ιού σε κύτταρα, προάγοντας την οψωνοποίηση και φαγοκυττάρωση εξωκυττάρων βακτηρίων και ενεργοποιώντας τον καταρράκτη του συμπληρώματος. Ο προεξάρχων όμως ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων στην αποτελεσματικότητα των σημερινών εμβολίων δεν πρέπει να επισκιάσει την σπουδαιότητα των Τ-κυτταρικών αποκρίσεων, οι οποίες αν και δεν προλαμβάνουν την λοίμωξη, συμμετέχουν στον έλεγχο και την εξουδετέρωση παθογόνων με στόχο τον περιορισμό της νόσου και την αποτροπή των επιπλοκών της ακόμη και απουσία ειδικών αντισωμάτων. Τα CD8+T-λεμφοκύτταρα εξουδετερώνουν μολυσμένα κύτταρα με ενδοκυττάρια παθογόνα είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της έκκρισης ειδικών αντιμικροβιακών κυτταροκινών. Τα CD4+T-κύτταρα συμβάλλουν στην προστασία μέσω της παραγωγής κυτταροκινών και βοηθούν την παραγωγή και διατήρηση των Β- και CD8+T-κυτταρικών αποκρίσεων. Τα Th1-κύτταρα παράγουν IFN- γ , TNF- α και TNF- β και IL-2 και συμβάλλουν στην άμυνα έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων όπως οι ιοί και το *Mycobacterium tuberculosis*. Τα Th2-κύτταρα εκκρίνουν IL-4, IL-5 και IL-13 και είναι αποτελεσματικά έναντι εξωκυττάρων παθογόνων. Πρόσφατα, ταυτοποιήθηκε η κατηγορία των CD4+T-θυλακικών (Tfh)λεμφοκυττάρων τα οποία βρίσκονται στους λεμφαδένες και υποστηρίζουν την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Τέλος, τα Th17-κύτταρα εκκρίνουν IL-17, IL-22 και IL-26 και συμβάλλουν στην βλεννογόνια άμυνα έναντι βακτηρίων όπως η *Bordetella pertussis* και το *Mycobacterium tuberculosis*. Η φύση του κάθε εμβολίου ασκεί μία άμεση επίδραση στον τύπο της ανοσιακής απόκρισης που προκαλείται (Πίνακας 11). Για παράδειγμα, οι καψιδικοί πολυσακχαρίτες επάγουν Β-κυτταρικές αποκρίσεις με τρόπο ανεξάρτητο από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Συγκεκριμένα, τα Β-κύτταρα χρησιμοποιούν τις ειδικές ανοσοσφαιρίνες-υποδοχείς επιφανείας τους για να

συνδέσουν τους πολυσακχαρίτες. Χωρίς την βοήθεια των ειδικών για το αντιγόνο T-λεμφοκυττάρων, τα B-κύτταρα ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα χωρίς να υποβληθούν σε ωρίμανση συγγένειας στα βλαστικά κέντρα. Το αποτέλεσμα είναι η έκκριση χαμηλών επιπέδων και χαμηλής συγγένειας ανοσοσφαιρινών με απουσία ανοσολογικής μνήμης. Η σύζευξη του βακτηριακού πολυσακχαρίτη με μία πρωτεΐνη φορέα όπως στην περίπτωση των συζευγμένων εμβολίων κατά του *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* επιτρέπει την αντιγονοπαρουσίαση των ξένων πεπτιδικών αντιγόνων και συνεπώς την επιστράτευση των ειδικών για το αντιγόνο CD4+Tfh-κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων με έναν T-εξαρτώμενο τρόπο. Εμβόλια που επάγουν κυρίως T-εξαρτώμενες αντισωματικές αποκρίσεις όπως για παράδειγμα αυτά που περιέχουν τοξοειδή (όπως της διφθερίτιδας και του τετάνου), αδρανοποιημένους ιούς (όπως της γρίπης και το Salk της πολιομυελίτιδας) καθώς και ζώντες εξασθενημένους ιούς (όπως της ερυθράς και της παρωτίτιδας) και πρωτεΐνες (όπως της ηπατίτιδας B και των HPV) αποτελούν την συντριπτική πλειοψηφία των σημερινών εμβολίων και χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να επάγουν αντισώματα υψηλής συγγένειας και ανοσολογική μνήμη. Κάποια εμβόλια τα οποία περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς (όπως το εμβόλιο της ιλαράς και το ενδορινικό της γρίπης) επάγουν επιπλέον CD8+T-κυτταροτοξικές αποκρίσεις. Τέλος, το BCG εμβόλιο, το εμβόλιο του έρπητα ζωστήρα, το εμβόλιο της ανεμευλογιάς και πιθανά τόσο το ολοκυτταρικό όσο και το ακυτταρικό εμβόλιο του κοκκύτη επάγουν επιπλέον CD4+T-κυτταρικές αποκρίσεις. Η πλειοψηφία των σημερινών εμβολίων παρέχει προστασία μέσω της επαγωγής IgG-αντισωμάτων στον ορό. Ορισμένα όμως εμβόλια όπως το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας που χορηγείται από το στόμα και το ενδορινικό αντιγριπικό επάγουν επιπλέον την παραγωγή IgA-αντισωμάτων του ορού και εκκριτικών IgA, τα οποία συμβάλλουν στον περιορισμό της απελευθέρωσης του ιού στις βλεννογόνιες επιφάνειες.

Το πρώτο βήμα μετά την ανοσοποίηση είναι η ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας. Η επαγωγή των ειδικών για το αντιγόνο B- και T-αποκρίσεων προϋποθέτει την ενεργοποίησή τους στους παροχτετευτικούς λεμφοαδένες από ειδικά APCs με τα DCs να αποτελούν απαραίτητο στοιχείο. Ανώριμα DCs επιτηρούν όλο το ανθρώπινο σώμα και όταν ανιχνεύσουν επαρκές σήμα κινδύνου, όπως είναι τα αντιγόνα του εμβολίου και τα ανοσοενισχυτικά, στο σημείο της ένεσης οδηγούνται σε ταχεία ωρίμανση, ρυθμίζουν την έκφραση ειδικών επιφανειακών υποδοχέων, εκ των οποίων οι σημαντικότεροι είναι οι TLRs, παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και

μεταναστεύουν σε παροχετευτικούς λεμφαδένες στους οποίους θα λάβει χώρα η ενεργοποίηση B- και T-κυττάρων. Τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς προκαλούν μία αποτελεσματικότερη ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας μέσω της συνεργιστικής ενεργοποίησης αρκετών υποδοχέων αναγνώρισης προτύπου (PRRs) και του υψηλότερου αντιγονικού περιεχομένου μετά την αντιγραφή του ιού. Τα ιικά σωματίδια μεταφέρονται ταχύτατα κατά μήκος του αγγειακού δικτύου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των DCs σε πολλαπλά σημεία με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση B- και T-κυττάρων σε πολλαπλές εστίες. Αντιθέτως, τα εμβόλια που δεν περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς, απουσία μικροβιακής αντιγραφής, οδηγούν σε μία πιο περιορισμένη χρονικά ανοσιακή απόκριση καθώς και σε ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας μόνο τοπικά στο σημείο της ένεσης. Καθιστάται λοιπόν αναγκαία η χρήση ανοσοενισχυτικών που θα επάγουν επαρκή σήματα κινδύνου για την πυροδότηση μίας επαρκούς μη ειδικής ανοσίας, αν και δε θα πυροδοτήσουν την μη ειδική απόκριση στον ίδιο βαθμό με τα εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών. Τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς, συνεπώς, αναμένεται να οδηγήσουν σε πιο ισχυρές αντισωματικές αποκρίσεις. Λίγα εμβόλια από μη ζώντες μικροοργανισμούς, όπως το HPV, επάγουν υψηλές και εμμένουσες αντισωματικές αποκρίσεις μετά από μία μονήρη δόση. Συνεπώς, ο βασικός εμβολιασμός περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες δόσεις που θα οδηγήσουν σε διαδοχικές αντιδράσεις εξωθυλακικών περιοχών και βλαστικών κέντρων.

Ως απάντηση στο πρωτεϊνικό αντιγόνο που φτάνει στους λεμφαδένες ή τον σπλήνα τα B-κύτταρα είναι ικανά να συνδέσουν το αντιγόνο στις ανοσοσφαιρίνες της επιφανείας τους και να οδηγηθούν σε ταχεία ενεργοποίηση. Κατά την εξωθυλακική αντίδραση τα B-κύτταρα διαφοροποιούνται ταχέως σε πλασματοκύτταρα τα οποία θα παράγουν αντισώματα χαμηλής συγγένειας, που θα παρουσιαστούν σε χαμηλά επίπεδα στον ορό μερικές ημέρες μετά την ανοσοποίηση. Η παραπάνω αντίδραση έχει μικρή διάρκεια ζωής και παίζει μικρό ρόλο στην αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Ειδικά για το αντιγόνο Th-κύτταρα τα οποία ενεργοποιήθηκαν με τη βοήθεια DCs πυροδοτούν τη μετανάστευση ειδικών B-κυττάρων προς τα θυλακικά DCs, με αποτέλεσμα την έναρξη της αντίδρασης των βλαστικών κέντρων. Στα βλαστικά κέντρα τα B-κύτταρα λαμβάνουν επιπρόσθετα σήματα από τα Tfh-κύτταρα και οδηγούνται σε μαζικό κλωνικό πολλαπλασιασμό, στροφή από τις IgM στις IgA, IgG και IgE, ωρίμανση της συγγένειας και διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ειδικών αντισωμάτων. Τα μνημονικά B-κύτταρα, τα οποία βρίσκονται σε ηρεμία σε εξωθυλακικές περιοχές του σπλήνα και των

λεμφοαδένων, παράγονται μόνο κατά τη διάρκεια T-εξαρτώμενων αποκρίσεων οι οποίες επάγονται συγκεκριμένα από τα Tfh-κύτταρα κατά τη διάρκεια αντιδράσεων των βλαστικών κέντρων. Διαφοροποιούνται ταχύτατα σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν υψηλότερης συγγένειας αντισώματα σε σύγκριση με τα πρωτοπαθή πλασματοκύτταρα κατά την επανέκθεση σε κάποιο αντιγόνο.

Όπως αναφέρθηκε, ορισμένα εμβόλια έχουν τη δυνατότητα να επάγουν CD4+ και CD8+T-κυτταρικές αποκρίσεις. Τα αντιγόνα που περιέχονται στα εμβόλια φαγοκυτταρώνονται από τα DCs, επεξεργάζονται σε μικρά πεπτίδια και παρουσιάζονται στην κυτταρική επιφάνεια μέσω του MHC-I ή MHC-II. Τα CD4+T-κύτταρα αναγνωρίζουν το σύμπλεγμα MHC-II-πεπτιδίου και ενεργοποιούνται παρέχοντας σήματα ενεργοποίησης σε DCs και παράγοντας Th1 ή Th2-κυτταροκίνες. Τα Th1-κύτταρα συμβάλλουν επιπλέον στη διαφοροποίηση των CD8+T-κυττάρων, η οποία αντιθέτως αναστέλλεται από τις Th2-κυτταροκίνες. Τα CD8+T-κύτταρα αναγνωρίζουν συμπλέγματα MHC-I-πεπτιδίου και διαφοροποιούνται σε κυτταροτοξικά κύτταρα ικανά να θανατώσουν μολυσμένα κύτταρα και παθογόνα. Καθώς οι προαναφερθείσες T-κυτταρικές αποκρίσεις έχουν μικρή διάρκεια ζωής είναι απαραίτητη η επαγωγή από το εμβόλιο ανοσολογικής μνήμης. Τα μνημονικά T-κύτταρα επιμένουν καθόλη τη διάρκεια της ζωής ακόμη και σε απουσία αντιγονικής έκθεσης και παρά την ποιότητα και ποσότητά τους κατά την πρωτοπαθή ανοσιακή απόκριση. Τα εμβόλια που δεν περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς δεν επάγουν αποτελεσματικά την παραγωγή μνημονικών T-κυττάρων και απαιτούν την προσθήκη ανοσοενισχυτικών ή/και booster δόσεων. Αντίθετα, τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς οδηγούν σε υψηλότερο αρχικό αντιγονικό φορτίο και εντονότερη επιμονή του αντιγόνου που οδηγεί σε παρατεταμένη διέγερση του ανοσιακού συστήματος, χαρακτηριστικά που οδηγούν σε ισχυρότερες T-μνημονικές αποκρίσεις. Η ειδικότητα ή όχι των ανοσιακών αποκρίσεων που προκαλούν τα εμβόλια έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον καθώς υπάρχουν δεδομένα που καταγράφουν τόσο θετικές όσο και αρνητικές μη ειδικές επιδράσεις των εμβολιασμών. Ιδανικά, οι επαγόμενες αποκρίσεις θα έπρεπε να είναι επαρκώς ευρείες ώστε να παρέχουν προστασία και από μικροβιακά στελέχη που δεν περιέχονται στα εμβόλια αλλά και επαρκώς περιορισμένες ώστε να αποφευχθούν επιζήμιες διασταυρούμενες αντιδράσεις με αλλεργιογόνα ή αυτοαντιγόνα. Καθώς τα B-κύτταρα αναγνωρίζουν επιτόπους που εξαρτώνται από τη διαμόρφωση του αντιγόνου (conformational epitopes) αποτελούμενοι από απομακρυσμένα αμινοξέα, μπορούν να συνδεθούν σε αντιγονικά πεπτίδια διαφορετικών αλληλουχιών: υπολογίστηκε ότι το 5% των μονοκλωνικών

αντισωμάτων έναντι 15 ιών αντέδρασε διασταυρούμενα με ανθρώπινες πρωτεΐνες. Παρόλο αυτά, το γεγονός ότι μία ιική λοίμωξη δεν ακολουθείται από την επαγωγή μίας αυτοάνοσης κατάστασης υπογραμμίζει τη σπουδαιότητα ρυθμιστικών μηχανισμών που καταστέλλουν τις αποκρίσεις έναντι αυτοαντιγόνων. Αν και η πολυκλωνική διέγερση έχει προταθεί ως ενεργοποιητής των μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων διαφορετικών ειδικοτήτων, αυτή η απόκριση δεν έχει συσχετισθεί με αντισωματικές αποκρίσεις. Από την άλλη πλευρά, τα Τ-λεμφοκύτταρα χρειάζεται να αναγνωρίσουν μόνο λίγα αμινοξέα αντιγονικών πεπτιδίων που εκτίθενται στα ΜHC μόρια, γεγονός που οδηγεί σε πολύ μεγαλύτερο δυναμικό πρόκλησης διασταυρούμενων αντιδράσεων. Επίσης, τα μνημονικά Τ-λεμφοκύτταρα ανταποκρίνονται άμεσα σε ομοιοστατικές κυτταροκίνες, κάτι που επιτρέπει στα bystander μνημονικά Τ-κύτταρα ξεχωριστών ειδικοτήτων να ενεργοποιηθούν και να επεκταθούν κατά τη διάρκεια μίας γριπώδους συνδρομής ή ενός εμβολιασμού. Η επαγωγή προστατευτικών Τ-κυτταρικών αποκρίσεων από διασταυρούμενες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί επαναλαμβανόμενα σε ζωικά μοντέλα και σε περιορισμένο βαθμό σε ανθρώπους. Ο νεογνικός BCG εμβολιασμός προστατεύει και έναντι της λέπρας. Πρόσφατα, έχει αναγνωριστεί ότι και τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας όπως τα NK-κύτταρα μπορεί να έχουν “off-target” επιδράσεις. Σύμφωνα με μία ομάδα ερευνητών, τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς (όπως το BCG, κατά της ιλαράς και το Sabin) μπορεί να μειώσουν τη θνητότητα εξαιτίας αναπνευστικών ιογενών λοιμώξεων, ενώ τα εμβόλια από μη ζώντες μικροοργανισμούς και κυρίως το συνδυασμένο έναντι της διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη, μπορούν να αντιστρέψουν τις θετικές αυτές επιδράσεις ή και ακόμα να αυξήσουν τη θνητότητα. Θεωρείται ότι το BCG εμβόλιο διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών και NK-κυττάρων τα οποία αποκρίνονται και σε μη μυκοβακτηριακά αντιγόνα. Επίσης, η λοίμωξη από τον ιό της ιλαράς αγρίου τύπου σε πιθήκους, αποτρέπει την ανοσολογική μνήμη σε άλλα αντιγόνα, γεγονός που υποδεικνύει ότι το εμβόλιο της ιλαράς μπορεί να αποτρέπει την αρνητική δράση του ιού αγρίου τύπου στην ικανότητα του παιδικού οργανισμού να ανταποκρίνεται και σε άλλες λοιμώξεις. Αντιθέτως, η επιζήμια επίδραση των εμβολίων από μη ζώντες μικροοργανισμούς θα μπορούσε να οφείλεται στην επιλεκτική επαγωγή της Th2-απόκρισης που θα μπορούσε υποθετικά να μειώσει την Th1-απόκριση που επάγεται από εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών (Plotkin et al.,2018).

Δεδομένου ότι η MS χαρακτηρίζεται κυρίως από Τ-κυτταρικές αποκρίσεις έναντι αντιγόνων της μυελίνης, τα εμβόλια που επάγουν Τ-κυτταρικές αποκρίσεις, και ειδικά

τα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς που επάγουν ισχυρότερες ανοσιακές αποκρίσεις, θα μπορούσαν υποθετικά να συμβάλουν στην παθογένεση της MS. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός ότι τα T-λεμφοκύτταρα είναι περισσότερο επιρρεπή σε διασταυρούμενες αντιδράσεις και την bystander ενεργοποίηση σε σύγκριση με τα B-λεμφοκύτταρα. Από την άλλη πλευρά, ο προστατευτικός ρόλος που φαίνεται να έχει το BCG εμβόλιο στην MS υποδεικνύει τους πολύπλοκους μηχανισμούς επίδρασης των εμβολίων στο ανοσιακό σύστημα. Το παράδοξο της προστατευτικής δράσης της επαγωγής της Th1-απόκρισης σε μία κατεξοχήν Th1-μεσολαβούμενη νόσο υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των ρυθμιστικών μηχανισμών του ανοσιακού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, έχει λογική βάση η αμφισβήτηση της επίδρασης των εμβολίων που επάγουν κατεξοχήν αντισωματικές αποκρίσεις στην παθογένεση της MS. Τέλος, αν και τα εμβόλια που περιέχουν μη ζώντες μικροοργανισμούς, πρωτεΐνες, τοξοειδή ή ανασυνδυασμένα αντιγόνα επάγουν λιγότερο ισχυρές ανοσιακές αποκρίσεις σε σύγκριση με τα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς, η χρήση ανοσοενισχυτικών και χορήγηση booster δόσεων τα καθιστά εξίσου ισχυρούς επαγωγείς του ανοσιακού συστήματος και πιθανούς υποψήφιους συμμετέχοντες σε αυτοάνοσα νοσήματα. Εν κατακλείδι, παρά την καταγραφή “off-target” επιδράσεων τόσο των T-λεμφοκυττάρων όσο και ,σε λιγότερο βαθμό, των B-λεμφοκυττάρων, η σπανιότητα επιζήμιων επιδράσεων μετά από εμβολιασμό, υποδεικνύει τη σπουδαιότητα των ρυθμιστικών μηχανισμών στην καταστολή των ανοσιακών αποκρίσεων έναντι αυτο-αντιγόνων.

Κεφάλαιο 3

3. Συζήτηση

3.1. Λοιμώξεις και MS

Ο EBV έχει μελετηθεί εκτενέστερα σε σύγκριση με άλλους μικροβιακούς παράγοντες και συσχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη MS. Συγκεκριμένα, η λοιμώδης μονοκυρήνωση έχει δείχθει ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης MS. Το γεγονός ότι η MS μπορεί να εκδηλωθεί πολλά έτη μετά τη λοιμώδη μονοκυρήνωση υποδεικνύει ότι η λοίμωξη ενδεχομένως είναι αναγκαία αλλά όχι ικανή να προκαλέσει την εμφάνιση της νόσου και πιθανόν απαιτείται η επίδραση επιπρόσθετων περιβαλλοντικών παραγόντων στην πορεία της ζωής. Υπέρ της προαναφερθείσας θεωρίας συνηγορεί και το γεγονός ότι το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον ιό ενώ ο επιπολασμός της MS είναι σαφώς πολύ μικρότερος. Στην πλειοψηφία των μελετών, οι ασθενείς έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό οροθετικότητα έναντι αντιγόνων του ιού και ιδιαίτερα για το EBNA. Παρόλο αυτά, η ανίχνευση του ιού στον εγκέφαλο και το ENY δεν έχει καταστεί πάντοτε εφικτή, καθιστώντας την άμεση νευροτοξική δράση λιγότερο πιθανή σε σύγκριση με τη μοριακή μίμηση και την ενεργοποίηση bystander. Η δυνατότητα του HHV-6 να προσβάλλει το ΚΝΣ, η μεγαλύτερη οροθετικότητα των ασθενών με MS και η παρουσία του ιού στις βλάβες MS οδήγησαν στο συμπέρασμα της πιθανής συσχέτισης και του HHV-6 με την MS. Παρόλο αυτά, δε μπορεί να παραβλεφθεί το γεγονός ότι ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα και επιπλέον ότι η απόδειξη της παρουσίας του ιού στους ασθενείς με MS δεν κατέστη πάντοτε εφικτή.

Η δυνατότητα του VZV να προκαλεί σπανίως εγκεφαλομυελίτιδα που χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση και φλεγμονώδεις διηθήσεις οδήγησε στη διαμόρφωση της υπόθεσης ότι ο ιός μπορεί να διαδραματίζει παθογενετικό ρόλο στην MS. Παρόλο αυτά οι μελέτες που ακολούθησαν εξήγαγαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, γεγονός που δεν καθιστά δυνατή την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Ασαφής παραμένει και ο ρόλος του CMV στην παθογένεια της MS. Μελέτες οροθετικότητας έχουν δείξει είτε απουσία συσχέτισης είτε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης MS. Αντιθέτως, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει τόσο θετική όσο και αρνητική συσχέτιση της παρουσίας του ιού με την πρόκληση της νόσου σε πειραματόζωα.

Ο MV αποτελεί τον παλαιότερο ιό που έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη MS. Η πλειοψηφία των διαθέσιμων δεδομένων συνηγορεί υπέρ της θετικής συσχέτισης του ιού με τη νόσο. Η δυνατότητα του ιού να προσβάλλει το ΚΝΣ, ο αυξημένος αριθμός

αντισωμάτων στον ορό και το ENY των ασθενών καθώς και η παρουσία του ιού στις εγκεφαλικές βλάβες είναι μερικά από τα στοιχεία που υποδεικνύουν τη συμμετοχή του στην MS.

Τέλος, νεότερα δεδομένα προτείνουν ότι οι HERVs αποτελούν ενδεχομένως τη γέφυρα μεταξύ της γενετικής και περιβαλλοντικής αλληλεπίδρασης στην MS καθώς οι ιοί όπως ο HSV-1, ο HHV-6, ο EBV και ο ιός της γρίπης μπορούν να ενεργοποιήσουν πρωτεΐνες HERVs. Επιπρόσθετα, μία πρωτεΐνη του φακέλου των HERV-W έχει βρεθεί στις πλάκες των ασθενών με MS και φαίνεται να εμποδίζει την επαναμυελίνωση λόγω της αναστολής ωρίμανσης των ολιγοδενδροκυττάρων. Οι HERVs θα μπορούσαν λοιπόν να επιταχύνουν την εμφάνιση της νόσου.

Η μελέτη των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών με τους οποίους ο EBV συμμετέχει στην MS είναι σημαντική καθώς μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων. Είναι γνωστό ότι ο ιός εμμένει στα μολυσμένα Β-λεμφοκύτταρα του ξενιστή τα οποία σύμφωνα με θεωρίες ενδέχεται να συμμετέχουν στην ανάπτυξη της νόσου. Οι υπάρχουσες θεραπείες φαίνεται ότι δεν έχουν επίδραση στα Β-λεμφοκύτταρα του ΚΝΣ καθώς δεν επηρεάζουν την ενδορραχιαία σύνθεση IgG με εξαίρεση το μονοκλωνικό αντίσωμα natalizumab. Καθώς τα Β-λεμφοκύτταρα είναι η δεξαμενή του ιού στον ξενιστή, η ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύει στα Β-λεμφοκύτταρα θα μπορούσε να αποτελέσει μία αποτελεσματική θεραπεία έναντι της MS. Το αντιγόνο CD20 που εκφράζεται στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων στα διάφορα στάδια διαφοροποίησης θα αποτελούσε ένα καλό στόχο των θεραπειών. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, που χρησιμοποιούν μονοκλωνικά anti-CD20 είναι πολλά υποσχόμενα όσον αφορά τον αριθμό υποτροπών και της φλεγμονώδους δραστηριότητας της νόσου στην MRI και παράλληλα υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας του Ocrelizumab στην πρωτοπαθή προοδευτική MS (Castillo-Trivino et al.,2013;Kappos et al.,2011). Τέλος, η διαμόρφωση της υπόθεσης ότι ο EBV αλληλεπιδρά με τους HERVs οδηγεί στην πρόταση της χρήσης αντιρετροϊκών φαρμάκων, όπως του Raltegravir (Maruszak et al.,2011) καθώς και ενός μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει στην πρωτεΐνη του MSR-V-Env (Derfuss et al.,2014). Συμπερασματικά, υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι οι ιοί μπορούν να πυροδοτήσουν MS. Η αποσαφήνιση της συνεισφοράς των ιών στην MS μαζί με τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη αποτελεσματικών στοχευμένων θεραπειών, την ανάπτυξη εμβολίων με σκοπό την πρόληψη των εξάρσεων και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου.

Αναφορικά με το ρόλο κάποιων βακτηριακών παραγόντων στην παθογένεση της MS, η χρήση του BCG στους ασθενείς με MS είναι πολλά υποσχόμενη καθώς φαίνεται ότι η χορήγησή του σχετίζεται με ευνοϊκότερα ευρήματα στην MRI και μικρότερο αριθμό υποτροπών.

Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό για το ρόλο του *C.pneumoniae* στην MS, μεταγενέστερες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν την εντονότερη παρουσία του βακτηρίου στους ασθενείς.

Η πρόσφατη διαμόρφωση της υπόθεσης για τη θετική συσχέτιση του αποικισμού του ρινοφάρυγγα από το *Bordetella pertussis* με την MS έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Δεδομένου ότι το ευρέως χρησιμοποιούμενο εμβόλιο έναντι του κοκκύτη προωθεί τον αποικισμό η διερεύνηση αυτής της υπόθεσης κρίνεται αναγκαία.

Τέλος, αν και οι μελέτες που διερεύνησαν το ρόλο του *Helicobacter pylori* είναι αντικρουόμενες, η πλειοψηφία υποστηρίζει τη μείωση του κίνδυνου εμφάνισης MS μετά από έκθεση στο μικρόβιο, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με την υπόθεση της υγιεινής. Οι παραπάνω μελέτες αποτελούν μελέτες παρατήρησης και συνεπώς μπορούν να παρουσιάσουν μία συσχέτιση και όχι αιτιότητα. Επιπλέον, χρησιμοποίησαν τον τίτλο των ειδικών IgG, μία διαγνωστική μέθοδο με υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα και συνεπώς με αυξημένο κίνδυνο ανίχνευσης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Προτείνεται η πραγματοποίηση προοπτικών μελετών που θα χρησιμοποιηθούν διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους όπως τη βιοψία και που θα πραγματοποιηθούν όχι μόνο σε χώρες υψηλού αλλά και χαμηλού επιπολασμού του ελικοβακτηριδίου. Στηριζόμενη στον προστατευτικό ρόλο του ελικοβακτηρίου, η παραγωγή νανοσωματιδίων που φέρουν το ελικοβακτηρίδιο και έχουν ως στόχο το ΚΝΣ θα αποτελέσουν μία σημαντική θεραπευτική πρακτική στην MS (Pezeshki et al., 2008).

Τέλος, η πλειοψηφία των μελετών προτείνουν τη συμμετοχή των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού στις υποτροπές της νόσου, δείχνοντας την αναγκαιότητα της εφαρμογής κοινών μέτρων πρόληψης μετάδοσης των λοιμώξεων. Το γεγονός ότι παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών μετά από λοίμωξη από τον ιό της γρίπης συγκριτικά με αυτό μετά τη χορήγηση του αντιγριπικού εμβολίου, υποδηλώνει το επιπρόσθετο όφελος του εμβολιασμού σε αυτούς τους ασθενείς και την σημασία του “cocooning” στο περιβάλλον του ασθενούς. Αναφορικά με τα στοιχεία αύξησης του κινδύνου υποτροπής της MS λόγω της επανενεργοποίησης των ερπητοϊών, κρίνεται αναγκαίο να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επανενεργοποίησης των

ιών λόγω της δυσλειτουργίας του ανοσιακού συστήματος κατά τη διάρκεια των υποτροπών.

3.2. Εμβόλια και MS

3.2.1. HBV εμβόλιο και MS

Όσον αφορά στο HBV εμβόλιο βρέθηκαν αποδεικτικά στοιχεία που συνηγορούν τόσο υπέρ όσο και κατά της συσχέτισης του εμβολίου με την έναρξη MS. Συνολικά, 11 μελέτες που παρουσιάστηκαν στην παρούσα εργασία (πίνακας 1) συνηγορούν κατά της συσχέτισης του HBV εμβολιασμού με την έναρξη MS. Οι μελέτες αυτές είναι σε γενικές γραμμές καλώς δομημένες με επαρκή αριθμό ασθενών και μαρτύρων και περιλαμβάνουν τη διαστρωμάτωση των αποτελεσμάτων σε ηλικιακές ομάδες, ανάλογα με το χρονικό διάστημα μετά τον εμβολιασμό και ανάλογα με την εμπορική ονομασία του εμβολίου. Από την άλλη πλευρά, 4 μελέτες βρήκαν θετική συσχέτιση του εμβολίου με την έναρξη της MS. Παρόλο αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι οι Geier et al.(2005) μπορεί να οδηγήθηκαν σε σφάλμα επιλογής καθώς η ομάδα με την οποία συγκρίθηκαν αυτοί που είχαν λάβει το HBV εμβόλιο αποτελούνταν από άτομα που εμβολιάστηκαν για τον τέτανο. Όπως αναλύθηκε στην παρούσα εργασία το εμβόλιο του τετάνου μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη MS. Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι η στατιστική ισχύς της μελέτης ήταν μικρή καθώς αποτελούνταν μόνο από 65 περιπτώσεις, με αποτέλεσμα την αδυναμία της να καθορίσει την οποιαδήποτε συσχέτιση. Ακόμα οι Mikaeloff et al.(2009) βρήκαν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη MS μόνο σε μία υποομάδα παιδιών που έλαβαν το Engerix-B. Το γεγονός όμως ότι στην ίδια μελέτη δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και της έναρξης των συμπτωμάτων της MS οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της μελέτης μπορεί να είναι τυχαία. Επιπλέον, δεδομένου ότι τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με το Engerix-B εξήχθησαν από ανάλυση υποομάδων υπάρχει το ενδεχόμενο λανθασμένης σημαντικότητας λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων. Δε μπορεί όμως να παραληφθεί ότι το μέγεθος του κινδύνου στην έκθεση με το Engerix-B είναι όμοιο με εκείνο της μελέτης των Hernan et al.(2004) που αποτελεί την τρίτη μελέτη θετικής συσχέτισης της βιβλιογραφίας. Με βάση λοιπόν τις παραπάνω παρατηρήσεις δεν υπάρχουν στοιχεία αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της έναρξης της MS και του HBV εμβολιασμού. Μία μελέτη (Confavreux et al.,2001) διερεύνησε τον κίνδυνο

υποτροπής μετά από το εμβόλιο HBV. Βασιζόμενη στη μελέτη αυτή, η αμερικανική νευρολογική εταιρία συνέστησε τότε ότι οι ασθενείς με MS μπορούν να ακολουθούν τις ενδείξεις εμβολιασμού του κέντρου ελέγχου νοσημάτων για το γενικό πληθυσμό (Rutschmann et al.,2002). Παρόλο που δε βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπής μετά το εμβόλιο είναι δεδομένο ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον αποκλεισμό της συσχέτισης.

Οι μελέτες που διερεύνησαν την μακροπρόθεσμη επίδραση του HBV εμβολίου στην εμφάνιση MS (Mikaeloff et al.,2007a; Mikaeloff et al.,2007b, Mikaeloff et al.,2009, Hernan et al.,2004) παρέχουν διαφορετικές πληροφορίες σχετικά με τη διερεύνηση της συσχέτισης αυτής συγκριτικά με τις μελέτες που πραγματεύονται τη διερεύνηση της βραχυχρόνιας επίδρασης του εμβολίου (Confavreux et al.,2001), καθώς η MS έχει μεγάλη υποκλινική φάση και η εκδήλωση συμπτωματολογίας καθυστερεί. Συνεπώς, το χρονικό διάστημα μεταξύ της έκθεσης σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα που συμβάλλει αιτιολογικά στην MS, όπως θεωρητικά το HBV εμβόλιο, και της εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων μπορεί να είναι μεγάλο. Οι μελέτες λοιπόν, που διερευνούν τις βραχυπρόθεσμες συνέπειες του εμβολίου μπορεί να έχουν περισσότερο ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Από την άλλη πλευρά, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που δρουν λίγο πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων, είναι περισσότερο πιθανόν να δρουν ως παράγοντες πυροδότησης (“trigger”) της νόσου σε άτομα, στα οποία είχε ήδη ξεκινήσει μία παθολογική διεργασία. Στη διερεύνηση λοιπόν της παραπάνω συσχέτισης συμβάλλουν οι μελέτες διερεύνησης της βραχυχρόνιας επίδρασης του παράγοντα στη νόσο. Οι De Stefano et al.(2003) μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση εμβολιασμών τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα και εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι ο HBV εμβολιασμός δε δρα ούτε ως παράγοντας πυροδότησης ούτε ως αιτιολογικός παράγοντας της MS, αντιστοίχως. Οι Langer-Gould et al.(2014), οι οποίοι διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απομυελινωτικής νόσου του ΚΝΣ σε νέα άτομα σε ένα διάστημα 30 ημερών μετά από οποιονδήποτε εμβολιασμό, καταλήγουν στο ότι τα εμβόλια πιθανά πυροδοτούν μία προϋπάρχουσα αυτοάνοση κατάσταση. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την εξαφάνιση του κινδύνου όταν αυξάνεται το διάστημα μεταξύ του εμβολιασμού και του απομυελινωτικού συμβάματος. Οι Ascherio et al.(2001) αναγνώρισαν ότι ένας περιορισμός της μελέτης τους ήταν η αδυναμία ανίχνευσης του κινδύνου MS μέσα σε 2 μήνες από τον HBV εμβολιασμό. Σχολιάζουν όμως ότι, ακόμα και αν η απομυελίνωση συμβεί μέσα σε 2 μήνες μετά τον εμβολιασμό, μπορεί να χρειαστούν μήνες ή χρόνια για την εκδήλωση συμπτωματολογίας MS. Η παρατήρηση των

Ascherio et al.(2001) ενισχύεται από το γεγονός ότι ήδη υπάρχουν πολλαπλές βλάβες στην MRI τη στιγμή που τίθεται η υποψία MS (Brex et al.,1999).

Δεδομένου του αναδρομικού χαρακτήρα των μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση του HBV εμβολιασμού με την MS, το σφάλμα ανάκλησης (“recall bias”) αποτελεί έναν σημαντικό περιορισμό των μελετών. Παρόλο αυτά, οι ερευνητές προσπάθησαν να ελαχιστοποιήσουν την πιθανότητα του παραπάνω σφάλματος, αντλώντας τις πληροφορίες σχετικά με την εμβολιαστική κάλυψη από τα βιβλιάρια υγείας των συμμετεχόντων. Οι Ascherio et al.(2001) ελαχιστοποίησαν το σφάλμα ανάκλησης συμπεριλαμβάνοντας στη μελέτη τους μόνο τις γυναίκες οι οποίες διέθεταν αποδεικτικά εμβολιαστικής κάλυψης. Ακόμη, το σφάλμα επιλογής (“selection bias”) στην παραπάνω μελέτη ήταν μικρό λόγω των υψηλών ποσοστών ανταπόκρισης και για την ομάδα των ασθενών και για την ομάδα των μαρτύρων.

Η απουσία στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων σε κάποιες μελέτες μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν. Για παράδειγμα, οι Eftekharian et al.(2014), παρόλο που δεν απέδειξαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του HBV εμβολίου και της MS (OR 1.29, $p>0.05$), συμπέραναν ότι υπάρχει τάση μεγαλύτερων ποσοστών εμβολιασμού στους ασθενείς με MS. Αν ο αριθμός των δειγμάτων ήταν μεγαλύτερος, θα μπορούσε να εξαχθεί πιθανόν ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της μελέτης των Ozakbas et al.(2006) ήταν ότι διερεύνησαν τον απλότυπο HLA στις επιμέρους ομάδες της μελέτης. Είναι γνωστό ότι συγκεκριμένα γονίδια του HLA συστήματος έχουν συχνότερη συσχέτιση με την MS. Συγκεκριμένα οι απλότυποι HLA-DR15 και DQ6 είναι παρόντες στο 60% των ασθενών με MS. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι άτομα θετικά για τους HLA-DR3 και DR7 απλότυπους έχουν φτωχότερη απόκριση στο εμβόλιο HBV (Desombere et al.,1998). Δεδομένου λοιπόν ότι HLA απλότυποι παίζουν ρόλο τόσο στην ανάπτυξη MS όσο και στην ανοσιακή απόκριση στο HBV εμβόλιο, η μελέτη των Ozakbas et al.(2006) είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Από την μία πλευρά, φάνηκε η γενετική ευπάθεια των ασθενών με MS, καθώς οι HLA απλότυποι των ασθενών με MS διέφεραν σημαντικά από αυτούς των μαρτύρων. Από την άλλη πλευρά, οι HLA απλότυποι και η κλινική εικόνα μεταξύ των εμβολιασθέντων και μη ασθενών δε διέφεραν. Άρα οι ερευνητές δεν κατάφεραν να καθορίσουν μία υποομάδα ασθενών με MS με συγκεκριμένους απλότυπους που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά από HBV εμβολιασμό.

Οι Geier et al.(2005) παραθέτοντας ως επιχείρημα τον στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο MS μετά από HBV εμβολιασμό που βρέθηκε στη μελέτη τους, προτείνουν ότι η απόφαση εμβολιασμού πρέπει να είναι αποτέλεσμα της στάθμισης των κινδύνων και των ωφέλιμων επιδράσεων του για κάθε άτομο ξεχωριστά, ανάλογα με τον τρόπο ζωής του. Σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον HBV λόγω επαγγέλματος ή τρόπου ζωής, ο εμβολιασμός καθίσταται επιτακτικός και οι ωφέλιμες επιδράσεις υπερέχουν των αρνητικών, προστατεύοντας τα άτομα από τις δυνητικά σοβαρές συνέπειες της λοίμωξης.

Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά από ένα συγκεκριμένο τύπο HBV εμβολίου, το Engerix-B, που διαπιστώθηκε στη μελέτη των Mikaeloff et al.(2009) αξίζει ιδιαίτερης μνείας. Δύο πιθανές ερμηνείες για την παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των εμβολίων διαφορετικών φαρμακευτικών κατασκευαστών έχουν διατυπωθεί. Η πρώτη ερμηνεία είναι ότι κάθε εμβόλιο χρησιμοποιεί διαφορετικά τμήματα του HbsAg και μερικά πρωτεϊνικά τμήματα εν αντιθέσει με άλλα μπορούν να επάγουν τη μοριακή μίμηση. Η δεύτερη ερμηνεία είναι ότι η διαδικασία παρασκευής του εμβολίου διαφέρει μεταξύ των φαρμακευτικών εταιριών. Η διαφορά στο περιεχόμενο των πρωτεϊνών των μυκήτων μπορεί να είναι σημαντική καθώς αυτές οι πρωτεΐνες μπορεί να πυροδοτούν αυτοάνοσες αντιδράσεις. Το Engerix-B, όπως αναφέρεται από την εταιρεία παρασκευής δεν έχει πάνω από 5% των πρωτεϊνών των μυκήτων ενώ το GeneHevac-B δεν περιέχει πάνω από 10%. Οι Geier et al.(2005) βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά από HBV εμβολιασμό. Προκειμένου να ερμηνεύσουν το παραπάνω εύρημα χρησιμοποίησαν ως αρχικό επιχείρημα την παρουσία ανοσοενεργών επιτόπων στο HBsAg. Οι Poirriez et al.(2004) διατύπωσαν την άποψη ότι μπορεί να υπάρχει αντιγονική επικοινωνία μεταξύ κάποιων συστατικών του εμβολίου και κάποιων αυτοαντισωμάτων που παράγονται σε σπάνιους ασθενείς σε χρονική συσχέτιση με τον HBV εμβολιασμό. Περιγράφει την περίπτωση ενός κοριτσιού 12 ετών που ανέπτυξε εγκάρσια μυελίτιδα μετά το HBV εμβόλιο. Λίγο αργότερα ανιχνεύθηκαν υψηλοί τίτλοι αντιπυρηνικών αντισωμάτων και τέθηκε η διάγνωση του νευρολύκου. Ο ορός του ασθενούς αναμίχθηκε με διάφορες συγκεντρώσεις του εμβολίου και τα αντιπυρηνικά αντισώματα απορροφήθηκαν πλήρως από τις υψηλές συγκεντρώσεις του εμβολίου. Ένα δεύτερο επιχείρημα που παρέθεσαν οι Geier et al.(2005) είναι ότι το ανασυνδυασμένο HBV εμβόλιο περιέχει και άλλα αντιγονικά ενεργά συστατικά όπως αργίλιο (ανοσοενισχυτικό εμβολίων), υδράργυρο (θειομερσάλη ως συντηρητικό εμβολίων) και μύκητες που μπορούν να δρουν συνεργατικά στην επαγωγή

αυτοάνοσων φαινομένων σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Παρόλο αυτά, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να διερευνούν τη συσχέτιση του κάθε συστατικού του εμβολίου μεμονωμένα με τον κίνδυνο MS, καθιστώντας αναγκαίο το σχεδιασμό τέτοιων μελετών.

Συμπερασματικά, διαπιστώνονται αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση του HBV εμβολίου με την εμφάνιση MS. Είναι αξιοσημείωτο ότι, το ευρωπαϊκό δικαστήριο δικαίωσε, σε μία πρόσφατη δίκη, έναν ασθενή οποίος εμφάνισε MS σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το HBV εμβόλιο και απεβίωσε λίγα χρόνια αργότερα. Η απόφαση του δικαστηρίου στηρίχθηκε στη στενή χρονική συσχέτιση της χορήγησης του εμβολίου με την εκδήλωση της συμπτωματολογίας, στο ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς καθώς και στην απουσία σαφών ιατρικών δεδομένων που να απορρίπτουν την αιτιολογική συσχέτιση του εμβολίου με την εμφάνιση της MS (Court of Justice of the European Union, 2017). Γίνεται λοιπόν εύκολα κατανοητό ότι μελλοντικές, καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες είναι απαραίτητες για το σαφή προσδιορισμό της πιθανής συσχέτισης του εμβολίου με την MS και το διαχωρισμό της χρονικής από την αιτιολογική συσχέτιση.

Τα βιολογικά αποδεικτικά στοιχεία που παρατέθηκαν στην παρούσα εργασία σχετικά με τον μηχανισμό πρόκλησης MS από το HBV εμβόλιο είναι λιγοστά και δεν σχετίζονται ούτε ξεκάθαρα ούτε άμεσα με το HbsAg του εμβολίου. Τα πειραματικά δεδομένα δεν παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι το HbsAg πυροδοτεί την έναρξη μίας απομυελινωτικής νόσου, τα στοιχεία που προέκυψαν από τις ανθρώπινες T-κυτταρικές σειρές είναι πολύ πρώιμα και η HBV λοίμωξη δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί MS. Ακόμη, κανένα άλλο εμβόλιο δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται αιτιολογικά με την MS.

Η επιτροπή ανασκόπησης της ασφάλειας του εμβολιασμού ιδρύθηκε από το ινστιτούτο Αμερικής με σκοπό να αξιολογήσει τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη της αιτιολογικής συσχέτισης των εμβολίων με συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τη διερεύνηση μίας συγκεκριμένης υπόθεσης, λαμβάνει υπόψιν της τόσο τις επιδημιολογικές μελέτες που διερευνούν την υπόθεση όσο και τις πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους, ζώα ή *in vitro* που διερευνούν τους βιολογικούς μηχανισμούς της παραπάνω συσχέτισης. Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί μπορεί είτε να έχουν μόνο θεωρητική βάση είτε να αποδεικνύονται τουλάχιστον εν μέρει σε ζώα, *in vitro*, ή σε ανθρώπους είτε τέλος να έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν γνωστή νόσο σε ανθρώπους. Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν τη μεγαλύτερη βαρύτητα στην

αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης. Αντιθέτως, οι αναφορές περιπτώσεων είναι από μόνες τους ανεπαρκείς. Παρόλο αυτά, όταν ένα άτομο εκτίθεται περισσότερο από μία φορές σε έναν παράγοντα και εμφανίζει την ίδια ανεπιθύμητη ενέργεια (“challenge-rechallenge”), η αναφορά περιπτώσεων μπορεί να συνεισφέρει στην αξιολόγηση μίας αιτιολογικής συσχέτισης. Η επιτροπή αξιολογεί επίσης την ευρύτερη επίδραση των θεμάτων ασφάλειας των εμβολίων για την κοινωνία.

Το 2002, δημοσίευσε τα υπάρχοντα μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή αποδεικτικά στοιχεία που αφορούσαν στη συσχέτιση του HBV εμβολιασμού με απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ. Λαμβάνοντας υπόψιν τα μέχρι τότε διαθέσιμα προαναφερθέντα δεδομένα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της απόρριψης της αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του HBV εμβολίου και της εμφάνισης MS στους ενήλικες. Αν και στηρίχθηκε σε μία μόνο μελέτη που διερεύνησε τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου μετά το HBV εμβόλιο (Confavreux et al.,2001) συμπεραίνει ότι τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της απόρριψης της συσχέτισης του εμβολίου με τον κίνδυνο υποτροπής MS. (Immunisation Safety Review Committee,2002).

Η λοίμωξη από τον HBV μπορεί να έχει σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Συνεπώς, η επιδημιολογική επιτήρηση, τόσο της οξείας ιικής λοίμωξης όσο και των δευτεροπαθών επιπτώσεων, είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή η σημαντική επίδραση του εμβολιαστικού προγράμματος έναντι του HBV. Η χαμηλή επίπτωση της λοίμωξης στα παιδιά κάτω των 5 ετών μπορεί να αποδοθεί στην ευρεία χρήση του HBV εμβολίου. Παρόλο αυτά, οι σημαντικές ωφέλιμες επιδράσεις δε μπορούν να γίνουν εύκολα κατανοητές από τους γονείς, καθώς θα γίνουν φανερές στη μετέπειτα ζωή του παιδιού ως έφηβος και νεαρός ενήλικας. Οι επαγγελματίες υγείας που διενεργούν τον εμβολιασμό σε μικρές ηλικιακές ομάδες είναι σημαντικό να αποσαφηνίσουν την αναμφισβήτητη προστασία που θα προσφέρει το εμβόλιο στη μετέπειτα ζωή του παιδιού. Εξίσου όμως σημαντική είναι και η ανάγκη της επιτήρησης των εμβολιασθέντων και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρόλο αυτά, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση MS μπορεί να συμβεί αρκετά χρόνια μετά την επίδραση ενός περιβαλλοντικού παράγοντα. Συνεπώς, απαιτείται μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για την πιθανή επίδραση ενός εμβολίου στην MS.

Από την άλλη πλευρά, η MS είναι μία σοβαρή και συνήθως προοδευτική νόσος που διαγιγνώσκεται σε νεαρούς ενήλικες. Η νόσος μπορεί να περιορίσει τις φυσικές δραστηριότητες του ατόμου και να επιδράσει στον τομέα της κοινωνικής ζωής.

Γίνεται κατανοητό ότι η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση του HBV εμβολίου με την νόσο προκαλεί μεγάλη ανησυχία στο ευρύ κοινό και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη εμβολιαστική κάλυψη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης της Γαλλίας. Ο γαλλικός πληθυσμός, επηρεασμένος από τη διακοπή του σχολικού εμβολιαστικού προγράμματος για τον HBV το 1998, αμφισβήτησε την ασφάλεια του εμβολίου. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το ευρύ κοινό αμφισβητεί σε μεγάλο βαθμό τη χρησιμότητα του εμβολίου στη βρεφική ηλικία λόγω της μη έκθεσης του βρέφους στους παράγοντες κινδύνου μετάδοσης του ιού. Ακόμα και 10 χρόνια μετά, το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης των βρεφών παραμένει μικρότερο του 30%. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ακόμα και οι επαγγελματίες υγείας που διενεργούν τον εμβολιασμό είναι επιφυλακτικοί απέναντι στον HBV εμβολιασμό στη βρεφική ηλικία. Ένας από τους λόγους της επιφυλακτικής στάσης μέρους της γαλλικής ιατρικής κοινότητας οφείλεται στην έλλειψη εμπιστοσύνης στις δημόσιες αρχές υγείας. Είναι ευκόλως κατανοητό ότι η στάση του ευρέως κοινού επηρεάζεται από την επιστημονική ιατρική γνώμη και από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Η ιατρική κοινότητα που διενεργεί τον εμβολιασμό πρέπει να δώσει έμφαση στη χρησιμότητα του εμβολίου στη βρεφική ηλικία (Balinska et al.,2009).

Μία ενδιαφέρουσα άποψη αποτελεί το επιπρόσθετο όφελος που μπορεί να έχουν οι ασθενείς με MS από τον HBV εμβολιασμό. Ένας αυξανόμενος αριθμός δεδομένων προτείνουν ότι η οστεοποντίνη μπορεί να συμμετέχει στην ανάπτυξη MS και ιδιαίτερα στην εξέλιξή της. Η οστεοποντίνη έχει περιγραφεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη αρκετών αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω της επίδρασής της στην έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών τόσο από τα Th1 όσο και από τα Th17-κυτταρικά μονοπάτια. Έχει βρεθεί ότι αντίγραφα της οστεοποντίνης βρίσκονται σε πλάκες προερχόμενες από τον εγκέφαλο ασθενών με MS ενώ είναι απόντα από ιστούς φυσιολογικών εγκεφάλων. Επιπρόσθετα, τα Th17-λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν IL-17 έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με MS. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι αυξημένα επίπεδα έκφρασης της οστεοποντίνης έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ηπατώματος λόγω HBV λοίμωξης. Τα αυξημένα επίπεδα οστεοποντίνης σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση και συνεπώς τα επίπεδά της μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης του ηπατώματος. Επιπρόσθετα, η IL-17 σχετίζεται με την εξέλιξη της HBV λοίμωξης σε ηπατική ίνωση. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα μπορεί να διαμορφωθεί η υπόθεση ότι οι ασθενείς με MS μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της HBV λοίμωξης σε κίρρωση ήπατος και

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκφρασης τόσο της οστεοποντίνης όσο και της IL-17. Συνεπώς, ο HBV εμβολιασμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός για αυτή την κατηγορία ασθενών (Mormile,2015).

3.2.2. Αντιγριπικά εμβόλια και MS

Από την αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν 14 μελέτες που αξιολόγησαν τον κίνδυνο υποτροπής MS μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό. Οι 13 εξ' αυτών εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής. Μόνο μία διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι οι παραπάνω μελέτες αποτελούν μία αρκετά ετερογενή ομάδα λόγω τόσο του διαφορετικού σχεδιασμού της κάθε μελέτης όσο και της ετήσιας αλλαγής που υφίσταται το εμβόλιο. Δύο μελέτες (Meyers et al.,1977;Bamford et al.,1978) εξετάζουν αποκλειστικά την επίδραση του παλαιού επιδημικού H1N1(1976) εμβολίου στις υποτροπές της MS και μία (Bardage et al.,2011) την επίδραση του νέου H1N1(2009) εμβολίου. Αν και οι παραπάνω μελέτες δεν έδειξαν θετική συσχέτιση, είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση νέων μελετών για την επιβεβαίωση των ευρημάτων.

Η μελέτη των Bamford et al.(1978) είχε το μειονέκτημα ότι δεν υπήρχε τυχαία χορήγηση του εμβολίου σε κάποιους ασθενείς αλλά κάποιοι εξ'αυτών επέλεξαν να λάβουν το εμβόλιο. Επίσης, οι ίδιοι οι ασθενείς ανέφεραν σε συνέντευξη τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις, στις οποίες περιλαμβάνονταν τα νέα νευρολογικά συμβάματα, η επιδείνωση των υπάρχοντων νευρολογικών συμπτωμάτων και οι αλλεργικές αντιδράσεις, που βίωσαν μετά το εμβόλιο. Η συμπτωματολογία δεν εκτιμήθηκε από νευρολόγο και συνεπώς η αξιοπιστία των ανεπιθύμητων συμβαμάτων είναι αμφισβητούμενη. Τέλος, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των τεσσάρων εβδομάδων ήταν μικρό και συνεπώς δεν αξιολογήθηκε η πιθανή εμφάνιση νέων νευρολογικών συμβαμάτων σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Η μελέτη των Mokhtarian et al.(1997) είχε το μειονέκτημα του μικρού μεγέθους του δείγματος και της δυσκολίας ερμηνείας των αποτελεσμάτων της λόγω απουσίας επίσημης στατιστικής ανάλυσης των διαφορών μεταξύ των εμβολιασθέντων και μη. Επίσης, τόσο η μελέτη των Michielsens et al.(1990) όσο και αυτή των Salvetti et al.(1995) αν και δε βρήκαν κάποια σημαντική αλλαγή τόσο στην κλινική εικόνα όσο και τα ακτινολογικά ευρήματα της MRI των ασθενών που έλαβαν το αντιγριπικό

εμβόλιο, δε μπορούν να οδηγήσουν σε σαφή συμπεράσματα απουσίας αιτιολογικής συσχέτισης καθώς πρόκειται για απλές αναφορές σειράς περιπτώσεων.

Οι Confavreux et al.(2001) αξιολόγησαν μόνο το βραχυπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπών μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι ο σχετικός κίνδυνος που ανευρέθη μπορεί να αντανακλά όχι μόνο την επίδραση του αντιγριπικού εμβολιασμού στις υποτροπές MS αλλά επιπλέον και το ανεπιθύμητο αποτέλεσμα της οξείας λοίμωξης. Σε αντίθεση με τα άλλα εμβόλια, που χορηγούνται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, το εμβόλιο της γρίπης χορηγείται κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και του χειμώνα, οπότε και σημειώνεται και ο μεγαλύτερος επιπολασμός της οξείας λοίμωξης. Άρα, ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να είναι υπερεκτιμημένος. Από την άλλη πλευρά, η φύση της μελέτης, στην οποία οι ασθενείς αποτελούσαν και μάρτυρες του ίδιου τους εαυτού μείωσε το κίνδυνο των συγχυτικών παραγόντων που παρατηρείται στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν διερευνάται ο κίνδυνος υποτροπής καθώς η πρόοδος της νόσου στους ασθενείς με MS διαφέρει σημαντικά. Στα αρνητικά χαρακτηριστικά όμως της μελέτης συγκαταλέγεται ο αποκλεισμός των ασθενών με σοβαρή προοδευτική νόσο.

Η μελέτη των Salvetti et al.(1995), έδειξε ότι ένας ασθενής με σοβαρή προοδευτική νόσο παρουσίασε υποτροπή της νόσου. Θα μπορούσε ο αντιγριπικός εμβολιασμός να έχει αρνητικές επιδράσεις στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρή ενεργό νόσο. Συνεπώς, είναι αναγκαία η πραγματοποίηση νέων μελετών που θα διερευνούν τον κίνδυνο υποτροπής σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Το ποσοστό υποτροπών μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό στους ασθενείς με MS που υπολογίστηκε στη μελέτη των De Keyser et al.(1998) έρχεται σε συνέχεια με το ποσοστό που υπολογίστηκε σε προγενέστερες μελέτες (6% ποσοστό υποτροπής έως και 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό) (Myers et al.,1977;Miller et al.,1997). Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι οι ασθενείς κατέγραψαν μόνοι τους, χωρίς κλινικοεργαστηριακή επιβεβαίωση, το επεισόδιο γρίπης που βίωναν. Είναι όμως γνωστό ότι και άλλες ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να έχουν συμπτωματολογία γρίπης. Συνεπώς, το ποσοστό των υποτροπών μετά από γρίπη θα μπορούσε να πει κανείς ότι είναι υπερεκτιμημένο καθώς θα μπορούσε να περιλαμβάνει και τα επεισόδια υποτροπών μετά από άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

Το γεγονός ότι οι T-κυτταρικές αποκρίσεις έναντι συγκεκριμένων αυτοαντιγόνων, όπως η MBP, δεν αυξήθηκαν μετά τον εμβολιασμό συνηγορεί υπέρ της ασφάλειας του αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς με MS. Επίσης, με βάση το παραπάνω

δεδομένο, η πιθανότητα συμμετοχής των μηχανισμών της μοριακής μίμησης και της ενεργοποίησης bystander μειώνεται όσον αφορά τα δύο κύρια αυτοαντιγόνα MBP και MOG που μελετήθηκαν. Από την άλλη πλευρά, η ίδια μελέτη διαπίστωσε ότι υπήρχε μία ήπια αντίδραση έναντι της MBP μετά από αναπνευστικές λοιμώξεις, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από μία ισχυρότερη απόκριση του ξενιστή στο παθογόνο. Αν και δε μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος της μελέτης, υπάρχει μία ένδειξη ότι το εμβόλιο και η φυσική λοίμωξη δύναται να οδηγήσουν σε διαφορετικές ανοσιακές αποκρίσεις (Moriabadi et al., 2001). Η μελέτη των Mc Nicholas et al. (2010) ήταν η μόνη μελέτη που διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο υποτροπών βραχυπρόθεσμα μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους 2009 και των εποχικών στελεχών την περίοδο 2009-10. Παρόλο αυτά, ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν μικρός και η περίοδος παρακολούθησης ήταν μικρή. Ακόμη και αν το παραπάνω αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί και σε μεταγενέστερες μελέτες πρέπει να αποσαφηνιστεί αν ο κίνδυνος υποτροπής μετά το εμβόλιο υπερβαίνει αυτόν μετά από την ιογενή λοίμωξη.

Η μελέτη των Auriel et al. (2012), αν και δεν είχε την ευαισθησία να ανιχνεύσει σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, έχει ενδιαφέρον καθώς διερεύνησε τις αιτίες για τις οποίες ένα ποσοστό ασθενών αποφεύγουν τον αντιγριπικό εμβολιασμό. Ένα 11,7% δεν εμβολιάστηκε γιατί έλαβε σύσταση από το θεράποντα ιατρό να αποφύγει τον εμβολιασμό. Γίνεται λοιπόν κατανοητή η ανάγκη πραγματοποίησης μεγαλύτερων ερευνών που θα αποσαφηνίσουν τον κίνδυνο υποτροπής μετά το εμβόλιο. Οι επαγγελματίες υγείας θα μπορούσαν τότε να δώσουν σαφείς συστάσεις, βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, στους ασθενείς τους βασιζόμενοι σε αξιόπιστα αποτελέσματα.

Έξι μελέτες διερεύνησαν τη συσχέτιση του αντιγριπικού εμβολιασμού με την έναρξη της MS. Όλες έδειξαν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος.

Η μελέτη των De Stefano et al. (2003) αποτελεί μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων με το πλεονέκτημα μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων και της επαρκούς στατιστικής ισχύος. Ακόμη, το γεγονός ότι τα αποτελέσματα ήταν σταθερά και δεν έρχονταν σε αντίθεση όταν οι ερευνητές χρησιμοποιούσαν διαφορετικό ορισμό για την περίπτωση αυξάνει την αξιοπιστία. Στα θετικά χαρακτηριστικά της μελέτης συγκαταλέγονται και η ελαχιστοποίηση του σφάλματος ανάκλησης (“recall bias”) που αναμενόταν λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης. Οι ερευνητές συγκέντρωσαν τα περισσότερα

δεδομένα τόσο για τη χρονική στιγμή της έναρξης της νόσου όσο και για την εμβολιαστική κάλυψη από τους ιατρικούς φακέλους.

Απουσία συσχέτισης βρήκαν και μεταγενέστερες μελέτες όπως αυτή των Zorzon et al.(2003) αν και ο αριθμός τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων ήταν μικρός, γεγονός που αντανακλάται και από τα μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Στη μελέτη των Bardage et al.(2011) συμμετείχε μεγάλος πληθυσμός γεγονός που επέτρεψε και την ακριβή εκτίμηση του κινδύνου για τις επιμέρους εκβάσεις που μελέτησαν οι ερευνητές. Εντούτοις, το γεγονός ότι οι ερευνητές εξέτασαν τον κίνδυνος έναρξης MS εντός έξι εβδομάδων αποτελεί ένα είδος σφάλματος (“bias”) καθώς μεσολαβεί ένα σεβαστό χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής βοήθειας καθώς και μεταξύ της τελευταίας και της διάγνωσης της νόσου. Η μελέτη διερεύνησε αποκλειστικά τη πιθανή συσχέτιση του εμβολίου έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους που χορηγήθηκε μαζικά από το Σεπτέμβριο 2009 στα πλαίσια της προσπάθειας περιορισμού της πανδημίας. Λόγω του γεγονότος ότι υπήρχε η αναγκαιότητα παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων εμβολίων, ο WHO ενθάρρυνε τη χρήση ανοσοενισχυτικών κατά την παρασκευή των εμβολίων. Στοιχεία από την παρασκευή εμβολίων έναντι του H5N1 στο παρελθόν έδειξαν ότι η χρήση ανοσοενισχυτικών μπορεί να μειώσει την ποσότητα του αντιγόνου που απαιτείται ώστε να γίνει επαγωγή μίας επαρκούς ανοσιακής απόκρισης που να παρέχει μακροπρόθεσμη προστασία (Diez-Domingo et al.,2010). Συνεπώς, δύο από τα εμβόλια έναντι του πανδημικού ιού της γρίπης, το Pandermix και το Focetria, περιείχαν τα νέα ανοσοενισχυτικά ASO3 και MF59, το τελευταίο εκ των οποίων περιείχε σκουαλένιο. Δεδομένης της δυνατότητας διέγερσης αυτοάνοσων καταστάσεων από ανοσοενισχυτικά, η ασφάλεια των παραπάνω εμβολίων αμφισβητήθηκε και έθεσε την ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω μελετών (Sato et al.,2003; Kuroda et al.,2004). Υπέρ της αναγκαιότητας διεξαγωγής μελετών για την ασφάλεια του αντιγριπικού εμβολίου συνηγορούν και τα ευρήματα που δείχνουν την αύξηση του κινδύνου νευρολογικών συμβαμάτων μετά το εμβόλιο. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αύξηση του κινδύνου του συνδρόμου Guillain-Barre (Hurwitz et al.,1981) και παράλυσης Bell (Stowe et al.,2011).

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι επαρκή για την απόρριψη της αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της υποτροπής MS και του αντιγριπικού εμβολιασμού. Επίσης, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι αν και τα διαθέσιμα δεδομένα απορρίπτουν την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έναρξης MS και του

αντιγριπικού εμβολιασμού, εντούτοις δεν είναι επαρκή και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ασφαλή απόρριψη της συσχέτισης.

Το γεγονός ότι το εμβόλιο της γρίπης ποικίλει ετησίως αποτελεί ένα επιπρόσθετο εμπόδιο για τη διερεύνηση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τον εμβολιασμό, καθώς δεν είναι δυνατόν να γενικευτούν τα συμπεράσματα των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός συγκεκριμένου αντιγριπικού εμβολίου για τα όλα τα μεταγενέστερα εμβόλια που θα ακολουθήσουν. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται από άλλα εμβόλια έναντι ιών τα οποία έχουν σημαντικά διαφορετικό φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από μικρές αλλαγές μεταξύ των ιών. Για παράδειγμα, το εμβόλιο της ιλαράς που περιείχε το στέλεχος Urabe συσχετίστηκε αιτιολογικά με άσηπτη μηνιγγίτιδα εν αντιθέσει με το εμβόλιο που περιείχε το στέλεχος Jeryl (IOM,1994). Ο ιός της πολιομυελίτιδας τύπου-3 του Sabin εμβολίου μεταβάλλει δραματικά τη νευροτοξικότητά του με ελάχιστες μεταλλάξεις (Evans et al.,1985). Τα διάφορα στελέχη του ιού της γρίπης τύπου-A έχουν διαφορετικές ικανότητες ανάπτυξης σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές και αυγά. Κάποια στελέχη έχουν περιορισμένη ικανότητα επαγωγής της IFN- γ εν αντιθέσει με άλλα που επάγουν ισχυρά την παραγωγή της (Immunization Safety Review Committee,2004). Εν κατακλείδι, οι ασθενείς με MS πιθανά θα επωφεληθούν περισσότερο από τον αντιγριπικό εμβολιασμό για τους ακόλουθους λόγους: Ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με MS για εισαγωγή στο νοσοκομείο μετά από λοίμωξη είναι 4,26 (95%CI, 4,13-4,40). Το ποσοστό θνητότητας έως και ένα μήνα μετά την εισαγωγή είναι υψηλότερο στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (OR=4.69, 95%CI, 4.21-5.22). Ο υψηλότερος κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο μετά από λοίμωξη για τους ασθενείς με MS μπορεί να οφείλεται σε συνδυασμό του σφάλματος επιτήρησης της μελέτης (“surveillance bias”), προσεκτικότερης ιατρικής αντιμετώπισης των ασθενών καθώς και της αυξημένης ευαλωτότητάς τους σε σοβαρές λοιμώξεις (Montgomery et al.,2013). Επιπλέον, η ωφέλιμη επίδραση του αντιγριπικού εμβολιασμού στους ασθενείς αυτούς οφείλεται τόσο στην αύξηση του κινδύνου υποτροπών μετά από μία γριπώδη συνδρομή συγκριτικά με τον αντίστοιχο κίνδυνο μετά το εμβόλιο (De Keyser et al.,1998) όσο και στον αποδεδειγμένο αυξημένο κίνδυνο υποτροπών MS μετά από ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

3.2.3. Εμβόλιο BCG και MS

Επτά μελέτες της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, οι οποίες διερεύνησαν τη συσχέτιση του BCG εμβολίου με την MS, δε βρήκαν κάποια συσχέτιση. Οι παλαιότερες βέβαια από αυτές έχουν το μειονέκτημα του μικρού μεγέθους των δειγμάτων. Από την άλλη πλευρά, τόσο οι δύο μελέτες που βρήκαν μειωμένο κίνδυνο υποτροπών όσο και η μία μελέτη που έδειξε μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης MS σε ασθενείς με μεμονωμένο κλινικά σύνδρομο έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και αποτελούν πρόσφορο έδαφος για την πραγματοποίηση μεταγενέστερων μελετών με αντικείμενο την πιθανή χρήση του εμβολίου στη θεραπεία της MS.

Η μελέτη των Ristori et al.(1999) η οποία έδειξε πιθανή ευεργετική επίδραση του BCG εμβολίου στην MS κεντρίζει το ενδιαφέρον και δίνει το έναυσμα για την πραγματοποίηση επακόλουθων μελετών οι οποίες θα εξετάζουν επιπλέον τη διάρκεια της ευεργετικής αυτής επίδρασης, την πιθανότητα ανάγκης πολλαπλών δόσεων του εμβολίου για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, καθώς και την πιθανότητα της χρήσης πολλαπλών βακτηριακών αντιγόνων πέρα από το BCG για την αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν το προφανές παράδοξο της ωφέλιμης επίδρασης της επαγωγής της Th1-ανοσιακής απόκρισης σε μία ασθένεια που θεωρείται ότι μεσολαβείται από την Th1-απόκριση.

Οι Paolillo et al.(2003) τόνισαν ότι, η μείωση της δραστηριότητας της νόσου στην MRI την οποία παρατήρησαν οι Ristori et al.(1999), δείχνει την επίδραση του εμβολίου στη φλεγμονώδη δραστηριότητα της νόσου και όχι απαραίτητα στην καταστροφή του ιστού. Για το λόγο αυτό, η δική τους μελέτη στηρίχθηκε στην αξιολόγηση του ποσοστού των NELs που εξελίσσονται απεικονιστικά σε μαύρες τρύπες, το οποίο αντανακλά το μέγεθος της ιστικής καταστροφής, τόσο λόγω της σοβαρότητας της φλεγμονώδους διεργασίας όσο και λόγω της πρωτοπαθούς καταστροφής των νευραξόνων. Το γεγονός ότι το ποσοστό των NELs που εξελίσσονται σε μαύρες τρύπες στην MRI, λόγω της φυσικής εξέλιξης της νόσου ποικίλλει από 35-50%, οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι το 21% που βρέθηκε στη δική τους μελέτη ήταν ένα σημαντικό εύρημα που μπορεί δυνητικά να οδηγήσει στη χρήση του εμβολίου BCG ως ανοσορυθμιστική θεραπεία στην MS.

Οι Ristori et al.(2014) σε μία μεταγενέστερη μελέτη τους επιβεβαίωσαν τον πιθανό ευεργετικό ρόλο του BCG εμβολίου. Επιπλέον, έδειξαν ότι το BCG μπορεί ακόμη να παίζει ρόλο και στη πρόληψη της εμφάνισης MS σε άτομα με κλινικά μεμονωμένο

σύνδρομο. Πρότειναν ότι το BCG θα μπορούσε να είναι μία οικονομικά συμφέρουσα και ασφαλής θεραπεία. Παρόλο αυτά, πρέπει να αναφερθεί ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό και συνεπώς υπάρχει η αναγκαιότητα πραγματοποίησης μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Όμως, η χορήγηση του BCG μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, όπως οι ασθενείς με MS που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Hesseling et al.,2006). Μία ασφαλέστερη προσέγγιση ίσως να ήταν η χρησιμοποίηση μη ζώντα BCG ή συστατικών του *M. bovis*. Η προσέγγιση αυτή ήταν επιτυχής στην ΕΑΕ με τη χρήση αδρανοποιημένου *M. tuberculosis* και πρωτεϊνών που απομονώθηκαν από το μυκοβακτήριο (Ben-Nun et al.,1995). Τέλος, αν και δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα της χρήσης του BCG για θεραπευτικό σκοπό, η χρήση του θα έχει αρνητικές συνέπειες στη διάγνωση της φυματίωσης η οποία στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην φυματινοαντίδραση Mantoux.

3.2.4. Εμβόλια διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη και MS

Από τις πέντε μελέτες που εντοπίστηκαν, καμία δε βρήκε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά το εμβόλιο της διφθερίτιδας. Αντιθέτως, δύο βρήκαν ότι το ποσοστό των ασθενών που είχε εμβολιαστεί έναντι της διφθερίτιδας ήταν μικρότερο από αυτό της υγιούς ομάδας ελέγχου. Από τις δύο παραπάνω μελέτες θα μπορούσε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το εμβόλιο της διφθερίτιδας μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη MS. Παρόλο αυτά, το μικρό μέγεθος του δείγματος και η μη ικανοποιητική στατιστική ισχύς των μελετών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, καθιστώντας αναγκαία τη διεξαγωγή περαιτέρω μελετών.

Τα αποτελέσματα των μελετών που διερεύνησαν τη πιθανή συσχέτιση του αντιτετανικού εμβολίου με την ανάπτυξη MS έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σύμφωνα με αυτά, το εμβόλιο μπορεί να έχει κάποιον προστατευτικό ρόλο. Παρόλο αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι οι μελέτες στηρίχθηκαν σε μικρό αριθμό περιπτώσεων με αποτέλεσμα να μην έχουν αρκετή στατιστική ισχύ. Ακόμη, δύο μελέτες έχουν άνιση κατανομή φύλου μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (Compston et al.,1986; Kurtzke et al.,1997), γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο συγχυτικών παραγόντων. Ακόμη, ο αναδρομικός χαρακτήρας των μελετών ασθενών-μαρτύρων καθιστά πιθανό το σφάλμα ανάκλησης. Οι DeStefano et al.(2003) προσπάθησαν να μειώσουν το σφάλμα

βασίζόμενοι όχι μόνο σε ερωτηματολόγια εμβολιαστική κάλυψης αλλά αντλώντας πληροφορίες από ιατρικά αρχεία. Ακόμη, ένας επιπρόσθετος περιορισμός θα μπορούσε να αποτελεί το χαμηλότερο ποσοστό συμμετοχής των μαρτύρων σε σύγκριση με αυτό των ασθενών. Δεδομένου του σημαντικά χαμηλού OR έπρεπε να ληφθεί υπόψιν το ενδεχόμενο μεγαλύτερο ποσοστό μαρτύρων να έχουν λάβει το εμβόλιο του τετάνου από το γενικό πληθυσμό. Συνέκριναν λοιπόν την εμβολιαστική κάλυψη των μαρτύρων της μελέτης τους με αυτήν δείγματος ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ. Το γεγονός ότι οι μάρτυρες ήταν εμβολιασμένοι σε ποσοστό 48% και ο γενικός πληθυσμός σε ποσοστό 65%, μειώνει την πιθανότητα οι μάρτυρες να ήταν σε μεγαλύτερο βαθμό εμβολιασμένοι από το γενικό πληθυσμό.

Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών που δείχνουν έναν πιθανό προστατευτικό ρόλο του εμβολίου στην εμφάνιση MS σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το τοξοειδές του τετάνου περιέχει έναν καθολικό επίτοπο των Th-κυττάρων θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη χρήση του τοξοειδούς του τετάνου στη θεραπεία της MS καθώς και στην ανάπτυξη ασφαλέστερων εμβολίων για άλλες νευρολογικές νόσους.

Εν κατακλείδι, αν υποτεθεί ότι το εμβόλιο του τετάνου έχει προστατευτικό ρόλο, μπορούν να ερμηνευθούν και οι διαφορές στην επίπτωση της MS ανάλογα με παράγοντες όπως το φύλο, την ηλικία, τη γεωγραφική θέση και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση: η αυξημένη συχνότητα της MS στις γυναίκες είναι γνωστή. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα των αντιτετανικών αντισωμάτων στον ορό έχουν βρεθεί υψηλότερα στους άνδρες, πιθανά εξαιτίας της μεγαλύτερης επαφής των τελευταίων με το χώμα ή και το εμβόλιο κατά τη διάρκεια της στρατιωτικής θητείας (Moriabadi et al.,2001). Η MS συνήθως ξεκινά στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Αντίστοιχα, τα επίπεδα των αντιτοξινών του τετάνου φαίνεται να μειώνονται στην ίδια ηλικία, κάτι δηλαδή που θα μπορούσε να σημαίνει την απώλεια του προστατευτικού παράγοντα έναντι της MS (Mc Quillan et al.,2001). Στη συνέχεια, ενώ η MS είναι πιο συχνή σε ανεπτυγμένες χώρες, η επίπτωση της φυσικής έκθεσης στον τέτανο είναι πιο συχνή στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες. Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει τον προστατευτικό ρόλο της χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην ανάπτυξη MS. Τα άτομα αυτά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επαφής με το μικρόβιο του τετάνου (Bach,2001).

Τα διαθέσιμα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της απουσίας συσχέτισης μεταξύ του εμβολίου έναντι του κοκκύτη και του κινδύνου εμφάνισης MS. Παρόλ'αυτά, λόγω

του περιορισμένου αριθμού των μελετών κρίνεται αναγκαία η πραγματοποίηση νέων μελετών για την εξαγωγή ενός ασφαλούς συμπεράσματος.

3.2.5. Εμβόλιο πολιομυελίτιδας και MS

Καμία από τις εννέα μελέτες που ανευρέθησαν δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι της πολιομυελίτιδας. Τα αποτελέσματα τριών εξ' αυτών αξίζουν μνείας. Το γεγονός ότι στη μελέτη των Zilber et al.(1996) μικρότερο ποσοστό ασθενών είχε εμβολιαστεί έναντι της πολιομυελίτιδας σε σύγκριση με αυτό των υγιών μαρτύρων θα μπορούσε να σημαίνει ότι το εμβόλιο, και συγκεκριμένα το από του στόματος εμβόλιο που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης MS. Παρόλο αυτά, η μελέτη δεν είχε την κατάλληλη στατιστική ισχύ για να υποστηρίξει το παραπάνω συμπέρασμα. Παρόλο που οι Bansil et al.(1997) εξήγαγαν παρόμοιο αποτέλεσμα, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων συνηγορεί υπέρ ενός ψευδούς αποτελέσματος. Μάλιστα όταν χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη ομάδα ελέγχου που συμπεριελάμβανε τόσο ασθενείς άλλων νευρολογικών διαταραχών όσο και υγιείς μάρτυρες, η διαφορά μεταξύ των ασθενών και της συνδυασμένης πλέον ομάδας ελέγχου αμβλύθηκε (OR=0.5, p=0.08). Τέλος, ο πιθανός προστατευτικός ρόλος του εμβολίου δεν έχει λογική βάση καθώς δεν έχει αποδειχθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του ιού της πολιομυελίτιδας και της MS.

Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η ομάδα των ασθενών είχε εμβολιαστεί σε μεγαλύτερη ηλικία από αυτήν των υγιών μαρτύρων. Διαμορφώνεται λοιπόν η υπόθεση ότι ο εμβολιασμός έναντι της πολιομυελίτιδας σε μεγαλύτερη ηλικία θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS. Οι πρώιμες αυτές μελέτες δεν είχαν αρκετή στατιστική ισχύ προκειμένου να διαμορφώσουν ένα ασφαλές συμπέρασμα. Οι Alter et al.(1987) διαμόρφωσαν την υπόθεση ότι η ηλικία στην οποία ένα άτομο μολύνεται με κάποιον ιό παίζει ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης MS. Η μόλυνση κατά την εφηβική ηλικία συνεπάγεται πιθανόν και διαφορετική αλληλεπίδραση του ιού με το ανοσιακό σύστημα και συνεπώς μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης MS σε σύγκριση με μία μόλυνση στην πρώιμη παιδική ηλικία. Δεδομένου λοιπόν ότι το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας περιέχει αντιγόνα του ιού ή και ζώντες εξασθενημένους ιούς θα μπορούσε να αλληλεπιδρά με παρόμοιο τρόπο με το ανοσιακό σύστημα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των μελετών δε διευκρινίζει το είδος του εμβολίου

της πολιομυελίτιδας (για το αν περιείχε αδρανοποιημένους ή ζώντες εξασθενημένους ιούς) που είχαν λάβει οι συμμετέχοντες καθώς πρόκειται για αναδρομικές μελέτες που στηρίχθηκαν σε ερωτηματολόγια και προσωπικές συνεντεύξεις για τη συγκέντρωση των δεδομένων της εμβολιαστικής κάλυψης.

3.2.6. Εμβόλια ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς και MS

Οκτώ από τις εννέα μελέτες δεν παρατήρησαν αύξηση του κινδύνου έναρξης MS μετά τον εμβολιασμό έναντι της ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας. Εξαίρεση αποτελεί η μελέτη των Zorzon et al.(2003) η οποία διαπίστωσε αύξηση του κινδύνου έναρξης MS μετά από τα εμβόλια έναντι της ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας.

Η πλειοψηφία των μελετών έχουν όμοιο σχεδιασμό καθώς αποτελούν μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Εξαίρεση αποτελεί η μελέτη των Ahlgren et al.(2009a) στην οποία έγινε σύγκριση της επίπτωσης MS πριν και μετά την εισαγωγή των εμβολίων. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι ερευνητές αυτής της μελέτης θέλησαν να αποδείξουν την υπόθεση ότι η εξάλειψη των ιογενών λοιμώξεων της ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας χάρη στον εμβολιασμό μπορεί να οδηγήσει στην μείωση της επίπτωσης MS τα επόμενα χρόνια. Εν τούτοις, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν είναι εύκολο να ερμηνευθούν λόγω της περιορισμένης στατιστικής ισχύος ως αποτέλεσμα της μικρής γεωγραφικής περιοχής στην οποία περιορίστηκε η μελέτη καθώς και της παρακολούθησης συγκεκριμένων μόνο ηλικιακών ομάδων που δεν καλύπτουν το φάσμα των ηλικιών αυξημένου κινδύνου για έναρξη MS. Ακόμη, η σταδιακή αύξηση MS την περίοδο της μελέτης θα μπορούσε να έχει καλύψει μία πιθανή μείωση της επίπτωσης MS λόγω του μαζικού εμβολιασμού. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε για παράδειγμα να είναι αποτέλεσμα της επίδρασης μίας πληθώρας περιβαλλοντικών παραγόντων ή ακόμη και των αυξημένων γνώσεων σχετικά με τη νόσο και της εύκολης πρόσβασης στις απεικονιστικές μεθόδους που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ψευδώς αυξημένα ποσοστά έναρξης MS. Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι ο MV που περιέχεται στο εμβόλιο είναι λιγότερο νευροδιδυμικός από τον ιό αγρίου τύπου σε συνδυασμό με το εύρημα της μελέτης για την απουσία διαφοράς στην επίπτωση MS μετά την εισαγωγή των εμβολίων μειώνουν το ενδεχόμενο ότι ο εμβολιασμός ευθύνεται για την αύξηση της επίπτωσης MS κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου την οποία μελέτησαν οι ερευνητές. Αξιοσημείωτο είναι το εύρημα του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης MS μετά από εμβολιασμό πριν την ηλικία των 10

ετών που βρέθηκε σε δεύτερη μελέτη των ίδιων ερευνητών. Η παραπάνω παρατήρηση πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή δεδομένου ότι βασίστηκε σε μικρό αριθμό ατόμων. Δεδομένου ότι δεν ανευρέθησαν άλλες μελέτες που να διερευνούν τη συσχέτιση της ηλικίας χορήγησης του MMR με την ανάπτυξη MS, κρίνεται αναγκαία η πραγματοποίηση μελετών που θα επιβεβαιώνουν ή θα απορρίπτουν το εύρημα της μελέτης. Τέλος, σε μία προσπάθεια επεξήγησης του πιθανού αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης MS μετά το MMR σε μικρή ηλικία προτείνεται ότι η ανοχή των T-λεμφοκυττάρων έναντι της μυελίνης εξαρτάται από την ηλικία (Huseby et al.,2001).

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Zorzon et al.(2003) που έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS μετά από τα εμβόλια της ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμυλογιάς πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος της μελέτης που αντανακλάται και στα μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης. Στα αρνητικά χαρακτηριστικά της μελέτης συγκαταλέγεται και ο τρόπος συλλογής των δεδομένων με τη βοήθεια ερωτηματολογίων και όχι αποδεικτικών εμβολιαστικής κάλυψης.

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των μελετών έχουν περιορισμένη στατιστική ισχύ, γεγονός που αντανακλάται από τα μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης. Εξαιρέση αποτελεί η μελέτη των Ramagopalan et al.(2008), η οποία όμως έχει το μειονέκτημα της άνιση κατανομής του φύλου. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι μελέτες διερεύνησαν τον κίνδυνο ανάπτυξης MS σε απροσδιόριστο χρόνο μετά το εμβόλιο, γεγονός που θα μπορούσε να κρύψει μία πιθανή συσχέτιση.

3.2.7. Εμβόλιο HPV και MS

Υπολογίζεται ότι το 70% των περιπτώσεων κακοήθειας του τραχήλου της μήτρας οφείλονται στους τύπους 16 και 18 του HPV. Η εισαγωγή λοιπόν του εμβολίου κατά των προαναφερθέντων ογκογόνων τύπων είναι μεγάλης σημασίας και αναμένεται να οδηγήσει στη μείωση της επίπτωσης της κακοήθειας του τραχήλου της μήτρας. Τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η ασφάλεια του εμβολίου έχουν επιβεβαιωθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες (Slade et al.,2009). Παρόλο αυτά, πρόσφατες αναφορές περιπτώσεων εμφάνισης ή υποτροπής MS μετά τη χορήγηση του εμβολίου, έθεσαν σε αμφισβήτηση την ασφάλειά του. Η συσχέτιση λοιπόν του εμβολίου με μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια θα μπορούσε να μειώσει δραματικά τη συμμόρφωση του γενικού πληθυσμού με αποτέλεσμα την επακόλουθη αποτυχία επίτευξης του σκοπού

της μείωσης της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η διερεύνηση λοιπόν της πιθανής θετικής συσχέτισης του εμβολίου με την MS καθιστάται σημαντική.

Οι αναφορές περιπτώσεων εμφάνισης απομυελινωτικών συμβαμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τον εμβολιασμό από μόνες δε μπορούν να αποτελέσουν αποδεικτικό στοιχείο αιτιολογικής συσχέτισης του HPV εμβολίου με απομυελινωτικά νοσήματα και συνεπώς κρίνεται αναγκαία η πραγματοποίηση επιδημιολογικών μελετών. Η στενή χρονική συσχέτιση θα μπορούσε να ερμηνευτεί πως το εμβόλιο λειτουργεί ως παράγοντας πυροδότησης απομυελινωτικών νοσημάτων σε άτομα που θα εμφάνιζαν ούτως ή άλλως τη νόσο. Επιταχύνουν δηλαδή την εκδήλωση της κλινικής συμπτωματολογίας.

Στην παρούσα εργασία, παρουσιάστηκαν πέντε μελέτες οι οποίες δεν απέδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ του HPV εμβολίου και της MS.

Τα ποσοστά δήλωσης MS μετά από HPV εμβολιασμό που υπολόγισαν οι Pellegrino et al.(2013), πρέπει να συγκριθούν με βάση την επίπτωση MS στον πληθυσμό των ανεμβολίαστων νέων γυναικών, η οποία υπολογίστηκε σε 1/100.000 για κάθε διάστημα παρακολούθησης έξι εβδομάδων. Επιπλέον, η συγκεκριμένη μελέτη αφορούσε νέες γυναίκες οι οποίες είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MS. Συνεπώς, οι περιπτώσεις που ανιχνεύθηκαν στη μελέτη είναι πιθανόν να μη σχετίζονταν με τον εμβολιασμό ο οποίος έγινε τυχαία κοντά στην χρονική τιμή που εμφανίζονται τα συμπτώματα της MS. Η παραπάνω λοιπόν παρατήρηση επιβεβαιώνει το γεγονός ότι η χρονική συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και της MS δεν είναι ισχυρό επιχείρημα για το καθορισμό μίας αιτιολογικής συσχέτισης. Ακόμη, πρέπει να αναφερθεί ότι η παραπάνω μελέτη στηρίχθηκε σε συστήματα παθητικής επιτήρησης. Συνεπώς, υπήρχε η πιθανότητα της ελλιπούς δήλωσης κάποιων περιπτώσεων και της χαμηλής ποιότητας των καταγραφών.

Η στατιστική ισχύς της μελέτης των Grimaldi-Bensouda et al.(2014) για την εξαγωγή σημαντικών αποτελεσμάτων για επιμέρους αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η MS, ήταν μικρή λόγω της σπανιότητας των νοσημάτων με συνέπεια το μικρό μέγεθος του δείγματος. Η αρνητική συσχέτιση μπορεί να είναι τυχαία, να αντανakλά πραγματικά μειωμένο κίνδυνο ή να οφείλεται σε απρόβλεπτους συγχυτικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με MS ενδέχεται να εμβολιάστηκαν σε μικρότερο ποσοστό λόγω κάποιων ανασταλτικών γι' αυτούς παραγόντων όπως οι συννοσηρότητες και το οικογενειακό ιστορικό.

Η μελέτη των Langer-Gould et al.(2014) υπερτερεί έναντι προγενέστερων μελετών στο γεγονός ότι έγινε εφικτό να ανιχνευθούν και να συμπεριληφθούν περισσότερες περιπτώσεις ασθενών σε σύγκριση με αυτές προγενέστερων μελετών όπως των Chao et al.(2012) Παρόλο αυτά, και αυτή η μελέτη είχε έλλειψη στατιστικής ισχύος. Τέλος, η νεότερη μελέτη των Scheller et al.(2015) είναι μία από τις καλύτερα δομημένες μελέτες που χρησιμοποίησε μεγάλο αριθμό ασθενών και μαρτύρων.

3.3. Συστατικά εμβολίων και MS

Τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας που συσχετίζουν επιμέρους συστατικά των εμβολίων με την MS είναι λιγοστά και ενίοτε έμμεσα και αντικρουόμενα.

Η σημαντικότητα των υψηλών επιπέδων απέκκρισης του αργιλίου στα ούρα των ασθενών με MS δεν είναι γνωστή. Η απέκκριση θα μπορούσε να επηρεαστεί από τα χαρακτηριστικά της ίδιας της νόσου όπως για παράδειγμα τη μειωμένη κινητικότητα. Συνεπώς, τίθεται η αναγκαιότητα πραγματοποίησης μελετών οι οποίες θα λαμβάνουν υπόψιν τέτοια χαρακτηριστικά στην ομάδα ελέγχου. Από την άλλη πλευρά, δε θα μπορούσαν να παραβλεφθούν τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών τα οποία αποδεικνύουν ότι το αργίλιο σχετίζεται με τη μυελίνη και τα ολιγοδενδροκύτταρα και ότι μπορεί να ασκήσει νευροτοξική δράση. Αξιοσημείωτη είναι η πρόσφατη παρατήρηση της αυξημένης συγκέντρωσης του αργιλίου στα ούρα των γυναικών που πάσχουν από MS. Δεδομένου ότι η επίπτωση MS είναι επίσης υψηλότερη ανάμεσα στις γυναίκες, θα μπορούσε να διαμορφωθεί η υπόθεση ότι το αυξημένο φορτίο του οργανισμού σε αργίλιο προδιαθέτει τις γυναίκες στην εκδήλωση της νόσου. Τα αποτελέσματα μεταγενέστερης μελέτης αντιθέτως που έδειξαν ότι οι ασθενείς με MS φαίνεται να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αργιλίου στο τριχωτό της κεφαλής δε μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα καθώς θα μπορούσαν να αντανakλούν είτε τη συσσώρευση του αργιλίου σε συγκεκριμένους μόνο ιστούς όπως τον εγκέφαλο, είτε την αυξημένη απέκκριση στα ούρα που θα καθιστούσε τα επίπεδα στο αίμα ανεπαρκή ώστε να προσληφθούν από το τριχωτό. Μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων που θα διερευνούσαν τις συγκεντρώσεις των μετάλλων και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως το ENY και τον εγκέφαλο, θα συμβάλουν περαιτέρω στην αποσαφήνιση του ρόλου των μετάλλων στην MS.

Η επίδραση του μετάλλου στο ΚΝΣ είναι πιθανόν να εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες όπως είναι η μορφή του αργιλίου που θα εισέλθει στον οργανισμό, η οδός

χορήγησης, η συγκέντρωση και η διάρκεια έκθεσης στο μέταλλο. Βιολογικοί μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο και η πιθανή γενετική προδιάθεση μπορεί να επηρεάσουν την τελική επίδραση στον οργανισμό. Ακόμη, δεδομένου ότι άνθρωπος εκτίθεται στο αργίλιο καθημερινά από ένα πλήθος διαφορετικών πηγών, είναι αμφισβητούμενος ο μεμονωμένος ρόλος του αργιλίου που περιέχεται στα εμβόλια. Η συσσώρευση του αργιλίου από πολλές διαφορετικές πηγές θα επιδράσει αρνητικά στον ανθρώπινο οργανισμό. Για παράδειγμα, μελέτες σε ανθρώπους συμπεράναν την ύπαρξη τοξικότητας του μετάλλου μετά από χρόνια βιομηχανική έκθεση (Sjogren et al.,1990). Ακόμη, τοξικές επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις κατανάλωσης 8-9g αργιλίου ημερησίως που περιέχονται σε αντιόξινα δισκία για διάστημα 8 ετών (Krewski et al.,2007). Οι συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την πρόκληση νευροτοξικότητας είναι σημαντικά μεγαλύτερες από αυτές που περιέχονται στα εμβόλια της βρεφικής ηλικίας (Keith et al.,2002).

Αναφορικά με τα ανοσοενισχυτικά των εμβολίων, κρίνεται σκόπιμο να γίνει σύσταση αναθεώρησης κάποιων εκ των κριτηρίων του ASIA. Για παράδειγμα, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός της δόσης του αργιλίου που αναμένεται να προκαλέσει μία παθολογική κατάσταση. Επιπλέον, κρίνεται αναγκαίος ο καθορισμός μίας σαφούς χρονικής συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης στο ανοσοενισχυτικό και της εκδήλωσης της κλινικής συμπτωματολογίας. Τέλος, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ατόμων που εκτίθεται στο ανοσοενισχυτικό δεν εκδηλώνει το σύνδρομο, συμπεραίνεται ότι απαιτούνται επιπρόσθετες προϋποθέσεις για την εκδήλωση του συνδρόμου όπως η γενετική προδιάθεση ή η επίδραση επιπρόσθετων περιβαλλοντικών παραγόντων.

Εν κατακλείδι, έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί θεωρητικοί μηχανισμοί με τους οποίους τα ανοσοενισχυτικά μπορούν να επάγουν παθολογικές ανοσιακές αποκρίσεις με πιθανές δυσμενείς συνέπειες ιδιαίτερα σε άτομα με MS ή με γενετική προδιάθεση για τη νόσο. Ο παραπάνω ενδεχόμενος κίνδυνος έχει επισημανθεί από ερευνητές και έχει προταθεί η χρήση αντιγριπικών εμβολίων που δεν περιέχουν ανοσοενισχυτικά σε πανδημικές περιόδους, σε αυτές τις ομάδες πληθυσμού (Oztork,2010). Κρίνεται όμως αναγκαία η πραγματοποίηση μεγάλων, προοπτικών μελετών που θα διερευνούν τη συσχέτιση της MS με τα ανοσοενισχυτικά που περιέχονται στα εμβόλια. Η μοναδική μελέτη που διερεύνησε τον πιθανό ρόλο των ανοσοενισχυτικών που περιέχονται στα εμβόλια στην επαγωγή αυτοάνοσων διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου και της MS, είχε σημαντικούς περιορισμούς καθώς στηρίχθηκε σε δεδομένα παθητικής επιτήρησης, που είναι ακατάλληλα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων λόγω της ελλιπούς δήλωσης πολλών εκδηλώσεων (Isai et al.,2012).

Αν και δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση δεδομένων που να συσχετίζουν τα υπολείμματα των πρωτεϊνών των μυκήτων που περιέχονται στα εμβόλια με την MS, υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν την ύπαρξη δομικής ομοιότητας μεταξύ της μανάνης και κοινών αυτοαντιγόνων. Ένας θεωρητικός μηχανισμός πρόκλησης αυτοανοσίας θα μπορούσε να είναι η μοριακή μίμηση μεταξύ των πεπτιδίων του μύκητα και των ανθρώπινων πρωτεϊνών. Επιπλέον, η ικανότητα του μύκητα να δρα ως ανοσοενισχυτικό προκαλεί μία επιπρόσθετη ανησυχία για την επίδρασή του σε άτομα που πάσχουν από νοσήματα που μεσολαβούνται από το ανοσιακό σύστημα, όπως η MS. Παρόλο αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι τα εμβόλια περιέχουν ελάχιστο ποσοστό πρωτεΐνης του μύκητα που πιθανόν είναι ανεπαρκές για την πρόκληση μίας αυτοάνοσης αντίδρασης.

Εν κατακλείδι, η διερεύνηση της συσχέτισης των επιμέρους συστατικών των εμβολίων με την MS είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς η ενοχοποίηση συγκεκριμένων συστατικών θα συμβάλλει στην παραγωγή ασφαλέστερων εμβολίων που δε θα περιέχουν το επίσημο συστατικό.

Περιορισμοί

Υπάρχουν αρκετά μεθοδολογικά λάθη που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την ασυνέχεια μεταξύ των μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση των ιών με την MS. Αρχικά, δεν επιλέχθηκαν κατάλληλοι υγιείς αντίστοιχοι μάρτυρες στο σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Αντ' αυτού, επιλέχθηκαν τυχαία δείγματα που ήταν διαθέσιμα εκείνη τη χρονική στιγμή. Παρ' όλο που η ποσοτικοποίηση μέσω της RT-PCR είναι χρήσιμη, η θετική PCR και οι θετικές ορολογικές μέθοδοι δε μπορεί να ξεχωρίσουν την ενεργό από την λανθάνουσα λοίμωξη. Ακόμα, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να αποτελεί μια πρόκληση. Για παράδειγμα η ανίχνευση αντισωμάτων κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες όπως κατά την επιδείνωση MS μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υπερδραστηριότητας του ανοσιακού συστήματος και όχι αληθούς λοίμωξης. Τέλος, η ερμηνεία της απουσίας αποδεικτικών στοιχείων της μόλυνσης από ένα ιό ως αποδεικτικά στοιχεία της απουσίας τους μπορεί να είναι λανθασμένη.

Οι μελέτες σχετικά με τη συσχέτιση των εμβολίων με την MS συγκεντρώνουν συγκεκριμένους περιορισμούς. Η πλειοψηφία αποτελείται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων και αναδρομικές κοορτές που λόγω της αναδρομικής φύσης τους εμπεριέχουν την αυξημένη πιθανότητα σφάλματος. Ένα παράδειγμα, αποτελεί το

σφάλμα ανάκλησης, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια ή προσωπικές συνεντεύξεις για τον έλεγχο της εμβολιαστικής κάλυψης και όχι έγγραφα πιστοποίησης εμβολιασμού. Σε ορισμένες μελέτες η ακρίβεια των αποτελεσμάτων μπορεί να επηρεάστηκε λόγω του σφάλματος επιλογής των ερευνητών. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί ο αποκλεισμός των ασθενών με σοβαρή μορφή της νόσου. Επίσης, ο ορισμός των ασθενών διέφερε μεταξύ των μελετών. Κάποιες όρισαν ως χρονική στιγμή έναρξης της νόσου την έναρξη των συμπτωμάτων ενώ κάποιες άλλες τη στιγμή της διάγνωσης. Στη δεύτερη περίπτωση υπάρχει ο κίνδυνος να μη συμπεριληφθούν κάποιες περιπτώσεις MS καθώς μπορεί να μεσολαβεί μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου και της διάγνωσης που εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως από τη συμπεριφορά του ίδιου του ασθενούς να αναζητήσει έγκαιρη ιατρική φροντίδα, από το σύστημα υγείας και τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους. Οι παραπάνω μελέτες θα μπορούσαν να οδηγηθούν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Στο ίδιο σφάλμα ενδέχεται να υπέπεσαν και οι μελέτες με βραχύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Αντιθέτως, εκείνες που όρισαν μακρύ διάστημα παρακολούθησης μπορεί να οδηγήθηκαν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα καθώς σε αυτό το χρονικό διάστημα ενδέχεται να έδρασαν και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Το μικρό μέγεθος του δείγματος, πιθανόν λόγω της σπανιότητας της νόσου, αποτελεί ένα σημαντικό περιορισμό που μείωσε τη στατιστική ισχύ των μελετών γεγονός που αντανάκλαται και από μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση δεδομένων από τα συστήματα παθητικής επιτήρησης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να οδηγήσει σε σφάλμα λόγω της ανεπαρκούς δήλωσης των περιπτώσεων, της τάσης επιλεκτικής δήλωσης των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, της αυξημένης τάσης δήλωσης σε χρονικές περιόδους όπου η συσχέτιση ενός εμβολίου με μία ανεπιθύμητη ενέργεια είναι αντικείμενο συζήτησης στο δημόσιο διάλογο με αποτέλεσμα την αυξημένη υποψία του κοινού και της ιατρικής κοινότητας καθώς και της αμφισβητούμενης ποιότητας των καταγραφών. Τέλος, η MS εκδηλώνεται με διαφορετικό τρόπο μεταξύ των ασθενών, έχοντας διαφορετική κλινική συμπτωματολογία και διαφορετική κλινική πορεία. Ορισμένες μελέτες δε συμπεριέλαβαν ασθενείς με όμοια κλινική εκδήλωση της νόσου και συνεπώς δεν κατέστη εφικτή η διερεύνηση της επίδρασης ενός εμβολίου σε συγκεκριμένες κλινικές μορφές της νόσου.

Αναφορικά με την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, δεν κατέστη εφικτή η παράθεση του συνόλου των μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας που πραγματεύονται

τη συσχέτιση των λοιμωδών παραγόντων με την MS λόγω της εκτενέστατης διαθέσιμης βιβλιογραφίας. Έγινε προσπάθεια επιλεκτικής ανάλυσης των κυριότερων και σημαντικότερων, σύμφωνα με τη γνώμη του συγγραφέα της παρούσας εργασίας, μελετών με στόχο μία σφαιρική ανάλυση της υπάρχουσας γνώσης. Αναφορικά με την αναζήτηση μελετών που διερευνούν το ρόλο των εμβολίων στην MS, έγινε αναζήτηση μόνο στη βάση δεδομένων της PubMed. Ένας άλλος περιορισμός αποτελεί και η αναζήτηση βιβλιογραφίας που παρατίθεται στην αγγλική γλώσσα, η οποία αποτελεί βέβαια και τη συντριπτική πλειοψηφία. Τέλος, παρά την εκτενή αναζήτηση βιβλιογραφίας που πραγματεύεται τους πιθανούς βιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους τα εμβόλια προκαλούν MS, δε κατέστη δυνατή η εύρεση ικανοποιητικών αποδεικτικών δεδομένων. Ο παραπάνω περιορισμός αντανακλά την απουσία έρευνας γύρω από αυτόν το τομέα. Τέλος, έγινε εκτενής παράθεση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη συμμετοχή των επιμέρους συστατικών των εμβολίων με την MS. Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, εξάγεται το συμπέρασμα ότι πρέπει να γίνει εκτενέστερη έρευνα γύρω από αυτό το θέμα.

Συμπεράσματα

Είναι αδιαμφισβήτητο το γεγονός ότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών της MS. Τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η λοιμώδης μονοπυρήνωση φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης MS. Παρόλ' αυτά, το ενδεχόμενο να αποτελεί το μοναδικό αιτιολογικό παράγοντα είναι μικρό. Είναι πιθανόν να είναι αναγκαίος για τη δημιουργία ενός πρόσφορου εδάφους σε άτομα με γενετική προδιάθεση αλλά όχι ικανός για την εκδήλωση της νόσου. Εκεί θα δράσουν επιπρόσθετοι περιβαλλοντικοί παράγοντες για την κλινική εκδήλωσή της. Η παρασκευή ενός εμβολίου έναντι του EBV θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει στην πρόληψη της εμφάνισής της. Ακόμη, είναι απαραίτητη η αποσαφήνιση των ανοσολογικών μηχανισμών με τους οποίους ο ιός συμμετέχει στην MS προκειμένου να καταστεί εφικτή η ανάπτυξη στοχευμένων αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων. Επιπρόσθετα, οι λοιμώξεις, και ειδικότερα οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπών και σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας των ασθενών με MS. Η πρόληψη λοιπόν των

παραπάνω λοιμώξεων καθιστάται επιτακτική και μπορεί να επιτευχθεί με τα κοινά μέτρα πρόληψης των λοιμώξεων.

Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι επαρκή ώστε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα εμβόλια έναντι της ηπατίτιδας Β, των εποχικών στελεχών της γρίπης, του BCG, της διφθερίτιδας, του τετάνου, της πολιομυελίτιδας, της ιλαράς, της ερυθράς, της παρωτίτιδας και του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης MS. Συνεπώς, δε τίθεται θέμα αμφισβήτησης της ασφάλειας των εμβολίων, που διαδραματίζουν αδιαμφισβήτητο ρόλο στην πρόληψη των λοιμώξεων. Από την άλλη πλευρά, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση της συσχέτισης των εμβολίων έναντι του πανδημικού στελέχους H1N1 της γρίπης, του κοκκύτη, της ανεμευλογιάς με την MS λόγω των ανεπαρκών δεδομένων έως σήμερα. Η αποσαφήνιση της απουσίας θετικής συσχέτισης των εμβολίων με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω της πραγματοποίησης επιδημιολογικών μελετών και η σύνοψη των υπάρχοντων δεδομένων που θα συμβάλει στη διαφοροποίηση της χρονικής από την αιτιολογική συσχέτιση είναι σημαντικές καθώς συντελούν στη διατήρηση των υψηλών ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού και δίνουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες στην ιατρική κοινότητα. Τέλος, η αποσαφήνιση του ενδεχόμενου προστατευτικού ρόλου των εμβολίων έναντι του τετάνου, της διφθερίτιδας και του BCG στην εμφάνιση της νόσου, θα αποτελέσει ένα ορόσημο στην ιστορία της ιατρικής.

Ακόμη, αναφορικά με τον κίνδυνο υποτροπών, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι επαρκή και εξασφαλίζουν την ασφάλεια των εποχικών αντιγριπικών εμβολίων, αν και το παραπάνω συμπέρασμα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή λόγω της ετήσιας αλλαγής των στελεχών που περιέχονται στα εποχικά εμβόλια. Από την άλλη πλευρά, τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη διερεύνηση της συσχέτισης των εμβολίων της ηπατίτιδας Β, του πανδημικού H1N1 και του τετάνου με τον κίνδυνο υποτροπών της MS είναι ανεπαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τα εμβόλια της διφθερίτιδας, του κοκκύτη, της πολιομυελίτιδας, της ιλαράς, της ερυθράς, της παρωτίτιδας, της ανεμευλογιάς και του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Τέλος, η ενδεχόμενη πρόληψη των υποτροπών και η βελτίωση της κλινικής πορείας της MS μετά το BCG θα μπορούσε να το καταστήσει ένα ασφαλές και φθινό θεραπευτικό μέσο αν τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιωθούν σε μεταγενέστερες μελέτες. Επιπλέον, δεδομένου ότι οι λοιμώξεις μπορεί να συμβάλουν στην πρόκληση παροξύνσεων και επιπλέον ότι σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας, οι ασθενείς με MS μπορεί να έχουν επιπρόσθετο όφελος από τον

εμβολιασμό. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία και δεδομένου του σημαντικά μεγαλύτερου κινδύνου υποτροπών μετά από λοίμωξη από τον ιό της γρίπης συγκριτικά με αυτόν μετά το εμβόλιο, ο αντιγριπικός εμβολιασμός θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόληψη των υποτροπών και τη μείωση της νοσηρότητας.

Τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τα ανοσοενισχυτικά των εμβολίων επικεντρώνονται στο ρόλο του αργιλίου στην MS. Αν και δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος, η ισχυρή επαγωγή της ανοσιακής απόκρισης από τα ανοσοενισχυτικά, ενδέχεται να επιδρά αρνητικά σε κάποιες κατηγορίες ασθενών. Η χρήση αντιγριπικών εμβολίων χωρίς ανοσοενισχυτικά σε ασθενείς με MS θα ήταν μία λογική πρακτική. Παρά την απουσία δεδομένων θετικής συσχέτισης των εμβολίων με την MS, ίσως είναι ωφέλιμη μια προσεκτικότερη προσέγγιση από τον θεράποντα ιατρό των ασθενών με MS καθώς και των ατόμων με γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου. Η αξιολόγηση της πιθανότητας έκθεσης στον λοιμώδη παράγοντα έναντι του οποίου προστατεύουν συγκεκριμένα εμβόλια, όπως στον HBV, με βάση τον τρόπο ζωής του κάθε ατόμου θα μπορούσε να καθορίσει την απόφαση για τη διενέργεια ενός εμβολιασμού σε ψυχολογικά επιβαρυνμένα και επιφυλακτικά άτομα. Η εφαρμογή του “cocooning” που περιλαμβάνει τον εμβολιασμό των ατόμων του άμεσου περιβάλλοντος του ασθενούς, θα μπορούσε να αποτελέσει μία εναλλακτική πρακτική προστασίας του ασθενούς. Εν κατακλείδι, τα εμβόλια αποτελούν μία από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις και έχουν συμβάλει καταλυτικά στην πρόληψη και την εξάλειψη πλήθους σοβαρών λοιμώξεων. Τα υπάρχοντα δεδομένα επιβεβαιώνουν την ασφάλειά τους αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ή πρόκλησης υποτροπών MS. Η πραγματοποίηση μελλοντικών, καλύτερα σχεδιασμένων προοπτικών μελετών, που θα περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ατόμων, θα αποσαφηνίσουν και θα επιβεβαιώσουν την παραπάνω απουσία συσχέτισης, ρίχνοντας φως στην ενδεχόμενη αρνητική επίδραση συγκεκριμένων εμβολίων ή συστατικών τους σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού.

Βιβλιογραφία

Abbasi, M., Nabavi, S.M., Fereshtehnejad S.M., Jou, N.Z., Ansari, I., Shayegannejad, V., Mohammadianinejad, S.E., Farhoudi, M., Noorian, A., Razazian, N., Abedini, M., and Faraji, F. (2017) 'Multiple sclerosis and environmental risk factors: a case-control study in Iran', *Neurol Sci.*, 38, pp.1941–1951.

Adams, J.M., and Imagawa, D.T. (1962) 'Measles antibodies in multiple sclerosis', *Proc Soc Exp Biol Med*, 111, pp.562–566.

Ahlgren C., Odén, A., Torén, K., and Andersen, O. (2009a) 'Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations', *Acta Neurol Scand*, 119(5), pp.313–320.

Ahlgren C. Torén, K., Odén, A., and Andersen, O. (2009b) 'A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk', *Eur J Epidemiol*, 24(9), pp.541–552.

Ahlgren, C., Oden, A., Bergstrom, T., and Lycke, J. (2012) 'Serum and CSF measles antibody levels increase over time in patients with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome', *J Neuroimmunol*, 247, pp.70-74.

Al-Akl, N.S., Chakhtoura, M., Kazzi, N.F., Usta, J., Chamoun, C.A., and Abdelnoor, A.M. (2011) 'Uric acid: a possible mediator of the adjuvant effect of alum in mice immunized with ovalbumin', *World J Vaccines*, 1, pp.148-155.

Albitar, S., Bourgeon, B., Genin, R., Fen-Chong, M., N'Guyen, P., Serveaux, M.O., Atchia, H., and Schohn, D. (1997) 'Bilateral retrobulbar optic neuritis with hepatitis B vaccination', *Nephrol Dial Transplant*, 12, pp.2169-2170.

Almohmeed, Y.H., Avenell, A., Aucott, L., and Vickers, M.A. (2013) 'Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis', *PLoS One*, 8(4):e61110.

Alter. M, and Speer, J. (1968) 'Clinical evaluation of possible etiologic factors in multiple sclerosis', *Neurology*, 18(2), pp. 109–116.

Alter. M., Zhen-Xin, Z., Davinpour, Z., Sobel, E., Min Lai, S., and Larue, L. (1987) 'Does delay in acquiring childhood infection increase risk of multiple sclerosis?' *Ital J Neurol Sci.*, 8(1), pp.23-28.

Amirzargar, A., Mytilineos, J., Yousefipour, A., Farjadian, S., Scherer, S., Opelz, G, and Ghaderi, A. (1998) ‘HLA class II (DRB1, DQA1 and DQB1) associated genetic susceptibility in Iranian multiple sclerosis (MS) patients’, *Eur J Immunogenet.* 25(4), pp. 297-301.

Andersen, E., Isager, H., and Hyllested, K. (1981) ‘Risk factors in multiple sclerosis: tuberculin reactivity, age at measles infection, tonsillectomy and appendectomy’, *Acta Neurol Scand.*, 63(2), pp.131–135.

Andersen, O., Lygner, P.E., Bergstrom, T., Andersson, M., and Vahlne, A. (1993) ‘Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study’, *J Neurol.*, 240(7), pp.417–22.

Angelini, D.F., Serafini, B., Piras, E., Severa, M., Coccia, E.M., Rosicarelli, B., Ruggieri, S., Gasperini, C., Buttari, F., Centonze, D., Mechelli, R., Salvetti, M., Borsellino, G., Aloisi, F., and Battistini, L. (2013) ‘Increased CD8+ T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis’, *PLoS Pathog.*, 9(4):e1003220.

Antony, J.M., Izad, M., Bar-Or, A., Warren, K.G., Vodjgani, M., Mallet, F., and Power, C. (2006) ‘Quantitative analysis of human endogenous retrovirus-W env in neuroinflammatory diseases’, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 22(12), pp.1253-1259.

Ardiani, A., Higgins, J.P., and Hodge, J.W. (2010) ‘Vaccines based on whole recombinant *Saccharomyces cerevisiae* cells’, *FEMS Yeast Res.*, 10(8), pp.1060–1069.

Arroyo-Serralta, G.A., Ku-Gonzalez, A., Hernandez-Sotomayor, S.M.T., and Aguilar, J.J.Z. (2005) ‘Exposure to toxic concentrations of aluminium activates a MAPK-like protein in cell suspension cultures of *Coffea arabica*’, *Plant Physiol Biochem.*, 43(1), pp.27-35.

Ascherio, A., Zhang, S.M., Hernán, M.A., Olek, M.J., Coplan, P.M., Brodovicz, K., and Walker, A.M. (2001) ‘Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis’, *N Engl J Med.*, 344(5), pp.327–332.

Ascherio, A., and Munger, K.L. (2007) ‘Environmental risk factors for multiple sclerosis Part I: the role of infection’, *Ann Neurol.*, 61, pp. 288-299.

Astier, A.L., and Hafler, D.A. (2007) ‘Abnormal Tr1 differentiation in multiple sclerosis’, *J Neuroimmunol.*, 191, pp.70–78.

Astier, A.L. (2008) ‘T-cell regulation by CD46 and its relevance in multiple sclerosis’, *Immunology*, 124, pp.149–154.

- Auriel, E., Gadoth, A., Regev, K., and Karni, A. (2012) 'Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance', *J Neurol Sci.*, 314(12), pp.102–103.
- Bäärnhielm, M., Hedström, A.K., Kockum, I., Sundqvist, E., Gustafsson, S.A., Hillert, J., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2012) 'Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15', *Eur J Neurol.*, 19(7), pp.955-962.
- Bach, J.F. (2001) 'Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases', *J Autoimmun.*, 16, pp. 347–53.
- Balinska M.A. (2009) 'Hepatitis B vaccination and French Society ten years after the suspension of the vaccination campaign: How should we raise infant immunization coverage rates?', *Journal of Clinical Virology*, 46, pp.202–205.
- Bamford, C.R., Sibley, W.A., and Laguna, J.F. (1978) 'Swine influenza vaccination in patients with multiple sclerosis', *Arch Neuro.*, 35(4), pp.242–243.
- Banks, W.A., and Kastin, A.J. (1989) 'Aluminum-induced neurotoxicity: alterations in membrane function at the blood-brain barrier', *Neurosci Biobehav Rev.*, 13(1), pp.47–53.
- Bansil, S., Singhal, B.S., Ahuja, G.K., Riise, T., Ladiwala, U., Behari, M., and Cook, S.D. (1997) 'Multiple sclerosis in India: a case-control study of environmental exposures', *Acta Neurol Scand.*, 95(2), pp.90–95.
- Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D.L., Sadovnick, D., Narayanan, S., Mc Gowan, M., O'Mahony, J., Magalhaes, S., Hanwell, H., Vieth, R., Tellier, R., Vincent, T., Disanto, G., Ebers, G., Wambara, K., Connolly, M.B., Yager, J., Mah, J.K., Booth, F., Sebire, G., Callen, D., Meaney, B., Dilenge, M.E., Lortie, A., Pohl, D., Doja, A., Venketaswaran, S., Levin, S., Macdonald, E.A., Meek, D., Wood, E., Lowry, N., Buckley, D., Yim, C., Awuku. M., Cooper, P., Grand'maison, F., Baird, J.B., Bhan, V., and Marrie, R.A. (2011) 'Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study', *Lancet Neurol.*, 10(5), pp.436-445.
- Bardage, C., Persson, I., Ortqvist, A., Bergman, U., Ludvigsson, J.F., and Granath, F. (2011) 'Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden', *Bmj*, 343:d5956.

Bates, D., Cartlidge, N.E., French, J.M., Jackson, M.J., Nightingale, S., Shaw, D.A, Smith, S., Woo, E., Hawkins, S.A., and Millar, J.H. (1989) ‘A double-blind controlled trial of long chain N-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis’, *J Neurol Neurosurg Psychiatr.*, 52(1), pp.18-22.

Ben-Nun, A., Mendell, I., Sappier, G., and Kerlero de Rosbo, N. (1995) ‘A 12-KDa protein of Mycobacterium tuberculosis protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis: protection in the absence of shared T cell epitopes with encephalitogenic proteins’, *J Immunol.*, 154, pp.2939–2948.

Bernard, A., Wild, T.F., and Tripier, M.F. (1983) ‘Canine distemper infection in mice: characterization of a neuro-adapted virus strain and its long-term evolution in the mouse’, *J Gen Virol.*, 64, pp.1571–1579.

Berr, C., Puel, J., Clanet, M., Ruidavets, J.B., Mas, J.L., and Alperovitch, A. (1989) ‘Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France’, *Acta Neurol Scand.*, 80(1), pp.46–50.

Berth, S., Carbutar, O., Yang, N.S., Fredericks, B., Lipton, H.L., and Valyi-Nagy, T. (2015) ‘Varicella - zoster virus encephalomyelitis with a prominent demyelinating component’, *Neuropathology*, 35, pp.587-591.

Berti, R., Brennan, M.B., Soldan, S.S., Ohayon, J.M., Casareto, L., Mc Farland, H.F., and Jacobson, S. (2002) ‘Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis (MS) exacerbations and correlation with parameters of MS disease progression’, *J Neurovirol.*, 8(3), pp.250–256.

Biacabe, B., Erminy, M., and Bonfils, P. (1997) ‘A case report of fluctuant sensori neural hearing loss after hepatitis B vaccination’, *Auris Nasus Larynx*, 24(4), pp. 357–360.

Bleau, C., Filliol, A., Samson, M., and Lamontagne, L. (2015) ‘Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells’, *J Virol.* 89, pp.9896-9908.

Bourdette, D.N., Edmonds, E., Smith, C., Bowen, J.D., Guttmann, C.R., Nagy, Z.P., Simon, J., Whitham, R., Lovera, J., Yadav, V., Mass, M., Spencer, L., Culbertson, N., Bartholomew, R.M., Theofan, G., Milano, J., Offner, H., and Vandenbark, A.A. (2005) ‘A highly immunogenic trivalent T cell receptor peptide vaccine for multiple sclerosis’, *Mult Scler.*, 11, pp.552–561.

Brex, P.A., O’Riordan, J.I., Miszkiel, K.A., Moseley, I.F., Thompson, A.J., Plant, G.T., and Miller, D.H. (1999) ‘Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS’, *Neurology*, 53, pp. 1184-1190.

Brodziak, A., Ziółko, E., Muc-Wierzgoń, M., Nowakowska-Zajdel, E., Kokot, T., and Klakla, K. (2012) ‘The role of human endogenous retroviruses in the pathogenesis of autoimmune diseases’, *Med Sci Monit*, 18(6), pp. 80-88.

Brudek, T., Luhdorf, P., Christensen, T., Hansen, H.J., and Moller-Larsen, A. (2007) ‘Activation of endogenous retrovirus reverse transcriptase in multiplesclerosis patient lymphocytes by inactivated HSV-1, HHV-6 and VZV’, *J Neuroimmunol.*, 187, pp.147-155.

Brudek, T., Christensen, T., Aagaard, L., Petersen, T., Hansen, H.J., and Moller-Larsen, A. (2009) ‘B cells and monocytes from patients with active multiple sclerosis exhibit increased surface expression of both HERV-H Env and HERV-W Env, accompanied by increased seroreactivity’, *Retrovirology*, 6, pp.104.

Brutting, C., Emmer, A., Kornhuber, M., and Staege, M.S. (2016) ‘A survey of endogenous retrovirus (ERV) sequences in the vicinity of multiple sclerosis (MS)-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs)’, *Mol Biol Rep.*, 43, pp.827-836.

Buljevac, D., Verkooyen, R.P., Jacobs, B.C., Hop, W., van der Zwaan, L.A., van Doorn, P.A., Hintzen R.Q. (2003) ‘Chlamydia pneumoniae and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients’, *Ann Neurol.*, 54(6), pp.828–831.

Buljevac, D., van Doornum, G.J., Flach, H.Z., Groen, J., Osterhaus, A.D., Hop, W., van Doorn, P.A., van der Meché, F.G., and Hintzen, R.Q. (2005) ‘Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis’, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(10), pp.1377–1381.

Burgoon, M.P., Cohrs, R.J., Bennett, J.L., Anderson, S.W., Ritchie, A.M., Cepok, S., Hemmer, B., Gilden, D., and Owens, G.P. (2009) ‘Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis’, *Ann Neurol.*, 65(4), pp.474-479.

Cadusseau, J., Ragunathan-Thangarajah, N., Surenaud, M., Hue, S., Authier, F.J., Gherardi, and R.K. (2014) ‘Selective elevation of circulating CCL2/MCP1 levels in patients with longstanding post-vaccinal macrophagic myofasciitis and ASIA’, *Curr. Med. Chem.*, 21(4), pp.511-517.

Campbel, A., Becaria, A., Lahiri, D.K., Sharman, K., and Bondy, S.C. (2004) 'Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain', *J Neurosci Res.*, 75(4), pp.565–572.

Casetta, I., Granieri, E., Malagu, S., Tola, M.R., Paolino, E., Caniatti, L.M., Govoni, V., Monetti, V.C., and Fainardi, E. (1994) 'Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy', *Neuroepidemiology*, 13(3), pp.120–128.

Castillo-Trivino, T., Braithwaite, D., Bacchetti, P., and Waubant, E. (2013) 'Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review', *PLoS One*, 8(7):e66308.

Cattaneo, R. (2004) 'Four viruses, two bacteria, and one receptor: membrane cofactor protein (CD46) as pathogens' magnet', *J Virol.*, 78, pp.4385–4388.

Chang, J., Campagnolo, D., Vollmer, T.L., and Bomprezzi, R. (2011) 'Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(11), pp.1296–1298.

Chao C., Klein, N.P., Velicer, C.M., Sy, L.S., Slezak, J.M., Takhar, H., Ackerson, B., Cheetham, T.C., Hansen, J., Deosaransingh, K., Emery, M., Liaw, K.L., and Jacobsen, S.J. (2012) 'Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papilloma virus vaccine', *J Intern Med.*, 271(2), pp.193–203.

Chapenko, S., Millers, A., Nora, Z., Logina, I., Kukaine, R., and Murovska, M. (2003) 'Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity', *J Med Virol.*, 69(1), pp.111–117.

Court of Justice of the European Union. (2017) Press Release No 66/2017, Judgment in Case C-621/15.

Chiu, C.Y., Greninger, A.L., Kanada, K., Kwok, T., Fischer, K.F., Runckel, C., Louie, J.K., Glaser, C.A., Yagi, S., Schnurr, D.P., Haggerty, T.D., Parsonnet, J., Ganem, D., and De Risi, J.L. (2008) 'Identification of cardioviruses related to Theiler's murine encephalomyelitis virus in human infections', *Proc Natl Acad Sci.*, 105(37), pp.14124–14129.

Cocuzza, C.E., Piazza, F., Musumeci, R., Oggioni, D., Andreoni, S., Gardinetti, M., Fusco, L., Frigo, M., Banfi, P., Rottoli, M.R., Confalonieri, P., Rezzonico, M.,

- Ferrò, M.T., and Cavaletti, G. (2014) 'Quantitative detection of Epstein-barr virus DNA in cerebrospinal fluid and blood samples of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis', *PLoS One*, 9(4): e94497.
- Compston, D.A., Vakarelis, B.N., Paul, E., McDonald, W.I., Batchelor, J.R., and Mims, C.A. (1986) 'Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls', *Brain*, 109(2), pp.325–344.
- Compston, A., and Coles, A. (2008) 'Multiple sclerosis', *Lancet*, 372(9648), pp.1502-1517.
- Confavreux, C., Suissa, S., Saddier, P., Bourdès, V., and Vukusic, S. (2001) 'Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group', *N Engl J Med.*, 344(5), pp.319–326.
- Correale, J., and Farez, M. (2007) 'Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis', *Ann Neurol.*, 61, pp.97-108.
- Correale, J., and Farez, M.F. (2011) 'The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis', *J Neuroimmunol.*, 233, pp.6-11.
- Crépeaux, G., Eidi, H., David, M.O., Baba-Amer, Y., Tzavara, E., Giros, B., Authier, F.J., Exley, C., Shaw, C.A., Cadusseau, J., and Gherardi, R.K. (2017) 'Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity', *Toxicology*, 375, pp.48–57.
- Dai, H., Li, Z., Zhang, Y., Lv, P., and Gao, X.M. (2009a) 'Elevated levels of serum IgA against *Saccharomyces cerevisiae* mannan in patients with rheumatoid arthritis', *Cell Mol Immunol.*,6(5), pp.361–366.
- Dai, H., Li, Z., Zhang, Y., Lv, P., and Gao, X.M. (2009b) 'Elevated levels of serum antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* mannan in patients with systemic lupus erythematosus', *Lupus*, 18(12), pp.1087–1090.
- Dawson, V.L., Dawson, T.M., Bartley, D.A., Uhl, G.R., and Snyder, S.H. (1993) 'Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures', *J Neurosci.*, 13(6), pp.2651-2661.
- De Jager, P.L., Simon, K.C., Munger, K.L., Rioux, J.D., Hafler, D.A., and Ascherio, A., (2008) 'Integrating risk factors: hla-drb1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis', *Neurology*, 70, pp.1113–1118.

De Keyser, J., Zwanikken, C., and Boon, M. (1998) 'Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis', *J Neurol Sci.*, 159(1), pp.51–53.

De Keyser, J. (1998) 'Safety of tetanus vaccination in relapsing-remitting multiple sclerosis', *Infection*, 26(5), pp.319.

De Pagter, P.J., Schuurman, R., Meijer, E., van Baarle, D., Sanders, E.A., and Boelens, J.J. (2008) 'Human herpes virus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation', *J Clin Virol.*, 43, pp.361–366.

De Lorenze, G.N., Munger, K.L., Lennette, E.T., Orentreich, N., Vogelman, J.H., and Ascherio, A. (2006) 'Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up', *Arch Neurol.*, 63, pp.839–844.

Derfuss, T, Curtin, F., Guebelin, C., Bridel, C., Rasenack, M., Matthey, A., Du Pasquier, R., Schluep, M., Desmeules, J., Lang, A.B., Perron, H., Faucard, R., Porchet, H., Hartung, H.P., Kappos, L., and Lalive, P.H. (2014) 'A phase IIa randomised clinical study of GNBAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients', *Mult. Scler.*, 21(7), pp.885–893.

Desforgues, M., le Coupanec, A., Brison, E., Meessen-Pinard, M., and Talbot, P.J. (2014) 'Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans', *Adv Exp Med Biol.*, 807, pp.75-96.

Deshpande, S.P., Lee, S., Zheng, M., Song, B., Knipe, D., Kapp, J.A., and Rouse, B.T. (2001) 'Herpes simplex virus-induced keratitis: Evaluation of the role of molecular mimicry in lesion pathogenesis', *J Virol.*, 75(7), pp.3077–3088.

Desombere, I., Willems, A., and Leroux-Roels, G. (1998) 'Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved', *Tissue Antigens*, 51, pp.593–604.

DeStefano, F., Verstraeten, T., Jackson, L.A., Okoro, C.A., Benson, P., Black, S.B., Shinefield, H.R., Mullooly, J.P., Likosky, W., and Chen, R.T. (2003) 'Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults', *Arch Neurol.*, 60(4), pp.504–509.

Di Mario, F.J. Jr., Hajjar, M., and Ciesielski, T. (2010) 'A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus', *J Child Neurol.*, 25(3), pp.321-327.

Díez-Domingo, J., Garcés-Sánchez, M., Baldó, J.M., Planelles, M.V., Ubeda, I., JuBert, A., Marés, J., Moris, P., Garcia-Corbeira, P., Dramé, M., and Gillard, P. (2010) 'Immunogenicity and safety of H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (Clade 1) AS03-adjuvanted pre-pandemic candidate influenza vaccines in children aged 3 to 9 years: a phase II, randomized, open, controlled study', *Pediatr Infect Dis J*, 29(6), pp.35-46.

Dittmann, S. (2000) 'Special address: Safety of hepatitis B vaccination', *Vaccine*, 18(1), pp.10-11.

do Olival, G.S., Faria, T.S., Nali, L.H., de Oliveira, A.C., Casseb, J., Vidal, J.E., Cavenaghi, V.B., Tilbery, C.P., Moraes, L., Fink, M.C., Sumita, L.M., Perron, H., and Romano, C.M. (2013) 'Genomic analysis of ERVWE2 locus in patients with multiple sclerosis: absence of genetic association but potential role of human endogenous retrovirus type W elements in molecular mimicry with myelin antigen', *Front Microbiol.*, 4, pp.172.

Dupuis, M., Murphy, T., Higgins, D., Ugozzoli, M., van Nest, G., Ott, G., and McDonald, D.M. (1998) 'Dendritic cells internalize vaccine adjuvant after intramuscular injection', *Cell Immunol.* 186, pp.18–27.

Edwards, S., Zvartau, M., Clarke, H., Irving, W., and Blumhardt, L.D. (1998). Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, pp.736–741.

Eftekharian, M.M., Mousavi, M., Hormoz, M.B., Roshanaei, G., and Mazdeh, M. (2014) 'Multiple sclerosis and immunological-related risk factors: results from a case-control study', *Hum Antibodies*, 23(1–2), pp.31–36.

Evans, D.M., Dunn, G., Minor, P.D., Schild, G.C., Cann, A.J., Stanway, G., Almond, J.W., Currey, K., and Maizel J.V.Jr. (1985) 'Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome', *Nature*, 314(6011), pp. 548–550.

Exley C. (2004) 'The pro-oxidant activity of aluminium', *Free Radic Biol Med.* 36, pp.380-87.

Exley, C., Mamutse, G., Korchazhkina, O., Pye, E., Strekopytov, S., Polwart, A., and Hawkins, C. (2005) 'Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis', *Mult Scler.*, 12, pp.533–540.

- Exley, C., Begum, A., Woolley, M.P., and Bloor, R.N. (2006) 'Aluminium in tobacco and cannabis and smoking-related disease', *Am J Med.*, 119, pp. 276.
- Farez, M.F., and Correale, J. (2011) 'Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis', *J Neurol.*, 258(7), pp.1197–1206.
- Farez, M.F., Ysrraelit, M.C., Fiol, M., and Correale, J. (2012) 'H1N1 vaccination does not increase risk of relapse in multiple sclerosis: a self-controlled case-series study', *Mult Scler.*, 18(2), pp.254–256.
- Food and Drug Administration. (2018) Thimerosal and Vaccines.
- Flach, T.L. Ng, G., Hari, A., Desrosiers, M.D., Zhang, P., Ward, S.M., Seamone, M.E., Vilaysane, A., Mucsi, A.D., Fong, Y., Prenner, E., Ling, C.C., Tschopp, J., Muruve, D.A., Amrein, M.W., and Shi, Y. (2011) 'Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity', *Nat Med.*, 17(4), pp.479–487.
- Fleming, J.O., and Cook, T.D. (2006) 'Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis', *Neurology*, 67, pp.2085–2086.
- Fourrier, A., Bégaud, B., Alperovitch, A., Verdier-Taillefer, M., Touzé, E., Decker, N., and Imbs, J. (2001) 'Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: A comparison between reported and expected number of cases', *Br J Clin Pharmacol.*, 51, pp.489–490.
- Franciotta, D., Zardini, E., Bergamaschi, R., Grimaldi, L.M., Andreoni, L., and Cosi, V. (2005) 'Analysis of *Chlamydia pneumoniae*-specific oligoclonic bands in multiple sclerosis and other neurologic diseases', *Acta Neuro Scand.*, 112, pp.238–241.
- Fraser, K.B., Haire, M., Millar, J.H., and Mc Crea, S. (1979) 'Increased Tendency to Spontaneous In-vitro Lymphocyte Transformation in Clinically Active Multiple Sclerosis', *Lancet*, 2(8145), pp.175–176.
- Frau, J., Cossu, D., Coghe, G., Lorefice, L. Fenu, G., Melis, M., Paccagnini, D., Sardu, C., Murru, M.R., Tranquilli, S., Marrosu, M.G, Sechi, L.A., and Cocco, E. (2013) 'Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and multiple sclerosis in Sardinian patients: epidemiology and clinical features', *Mult Scler.*, 19(11), pp.1437–1442.
- Fujinami, R. S., Oldstone, M.B.A., Wroblewska, Z., Frankel, M.E. and Koprowski, H. (1983) 'Molecular mimicry in virus infection: Cross reaction of measles virus phosphoprotein or of herpes simplex virus protein with human intermediate filaments', *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80, pp.2346–2350.

- Fujinami, R. S., and Oldstone, M.B.A. (1985) 'Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity', *Science*, 230, pp.1043–1045.
- Fujinami, R.S., Zurbriggen, A., and Powell, H.C. (1988) 'Monoclonal antibody defines determinant between Theiler's virus and lipid-like structures', *J. Neuroimmunol.*, 20, pp. 25–32.
- Fulgenzi, A., De Guiseppe, R., Bamonti, F., Vietti, D., and Ferrero, M.E. (2015) 'Efficacy of chelation therapy to remove aluminium intoxication', *J. Inorg. Biochem.*, 152, pp.214–218.
- Galama, J.M., Zoll, J.G., Lanke, K.H., de Jong, A.S., Melief, J., Huitinga, I., Verbeek, M.M., and van Kuppeveld, F.J. (2014) 'Saffold cardiovirus and multiple sclerosis: no evidence for an association', *Ann ClinTransl Neurol.*, 1, pp.618-621.
- Gale, C.R. and Martyn, C.N. (1995) 'Migrant studies in multiple sclerosis', *Prog. Neurobiol.*, 47, pp.425–448.
- Garg, R.K. (2008) 'Subacute sclerosing panencephalitis', *J Neurol.*, 255(12), pp.1861–1871.
- Gavalas, E., Kountouras, J., Boziki, M., Zavos, C., Polyzos, S.A., Vlachaki, E., Venizelos, I., Tsiptsios, D., and Deretzi, G. (2015) 'Relationship between infection and multiple sclerosis', *Ann. Gastroenterol.*, 28(3), pp.353–356.
- Geeraedts, F., Wilczak, N., van Binnendijk, R., and De Keyser, J. (2004) 'Search for morbillivirus proteins in multiple sclerosis brain tissue', *Neuroreport.*, 15, pp.27–32.
- Geier, D.A., and Geier, M.R. (2005) 'A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization', *Autoimmunity*, 38(4), pp.295–301.
- Genain, C.P., Abel, K., Belmar, N., Villinger, F., Rosenberg, D.P., Linington, C., Raine, C.S, and Hauser, S.L. (1996) 'Late complications of immune deviation therapy in a non human primate', *Science*, 274(5295), pp.2054–2057.
- Gherardi, R., Coquet, M., Chérin, P., Belec, L., Moretto, P., Dreyfus, P.A., Pellissier, J.F., Chariot, P., and Authier, F.J. (2001) 'Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle', *Brain*, 124(9), pp.1821-31.
- Gherardi, R., and Authier, F.J. (2012) 'Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology', *Lupus*, 21(2), pp.184–189.

- Goldacre, M.J., Wotton, C.J., Seagroatt, V., and Yeates, D. (2004) ‘Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study’, *J. Epidemiol. Community Health.*, 58(12), pp.1032–1035.
- Golub, M.S., Han, B., and Keen, C.L. (1999a) ‘Aluminium uptake and effects on transferrin mediated iron uptake in primary cultures of rat neurons, astrocytes and oligodendrocytes’, *Neurotoxicology*, 20, pp.961- 970.
- Golub, M.S., and Tarara, R.P. (1999b) ‘Morphometric studies of myelination in the spinal cord of mice exposed developmentally to aluminium’, *Neurotoxicology*, 20(6), pp.953-959.
- Good, P.F., Perl, D.P., Bierer, L.M., and Schmeidler, J. (1992) ‘Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer’s disease: a laser microprobe (LAMMA) study’, *Ann Neurol.*, 31, pp.286–292.
- Gooshe, M., Abdolghaffari, A.H., Gambuzza, M.E., and Rezaei, N. (2014) ‘The role of toll-like receptors in multiple sclerosis and possible targeting for therapeutic purposes’, *Rev Neurosci.*, 25(5), pp.713–739.
- Grabenstein, J.D. (2012) *Immuno Facts: Vaccines and Immunologic Drugs*, 8th edition, Facts & Comparisons.
- Grabie, N., Wohl, I., Youssef, S., Wildbaum, G., and Karin, N. (1999) ‘Expansion of neonatal tolerance to self in adult life: I. The role of a bacterial adjuvant in tolerance spread’, *Int. Immunol.*, 11, pp.899–906.
- Gran, B., Bielekova, B., McFarland, H.F., and Martin, R. (2000) ‘Development of multiple sclerosis after hepatitis B vaccination: An immunologic case report’, *Neurology*, 54(3), A164.
- Gregory, S.G., Schmidt, S., Seth, P., Oksenberg, J.R., Hart, J., Prokop, A., Caillier, S.J., Ban, M., Goris, A., Barcellos, L.F., Lincoln, R., McCauley, J.L., Sawcer, S.J., Compston, D.A., Dubois, B., Hauser, S.L., Garcia-Blanco, M.A., Pericak-Vance, M.A., and Haines J.L. (2007) ‘Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis’, *Nat Genet.*, 39(9), pp.1083-1091.
- Grimaldi-Bensouda, L., Guillemot, D., Godeau, B., Bénichou, J., Lebrun-Frenay, C., Papeix, C., Labauge, P., Berquin, P., Penformis, A., Benhamou, P.Y., Nicolino, M., Simon, A., Viallard, J.F., Costedoat-Chalumeau, N., Courcoux, M.F., Pondarré, C., Hilliquin, P., Chatelus, E., Foltz, V., Guillaume, S., Rossignol, M., and Abenham, L. (2014) ‘Autoimmune disorders and quadrivalent human

papillomavirus vaccination of young female subjects', *J Intern Med.*, 275(4):398–408.

Grubor-Bauk, B., Arthur, J.L., and Mayrhofer, G. (2008) 'Importance of NKT cells in resistance to Herpes simplex virus, fate of virus-infected neurons, and level of latency in mice', *J Virol.*, 82(22), pp.11073–11083.

Haller, A.A., Lauer, G.M., King, T.H., Kemmler, C., Fiolkoski, V., Lu, Y., Bellgrau, D., Rodell, T.C., Apelian, D., Franzusoff, A., and Duke RC. (2007) 'Whole recombinant yeast-based immunotherapy induces potent T cell responses targeting HCV NS3 and Core proteins', *Vaccine*, 25(8), pp.1452–1463.

Hammerschlag, M.R., Ke, Z., Lu, F., Roblin, P., Boman, J., and Kalman, B. (2000) 'Is Chlamydia pneumonia present in brain lesions of patients with multiple sclerosis?', *J Clin Microbiol.*, 38(11), pp.4274–4276.

Handel, A.E., Williamson, A.J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., and Ramagopalan, S.V. (2010) 'An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious Mononucleosis', *PLoS One*, 5(9). pii:e12496.

Helmby, H. (2015) 'Human helminth therapy to treat inflammatory disorders – where do we stand?', *BMC Immunol.*, 16, pp.12.

Heremans, H., Dillen, C., Groenen, M., Martens, E., and Billiau, A. (1996) 'Chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CREAE) in mice: enhancement by monoclonal antibodies against interferon-gamma', *Eur. J. Immunol.*, 26(10), pp.2393–2398

Hernan, M.A., Olek, M.J., and Ascherio, A. (1999) 'Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women', *Neurology*, 53, pp.1711–1718.

Hernan, M.A., Jick, S.S., Olek, M.J., and Jick, H. (2004) 'Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study', *Neurology*, 63(5), pp.838–842.

Hernan, M.A., Alonso, A., and Hernandez-Diaz, S. (2006) 'Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review', *Neurology*, 67(2), pp.212-215.

Herroelen, L., de Keyser, J., and Ebinger, G. (1991) 'Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine', *Lancet*, 338(8776), pp.1174–1175.

Hesseling, A.C., Rabie, H., Marais, B.J., Manders, M., Lips, M., Schaaf, H.S., Gie, R.P., Cotton, M.F., van Helden, P.D., Warren, R.M., and Beyers, N. (2006)

‘Bacille Calmette- Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV uninfected children’, *Clin Infect Dis.*, 42(4), pp.548–558.

Hocine, M.N., Farrington, C.P., Touzé, E., Whitaker, H.J., Fourrier, A., Moreau, T., and Tubert-Bitter, P. (2007) ‘Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method’, *Vaccine*, 25(31), pp.5938–5943.

Hogeboom, C. (2015) ‘Peptide motif analysis predicts lymphocytic choriomeningitis virus as trigger for multiple sclerosis’, *Mol. Immunol.*, 67(2), pp. 625–635.

Hogenesch, H. (2012) ‘Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants’, *Front Immunol.*, 3, pp.406.

Hughes, A.M., Lucas, R.M., Mc Michael, A.J., Dwyer, T., Pender, M.P., van der Mei, I., Taylor, B.V., Valery, P., Chapman, C., Coulthard, A., Dear, K., Kilpatrick, T.J., Williams, D., and Ponsonby, A.L. (2013) ‘Early-life hygiene-related factors affect risk of central nervous system demyelination and asthma differentially’, *Clin. Exp. Immunol.*, 172(3), pp.466–474.

Hurwitz, E.S., Schonberger, L.B., Nelson, D.B., and Holman, R.C. (1981) ‘Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine’, *N Engl J Med.*, 304, pp.1557-1561.

Huseby, E.S., Sather, B., Huseby, P.G., and Goverman, J. (2001) ‘Age-dependent T cell tolerance and autoimmunity to myelin basic protein’, *Immunity*, 14(4), pp.471–481.

IOM (Institute of Medicine). (1994) *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality*, Washington DC: National Academy Press.

Isai, A., Durand, J., Le Meur, S., Hidalgo-Simon, A., and Kurz, X. (2012) ‘Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review’, *Vaccine*, 30(49), pp.7123– 7129.

Israeli, E., Agmon-Levin, N., Blank, M., and Shoenfeld, Y. (2011) ‘Macrophagic Myofasciitis a Vaccine (alum) Autoimmune-Related Disease’, *Clinic Rev Allerg Immunol.*, 41, pp.163–168.

Jahnke, U., Fischer, E.H., and Alvord, E.C.Jr. (1985) ‘Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis’, *Science*, 229(4710), pp.282–284.

- Jefferson, T., and Heijbel, H. (2001) 'Demyelinating disease and hepatitis B vaccination: Is there a link?', *Drug Saf.*, 24(4), pp.249–254.
- Jones, K., Linhart, C., Hawkins, C., and Exley, C. (2017) 'Urinary Excretion of Aluminium and Silicon in Secondary Progressive Multiple Sclerosis', *E Bio Medicine*, 26, pp.60–67.
- Kang, J.H., Sheu, J.J., Kao, S., and Lin, H.C. (2011) 'Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study', *J Infect Dis.*, 204, pp.188-192.
- Kappos, L., Li, D., Calabresi, P.A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., and Hauser, S.L. (2011) 'Ocrelizumab in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial', *Lancet*, 378, pp.1779–1787.
- Kasper, L.H., and Shoemaker J. (2010) 'Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system', *Neurology*, 74(1), pp.2-8.
- Kaufman, M., Gaydos, C.A., Sriram, S., Boman, J., Tondella, M.L., and Norton, H.J. (2002) 'Is Chlamydia pneumonia found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients?', *Mult Scler.*, 8, pp.289–294.
- Keith, L.S., Jones, D.E., and Chou, C.H. (2002) 'Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations', *Vaccine*, 20 (3), pp.13-17.
- Koch-Henriksen, N., and Sorensen, P.S. (2010) 'The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology', *Lancet Neurol.*, 9, pp.520–532.
- Konstantinou, D., Paschalis, C., Maraziotis, T., Dimopoulos, P., Bassaris, H., and Skoutelis, A. (2001) 'Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant hepatitis B vaccination in a single patient', *Clin Infect Dis.*, 33(10), pp.1772–1773.
- Krewski, D., Yokel, R.A., Nieboer, E., Borchelt, D., Cohen, J., Harry, J., Kacaw, S., Lindsay, J., Mahfouz, A.M., and Rondeau, V. (2007) 'Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide', *J. Toxicol. Environ. Health. Part B Crit. Rev.*, 10(1), pp.1-269.
- Kriesel, J.D., White, A., Hayden, F.G., Spruance, S.L., and Petajan, J. (2004) 'Multiple sclerosis attacks are associated with picornavirus infections', *Mult Scler.*, 10(2), pp.145–148.
- Kuroda, Y., Nacionales, D.C., Akaogi, J., Reeves, W.H., and Satoh, M. (2004) 'Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine'. *Biomed Pharmacother.*, 58, pp.325-337.

Kurtzke, J.F., Hyllested, K., Arbuckle, J.D., Bronnum-Hansen, H., Wallin, M.T., Heltberg, A., Jacobsen, H., Olsen, A., and Eriksen, L.S. (1997) 'Multiple sclerosis in the Faroe Islands. Results of a case control questionnaire with multiple controls', *Acta Neurol Scand.*, 96(3), pp.149–157.

Langer-Gould, A., Qian, L., Tartof, S.Y., Brara, S.M., Jacobsen S.J., Beaber, B.E., Sy, L.S., Chao, C., Hechter, R., and Tseng, H.F. (2014) 'Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases', *JAMA Neurol.*, 71(12), pp.1506–1513.

Latham, L.B., Lee, M.J., Lincoln, J.A., Ji, N., Forsthuber, T.G., and Lindsey, J.W. (2015) 'Antivirus immune activity in multiple sclerosis correlates with MRI activity', *Acta Neurol Scand.*, 133(1), pp.17-24.

Lee, J., Reinke E.K., Zozulya, A.L., Sandor, M., and Fabry, Z. (2008) 'Mycobacterium bovisbacille Calmette-Guerin infection in the CNS suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis and Th17 responses in an IFN-gamma-independent manner', *J Immunol.*, 181(9), pp.6201–6212.

Lehrer, A., Bressanelli, A., Wachsmann, V., Bottasso, O., Bay, M.L., Singh, M., Stanford, C., and Stanford, J. (1998) 'Immunotherapy with Mycobacterium vaccae in the treatment of psoriasis', *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 21, pp.71–77.

Leibowitz, U., Antonovsky, A., Medalie, J.M., Smith, H.A., Halpern, L., and Alter, M. (1966) 'Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 29, pp.60-68.

Leibovitch, E.C., and Jacobson, S. (2014) 'Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update', *Curr Opin Virol.*, 9, pp.127-133.

Lenz, P., Day, P.M., Pang, Y.Y., Frye, S.A., Jensen, P.N., Lowy, D.R., and Schiller, J.T. (2001) 'Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells', *J Immunol.*, 166(9), pp.5346–5355.

Levin, L.I., Munger, K.L., O'Reilly, E.J., Falk, K.I., and Ascherio, A., (2010) 'Primary infection with the epstein-barr virus and risk of multiple sclerosis', *Ann. Neurol.*, 67 (6), pp.824–830.

Li, W., Minohara, M., Su, J.J., Matsuoka, T., Osoegawa, M., Ishizu, T., and Kira, J. (2007) 'Helicobacter pylori is a potential protective factor against conventional

multiple sclerosis in the Japanese population', *J Neuroimmunol.*, 184(1-2), pp.227–231.

Li, F., Nellaker, C., Sabunciyan, S., Yolken, R.H., Jones-Brando, L., Johansson, A.S., Owe-Larsson, B., and Karlsson, H. (2014) 'Transcriptional derepression of the ERVWE1 locus following influenza A virus infection', *J Virol.*, 88(8), pp.4328-4337.

Lindert, R.B., Haase, C.G., Brehm, U., Linington, C., Wekerle, H., and Hohlfeld, R. (1999) 'Multiple sclerosis: B- and T-cell responses to the extracellular domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein', *Brain*, 122(11), pp.2089–2100.

Lindsey, J.W., Hatfield, L.M., Crawford, M.P., and Patel, S. (2009) 'Quantitative PCR for Epstein-Barr virus DNA and RNA in multiple sclerosis', *Mult Scler.*, 15(2), pp.153–158.

Linthicum, D.S., Munoz, J.J., and Blaskett, A. (1982) 'Acute experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. I. Adjuvant action of Bordetella pertussis is due to vasoactive amine sensitization and increased vascular permeability of the CNS', *Cell Immunol.*, 73(2), pp.299-310.

Lobell, A., Weissert, R., Storch, M.K., Svanholm, C., de Graaf, K.L., Lassmann, H., Andersson, R., Olsson, T., and Wigzell, H. (1998) 'Vaccination with DNA encoding an immunodominant myelin basic protein peptide targeted to Fc of of Immunoglobulin G Suppresses Experimental Autoimmune Encephalomyelitis', *J Exp Med.*, 187(9), pp.1543–1548.

Long, Y., Gao, C., Qiu, W., Hu, X., Shu, Y., Peng, F., and Lu, Z. (2013) 'Helicobacter pylori infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis', *Neuroimmuno modulation*, 20(2), pp.107–112.

Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., and Lassmann, H. (2000) 'Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination', *Ann Neurol.*, 47, pp.707–717.

Lünemann, J.D., Jelčić, I., Roberts, S., Lutterotti, A., Tackenberg, B., Martin, R., and Münz, C. (2008) 'EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- γ and IL-2', *J. Exp. Med.*, 205(8), pp.1763–1773.

Luzuriaga, K., and Sullivan, J.L., (2010) 'Infectious mononucleosis', *New Engl. J. Med.*, 362 (21), pp.1993–2000.

Madeira, A., Burgelin, I., Perron, H., Curtin, F., Lang, A.B., and Faucard, R. (2016) 'MSRV envelope protein is a potent, endogenous and pathogenic agonist of human toll-like receptor 4: relevance of GNBAC1 in multiple sclerosis treatment', *J Neuroimmunol.*, 291, pp.29-38.

Malli, C., Pandit, L., D'Cunha, A., and Mustafa, S. (2015) 'Environmental factors related to multiple sclerosis in Indian population', *PLoS One*, 10(4): e0124064.

Mameli G, Poddighe L, Mei A, Uleri, E., Sotgiu, S., Serra, C., Manetti, R., and Dolei, A. (2012) 'Expression and activation by Epstein Barr virus of human endogenous retroviruses-W in blood cells and astrocytes: inference for multiple sclerosis', *PLoS One*, 7(9): e44991.

Mameli, G., Cocco, E., Frau, J., Marrosu, M.G., and Sechi, L.A. (2016) 'Epstein Barr virus and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis peptides are recognized in sera and cerebrospinal fluid of MS patients', *Sci Rep.*, 6, pp.22401.

Mancuso, R., Delbue, S., Borghi, E., Pagani, E., Calvo, M.G., Caputo, D., Granieri, E., and Ferrante, P. (2007) 'Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis', *J Med Virol.*, 79, pp.192-199.

Mancuso, R., Franciotta, D., Rovaris, M., Caputo, D., Sala, A., Hernis, A., Agostini, S., Calvo, M.G., and Clerici, M. (2014) 'Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study', *Mult. Scler.*, 20(14), pp.1900–1903.

Márquez, A.C., and Horwitz, M.S. (2015) 'The role of latently infected B cells in CNS autoimmunity', *Front. Immunol.*, 6, pp.544.

Marshall, E. (1998) 'A shadow falls on hepatitis B vaccination effort', *Science*, 281(5377), pp.630–631.

Martinez-Rodriguez, J.E., Cobo-Calvo, A., Villar, L.M., Munteis, E., Blanco, Y., Rasal, R., Vera, A., Muntasell, A., Alvarez-Lafuente, R., Saiz, A., Alvarez-Cermeno, J.C., Martínez-Yélamos, S., Roquer, J., and López-Botet, M. (2016) 'Adaptive natural killer cell response to cytomegalovirus and disability progression in multiple sclerosis', *Mult Scler.*, 22, pp.741-752.

Maruszak, H., Brew, B.J., Giovannoni, G., and Gold, J. (2011) 'Could antiretroviral drugs be effective in multiple sclerosis? A case report', *Eur. J. Neurol.*, 18(9), pp.110-111.

Masterman, T., Ligers, A., Olsson, T., Andersson, M., Olerup, O., and Hillert, J. (2000) 'HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis', *Ann Neurol.*, 48(2), pp.211-219.

Masuhr, K., and Neumann, M. (2007) '*Duale Reihe Neurologie*', 6th Edition, Stuttgart Germany: Thieme. pp 313.

Mc Nicholas, N., and Chatawaym J. (2011) 'Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination', *J Neurol.* 258(8), pp.1545–1547.

McQuillan, G.M., Kruszon-Moran, D., Deforest, A., Chu, S., and Wharton, M. (2002) 'Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States', *Ann Int Med.*, 136, pp.660–666.

Michielsens, B., Wilms, G., Marchal, G., and Carton, H. (1990) 'Serial magnetic resonance imaging studies with paramagnetic contrast medium: assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis before and after influenza vaccination', *Eur Neurol.*, 30(5), pp.258–259.

Mikaeloff, Y., Caridade, G., Assi, S., Tardieu, M., and Suissa S. (2007a) 'Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination', *Brain*, 130, pp.1105–1110.

Mikaeloff, Y., Caridade, G., Rossier, M., Suissa, S., and Tardieu, M. (2007b) 'Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis', *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 161(12), pp.1176–1182.

Mikaeloff, Y., Caridade, G., Suissa, S., and Tardieu, M. (2009) 'Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood', *Neurology*, 72(10), pp.873–880.

Miller, A.E. , Morgante, L.A., Buchwald, L.Y., Nutile, S.M., Coyle, P.K., Krupp, L.B., Doscher, C.A., Lublin, F.D., Knobler, R.L., Trantas, F., Kelley, L., Smith, C.R., La Rocca, N., and Lopez, S. (1997) 'A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis', *Neurology*, 48(2), pp.312–314.

Miller, S.D., Vanderlugt, C.L., Begolka, W.S., Pao, W., Yauch, R.L., Neville, K.L., Katz-Levy, Y., Carrizosa, A., and Kim, B.S. (1997) 'Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading', *Nat Med.*, 3, pp.1133–1136.

- Mitrovic, B., Ignarro, L.J., Vinters, H.V., Akers, M.A., Schmid, I., Uittenbogaart, C., and Merrill, J.E. (1995) 'Nitric oxide induces necrotic but not apoptotic cell death in oligodendrocytes', *Neuroscience*, 65(2), pp.531-539.
- Mohebi, N., Mamarabadi, M., and Moghaddasi, M. (2013) 'Relation of helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients', *Neurol. Int.*, 5(2), pp.31-33.
- Mokhtarian, F. Shirazian, D., Morgante, L., Miller, A., Grob, D., and Lichstein, E. (1997) 'Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis', *Mult Scler.*, 3(4), pp.243-247.
- Monteyne, P., and Andre, F.E. (2000) 'Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis?', *Vaccine*, 18 (19), pp.1994-2001.
- Montgomery, S., Hillert, J., and Bahmanyar, S. (2013) 'Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients', *Eur J Neurol.*, 20(8), pp.1153-1160.
- Monto, A.S., Malosh, R.E., Petrie, J.G., Thompson, M.G., and Ohmit, S.E. (2014) 'Frequency of acute respiratory illnesses and circulation of respiratory viruses in households with children over 3 surveillance seasons', *J Infect Dis.*, 210(11), pp.1792-1799.
- Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., Tashiro, M., and Okabe, N. (2002) 'Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan', *Clin Infect Dis.*, 35(5), pp.512-517.
- Mormile, R. (2015) 'Hepatitis B virus (HBV) infection and multiplesclerosis: One more reason to undergo vaccination?', *Immunology Letters*, 165, pp.60-61.
- Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone, C., O'Hagan, D., Rappuoli, R., De Gregorio, E. (2008) 'Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants', *Proc Natl Acad Sci.*, 105, pp.10501-10506.
- Munger, K.L., Peeling, R.W., Hernan, M.A., Chasan-Taber, L., Olek, M.J., Hankinson, S.E., Hunter, D., and Ascherio, A. (2003) 'Infection with *Chlamydia pneumoniae* and risk of multiple sclerosis', *Epidemiology*, 14 (2), pp.141-147.
- Murray, T. (2009) 'The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries', *Journal of the Neurological Sciences*, 277(1), pp.3-8.
- Myers, L.W., Ellison, G.W., Lucia, M., Novom, S., Holevoet, M., Madden, D., Sever, J., and Noble, G.R. (1977) 'Swine influenza virus vaccination in patients with multiple sclerosis', *J Infect Dis.*, 136(3), pp.546-554.

- Najafi, S., Ghane, M., Yousefzadeh-Chabok, S., and Amiri, M. (2016) 'The high prevalence of the varicella zoster virus in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a case-control study in the north of Iran', *Jundishapur J Microbiol.*, 9(3): e34158.
- Nathanson, N. (2008) 'The pathogenesis of poliomyelitis: what we don't know', *Adv Virus Res.*, 71, pp.1–50.
- Nielsen, T.R., Rostgaard, K., Nielsen, N.M., Koch-Henriksen, N., Haahr, S., Sorensen, P.S., and Hjalgrim, H. (2007) 'Multiple sclerosis after infectious mononucleosis', *Arch Neurol.*, 64, pp.72–75.
- NRC (National Research Council). (2000) *Toxicological Effects of Methylmercury*, Washington, D.C.: National Academy Press.
- O'Gorman, C., Lin, R., Stankovich, J. and Broadley, S. A. (2013) 'Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data', *Neuroepidemiology*, 40, pp.1–12.
- Offit, P.A., and Jew, R.K. (2003) 'Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals?', *Pediatrics*, 112(6), pp.1394–1397.
- Oksenberg, J.R., Baranzini, S.E., Sawcer, S., and Hauser, S.L. (2008) 'The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis', *Nat Rev Genet.*, 9(7), pp. 516-526.
- Oldstone, M.B. (1987) 'Molecular mimicry and autoimmune disease', *Cell.*, 50(6), pp.819–820.
- Olson, J.K., Croxford, J.L., Calenoff, M.A., Dal Canto, M.C., and Miller, S.D. (2001) 'A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis', *J Clin Invest.*, 108(2), pp.311–318.
- Opsahl, M.L., and Kennedy, P.G. (2005) 'Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter', *Brain*, 128, pp.516–527.
- Orton, S.M., Herrera, B.M., Yee, I.M., Valdar, W., Ramagopalan, S.V., Sadovnick, A.D., and Ebers, G.C. (2006) 'Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study', *Lancet Neurol.*, 5, pp.932–936.
- Ouyang, W., Kolls, J.K., and Zheng, Y. (2008) 'The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation', *Immunity*, 28(4), pp.454-467.

- Ozakbas, S., Idiman, E., Yulug, B., Pakoz, B., Bahar, H., and Gulay, Z. (2006) 'Development of multiple sclerosis after vaccination against hepatitis B: a study based on human leucocyte antigen haplotypes', *Tissue Antigens*, 68(3), pp.235–238.
- Oztürk, S. (2010) 'Swine flu vaccine adjuvants and multiple sclerosis - Is there potential for harmful effect?', *Med Hypotheses*, 75(1), pp.50-52.
- Pakpoor, Julia, Pakpoor Jina, Disanto, G., Giovannoni, G., and Ramagopalan S.V. (2013) 'Cytomegalovirus and multiple sclerosis risk', *J Neurol.*, 260, pp.1658-1660.
- Pakpoor, J., Disanto, G., Gerber, J.E., Dobson, R., Meier, U.C., Giovannoni, G., and Ramagopalan S.V. (2013) 'The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis'. *Mult.Scler.J.*, 19(2), pp.162–166.
- Panitch, H.S. (1994) 'Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis', *Ann Neurol.*, 36, pp.25–28.
- Paolillo, A., Buzzi M.G., Giugni E., Sabatini U., Bastianello S., Pozzilli C., Salvetti M., and Ristori, G. (2003) 'The effect of Bacille Calmette-Guerin on the evolution of new enhancing lesions to hypointense T1 lesions in relapsing remitting MS', *J Neurol.*, 250, pp.247–248.
- Peacock, J.W., Elsawa, S.F., Petty, C.C., Hickey, W.F., and Bost, K.L., (2003) 'Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis in rodents infected with murine gammaherpesvirus - 68', *Eur. J. Immunol.*, 33 (7), pp.1849–1858.
- Pedrini, M.J., Seewann, A., Bennett, K.A., Wood, A.J., James, I., Burton, J., Marshall, B. J., Carroll, W.M., and Kermodé, A.G. (2015) 'Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females', *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 86(6), pp.603–607.
- Peferoen, L.A., Lamers, F., Lodder, L.N., Gerritsen, W.H., Huitinga, I., Melief, J., Giovannoni, G., Meier, U., Hintzen, R.Q., Verjans, G.M., van Nierop, G.P., Vos, W., Peferoen-Baert, R.M., Middeldorp, J.M., van der Valk, P., and Amor, S. (2010) 'Epstein Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis', *Brain: J. Neurol.*, 133(5), pp.137.
- Pekmezovic, T., Jarebinski, M., and Drulovic, J. (2004) 'Childhood infections as risk factors for multiple sclerosis: Belgrade case control study', *Neuroepidemiology*, 23(6), pp.285–288.

Pellegrino, P., Carnovale, C., Perrone, V., Antoniazzi, S., Pozzi, M., Clementi, E., and Radice, S. (2013) ‘No evidence of a link between multiple sclerosis and the vaccine against the human papillomavirus’, *Eur J Epidemiol.*, 28(8), pp.705–707.

Pender, M.P. (2003) ‘Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases’, *Trends Immunol.*, 24 (11), pp.584–588.

Pender, M.P., Csurhes, P.A., Lenarczyk, A., Pfluger, C.M., and Burrows, S.R. (2009) ‘Decreased T cell reactivity to Epstein-Barr virus infected lymphoblastoid cell lines in multiple sclerosis’, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 80 (5), pp.498–505.

Pender, M.P., Csurhes, P.A., Smith, C., Beagley, L., Hooper., K.D., Raj, M., Coulthard, A., Burrows, S.R., and Khanna, R. (2014) ‘Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for progressive multiple sclerosis’, *Mult Scler*, 20(11), pp.1541–1544.

Pestehchian, N., Etemadifarr, M., Yousefi, H.A., Chiani, M., Aslani, N., and Nasr, Z. (2014) ‘Frequency of blood-tissue parasitic infections in Patients with multiple sclerosis, as compared to their family members’, *Int J Prev Med*, 5, pp.1578-1581.

Pezeshki, M.Z., Zarrintan, S., and Zarrintan, M.H. (2008) ‘Helicobacter pylori nanoparticles as a potential treatment of conventional multiple sclerosis’, *Med. Hypotheses*, 70 (6), pp.1223.

Pirko, I., Cardin, R., Chen, Y., Lohrey, A.K., Lindquist, D.M., Dunn, R.S., Zivadinov, R., and Johnson A.J. (2012) ‘CMV infection attenuates the disease course in a murine model of multiple sclerosis’, *PLoS One*, 7(2):e32767.

Plotkin, S., Orenstein, W. and Offit, P. (2018) *Plotkin's vaccines*, 7th Edition, Philadelphia: Elsevier, pp.16-34.

Poirriez, J. (2004) ‘A preliminary experiment of absorption of antinuclear antibodies by the hepatitis B vaccine components, in a case of neurolupus’, *Vaccine*, 22, pp.3166–3168.

Poskanzer D.C., Schapira K., and Miller, H. (1963) ‘Multiple sclerosis and poliomyelitis’, *Lancet*, 282, pp.917-921.

Prat, A.K., Biernacki, K., Wosik, K., and Antel, J.P. (2001) ‘Glial cell influence on the human blood–brain barrier’, *Glia*, 36, pp.145–55.

- Pugliatti, M., Sotgiu, S., Solinas, G., Castiglia, P., Pirastru, M.I., Murgia, B., Mannu, L., Sanna, G., and Rosati, G. (2001) 'Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk', *Acta Neurol Scand*, 103, pp.20–26.
- Ragno, S., Colston, M.J., Lowrie, D.B., Winrow, V.R., Blake, D.R., and Tascon, R. (1997) 'Protection of rats from adjuvant arthritis by immunization with naked DNA encoding for mycobacterial heat shock protein 65', *Arthritis Rheum.*, 40, pp. 277–283.
- Ramagopalan, S.V., Valdar, W., Dyment, D.A., DeLuca, G.C., Yee, I.M., Giovannoni, G., Ebers, G.C., and Sadovnick, A.D. (2009) 'Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis', A population-based study', *Neuroepidemiology*, 32(4), pp.257–262.
- Riise, T., Nortvedt, M.W., and Ascherio, A. (2003) 'Smoking is a risk factor for multiple sclerosis', *Neurology*, 61, pp.112-224.
- Rinaldi, M., Perricone, R., Blank, M., Perricone, C., and Shoenfeld, Y. (2013) 'Anti-Saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: from bread baking to auto- immunity', *Clin Rev Allergy Immunol.*, 45, pp.152-161.
- Ristori, G. Buzzi, M.G., Sabatini, U., Giugni, E., Bastianello, S., Viselli, F., Buttinelli, C., Ruggieri, S., Colonnese, C., Pozzilli, C., and Salvetti, M. (1999) 'Use of Bacille Calmette–Guerin (BCG) in multiple sclerosis', *Neurology*, 53(7), pp.1588–1589.
- Ristori G, Romano S, Cannoni S, Visconti, A., Tinelli, E., Mendozzi, L., Cecconi, P., Lanzillo, R., Quarantelli, M., Buttinelli, C., Gasperini, C., Frontoni, M., Coarelli, G., Caputo, D., Bresciamorra, V., Vanacore, N., Pozzilli, C., and Salvetti, M. (2014) 'Effects of Bacille Calmette-Guérin after the first demyelinating event in the CNS', *Neurology*, 82, pp.41–48.
- Rodella, L.F., Ricci, F., Borsani, E., Stacchiotti, A., Foglio, E., Favero, G., Rezzani, R., Mariani, C., and Bianchi, R. (2008) 'Aluminium exposure induces Alzheimer's disease-like histopathological alterations in mouse brain', *Histol Histopathol.*, 23, pp.433–439.
- Rodriguez-Violante, M., Ordonez, G., Bermudez, J.R., Sotelo, J., and Corona, T. (2009) 'Association of a history of varicella virus infection with multiple sclerosis', *Clin Neurol Neurosurg.*, 111, pp.54-56.
- Roman, M. Martin-Orozco, E., Goodman, J.S., Nguyen, M.D., Sato, Y., Ronaghy, A., Kornbluth, R.S., Richman, D.D., Carson, D.A., and Raz, E. (1997).

Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nat. Med.* 3, pp.849–854.

Rosche, B., Laurent, S., Conradi, S., Hofmann, J., Ruprecht, K., and Harms, L. (2012) ‘Measles IgG antibody index correlates with T2 lesion load on MRI in patients with early multiple sclerosis’, *PLoS One*, 7(1):e28094.

Rose, N.R. (2010) ‘Autoimmunity, infection and adjuvants’, *Lupus*, 19(4), pp.354–358.

Rubin, K., and Glatzer, S. (2016) ‘The potential role of subclinical Bordetella Pertussis colonization in the etiology of multiple sclerosis’, *Immunobiology*, 221, pp.512–515.

Rutschmann, O.T., McCrory, D.C., and Matchar, D.B. (2002) ‘Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations’, *Neurology*, 59, pp. 1837–1843.

Sadovnick, A.D., and Scheifele D.W. (2000) ‘School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis’, *Lancet*, 355(9203), pp.549–550.

Salvetti M, Pisani, A., Bastianello, S., Millefiorini, E., Buttinelli, C., and Pozzilli, C. (1995) ‘Clinical and MRI assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis after influenza vaccination’, *J Neurol.*, 242(3), pp.143–146.

Santiago, O., Gutierrez, J., Sorlozano, A., de Dios Luna, J., Villegas, E., and Fernandez, O. (2010) ‘Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production’, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 29, pp. 857–866.

Sarin, S., Gupta, V., and Gill, K.D. (1997) ‘Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure’, *Biol Trace Elem Res.*, 59, pp.133-43.

Satoh, M., Kuroda, Y., Yoshida, H., Behney, K.M., Mizutani, A., Akaogi, J., Nacionales, D.C., Lorensen, T.D., Rosenbauer, R.J., and Reeves, W.H. (2003) ‘Induction of lupus autoantibodies by adjuvants’, *J Autoimmun.*, 21(1), pp.1-9.

Scarisbrick, I.A., and Rodriguez, M. (2003) ‘Hit-Hit and Hit-Run: Viruses in the Playing Field of Multiple Sclerosis’, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3, pp.265–271.

Scheller, N.M., Svanström, H., Pasternak, B., Arnheim-Dahlström, L., Sundström, K., Fink, K., and Hviid, A. (2015) 'Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system', *JAMA*, 313(1), pp.54–61.

Schiffenbauer, J., Johnson, H.M., Butfiloski, E.J., Wegrzyn, L., and Soos, J.M. (1993) 'Staphylococcal enterotoxins can reactivate experimental allergic encephalomyelitis', *Proc Natl AcadSci.*, 90(18), pp.8543–8546.

Schoenborn, J.R., and Wilson, C.B. (2007) 'Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune response', *Adv Immunol.*, 96, pp.41-101.

Schrijver, I.A., van Meurs, M., Melief, M.J., WimAng, C., Buljevac, D., Ravid, R., Hazenberg, M.P., and Laman, J.D. (2001) 'Bacterial peptidoglycan and immune reactivity in the central nervous system in multiple sclerosis', *Brain*, 124(8), pp.1544–1554.

Serafini, B., Rosicarelli, B., Franciotta, D., Magliozzi, R., Reynolds, R., Cinque, P., Andreoni, L., Trivedi, P., Salvetti, M., Faggioni, A., and Aloisi, F. (2007) 'Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain', *J. Exp. Med.*, 204(12), pp. 2899–2912.

Serafini, B., Severa, M., Columba-Cabezas, S., Rosicarelli, B., Veroni, C., Chiappetta, G., Magliozzi, R., Reynolds, R., Coccia, E.M., and Aloisi, F. (2010) '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.*, 69 (7), pp. 677–693.

Sewell, D.L., Reinke, E.K., Co, D.O., Hogan, L.H., Fritz, R.B., Sandor, M., and Fabry, Z. (2003) 'Infection with *Mycobacterium bovis* BCG diverts traffic of myelin oligodendroglialgly-coprotein autoantigen-specific T cells away from the central nervous system and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis', *Clin Vaccine Immunol.*, 10(4), pp.564–572.

Shaw, C.A, and Petrik, M.S. (2009) 'Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration', *J Inorg Biochem*, 103(11), pp.1555–1562.

Shehadeh, N., Calcinaro, F., Bradley, B.J, Bruchim I., Vardi, P., and Lafferty, K.J. (1994) 'Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man', *Lancet*, 343, pp.706–707.

- Shoenfeld, Y., and Agmon-Levin, N. (2011) 'ASIA-Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants', *Journal of Autoimmunity*, 36, pp.4-8.
- Sibley, W.A., and Foley, J.M. (1965) 'Infection and immunization in multiple sclerosis', *Ann N Y Acad Sci.*, 122, pp.457-466.
- Sibley, W.A., Bamford, C.R., and Laguna, J.F. (1976) 'Influenza vaccination in patients with multiple sclerosis', *JAMA*, 236(17), pp.1965-1966.
- Sibley, W.A., Bamford, C.R., and Clark, K. (1985) 'Clinical viral infections and multiple sclerosis', *Lancet*, 1, pp.1313-1315.
- Siegrist, C.A., Lewis, E.M., Eskola, J., Evans, S.J., and Black, S.B. (2007) 'Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions', *Pediatr Infect Dis J.*, 26, pp.979-984.
- Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., and Taylor, B. (2011) 'Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis', *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 82, pp.1132-1141.
- Simpson, S., Taylor, B., Burrows, J., Burrows, S., Dwyer, D.E., Taylor, J., Ponsonby, A.L., Blizzard, L., Dwyer, T., Pittas, F., and van der Mei, I. (2014) 'EBV & HHV6 reactivation is infrequent and not associated with MS clinical course', *Acta Neurol Scand.*, 130(5), pp.328-337.
- Sjogren, B., Gustavsson, P., and Hogstedt, C. (1990) 'Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals', *Br. J. Ind. Med.*, 47(10), pp.704-707.
- Slade, B.A., Leidel, L., Vellozzi, C., Woo, E.J., Hua, W., Sutherland, A., Izurieta, H.S., Ball Miller, N., Braun, M.M., Markowitz, L.E., and Iskander, J. (2009) 'Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine', *JAMA*, 302(7), pp.750-757.
- Smyth, M.J., and Sedgwick, J.D. (1998) 'Delayed kinetics of tumor necrosis factor-mediated bystander lysis by peptide-specific CD8 cytotoxic T lymphocytes', *Eur. J. Immunol.*, 28, pp. 4162-4169.
- Soldan, S.S., Berti, R., Salem, N., Secchiero, P., Flamand, L., Calabresi, P.A., Brennan, M.B., Maloni, H.W., Mc Farland, H.F., Lin, H.C., Patnaik, M., and Jacobson, S. (1997) 'Association of human herpesvirus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA', *Nat Med.*, 3, pp.1394-1397.

- Sotelo, J. (2007a) 'On the viral hypothesis of multiple sclerosis: participation of varicella-zostervirus', *J Neurol Sci.*, 262, pp.113-116.
- Sotelo, J., Ordonez, G., and Pineda, B. (2007b) 'Varicella-zoster virus at relapses of multiple sclerosis', *J Neurol.*, 254(4), pp. 493–500.
- Sotelo, J., Martinez-Palomo, A., Ordonez, G., and Pineda, B. (2008) 'Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis', *Ann Neurol.* 63(3), pp.303–311.
- Spelman, T., Gray, O., Trojano, M., Petersen, T., Izquierdo, G., Lugaresi, A., et al. (2014) 'Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent', *Ann Neurol.*, 76(6), pp.880–890.
- Sriram, S., Mitchell, W., and Stratton, C. (1998) 'Multiple sclerosis associated with Chlamydia pneumoniae infection of the CNS', *Neurology*, 50, pp.571–572.
- Sriram, S., Stratton, C.W., Yao, S., Tharp, A., Ding, L., Bannan, J.D., and Mitchell, W.M. (1999) 'Chlamydia pneumonia infection of the central nervous system in multiple sclerosis', *Ann Neurol.*, 46, pp.6–14.
- Sriram, S., Ljunggren-Rose, A., Yao, S.Y., and Whetsell, W.O. (2005) 'Detection of chlamydial bodies and antigens in the central nervous system of patients with multiple sclerosis', *J Infect Dis.*, 192, pp. 1219–1228.
- Stascheit, F., Paul, F., Harms, L., and Rosche, B. (2015) 'Toxoplasma gondii seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis', *J Neuroimmunol.*, 285, pp.119-124.
- Stowe, J., Andrews, N., Wise, L., and Miller, E. (2006) 'Bell's palsy and parenteral inactivated influenza vaccine', *Hum Vaccine*, 2, pp.110-112.
- Stratton, K., Almario, D.A., and McCormick, M.C. (2002) 'Immunization Safety Review Committee: Hepatitis B Vaccine and Demyelinating Neurological Disorders'.
- Stratton K., Almario, D.A., Wizemann, T., and McCormick, M.C. (2004) 'Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications'.
- Sturkenboom, M.C.J.M. (1999) 'Vaccinations, Demyelination, and Multiple Sclerosis Study (VDAMS). A population-based study in the UK' *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 8, pp.170–171.
- Stuve, O., and Zamvil, S.S. (1999) 'Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis', *Curr Opin Neurol.*, 12(4), pp.395–401.

- Sundqvist, E., Sundstrom, P., Linden, M., Hedstrom, A.K., Aloisi, F., Hillert, J., Kockum I, Alfredsson L, and Olsson, T. (2012) ‘Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA Genes’, *Immun.*, 13(1), pp.14–20.
- Sundqvist, E., Bergström, T., Daialhosein, H., Nyström, M., Sundström, P., Hillert, J., Alfredsson, L., Kockum, I., and Olsson, T. (2014) ‘Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis’, *Mult Scler.*, 20, pp.165-173.
- Sutton, I., Lahoria, R., Tan, I., Clouston, P., and Barnett, M. (2009) ‘CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination’, *Mult Scler.*, 15(1), pp.116–119.
- Tamburo, E., Varrica, D., Dongarrà, G., and Grimaldi, L.M.E. (2015) ‘Trace Elements in Scalp Hair Samples from Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis’, *PLoS One*, 10(4):e0122142.
- Tan, K., Prerna, A., and Leo, Y.S. (2009) ‘Surveillance of H1N1-related neurological complications’, *Lancet Neurol.*, 9, pp.142–143.
- Theodore WH, Epstein, L., Gaillard, W.D., Shinnar, S., Wainwright, M.S., and Jacobson, S. (2008) ‘Human herpesvirus 6B: A possible role in epilepsy?’, *Epilepsia*, 49, pp.1828–1837.
- Thom, S.R., Bhopale, V.M., Fisher, D., Zhang, J., and Gimotty, P. (2004) ‘Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated’, *Proc Natl Acad Sci.*, 101(37), pp. 13660-13665.
- Tomljenovic, L., and Shaw, C.A. (2012) ‘Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations’, *Lupus*, 21(2), pp.223-230.
- Tourbah, A., Gout, O., Liblaur, R., Lyon-Caen, O., Bougniot, C., Iba-Zizen, M.T., and Cabanis, E.A. (1999) ‘Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS?’, *Neurology*, 53, pp. 396–401.
- Touzé, E., Gout, O., Verdier-Taillefer, M.H., Lyon-Caen, O., and Alperovitch, A. (2000) ‘The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination’, *Rev Neurol.*, 156(3), pp.242–246.
- Touze, E., Fourrier, A., Rue-Fenouche, C., Rondé-Oustau, V., Jeantaud, I., Bégaud, B., and Alperovitch, A. (2002) ‘Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study’, *Neuroepidemiology*, 21(4), pp.180–186.

- Tsunoda, I., and Fujinami, R.S. (1996) 'Two models for multiple sclerosis: Experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus', *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 55, pp.673–686.
- Tucker, W.G., and Andrew Paskauskas, R. (2008) 'The MSMV hypothesis: Measles virus and multiple sclerosis, etiology and treatment', *Med Hypotheses*, 71(5), pp.682–689.
- van Horssen, J., van der Pol, S., Nijland, P., Amor, S., and Perron, H. (2016) 'Human endogenous retrovirus W in brain lesions: rationale for targeted therapy in multiple sclerosis', *Mult Scler Relat Disord.*, 8, pp.11-18.
- Vandenbark, A.A., Chou, Y.K., Whitham, R., Mass, M., Buenafe, A., Liefeld, D., Kavanagh, D., Cooper, S., Hashim, G.A., and Offner, H. (1996) 'Treatment of multiple sclerosis with T-cell receptor peptides: results of a double-blind pilot trial', *Nat Med.*, 2, pp.1109–1115.
- Vanheusden, M., Stinissen, P., Stinissen, P., Hart, B.A., and Hellings, N. (2015) 'Cytomegalovirus: a culprit or protector in multiple sclerosis?', *Trends Mol Med.*, 21, pp.16-23.
- Varade, J., García-Montojo, M., de la Hera, B., Camacho, I., García-Martínez, M.A., Arroyo, R., Álvarez-Lafuente, R., and Urcelay, E. (2015) 'Multiple sclerosis retrovirus-like envelope gene: role of the chromosome 20 insertion', *BBA Clin.*, 3, pp.162-167.
- Verstraeten, S.V., Golub, M.S., Keen, C.L., and Oteiza, P.I. (1997) 'Myelin is a preferential target of aluminium-mediated oxidative damage', *Arch Biochem Biophys.*, 344, pp.289-294.
- Verstraeten, S.V., Keen, C.L., Golub, M.S, and Oteiza, P.I. (1998) 'Membrane composition can influence the rate of Al³⁺-mediated lipid oxidation: effect of galactolipids', *Biochem J.*, 333, pp.833-838.
- Virtanen, J.O., Färkkilä, M., Multanen, J., Uotila, L., Jääskeläinen, A.J., Vaheri, A., and Koskiniemi, M. (2007) 'Evidence for human herpesvirus 6 variant A antibodies in multiple sclerosis: diagnostic and therapeutic implications', *J Neurovirol.*, 13, pp.347–352.
- Voldsgaard, A., Bager, P., Garde, E. Akeson, P., Leffers, A.M., Madsen, C.G., Kapel, C., Roepstorff, A., Thamsborg, S.M., Melbye, M., Siebner H, Sondergaard, H.B., Sellebjerg, F., and Sorensen, P.S. (2015) 'Trichuris suis ova therapy in

relapsing multiple sclerosis is safe but without signals of beneficial effect', *Mult Scler.*, 21, pp.1723-1729.

von Herrath, M. G., Fujinami, R. S., and Whitton, J. L. (2003) 'Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile?', *Nat. Rev. Microbiol.*, 1, pp.151–157.

Wade, D.T., Young, C.A., Chaudhuri, K.R., and Davidson, D.L. (2002) 'A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "CariLoder regime") in the treatment of multiple sclerosis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(3), pp.246-249.

Weise, M.J., and Carnegie, P.R. (1988) 'An approach to searching protein sequences for superfamily relationships or chance similarities relevant to the molecular mimicry hypothesis: application to the basic proteins of myelin', *J Neurochem.*, 51(4), pp.1267–1273.

Westerlind, H., Ramanujam, R., Uvehag, D., Kuja-Halkola, R., Boman, M., Bottai, M., Lichtenstein, P., and Hillert, J. (2014) 'Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden', *Brain*, 137, pp.770–778.

Wildemann, B., Jarius, S., Hartmann, M., Regula, J.U., and Hametner, C. (2009) 'Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus', *Neurology*, 72(24), pp.2132-2133.

Willenborg, D.O., Fordham, S., Bernard, C.C., Cowden, W.B, and Ramshaw, I.A. (1996) 'IFN-g plays a critical down-regulatory role in the induction and effector phase of myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis', *J. Immunol.*, 157, pp.3223–3227.

Willer, C., Dyment, D., Risch, N., Sadovnick, A., Ebers, G., and Group, C.C.S. (2003) 'Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis', *Proc. Natl. Acad.Sci.*, 100, pp.128-77.

Wilson, M.R., and Peters, C.J. (2014) 'Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses', *Handb Clin Neurol.*, 123, pp. 671-681.

Wise, R.P., Kiminyo, K.P., and Salive, M.E. (1997) 'Hair loss after routine immunizations', *JAMA*, 278 (14), pp.1176–1178.

- Wucherpfennig, K.W., and 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, pp.695–705.
- Yamada, M., Zurbriggen, A., and Fujinami, R.S. (1990) 'Monoclonal antibody to Theiler's murine encephalomyelitis virus defines a determinant on myelin and oligodendrocytes, and augments demyelination in experimental allergic encephalomyelitis', *J Exp Med.*, 171(6), pp.1893–1907.
- Yang, J., Fang, F., and Zhibin, Y. (2016) 'Neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination alleviates lipopolysaccharide-induced neurobehavioral impairments and neuroinflammation in adult mice', *Mol Med Rep.*, 14(2), pp.1574–1586.
- Yasukawa, M., Yakushijin, Y., Hasegawa, H., Miyake, M., Hitsumoto, Y., Kimura, S., Takeuchi, N., and Fujita, S. (1993) 'Expression of perforin and membrane-bound lymphotoxin (tumor necrosis factor-beta) in virus-specific CD4 human cytotoxic T-cell clones', *Blood*, 81, pp.1527–1534.
- Zhu, J., and Paul, W.E. (2008) 'CD4 T cells: fates, functions, and faults', *Blood*, 112(5), pp.1557-1569.
- Zilber, N., and Kahana, E. (1996) 'Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel', *Acta Neurol Scand.*, 94(6), pp.395–403.
- Zipp, F., Weil, J.G., and Einhaupl, K.M. (1999) 'No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination', *Nat Med.*, 5(9), pp. 964–965.
- Zivadinov, R., Nasuelli, D., Tommasi, M.A., Serafin, M., Bratina, A., Ukmar, M., Pirko, I., Johnson, A.J, Furlan, C., Pozzi-Mucelli, R.S., Monti-Bragadin, L., Grop, A., Zambon, M., Antonello, R.M., Cazzato, G., and Zorzon, M. (2006) 'Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients', *Neurol Res.*, 28, pp.262-269.
- Zorzella-Pezavento, S.F., Guerino, C.P., Chiuso-Minicucci, F., Franca, T.G., Ishikawa, L.L., Masson, A.P., Silva, C.L., and Sartori, A. (2013) 'BCG and BCG/DNA hsp65 vaccinations promote protective effects without deleterious consequences for experimental autoimmune encephalomyelitis', *Clin Dev Immunol.*, 2013, pp.721383.
- Zorzon, M., Zivadinov, R., Nasuelli, D., Dolfini, P., Bosco, A., Bratina, A., Tommasi, M.A., Locatelli, L., and Cazzato, G. (2003) 'Risk factors of multiple sclerosis: a case control study', *Neurol Sci.* 24(4), pp.242–247.

Πίνακες

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς /Μάρτυρες	Συχνότητα MS	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Zipp et al., 1999, ΗΠΑ	Retrospective cohort	27.229/107.469	14.9/100.000 (ομάδα HBV εμβολιασθέντων) 17.2/100.000 (ομάδα μη εμβολιασθέντων)	Relative Risk (RR) 0.9 (0.4-2.1)	Μη καθορισμένος	< 3 έτη	Απουσία συσχέτισης μεταξύ HBV εμβολιασμού και έναρξης απομυελινωτικής νόσου ΚΝΣ
Sadovnick et al., 2000, Γαλλία	Μελέτη εφήβων πριν και μετά την έναρξη HBV εμβολιασμού	Πληθυσμός πριν τον εμβολιασμό: 288.657 Πληθυσμός μετά τον εμβολιασμό: 289.651	9 περιπτώσεις MS/288.657 5 περιπτώσεις MS/289.651	Μη καθορισμένος	Μη καθορισμένος		Μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της MS μεταξύ προ- και μετα-εμβολιαστικής περιόδου
Ascherio et al., 2001, ΗΠΑ	Nested case-control	192/645		RR 0.9 (0.5-1.6) RR 0.7 (0.3-1.8)	Μη καθορισμένος	Αόριστος < 2 έτη	Απουσία συσχέτισης HBV εμβολιασμού και έναρξης MS
Confavreux et al., 2001, Ευρώπη	Case-crossover	643 (260/383)		Μη καθορισμένος	RR 0.67 (0.20-2.17)	2 μήνες	Απουσία συσχέτισης HBV εμβολιασμού και υποτροπής MS
Touze et al., 2002, Γαλλία	Case - control	236/355		Odds ratio (OR) 1.8 (0.7-4.6) OR 2.0 (0.8-5.4) OR 0.9 (0.4-2.0)	Μη καθορισμένος	< 2 μήνες < 2μήνες 2-12 μήνες	Όχι σαφής αυξημένος κίνδυνος απομυελινωτικής νόσου ΚΝΣ Όχι σαφής αυξημένος κίνδυνος MS Απουσία συσχέτισης HBV εμβολιασμού και MS
De Stefano et al., 2003, ΗΠΑ	Case-control	332/722		OR 0.8 (0.5-1.4)	Μη καθορισμένος	Οποιαδήποτε στιγμή μετά τον εμβολιασμό	Απουσία συσχέτισης HBV εμβολιασμού και έναρξης MS
Hernan et al., 2004, HB GPRD	Nested case control	163/1604		OR 3.1 (1.5-6.3)	Μη καθορισμένος	< 3 έτη	Αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από ανασυνδυασμένο HBV εμβόλιο
Geier et al., 2005, ΗΠΑ, VAERS	Case-control	MS: 65/1591		OR 5.2 (1.9-20)			Αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από ανασυνδυασμένο HBV εμβόλιο
Ozakbas et al., 2006, Τουρκία	Comparative	Ομάδα I: 11 (ασθενείς εμβολιασμένοι για τον HBV) Ομάδα II: 71 (ασθενείς μη εμβολιασμένοι για HBV) Ομάδα III: 20 (υγιείς μάρτυρες)				2 έτη	Μη αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS (απουσία διαφοράς στον τύπο HLA ή στην εξέλιξη της νόσου μεταξύ της ομάδας I και II)
Mikaeloff et al., 2007a, Γαλλία	Retrospective cohort	33/323		Hazard ratio (HR) 0.68 (0.09-4.98) HR 0.78 (0.32-1.89) HR 1.09 (0.53-2.24)	Μη καθορισμένος	< 3 μήνες < 3έτη, Οποιαδήποτε χρονική στιγμή (5,8 έτη)	Απουσία συσχέτισης HBV εμβολιασμού και έναρξης MS μετά από πρώτο επεισόδιο απομυελίνωσης ΚΝΣ στην ηλικία < 16 ετών
Mikaeloff et al., 2007b, Γαλλία	Case-control	143/1122		OR 1.03 (0.62-1.69) OR 1.68 (0.92-3.04)	Μη καθορισμένος	< 3 έτη >3 έτη	Απουσία συσχέτισης HBV εμβολιασμού και έναρξης MS Τάση θετικής συσχέτισης ανάπτυξης

							MS μετά το Engerix-B
Mikaeloff et al., 2009, Γαλλία	Case-control	349/2941		OR 0.74 (0.54-1.02)	Μη καθορισμένος	<3 έτη	Απουσία συσχέτισης HBV και οξείας απομυελίνωσης ΚΝΣ Σημαντικά αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS> 3 χρόνια μετά από εμβολιασμό με Engerix-B (OR 2.77, 1.23-6.24)
Hocine et al., 2007, Γαλλία	Self-controlled case series method	289/289		OR 1.35 (0.66-2.79) OR 1.78 (0.97-3.77) OR 1.37 (0.61-3.07) OR 1.73 (0.87-3.41)	Μη καθορισμένος	0-60 μέρες 61-365 μέρες 0-60 μέρες 61-365 μέρες	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης απομυελινοτικής νόσου του ΚΝΣ Όχι αυξημένος κίνδυνος απομυελινοτικής νόσου ΚΝΣ Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS
Ramagopalan et al., 2008, Καναδάς	Case-control	13,524/7216		OR 0.92 (0.84-1.01)	Μη καθορισμένος	Μη καθορισμένη	Απουσία συσχέτισης μεταξύ HBV εμβολιασμού και κινδύνου MS
Eftekharian et al., 2014, Iran	Case-control	250/250		OR 1.29 (0.89-1.78)	Μη καθορισμένος	Μη καθορισμένη	Απουσία σαφούς θετικής συσχέτισης HBV εμβολιασμού και έναρξης MS
Langer-Gould et al., 2014, ΗΠΑ	Nested case-control	780/3885		OR 2.32 (1.18-4.57) OR 1.12 (0.72-1.73) OR 1.36 (0.77-2.42)	Μη καθορισμένος	<30 μέρες < 3 έτη <3 έτη	Νέοι <50 ετών, αυξημένος κίνδυνος απομυελ. ΚΝΣ μετά από οποιοδήποτε εμβόλιο Απουσία κινδύνου για έναρξη απομυελ. ΚΝΣ Απουσία κινδύνου έναρξης MS

Πίνακας 1. HBV εμβόλιο και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς /Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Sibley & Foley 1965, ΗΠΑ	Prospective study	24 ασθενείς MS Έλαβαν 2 δόσεις του 4δύναμου εποχικού αντιγριπικού εμβολίου 1962 : 3 στελέχη τύπου A (PR8, Ann Arbor 1/57, and Japan 305/57) και 1			30 ημέρες	Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπών MS μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό

		στελέχος τύπου B (Great Lakes 1739/54).				
Sibley et al., 1976, ΗΠΑ	Retrospective study	93 Οι ασθενείς είχαν λάβει συνολικά 209 δόσεις εποχικού αντιγριπικού εμβολίου το 1962-1975				Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπών MS μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό
Alter et al., 1968, ΗΠΑ	Case-control	36/ 72				Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό
Myers et al., 1977, ΗΠΑ	Randomized double-blind placebo-controlled	33(εμβόλιο γρίπης)/ 33(placebo) / 22 (μη εμβολιασθέντες) Το διδύναμο εμβόλιο που χορηγήθηκε το 1976 περιείχε τα στελέχη των ιών τύπου A/New Jersey (NJ)/76 (H1N1) και A/Victoria/75			3 μήνες	Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπών MS μετά από εμβολιασμό έναντι H1N1 επιδημικού στελέχους
Bamford et al., 1978, ΗΠΑ	Clinical trial	65(εμβόλιο γρίπης) / 62(placebo) Χορηγήθηκε το εμβόλιο που περιείχε τον αδρανοποιημένο ιό της γρίπης των χοίρων του 1976 (H1N1)				Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπών MS μετά από εμβολιασμό έναντι H1N1 επιδημικού στελέχους
Michielsens et al., 1990, Βέλγιο	Clinical trial	11 περιπτώσεις			3 εβδομάδες	Όχι αύξηση των βλαβών ή πλακών (MRI) μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό-Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής MS μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό

Salveti et al., 1995, Ιταλία	Clinical trial	6 περιπτώσεις Χορηγήθηκε το τριδύναμο εποχικό εμβόλιο που περιείχε τα στελέχη τύπου A / Beijing / 353/89 (H2N2); τύπου A / Singapore /6/ 86 (H1N1); και τύπου B / Yamagata / 16 / 88.			45 ημέρες	Όχι αύξηση κινδύνου υποτροπών MS και δραστικότητα MRI μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό- εξαίρεση ένας ασθενής με επιθετική νόσο
Miller et al., 1997, ΗΠΑ	Randomized double- blind placebo- controlled trial	49 (εμβόλιο γρίπης)/ 54 (placebo) Χορηγήθηκε το τριδύναμο εποχικό αντιγριπικό εμβόλιο του 1993-1994 με τα στελέχη τύπου A/Beijing/32/92 (H3N2)-like virus; A/Singapore/6/1986 (H1N1)-like virus B/Panama/45/90- like virus			6 μήνες	Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό
Mokhtarian et al., 1997, ΗΠΑ	Double blind clinical trial	11 ασθενείς έλαβαν αντιγριπικό εμβόλιο 8 ασθενείς έλαβαν placebo 9 υγιή άτομα που έλαβαν αντιγριπικό εμβόλιο Χορηγήθηκε το τριδύναμο εποχικό αντιγριπικό εμβόλιο 1993-1994 που περιείχε τα στελέχη τύπου A/Beijing/32/92(H3 N2)-like virus; A/Singapore/6/1986 (H1N1)-like virus; B/Panama/45/90- like virus			6 μήνες	3 / 11 ασθενείς που έλαβαν εποχικό αντιγριπικό εμβόλιο είχαν παρόξυνση 2/8 ασθενείς που έλαβαν το placebo Απουσία επίσημης στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων
De Keyser et al., 1998, Ολλανδία	Case-control	80 (εμβολιασθέντες) ασθενείς με υποτροπιάζουσα MS/ 36 (γρίπη) ασθενείς MS Οι 80			6 εβδομάδες	Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής (33%) MS μετά από γρίπη συγκριτικά με κίνδυνο (5%) μετά από

		εμβολιασθέντες έλαβαν το 3δύναμο εποχικό εμβόλιο Vaxigrip®1996-97: A/Wuhan/359/95(H 3N2)-like virus A/Singapore/6/1986 (H1N1)-like virus B/Beijing/184/93- like virus				αντιγριπικό εποχικό εμβόλιο σε υποτροπιάζου- σα MS
Confavreux et al., 2001,Ευρώπη	Case-crossover	643 ασθενείς MS με υποτροπές το διάστημα 1993-1997 (23 εμβολιασθέντες για τη γρίπη μέχρι και 12 μήνες πριν την υποτροπή) Είχαν λάβει εποχικά αντιγριπικά εμβόλια μεταξύ 1992-1997		RR 1.08 (0.37-3.10)	2 μήνες	Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής MS μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό
Moriabadi et al., 2001, Γερμανία	Clinical trial	12 ασθενείς MS/ 28 υγιείς μάρτυρες Χορήγηση 1 δόσης τριδύναμου τις περιόδους 1998-99 και 1999-2000 του εμβολίου Influvac®, (A/Sydney/5/97 [H3N2]-like, A/Beijing/6/95 [H1N1]-like, B/Beijing/184/93- like)			16 εβδομάδες	Απουσία αυξημένων αυτοαντιδραστι- κών T κυτταρικών αποκρίσεων έναντι των MBP και MOG μετά τον εμβολιασμό για εποχική γρίπη Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής MS μετά από εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό
DeStefano et al., 2003, ΗΠΑ	Case-control	440/ 950	OR 0.8 (0.6-1.2) OR 0.7 (0.5-1.1)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης απομυελινωτι- κού νοσήματος μετά από οποιοδήποτε αντιγριπικό εμβολιασμό Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από αντιγριπικό

						εμβολιασμό
Zorzon et al., 2003, Ιταλία	Case-control	140/ 131	OR 1.6 (0.7-3.3)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από οποιοδήποτε αντιγριπικό εμβολιασμό
Hernan et al., 2004, HB	Nested case-control	163/ 1.604	OR 1.0 (0.5-2.0)		<3 έτη	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από οποιοδήποτε αντιγριπικό εμβολιασμό
Ramagopalan et al., 2009, Καναδάς	Case-control	14.135/ 7.569	OR 1.02 (0.96-1.09)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από οποιοδήποτε αντιγριπικό εμβολιασμό
Mc Nicholas et al., 2011, HB	Case crossover	30 περιπτώσεις (18 εμβολιασθέντες / 12 μη εμβολιασθέντες) Χορηγήθηκε εμβόλιο με πανδημικό H1N1 (2009) στέλεχος ή/και εποχικά στελέχη γρίπης		RR 6.0 (1.4-26.2)	3 εβδομάδες	Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής μετά από εμβολιασμό έναντι πανδημικού H1N1 στελέχους (και εποχικής γρίπης)
Bardage et al., 2011, Σουηδία	Retrospective cohort	1.024.019 εμβολιασθέντες με το Pandermix έναντι του H1N1 πανδημικού στελέχους (2009) / 921.005 (μη εμβολιασθέντες)		HR 1.17 (0.53-2.57) HR 0.71 (0.45-1.12)	<6 εβδομάδες >6 εβδομάδες	Όχι αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους
Farez et al., 2012, Αργεντινή	Self-controlled case series method	60 εμβολιασθέντες (49 έλαβαν το τριδύναμο εμβόλιο έναντι του H1N1 (2009) και εποχικών στελεχών και 11 το μονοδύναμο έναντι του πανδημικού H1N1 (2009)		Relapse Ratio (RR) 0.86 (0.2-3.6) RR 0.61 (0.2-2.0) RR 0.51 (0.18-1.47)	30 ημέρες 60 ημέρες 90 ημέρες	Όχι αυξημένος κίνδυνος MS υποτροπής μετά από εμβολιασμό έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους (2009)

<p>Auriel et al., 2012, Ισραήλ</p>		<p>49 (εμβολιασθέντες ασθενείς με MS έναντι του πανδημικού H1N1 στελέχους 2009 και των εποχικών στελεχών A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus, A/Brisbane/10/2007(H3N2)-like virus, B/Brisbane/60/2008-like virus το 2009-10)/77 (ασθενείς με MS που δε συμμορφώθηκαν στον εμβολιασμό)</p>			<p>>8 εβδομάδες</p>	<p>Απουσία νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από εμβολιασμό για εποχική γρίπη ή πανδημικό H1N1 (2009), όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής MS</p>
---	--	--	--	--	------------------------	---

Πίνακας 2. Αντιγριπικά εμβόλια και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/ Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Alter et al., 1968, ΗΠΑ	Case-control	36/72			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG
Andersen et al., 1981, Δανία	Case-control	81/243	Relative incidence (RI) 1.0		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG
Berr et al., 1989, Γαλλία	Case-control	63/63			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG
Casetta et al., 1994, Ιταλία	Case-control	104/150			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG
Bansil et al., 1997, Ινδία	Case-control	56/147	OR 0.9		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG
Ristori et al., 1999, Δανία	Crossover trial	12		6 μήνες	Μειωμένος κίνδυνος υποτροπής μετά BCG
Poalilo et al., 2003, Ιταλία	Crossover trial	12		24 μήνες	Μείωση αριθμού NELS και εξέλιξής τους σε μαύρες τρύπες στην MRI μετά από BCG Μείωση κινδύνου υποτροπών μετά από BCG
Zorzon et al., 2003, Ιταλία	Case-control	140/131	OR 1.0 (0.4-2.6)		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG
Pekmezovic et al., 2004, Σερβία	Case-control	110/110	OR 1.3 (0.5-4.1)		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από BCG

Ristori et al., 2014, Δανία	Randomized Double blind placebo controlled trial	73 ασθενείς 33 BCG εμβόλιο , 40 placebo	OR 0.2 (0.04-0.93)	60 μήνες	Μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο
-----------------------------	--	--	-----------------------	----------	--

Πίνακας 3. BCG εμβόλιο και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Alter et al., 1968, ΗΠΑ	Case-control	36/72			Μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο διφθερίτιδας
Andersen et al., 1981, Δανία	Case-control	81/243			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο διφθερίτιδας
Casetta et al., 1994, Ιταλία	Case-control	104/150			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο διφθερίτιδας
Kurtzke et al., 1997, νησιά Faroe	Case-control	23/127			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο διφθερίτιδας Μικρότερο ποσοστό ασθενών είχαν λάβει το εμβόλιο.
Pekmezovic et., 2004, Σερβία	Case-control	110/110	OR 0.8 (0.4-1.9)		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο διφθερίτιδας

Πίνακας 4. Εμβόλιο διφθερίτιδας και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς /Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Alter et al., 1968, ΗΠΑ	Case-control	36/72				Μη στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού στην ομάδα των ασθενών (48%) σε σύγκριση με τα ποσοστά των μαρτύρων (62%). Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου
Compston et al., 1986, UK	Case-control	177/164				Τσα ποσοστά εμβολιασμού στην ομάδα των ασθενών και των μαρτύρων (71% και 73% αντιστοίχως)-Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο του τετάνου
Zilber et al., 1996, Ισραήλ	Case-control	93/94				Μικρότερο ποσοστό ασθενών (45,7%) σε σύγκριση με το αντίστοιχο των μαρτύρων (61,8%) εμβολιασμένο για τον τέτανο (p=0.03)-μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου
Bansil et al., 1997, Ινδία	Case-control	56/147	OR 0.6			Σημαντικά μικρότερο ποσοστό εμβολιασμού στην ομάδα των ασθενών (44%) σε σύγκριση με αυτό των μαρτύρων (70%) p=0,05 Μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου (DTP)
Kurtzke et al., 1997, Νησιά Faroe	Case-control	23/127				Οριακή σημαντικότητα υπέρ υψηλότερου ποσοστού εμβολιασμού στην ομάδα των μαρτύρων σε σύγκριση με το ποσοστό στην ομάδα των

						ασθενών- μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου (54% και 35% αντίστοιχα)
De Keyser et al., 1998, Ολλανδία	13 ασθενείς				6 εβδομάδες	Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής MS μετά από εμβόλιο τετάνου
Confavreux et al., 2001, Ευρώπη	Case-crossover	643 (260/383)		RR 0.75 (0.23-2.46)	2 μήνες	Όχι αυξημένος κίνδυνος υποτροπής MS μετά από εμβόλιο τετάνου
De Stefano et al., 2003, ΗΠΑ	Case-control	309/950	OR 0.6 (0.4-0.8)			Μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου
Hernan MA et al., 2004, UK	Nested case-control	163/1604	OR 0.6 (0.4-1)		< 3 έτη	Μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου
Pekmezovic et al., 2004, Σερβία	Case-control	110/110	OR 1.5 (0.5-5.1)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο τετάνου
Mikaeloff et al., 2007, Γαλλία	Retrospective cohort	165/191	HR 0.99 (0.58-1.6) HR 1.08 (0.63-1.83).		< 3έτη Οποιαδήποτε χρονική στιγμή	Όχι αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης MS μετά από πρώτο σύμπτωμα απομυελινωτικού νοσήματος του ΚΝΣ μετά από εμβόλιο τετάνου

Πίνακας 5. Εμβόλιο τετάνου και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Alter et al., 1968, ΗΠΑ	Case-control	36/72				Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από το ολοκυτταρικό εμβόλιο έναντι του κοκκύτη
Kurtzke et al., 1997, νησιά Faroe	Case-control	23/127	OR 0.42 (0.12-1.48)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από το ολοκυτταρικό εμβόλιο έναντι του κοκκύτη
Pekmezovic et al., 2004, Σερβία	Case-control	110/110	OR 1.0 (0.6-1.8)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από το ολοκυτταρικό εμβόλιο έναντι του κοκκύτη

Πίνακας 6. Εμβόλιο κοκκύτη και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Συμπεράσματα
Alter et al., 1968, ΗΠΑ	Case-control	36/72		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio
Andersen et al., 1981, Δανία	Case-control	81/243		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio
Berr et al., 1989, Γαλλία	Case-control	63/63		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio Μεγαλύτερη ηλικία εμβολιασμού των ασθενών
Casetta et al., 1994, Ιταλία	Case-control	104/150		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio
Zilber et al., 1996, Ισραήλ	Case-control	93/94		Μειωμένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από το εμβόλιο Sabin που περιείχε ζώντες εξασθενημένους ιούς πολιομυελίτιδας
Bansil et al., 1997, Ινδία	Case-control	56/147	OR 0.5	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio
Kurtzke et al., 1997, Νησιά Faroe	Case-control	23/127		Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio
Zorzon et al., 2003, Ιταλία	Case-control	140/131	OR 0.8 (0.07-2.8)	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio
Pekmezovic et al., 2004, Σερβία	Case-control	110/110	OR 1.1 (0.6-2.0)	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού polio

Πίνακας 7. Εμβόλιο πολιομυελίτιδας και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/Μάρτυρες	Επίπτωση MS (f/m ανά 100.000 ατομοέτη)	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Zilber et al., 1996, Ιταλία	Case-control	93/94					Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο έναντι της ιλαράς
Bansil et al., 1997, Ινδία	Case-control	56/147		OR 0.7			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης μετά από MMR
Kurtzke et al., 1997, Νησιά Farroe	Case-control	23/127					Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο έναντι της ιλαράς και παρωτίτιδας
De Stefano et al., 2003, ΗΠΑ	Case-control	309/950		MMR OR 0.9 (0.4-1.8) Ιλαρά OR 0.9 (0.3-1.8) Παρωτίτιδα OR 0.7 (0.4-1.0)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από MMR
Zorzon et al., 2002, Ιταλία	Case-control	140/131		Ιλαρά OR 50.4 (6.8-373.3) Παρωτίτιδα OR 51.4 (6.9-381.2) Ερυθρά OR 6.2 (2.3-15.3)			Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι των ιών της ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας
Pekmezovic et al., 2004, Σερβία	Case-control	110/110		Ιλαρά OR 1.0 (0.5-1.9) Παρωτίτιδα OR 2.0 (0.2-5.7)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο έναντι ιλαράς ή παρωτίτιδας
Ramagopalan et al., 2009, Καναδάς	Case-control	10.521/5593		Ιλαρά OR 1.08 (1.00-1.16) Παρωτίτιδα OR 1.09 (1.01-1.17) Ερυθρά OR 1.09 (1.01-1.17)			Όχι αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης MS μετά από μεμονωμένα εμβόλια ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας

Ahlgren et., 2009a, Σουηδία	Cohort	4 ομάδες που έζησαν σε περιόδους διαφορετικών εμβολιαστικών προγραμμάτων CI : εμβόλιο ερυθράς στα 12 έτη CII: MMR στα 12 έτη CIII: 1 δόση ιλαράς στα 2-6 έτη και 1 δόση MMR στα 12 έτη CIV: 2 δόσεις MMR στην ηλικία των 18 μηνών και 12	CI : 14.98/6.97 CII: 15.28/6.61 CIII: 12.29/3.85 CIV: 4.96/1.18				Σύγκριση της επίπτωσης MS στις ομάδες που γεννήθηκαν σε περιόδους εφαρμογής διαφορετικών εμβολιαστικών προγραμμάτων με την επίπτωση της MS σε ομάδες που γεννήθηκαν πριν την εισαγωγή των εμβολίων : όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από τον MMR εμβολιασμό
Ahlgren et al., 2009b, Σουηδία	Case-control	206/888		OR 1.13 (0.62-2.05) OR 4.92 (1.17-12.20)			Όχι συνολική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης MS μετά από εμβολιασμό έναντι MMR Θετική συσχέτιση μεταξύ εμβολιασμού <10 ετών και MS

Πίνακας 8. Εμβόλια ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/Μάρτυρες	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Zorzon et al., 2002, Ιταλία	Case-control	140/131	OR 41.6 (5.6-309.6)			Αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από εμβόλιο της ανεμευλογιάς

Πίνακας 9. Εμβόλιο ανεμευλογιάς και MS

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης μελέτης, χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Ασθενείς/ Μάρτυρες	Συχνότητα MS	Κίνδυνος έναρξης MS	Κίνδυνος υποτροπής MS	Παρακολούθηση	Συμπεράσματα
Chao et al., 2012, ΗΠΑ	Cohort	189.629 εμβολιασθέντες με 1 τουλάχιστον δόση qHPV	3.4/100.000 ατομότητα (εμβολιασμένοι) 2.5/100/000 (μη εμβολιασμένοι)	Incidence rate ratio (IRR) 1.37 (0.74-3.20)		180 ημέρες μετά από κάθε δόση του εμβολίου	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από qHPV εμβόλιο
Pellegrino et al., 2013, ΗΠΑ, Αυστραλία, Ευρώπη (VAERS)		46 εκατ. δόσεις qHPV (ΗΠΑ) 7 εκατ. δόσεις qHPV (Αυστραλία)	0.08/100.000 δόσεις (ΗΠΑ) 0.14/100.000 (Αυστραλία)			2006-2013	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από qHPV εμβόλιο
Grimaldi-Bensouda et al., 2014, Γαλλία	Case-Control	83/290		OR 0.3 (0.1-0.9)			Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από qHPV εμβόλιο
Langer-Gould et al., 2014, ΗΠΑ	Nested case-control	92/459		OR 1.6 (0.79-3.25)		< 3 έτη	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από qHPV εμβόλιο
Scheller et al., 2015, Δανία, Σουηδία	Retrospective cohort Case series	788.986 εμβολ./ 3.189.285 μη εμβολ. (cohort) 339 (εμβολ./ 3993 (μη εμβολ.)	6.12/100.000 ατομότητα (εμβολιασμένοι) 21.54/100.000 (μη εμβολιασμένοι)	Rate ratio (RR) 0.90 (0.70-1.15) Incidence ratio (IR) 1.05 (0.79-1.38)		< 2 έτη	Όχι αυξημένος κίνδυνος έναρξης MS μετά από qHPV εμβόλιο (ή οποιουδήποτε άλλου απομεινωτικού νοσήματος του ΚΝΣ (OR 1.00, 0.80-1.26)

Πίνακας 10. Εμβόλιο HPV και MS

Εμβόλια	Τύπος Εμβολίου	IgG ορού	IgG βλεννογόνων	IgA βλεννογόνων	T-κύτταρα
Τοξοειδές της διφθερίτιδας	Τοξοειδές	++	(+)		
Ηπατίτιδας Β (HbsAg)	Πρωτεΐνη	++			
Γρίπης	Τμηματικό	++	(+)		
Παράς	Ζων εξασθενημένο	+++			+(CD8+)
Παρωτίτιδας	Ζων εξασθενημένο	++			
HPV	VLPs	+++	++		
Ολοκυτταρικό κοκκύτη	Αδρανοποιημένο	++			+?(CD4+)
Ακνιταρικό κοκκύτη	Πρωτεΐνες	++			+?(CD4+)
Sabin πολιομυελίτιδας	Ζων εξασθενημένο	++	++	++	
Salk πολιομυελίτιδας	Τμηματικό	++	+		
Ερυθράς	Ζων εξασθενημένο	+++			
Τοξοειδές τετάνου	Τοξοειδές	+++			
Φυματίωσης	Ζώντα μυκοβακτήρια				++(CD4+)
Ανεμειολογίας	Ζων εξασθενημένο	++			+?(CD4+)
Έρπητα Ζωστήρα	Ζων εξασθενημένο				++(CD4+)
Μηνιγγιτιδοκοκκικό συζευγμένο	Πολυσακχαριδικό	+++	++		
Πνευμονοκοκκικό συζευγμένο	Πολυσακχαριτικής-	+++	++		

	πρωτεΐνη				
Συζευγμένο του <i>Haemophilus influenza</i>	Πολυσακχαρίτης-πρωτεΐνη	+++	++		

Πίνακας 11. Εμβόλια και επαγόμενη ανοσιακή απόκριση