

多发性硬化症的潜在治疗靶细胞——髓系细胞

牛红妹, 王明洋, 李 林*

(首都医科大学宣武医院药学部, 北京市神经药物工程技术研究中心, 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053)

摘要: 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 在病理生理学方面的讨论主要集中在适应性免疫应答的 T 细胞和 B 细胞上, 而较少涉及在 MS 发病机制中也起着重要作用的天然免疫系统的髓系细胞 (树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和小胶质细胞)。这些髓系细胞群在神经炎症中起着抗原提呈细胞和效应细胞的作用, 其与 T 细胞相互作用的恶性循环可使病情持续恶化。目前对于 MS 治疗药物的研究主要在适应性免疫系统方面, 而对髓系细胞的研究重视不够。本文综述了髓系细胞的亚型和功能, 它们在 MS 患者和动物模型中的变化以及一些药物的作用, 以期对 MS 治疗药物的研发寻求新的靶点和策略。

关键词: 多发性硬化症; 髓系细胞; 树突状细胞; 单核细胞; 巨噬细胞; 小胶质细胞; 促炎因子
中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870 (2018) 07-1030-06

Potential therapeutic target cells of multiple sclerosis — myeloid cells

NIU Hong-mei, WANG Ming-yang, LI Lin*

(Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing Engineering Research Center for Nerve System Drugs, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China)

Abstract: The discussion on pathophysiological of multiple sclerosis (MS) mainly focuses on T and B cells in adaptive immune response, but less involve in the myeloid cells (dendritic cells, monocytes, macrophages and microglia) in the innate immune system, which also play an important role in the pathogenesis of MS. The myeloid cell population acts as antigen-presenting cells and effector cells in neuroinflammation in the innate immune system. The interactions between T cells and myeloid cells form a vicious cycle which makes the disease continuous deterioration. At present, the studies on the therapeutic drugs for MS mainly are focused on the adaptive immune system, but pay less attention to myeloid cells. In this article, we reviewed the sub-types and functions of myeloid cells, their changes in MS patients and animal models, as well as the effects of some therapeutic drugs for MS on myeloid cells, in the purpose of finding new targets and strategies for development for MS therapy.

Key words: multiple sclerosis; myeloid cell; dendritic cell; monocyte; macrophage; microglia; proinflammatory factor

多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种

由免疫介导的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 脱髓鞘疾病。目前关于 MS 的病理生理学的讨论主要集中在适应性免疫应答的 T 细胞和 B 细胞, 而较少涉及天然免疫系统的髓系细胞 (树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和小胶质细胞)。对 MS 治疗药物的研究也主要在调节适应性免疫系统方面, 而对髓系细胞的研究重视不够。在 MS 中, 激活的髓系细

收稿日期: 2018-03-05; 修回日期: 2018-05-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673406); 北京市科技专项资助项目 (Z131102002813066); 北京市高层次卫生技术人才计划资助项目 (2011-1-7).

*通讯作者 Tel: 86-10-83198886, Fax: 86-10-83198855,
E-mail: linli97@hotmail.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0189

胞除了具有抗原提呈的功能外,还可以产生多种炎症细胞因子、自由基和其他组织损伤介质,并与淋巴细胞相互作用加重炎症环境,进一步破坏少突胶质细胞,从而引起轴突损伤和脱髓鞘。本文综述了髓系细胞的亚型和功能,它们在MS患者和动物模型中的变化以及一些药物的作用,以期为MS的药物研发寻求新的靶点和策略。

1 起源

在胚胎发育过程中,小胶质细胞和巨噬细胞的前体由卵黄囊中的红髓祖细胞发育而成,在循环系统建立后即迁移到其靶组织中,进而产生小胶质细胞和巨噬细胞^[1]。出生后,小胶质细胞不会被CNS细胞所补充,而单核细胞由骨髓内的造血干细胞产生和维持^[2]。正常的树突状细胞起源于骨髓中的髓系前体;但在炎症条件下,树突状细胞也可以从单核细胞中获得。近年研究发现,单核细胞虽可分化为巨噬细胞,但并非组织巨噬细胞的主要来源^[3]。

2 髓系细胞的亚型和功能

2.1 单核细胞 1989年Ziegler-Heitbrock^[4]发现,CD14⁺单核细胞中有约13%细胞表达CD16,故将单核细胞分为非经典型(CD14⁺CD16⁻)和经典型(CD14⁺CD16⁺)单核细胞两个亚群。Zawada等^[5]发现,非经典型单核细胞可进一步分为CD14^{low}CD16⁺和CD14^{high}CD16⁺两个亚群。2010年相关领域专家正式将人单核细胞命名为非经典型(CD14⁺CD16⁺)、中间型(CD14⁺⁺CD16⁺)和经典型(CD14⁺⁺CD16⁻)单核细胞,并获得国际免疫学联合会的认可^[6]。CD14是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的模式识别受体,识别并结合LPS或LPS/LPS结合蛋白复合物,可介导固有免疫应答^[7]。CD16/Fc γ RIIIa可结合IgG的Fc段,发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒性和调理作用^[8]。单核细胞亚群CD14和CD16的表达差异一定程度上可反映上述作用的差别。

2.2 巨噬细胞 按巨噬细胞表型和分泌的细胞因子的不同可以分为两种极化类型,即经典活化的M1型和选择性活化的M2型巨噬细胞。以分泌促炎因子为主、发挥促炎功能的巨噬细胞称为M1型巨噬细胞。常见的M1型巨噬细胞的表面标志有HLA-DR和CD197等^[9]。巨噬细胞在 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和LPS等因子的作用下,发挥宿主防御功能,分泌活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、活性氮簇、TNF- α 、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-12、IL-23和其他趋化因子,主要针对微生物的炎

症反应,发挥宿主免疫功能。以发挥组织修复功能为主的巨噬细胞称为M2型巨噬细胞。常见的M2型巨噬细胞的表面标志有CD209、CD206和CD301等^[10]。巨噬细胞在IL-4、IL-13和IL-10等作用下,向M2型极化,可分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,尤其在炎症反应后期发挥抗炎作用,促进创伤修复^[11]。

2.3 小胶质细胞 作为CNS中的一类巨噬细胞,小胶质细胞可分为两种表型:M1型和M2型。M1型小胶质细胞是以分泌促炎细胞因子为主而发挥促炎功能的细胞,促进IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等炎症介质及一氧化氮(nitric oxide, NO)和谷氨酸的合成,启动炎症反应,引起细胞凋亡以及继发损伤,具有明显的神经毒性作用^[12]。M2型小胶质细胞又分为M2a、M2b和M2c亚型,可分泌大量TGF- β 、VEGF、IL-10等细胞因子,在抗炎因子分泌、促进炎症修复和血管生成方面起重要作用^[13]。正常情况下,M1型与M2型小胶质细胞保持动态平衡,一旦发生疾病则会打破这种动态平衡。

2.4 树突状细胞 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知的抗原提呈功能最强的抗原提呈细胞。根据成熟状态,DCs可分为未成熟DCs、半成熟DCs和成熟DCs。根据表型功能可分为常规DCs和浆细胞样DCs^[14]。

越来越多的证据表明,DCs的抗原提呈作用明显强于巨噬细胞,它可循经典的组织相容性抗原I类途径提呈外源性抗原,并激活细胞毒性T细胞。CD4⁺T细胞在不同细胞因子环境中可分化为辅助性T细胞(Th),Th是适应性免疫应答的主要参与者。Th1/Th2、Th17/Treg(调节性T细胞)的平衡失调在炎症和自身免疫性疾病等的发生发展中起重要作用。DCs是Th1/Th2与Th17/Treg之间的平衡细胞。DCs作为重要的髓系细胞之一,在疾病发生时激活T细胞,这些细胞能够表达CD11b和CD11c。有研究显示,在提呈抗原激活T细胞方面,浆细胞样DCs比常规DCs的效率低^[15]。

3 髓系细胞在MS患者和动物模型中的变化及药物的作用

3.1 小胶质细胞的变化及药物的作用 激活的小胶质细胞在MS中起着重要作用。实际上,在MS病变损伤髓鞘之前就可以检测到小胶质细胞的激活。研究显示,白质脱髓鞘和弥漫性轴突损伤均与小胶质细

细胞的激活有关。此外,在出现白细胞浸润、血-脑屏障破坏或脱髓鞘前,脑白质中就可以检测到小胶质细胞的激活^[16]。激活的小胶质细胞使得髓鞘脱失和轴索损伤。此外,小胶质细胞也可影响灰质。在 MS 患者中,显著的小胶质细胞活化与患者的皮质损伤相一致^[17]。¹¹C-PK11195 小胶质细胞的 PET 成像结果显示,MS 患者皮层灰质中小胶质细胞的活化与残疾程度成正相关^[18]。在进行性 MS 中,小胶质细胞聚集成团块在损伤中非常明显^[19]。

实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 啮齿类模型是常用的 MS 动物模型。小胶质细胞的活化是 EAE 动物模型脱髓鞘病变的一个标志,在 EAE 的慢性期,病变中 T 细胞密度的下降伴随着小胶质细胞的活化^[20]。这些发现都表明,抑制小胶质细胞的神经毒性可能是治疗 MS 的策略之一。

在脱髓鞘动物模型中,治疗 MS 的药物芬戈莫德 (fingolimod) 通过调节小胶质细胞的激活而促进髓鞘再生^[21]。醋酸格拉替雷 (glatiramer acetate) 作用于小胶质细胞,促进其产生抗炎细胞因子 IL-10 和吞噬活性^[22]。本实验室的研究发现,中药山茱萸环烯醚萜苷能够改善 EAE 小鼠模型的神经功能损伤症状,抑制脑内小胶质细胞的过度活化,并通过下调 IL-6 及其受体介导的 JAK/STAT 信号通路而抑制体外培养小胶质细胞的激活。以上研究提示,小胶质细胞可能作为治疗 MS 的潜在靶细胞。

3.2 巨噬细胞的变化及其药物的作用 活化的巨噬细胞主要表现为促炎特征,但也有相当数量的巨噬细胞表现出促炎和调节激活双重特性。研究中发现,在 MS 的脑标本中,激活的巨噬细胞是持续的脱髓鞘和轴突损伤的标志^[23, 24]。

有研究表明,与 EAE 相关的巨噬细胞的另一个效应功能是交感神经应激反应与炎性轴的关系。去甲肾上腺素是应激源反应的重要介质,它与 EAE 的发育有关,巨噬细胞参与了其潜在的机制:巨噬细胞由于转录因子 Nr4a1 的失活而增加了去甲肾上腺素的产生,促进白细胞进入 CNS,使 EAE 加重;而去甲肾上腺素的合成限速酶—髓系特异性酪氨酸羟化酶的缺失,可防止小鼠发生 EAE^[25]。

髓系细胞迁移和进入 CNS 需要基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),当髓系细胞在体外被激活时,巨噬细胞在 EAE 中表达多种 MMPs;此外, MMPs 的上游调节因子 CD147 的表达水平也同时升高,表明 MMPs 和髓系细胞表达 CD147 参与了疾

病的进展^[26]。干扰素- β (interferon- β , IFN- β) 可以抑制 MMP-9 的产生,降低巨噬细胞迁移到 CNS 的能力,从而可能阻止 CNS 脑源性 T 细胞的重新激活^[27]。在巨噬细胞重构过程中,芬戈莫德可以使炎症标志物 IL-12 减少,使巨噬细胞发挥宿主防御的功能^[28]。

3.3 树突状细胞的变化和药物的作用 MS 患者循环血中分泌 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 的树突状细胞 (DCs) 增多^[29]。Serafini 等^[30]应用免疫组化方法证明了存在于正常小鼠软脑膜和脉络丛的 DCs 是不成熟型;在 EAE 临床前期,不成熟型 DCs 迁移至脊髓;在急、慢性及复发性 EAE 中, CNS 炎性浸润中出现的 DCs 为成熟型。

在 MS 患者中, IFN- β 治疗可以改变髓系细胞抗原提呈所需的共刺激分子的表达,抑制 DCs 介导的 Th17 细胞的分化^[31]。IFN- β 还能促进成熟型 DCs 的凋亡反应,这进一步证明了药物对髓系细胞的作用。有研究表明,醋酸格拉替雷治疗 MS 可降低其血液来源 DCs 上共刺激分子 CD40 的表达,这种减少与 Th1 细胞的降解有关,但表达调节标志物的 CD4⁺ T 细胞的数量增加^[32]。芬戈莫德可降低 DCs 的迁移能力,可能是通过降低 CCR6 的表达来实现的^[33]。拉喹莫德 (laquinimod) 降低 DCs 诱导 CD4 细胞活化的能力,减少 DCs 产生趋化因子,并抑制单核细胞在组织培养中的迁移^[34]。拉喹莫德还降低循环血中 DCs 的数量,抑制 DCs 分泌趋化因子和促炎因子,抑制 DCs 诱导 CD4⁺T 细胞增殖的能力,从而发挥治疗作用。富马酸二甲酯 (dimethyl fumarate, DMF) 抑制 DCs 共刺激分子以及促炎因子的表达,继而抑制 Th1 和 Th17 的分化^[35, 36]。经 DMF 治疗的患者外周血中 Th17 和 Th1 的含量降低,而具有抗炎作用的 Th2 含量增多^[37]。赛尼哌 (dalizumab) 是 CD25 的单克隆抗体,已在美国和欧盟批准应用于复发性 MS;它能抑制 DCs 分泌促炎细胞因子 (IL-12、IL-1、TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ) 和 CD25 的表达,促进抗炎因子 IL-10 的分泌^[38]。阿伦单抗 (alemtuzumab) 可通过减少外周 DCs 的数量和抑制 DCs 的成熟发挥其治疗作用;在复发性缓解型 MS 患者中,阿伦单抗可降低循环血中浆细胞样 DCs 和常规 DCs 的数量^[39]。以上研究提示, DCs 可能作为 MS 治疗的潜在靶细胞。

3.4 单核细胞的变化和药物的作用 酶联免疫实验发现,在未接受治疗的 MS 患者中,分泌促炎细胞因子 IL-6 和 IL-12 的单核细胞水平高于健康对照组^[40]。最近的研究发现,具有调节作用的 CD16⁺单核细胞的数量与 MS 有关^[41]。许多研究表明,促炎单核细胞

在 MS 模型小鼠体内是重要的。在用髓鞘肽诱导小鼠 EAE 免疫后 1 天内, 血液中促炎单核细胞的数量增加^[42]。无论是给予氯膦酸脂质体或二氧化硅还是用 CCR 基因敲除, 啮齿动物体内单核细胞和/或巨噬细胞的消耗都可以减少或阻止 EAE 的临床及病理表现^[43, 44]。单核细胞浸润到 CNS 与 EAE 模型动物神经功能损伤的严重程度相关, 浸润的单核细胞可导致 EAE 残疾的进展。

醋酸格拉替雷对髓系细胞作用的证据来自于接受治疗的 MS 患者血液中的单核细胞, 这些细胞与未经治疗的 MS 患者相比, 表现出吞噬活性的增加和抗炎的可溶性 IL-1 受体拮抗剂的产生, 并且具有调节表型, 其特征是 IL-12 的生成减少, IL-10 的生成增加^[45]。从 MS 患者体内分离出的单核细胞在用醋酸格拉替雷 3 天后, 表现出 IL-10 的增加^[46]。用延胡索酸治疗的 MS 患者培养的单核细胞表现出促炎性微小 miR-155 的低表达^[47]。拉奎尼莫是一种通过血脑屏障扩散的免疫调节剂。在组织培养中, 拉奎尼莫降低单核细胞和小胶质细胞中促炎细胞因子和 MMP-9 的水平^[48-50]。在延胡索酸治疗后, MS 患者的单核细胞产生较低水平的促炎细胞因子^[51]。以上研究提示, 单核细胞可能作为 MS 治疗的潜在靶细胞。

3.5 髓系细胞与 T 细胞的相互作用 在 CNS 内, 小胶质细胞或其他浸润的髓系细胞与 T 细胞的相互作用, 导致这些细胞相互激活以及神经损伤的扩展^[52, 53]。小胶质细胞可以促进 CNS 中 T 细胞的活化, 活化的 T 细胞可以与小胶质细胞相结合, 刺激产生可进一步促进损伤的一些细胞因子和其他分子^[54]。

树突状细胞和巨噬细胞可以呈递抗原, 从而激活和极化 T 细胞, 分化 Th1 和 Th17 细胞的分子可反过来进一步诱导髓系细胞成为炎症细胞。在 MS 患者中, IFN- β 治疗可以改变髓系细胞抗原提呈所需的共刺激分子的表达, 抑制树突状细胞介导的 Th17 细胞的分化^[55]。研究表明, 接触地塞米松的巨噬细胞抑制了促炎细胞的产生, IL-12 同时增加了 T 细胞中调节性细胞因子 IL-4 的含量^[56]。糖皮质激素对 MS 患者的髓系细胞具有有益的作用, 在一项研究中, 高剂量糖皮质激素的治疗不仅降低了 T 细胞活性, 而且减少了 CD14 单核细胞的数量, 从而改善其促炎作用^[57]。

4 结语

免疫细胞的活化及其向 CNS 的浸润是 MS 发病机制的显著特征, 一直以来 T 细胞和 B 细胞备受关注, 但不可忽视的是, 髓系细胞在 MS 的发病机制中

也起到至关重要的作用。CNS 中激活的 M1 型小胶质细胞产生和分泌促炎因子, 启动炎症反应, 损伤少突胶质细胞, 引起髓鞘脱失和轴索破坏; 并可损伤灰质的神经元胞体, 引起神经元凋亡。循环的树突状细胞提呈抗原, 激活细胞毒性 T 细胞; 并可分泌促炎因子; 还可迁移入 CNS, 成熟型树突状细胞参与血管周围的炎性浸润。单核细胞激活后分泌促炎因子; 浸润到 CNS 的单核细胞可导致 MS 临床症状加重。因此, 小胶质细胞、树突状细胞和单核细胞可作为 MS 的潜在治疗靶细胞, 它们分泌的促炎因子可作为 MS 的治疗靶点。通过抑制小胶质细胞、树突状细胞和单核细胞的激活, 从而减少它们产生和分泌促炎因子, 减轻 CNS 的炎性浸润和髓鞘脱失, 可能作为研发 MS 治疗药物的新策略。

References

- [1] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. *Science*, 2010, 330: 841-845.
- [2] Prinz M, Priller J, Sisodia S, et al. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1227-1235.
- [3] Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes [J]. *Immunity*, 2013, 38: 792-804.
- [4] Ziegler-Heitbrock L. Reprint of: monocyte subsets in man and other species [J]. *Cell Immunol*, 2014, 291: 11-15.
- [5] Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, et al. Super SAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset [J]. *Blood*, 2011, 118: e50-e61.
- [6] Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood [J]. *Blood*, 2010, 116: e74-e80.
- [7] Alves PT, Fujimura PT, Morais LD, et al. Revisiting the CD14: epitope mapping by phage display [J]. *Immunobiology*, 2014, 219: 822-829.
- [8] Ben Mkaddem S, Aloulou M, Benhamou M, et al. Role of Fc γ RIIIA (CD16) in IV Ig-mediated anti-inflammatory function [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34: 46-50.
- [9] Mueller CK, Schultze-Mosgau S. Histomorphometric analysis of the phenotypical differentiation of recruited macrophages following subcutaneous implantation of an allogeneic acellular dermal matrix [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40: 401-407.
- [10] Fujiu K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial

- cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 3425–3441.
- [11] Wynn TA, Barron L, Thompson RW, et al. Quantitative assessment of macro-phage functions in repair and fibrosis [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2011. DOI: 10.1002/0471142735.im1422s93.
- [12] Loane DJ, Byrnes KR. Role of microglia in neurotrauma [J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7: 366–377.
- [13] Miron VE, Boyd A, Hao JW, et al. M2 microglia and macrophages drive oligod-endrocyte differentiation during CNS remyelination [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1211–1218.
- [14] Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 563–604.
- [15] Gupta MR, Kolli D, Molteni C, et al. Paramyxovirus infection regulates T cell responses by BDCA-1⁺ and BDCA-3⁺ myeloid dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e99227.
- [16] Chiang GC, Pinto S, Comunale JP, et al. Gadolinium-enhancing lesions lead to decreases in white matter tract fractional anisotropy in multiple sclerosis [J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26: 289–295.
- [17] Herranz E, Gianni C, Louapre C, et al. Neuroinflammatory component of gray matter pathology in multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80: 776–790.
- [18] Politis M, Giannetti P, Su P, et al. Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability [J]. *Neurology*, 2012, 79: 523–530.
- [19] Sato F, Martinez NE, Stewart EC, et al. “Microglial nodules” and “newly forming lesions” may be a Janus face of early MS lesions; implications from virus-induced demyelination, the inside-out model [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 219.
- [20] Rasmussen S, Wang Y, Kivisäkk P, et al. Persistent activation of microglia is associated with neuronal dysfunction of callosal projecting pathways and multiple sclerosis-like lesions in relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Brain*, 2007, 130: 2816–2829.
- [21] Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination [J]. *J Neuroinflamm*, 2011, 8: 76.
- [22] Pul R, Moharregheh-Khiabani D, Škuljec J, et al. Glatiramer acetate modulates TNF- α and IL-10 secretion in microglia and promotes their phagocytic activity [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2011, 6: 381–388.
- [23] Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, et al. Immunopathology of secondary progressive multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50: 646–657.
- [24] Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77: 655–667.
- [25] Shaked I, Hanna RN, Shaked H, et al. Transcription factor Nr4a1 couples symp-athetic and inflammatory cues in CNS-recruited macrophages to limit neuroinflammation [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16: 1228–1234.
- [26] Yong VW, Power C, Forsyth P, et al. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 502–511.
- [27] Yen JH, Kong W, Ganea D. IFN- β inhibits dendritic cell migration through STAT-1-mediated transcriptional suppression of CCR7 and matrix metalloproteinase 9 [J]. *J Immunol*, 2010, 184: 3478–3486.
- [28] Durafourt BA, Lambert C, Johnson TA, et al. Differential responses of human microglia and blood-derived myeloid cells to FTY720 [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 230: 10–16.
- [29] Huang YM, Xiao BG, Özenci V, et al. Multiple sclerosis is associated with high levels of circulating dendritic cells secreting pro-inflammatory cytokines [J]. *J Neuroimmunol*, 1999, 99: 82–90.
- [30] Serafini B, Columba-Cabezas S, Di Rosa F, et al. Intracerebral recruitment and maturation of dendritic cells in the onset and progression of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157: 1991–2002.
- [31] Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, et al. IFN- β inhibits human Th17 cell differentiation [J]. *J Immunol*, 2009, 183: 5418–5427.
- [32] Sellebjerg F, Hesse D, Limborg S, et al. Dendritic cell, monocyte and T cell activation and response to glatiramer acetate in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2013, 19: 179–187.
- [33] Zaidoon AJ, Maghazachi AA. Effects of vitamin D₃, calcipotriol and FTY720 on the expression of surface molecules and cytolytic activities of human natural killer cells and dendritic cells [J]. *Toxins (Basel)*, 2013, 5: 1932–1947.
- [34] Jolivel V, Luessi F, Masri J, et al. Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2013, 136: 1048–1066.
- [35] Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, et al. Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation *via* nuclear factor- κ B (NF- κ B) and extracellular signalregulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling [J]. *Biol Chem*, 2012, 287: 28017–28026.
- [36] Mcguire VA, Diez RZ, Emmerich CH, et al. Dimethyl fumarate blocks pro-inflammatory cytokine production *via* inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31159.

- [37] Wu Q, Wang Q, Mao G, et al. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells and shifts the balance between Th1/Th17 and Th2 in multiple sclerosis patients [J]. *J Immunol*, 2017, 198: 3069–3080.
- [38] Cohan S. Therapeutic efficacy of monthly subcutaneous injection of daclizumab in relapsing multiple sclerosis [J]. *Biologics*, 2016, 10: 119–138.
- [39] Gross CC, Ahmetspahic D, Ruck T, et al. Alemtuzumab treatment alters circulating innate immune cells in multiple sclerosis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3: e289.
- [40] Chuluundorj D, Harding SA, Abernethy D, et al. Glatiramer acetate treatment normalized the monocyte activation profile in MS patients to that of healthy controls [J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95: 297–305.
- [41] Waschbisch A, Schröder S, Schraudner D, et al. Pivotal role for CD16⁺ monocytes in immune surveillance of the central nervous system [J]. *J Immunol*, 2016, 196: 1558–1567.
- [42] Mildner A, Mack M, Schmidt H, et al. CCR2⁺Ly-6C^{hi} monocytes are crucial for the effector phase of autoimmunity in the central nervous system [J]. *Brain*, 2009, 132: 2487–2500.
- [43] Brosnan CF, Bornstein MB, Bloom BR. The effects of macrophage depletion on the clinical and pathologic expression of experimental allergic encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 1981, 126: 614–620.
- [44] Lund H, Pieber M, Harris RA. Lessons learned about neurodegeneration from microglia and monocyte depletion studies [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 234.
- [45] Burger D, Molnarfi N, Weber MS, et al. Glatiramer acetate increases IL-1 receptor antagonist but decreases T cell-induced IL-1 β in human monocytes and multiple sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 4355–4359.
- [46] Weber MS, Starck M, Wagenpfeil S, et al. Multiple sclerosis: glatiramer acetate inhibits monocyte reactivity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Brain*, 2004, 127:1370–1378.
- [47] Kim HJ, Ifergan I, Antel JP, et al. Type 2 monocyte and microglia differentiation mediated by glatiramer acetate therapy in patients with multiple sclerosis [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 7144–7153.
- [48] Mishra MK, Wang J, Silva C, et al. Kinetics of proinflammatory monocytes in a model of multiple sclerosis and its perturbation by laquinimod [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181: 642–651.
- [49] Mishra MK, Wang J, Keough MB, et al. Laquinimod reduces neuroaxonal injury through inhibiting microglial activation [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1: 409–422.
- [50] Schulze-Topphoff U, Shetty A, Varrin-Doyer M, et al. Laquinimod, a quinolone-3-carboxamide, induces type II myeloid cells that modulate central nervous system autoimmunity [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e33797.
- [51] Michell-Robinson MA, Moore CS, Healy LM, et al. Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 3: 27–41.
- [52] Ifergan I, Davidson TS, Kebir H, et al. Targeting the GM-CSF receptor for the treatment of CNS autoimmunity [J]. *J Autoimmun*, 2017, 84: 1–11.
- [53] Croxford AL, Spath S, Becher B. GM-CSF in neuroinflammation: licensing myeloid cells for tissue damage [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36: 651–662.
- [54] Heppner FL, Greter M, Marino D, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 146–152.
- [55] Pennell LM, Fish EN. Interferon- β regulates dendritic cell activation and migration in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Immunology*, 2017, 152: 439–450.
- [56] Lin CC, Edelson BT. New insights into the role of IL-1 β in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis [J]. *J Immunol*, 2017, 198: 4553–4560.
- [57] Frisullo G, Nociti V, Iorio R, et al. Glucocorticoid treatment reduces T-bet and pSTAT1 expression in mononuclear cells from relapsing remitting multiple sclerosis patients [J]. *Clin Immunol*, 2007, 124: 284–293.