

REVISIÓN

Participación de los astrocitos en la patogénesis de la esclerosis múltiple



J.J. Guerrero-García ^{a,b}

^a Doctorado en Ciencias Biomédicas (DCB), CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^b Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría (HP), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 12 de mayo de 2017; aceptado el 6 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Astrocitos;
Inflamación del SNC;
Complejo principal de histocompatibilidad;
Barrera hematoencefálica;
Citocinas

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) en la que los astrocitos tienen una participación importante como células inmunes del SNC, aunque su actividad como células presentadoras de antígeno (APC) aún es discutida.

Desarrollo: En la presente revisión se analiza la evidencia existente sobre la participación de los astrocitos en la inflamación del SNC en la EM, así como diversos mecanismos que modifican su actividad en la enfermedad.

Conclusiones: Los astrocitos desempeñan un papel trascendental en la patogénesis de la EM, debido a que expresan receptores TLR, así como proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I y II. Además, participan en la regulación de la barrera hematoencefálica (BHE) y la modulación de la actividad de los linfocitos T mediante la producción de citocinas. Futuros estudios deberán enfocarse en el papel de los astrocitos con el objetivo de encontrar nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de la EM.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Astrocytes;
CNS inflammation;

The role of astrocytes in multiple sclerosis pathogenesis

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating autoimmune disease of the central nervous system (CNS), in which astrocytes play an important role as CNS immune cells. However, the activity of astrocytes as antigen-presenting cells (APC) continues to be subject to debate.

Correo electrónico: guerrero.garcia@sems.udg.mx

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.021>

0213-4853/© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Major histocompatibility complex;
Blood-brain barrier;
Cytokines

Development: This review analyses the existing evidence on the participation of astrocytes in CNS inflammation in MS and on several mechanisms that modify astrocyte activity in the disease.

Conclusions: Astrocytes play a crucial role in the pathogenesis of MS because they express toll-like receptors (TLR) and major histocompatibility complex (MHC) class I and II. In addition, astrocytes participate in regulating the blood-brain barrier (BBB) and in modulating T cell activity through the production of cytokines. Future studies should focus on the role of astrocytes in order to find new therapeutic targets for the treatment of MS.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central (SNC)¹⁻³ con una gran heterogeneidad en su evolución clínica⁴; está asociada con diversos factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales⁵. La principal característica de esta enfermedad es la aparición de lesiones o placas⁶ formadas por células residentes del SNC y células del sistema inmune (SI), las cuales migran a través de la barrera hematoencefálica (BHE) e inducen procesos inflamatorios en el SNC⁷. Se conoce que los linfocitos T y los macrófagos que invaden el SNC son las principales células que dirigen la inflamación del SNC y modulan la actividad de la glía y las neuronas a través de diversos mecanismos celulares que conducen a la desmielinización y muerte neuronal en los pacientes con EM⁸.

Los astrocitos son las células gliales más abundantes del SNC⁹ y desempeñan un papel dual en la patogénesis de la EM¹⁰. Por un lado, se ha descrito que los astrocitos contribuyen a la progresión de la enfermedad a través de su actividad como células inmunes del SNC y por la producción de quimiocinas que facilitan la migración de células inmunes de la sangre periférica al interior del SNC¹⁰; por otro lado, los astrocitos promueven la migración, proliferación y diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos¹¹, lo que favorece la remielinización en la EM. La evidencia con la que se cuenta actualmente sugiere que es necesario revalorar la posición de los astrocitos, no solo como células de soporte y mantenimiento de la homeostasis, sino como actores principales en las enfermedades autoinmunes del SNC, de forma notable en la EM.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente trabajo es revisar, integrar y discutir la evidencia sobre el papel de los astrocitos en la patogénesis de la EM. En esta revisión se analizará lo siguiente: a) la participación de los astrocitos en el proceso inflamatorio de la EM como células inmunes del SNC; b) la función de los astrocitos como células presentadoras de antígeno (*antigen presenting cells* [APC]); c) la participación de los astrocitos en el mantenimiento de la BHE y algunos mecanismos que modifican su permeabilidad, lo que facilita la diápepsis de las células inmunes al SNC, y d) la participación de los astrocitos en la regulación de los linfocitos T.

Los astrocitos como células inmunes en la esclerosis múltiple

Los astrocitos, al igual que la microglía, expresan receptores de reconocimiento de patrón (*pattern recognition receptor* [PRR]) que se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMP])¹². Dichos PRR reconocen secuencias moleculares de agentes patógenos, como bacterias^{13,14} y virus^{15,16}, así como patrones moleculares asociados a daño (*damage-associated molecular patterns* [DAMP]), considerados como «propios» y que son liberados después de un daño o muerte celular¹⁷. En el caso de los PRR, los astrocitos expresan constitutivamente receptores de tipo Toll-3 (*toll-like receptor* [TLR3]) y TLR4¹². El TLR3 es un receptor que reconoce ARN de doble cadena liberado de células dañadas o células infectadas por virus, lo que induce una respuesta proinflamatoria por el SI¹⁸ a través de una señalización dependiente de TRIF, NF- κ B, RIP1 y TRAF6¹⁹. Sin embargo, Bsibsi et al.²⁰ demostraron que en el SNC la activación de los astrocitos a través del TLR3 induce la sobreproducción de las citocinas antiinflamatorias interleucina-9 (IL-9), IL-10 e IL-11, así como una disminución en la expresión de la subunidad p40 de IL-12 e IL-23. Además, la expresión de TLR3 en los astrocitos puede potenciarse mediante el estímulo por interferón-gamma (IFN- γ), IFN- β o IL-1 β ²¹. La evidencia anterior sugiere que la expresión de TLR3 en pacientes con EM modula la progresión de la inflamación mediante la expresión de citocinas antiinflamatorias, que limitan la actividad de las células inmunes.

Por otro lado, se ha demostrado que el TLR4 se encuentra sobreexpresado en lesiones cerebrales de animales con encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), modelo experimental de la EM, así como en células sanguíneas de pacientes con EM remitente-recurrente (EM-RR) y secundaria-progresiva (EM-SP)²². Crowley et al.²³ encontraron que la activación de TLR4 y TLR3 con un estímulo inflamatorio, en pacientes con EM, induce un incremento en la expresión del NF- κ B que provoca una elevación de los niveles de TNF- α . Esta evidencia soporta la idea de que los astrocitos desempeñan una función dual en la EM, ya que por un lado la activación de TLR3 en los astrocitos provoca la liberación de citocinas antiinflamatorias que limitan la neuroinflamación, mientras que por el otro, el mismo TLR3

junto con TLR4, tras un estímulo inflamatorio, podrían promover el proceso proinflamatorio, mediante la producción de TNF- α .

El papel de los astrocitos como células presentadoras de antígeno en la esclerosis múltiple

Los astrocitos son descritos como APC «no tradicionales»²⁴, porque se considera que solo adquieren funciones inmunes cuando ocurre un daño en el SNC²⁵. Los astrocitos expresan constitutivamente el complejo principal de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex* [MHC]) clase I²⁶. Sin embargo, la expresión de MHC clase II en los astrocitos es controversial, ya que existe evidencia que demuestra su expresión de forma constitutiva²⁷, mientras que en otros estudios se encontró que su expresión es mínima²⁸ o que debe ser inducida por citocinas²⁹. Además, existe controversia sobre la expresión de moléculas coestimuladoras, debido a que algunos estudios afirman que los astrocitos pueden expresar moléculas de la familia B7^{30,31}, mientras que otros no encontraron evidencia de la expresión de las mismas^{32,33}. Sin embargo, queda claro que los procesos infecciosos, como las infecciones virales, inducen la expresión de MHC clase I y II en los astrocitos^{34,35} y que la expresión de ambos MHC puede ser modificada de acuerdo al perfil de citocinas que predomine en el SNC^{27,36-38}.

Estudios realizados en lesiones de biopsias de tejido cerebral *post mortem* de pacientes con EM han demostrado la presencia MHC clase I³⁹ y II^{40,41} en astrocitos (fig. 1). Se ha descrito que los linfocitos T presentes en las lesiones de EM inducen la sobreexpresión de MHC clase I mediante la producción de IFN- γ ⁴² y que dicha expresión es regulada por la actividad de NF- κ B²⁶. El IFN- γ también incrementa la expresión de MHC clase II^{27,36,43} a través del incremento de la actividad de la cinasa de proteína C (*protein kinase C* [PKC]) y la potenciación de la actividad del factor χ (*IFN-gamma-enhanced factor X* [IFNEX]), que interactúa con la caja χ del promotor de DRA⁴⁴. Además, IFN- γ induce un incremento en la movilidad dependiente de los filamentos intermedios de los compartimentos intracelulares, que contienen moléculas de MHC clase II en astrocitos, lo que modifica la velocidad de transporte de las moléculas de MHC hacia la superficie³⁶. Lo anterior sugiere que los astrocitos podrían expresar constitutivamente MHC clase II, el cual se encuentra en los compartimentos intracelulares hasta que los astrocitos reciban el estímulo de IFN- γ .

Por el contrario, la expresión de MHC puede ser inhibida en los astrocitos mediante diversas moléculas. Una de las primeras moléculas con este efecto que se estudió fue el IFN- β , el cual bloquea la expresión de MHC clase II previamente inducida por el IFN- γ ^{45,46}, sin modificar la expresión de MHC clase I⁴⁶. Este efecto inmunomodulador es aprovechado como un mecanismo de acción del tratamiento con IFN- β para pacientes con EM⁴⁷⁻⁴⁹, aprobado por la agencia del gobierno de los Estados Unidos de América para la regulación de alimentos y medicamentos (*Food and Drug Administration* [FDA]) en 1993⁵⁰. Este efecto inmunomodulador favorece un retraso en la aparición de recaídas, la

disminución del deterioro neurológico y la disminución de la progresión de la enfermedad⁵⁰.

Otras citocinas asociadas con la modulación de la expresión de MHC clase II en astrocitos son IL-4³⁸, IL-1 α ²⁷ y TGF- β ⁵¹. En este sentido, TGF- β es la más estudiada y se conoce que reduce la expresión de MHC clase II en astrocitos^{51,52} y otros tipos de células^{53,54}. Dong et al.⁵⁵ demostraron que el TGF- β inhibe la expresión en astrocitos del transactivador del MHC clase II (*Class II Transactivator* [CIITA]), necesario para la inducción de la EAE⁵⁶, así como la actividad del promotor IV de CIITA a través del factor de transcripción Smad3⁵⁵.

Existen algunos estudios que refieren la posible regulación de la expresión de MHC mediante moléculas directamente involucradas en la transmisión nerviosa. En esta línea se ha reportado que el glutamato⁵⁷, la norepinefrina^{57,58} y los gangliósidos^{59,60} pueden inhibir la expresión del MHC en astrocitos. Además de los anteriores, se ha descrito que la serotonina puede modificar la respuesta de las células del SJ^{61,62}. Se conoce que los agonistas de los receptores de serotonina (HTR) inhiben la expresión de MHC clase II inducida por IFN- γ , así como de moléculas coestimuladoras de la familia B7 en astrocitos⁶³. Seddighzadeh et al.⁶⁴ encontraron una interacción entre un haplotipo protector en los alelos del receptor de serotonina HTR2A y HLA-DRB1 expresados constitutivamente en fibroblastos de tejido sinovial en pacientes con artritis reumatoide, una enfermedad autoinmune ampliamente estudiada. Debido a que los astrocitos se encuentran en la formación de la sinapsis nerviosa⁶⁵, las modificaciones en la liberación de neurotransmisores podrían modificar la expresión de MHC en los astrocitos y su participación en la presentación del antígeno a los linfocitos T.

Por otro lado, se ha descrito que el estrógeno induce una respuesta antiinflamatoria en los astrocitos asociada con un efecto neuroprotector que disminuye la severidad de la EAE y la EM^{66,67} mediante diversos mecanismos. Uno de ellos es la modulación de la actividad de los astrocitos como APC. Adamski et al.⁶⁸ demostraron que el estrógeno disminuye la expresión del MHC clase II en astrocitos por un mecanismo independiente de CIITA a través de una disminución en la acetilación de histonas localizadas en el promotor del MHC clase II (fig. 2). Además, en microglía, se observó que el estrógeno disminuye la expresión del *cluster of differentiation* (CD) CD40 y del CD86⁶⁹, mientras que en APC profesionales (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B) el estrógeno incrementa la expresión de la proteína de muerte programada (*programmed death-1* [PD-1])⁷⁰, lo que sugiere que el estrógeno podría también modular la expresión de moléculas coestimuladoras en los astrocitos (fig. 2).

Los astrocitos modulan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la esclerosis múltiple

Los astrocitos se encuentran en contacto con la lámina basal de la BHE debido a que sus prolongaciones citoplasmáticas rodean las paredes de los vasos sanguíneos⁷¹. En este nivel, los astrocitos forman entre ellos uniones comunican-

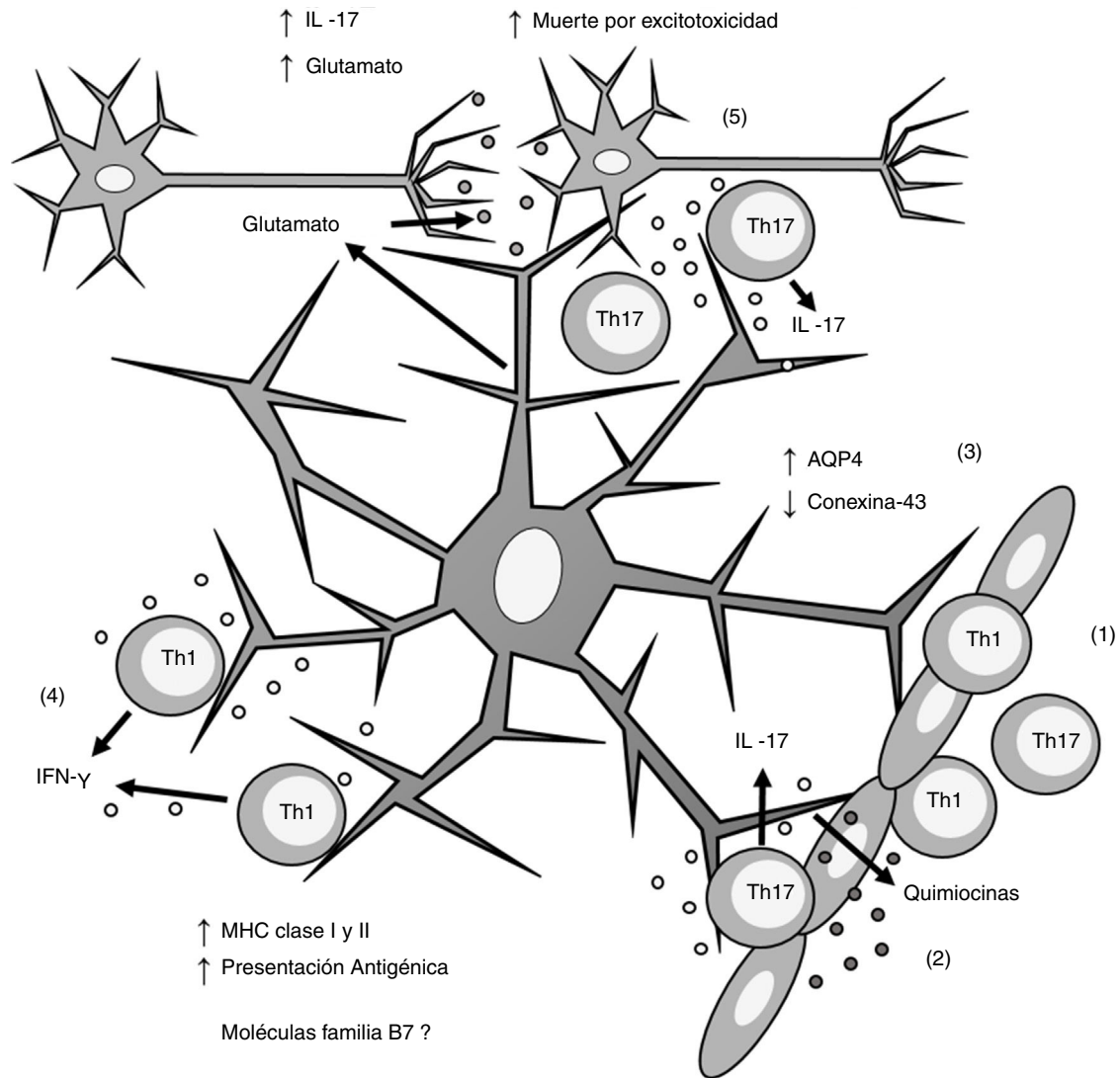


Figura 1 Esquema general de la participación de los astrocitos en la patogénesis de la esclerosis múltiple. (1) Los linfocitos Th1 y Th17 migran por diapédesis a través de la barrera hematoencefálica; (2) los linfocitos Th17 producen IL-17 que induce la producción de quimiocinas por los astrocitos, lo que incrementa el reclutamiento de células inmunes; (3) los astrocitos sobreexpresan AQP4 y disminuyen la expresión de conexina-43; (4) los linfocitos Th1 producen IFN- γ que induce la sobreexpresión de MHC clase I y II en los astrocitos, lo que incrementa la presentación antigénica; (5) los linfocitos Th17 producen IL-17 que induce un incremento de glutamato en la sinapsis neuronal, lo que provoca excitotoxicidad y muerte neuronal.

AQP4: acuaporina 4; IFN- γ : interferón gamma; IL-17: interleucina 17; MHC: complejo principal de histocompatibilidad; Th1: linfocitos Th1; Th17: linfocitos Th17.

tes mediante la expresión de conexina-43 y conexina-30¹⁰. Brand-Schieber et al.⁷² demostraron, en ratones con EAE, que los astrocitos disminuyen la expresión de la conexina-43, lo que sugiere la pérdida de conectividad entre los astrocitos y un aumento de la permeabilidad de la BHE. Por otro lado, los astrocitos expresan acuaporina 4 (*aquaporin 4* [AQP4])⁷¹, la cual se encuentra sobreexpresada en lesiones activas de EM⁷³ (fig. 1). Recientemente, Soltani et al.⁷⁴ demostraron en ratas con daño cerebral postraumático que el estrógeno disminuye la expresión de AQP4 (fig. 2), lo que sugiere que el estrógeno podría inducir un efecto protector sobre la BHE en la EAE y la EM.

Además, los astrocitos pueden modular la permeabilidad de la BHE mediante la producción de citocinas. Según

las interacciones que tengan los astrocitos con otras células, o los estímulos que reciban de otras citocinas, será la combinación de citocinas que produzcan. En este sentido, la producción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α por los astrocitos incrementa la permeabilidad de la BHE, mientras que la producción de TGF- β induce el efecto contrario⁷⁵. Además, la BHE puede transportar citocinas en ambos sentidos⁷⁶, lo que implica que una producción elevada de citocinas proinflamatorias a nivel sistémico contribuye al estado inflamatorio de la enfermedad subyacente del SNC.

Las células inmunes de la sangre periférica tienen un acceso restringido al interior del SNC. Para ingresar, las células deben migrar por diapédesis a través de la BHE al interior de los espacios perivasculares y después al parénquima del

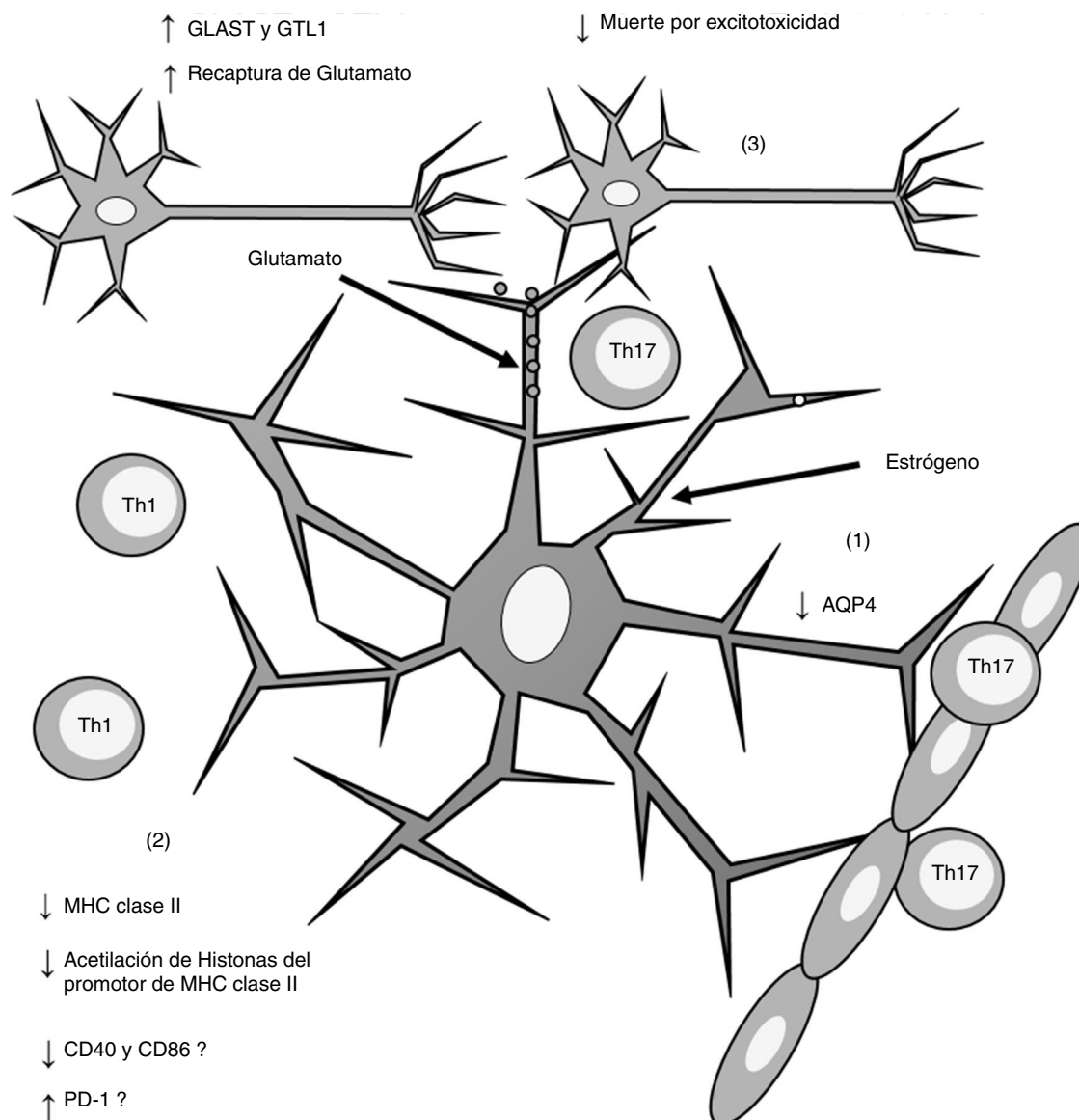


Figura 2 Esquema general de los efectos inducidos por el estrógeno sobre los astrocitos. La administración de estrógeno induce (1) disminución de la expresión de AQP4; (2) disminución en la expresión de MHC clase II, lo que disminuye la presentación antigénica; (3) incremento en la expresión de los receptores de recaptura de glutamato GLAST y GLT1, lo que incrementa la recaptura de glutamato de la sinapsis neuronal y disminuye la muerte neuronal por excitotoxicidad.

AQP4: acuaporina 4; CD40: *cluster* de diferenciación 40; CD86: *cluster* de diferenciación 86; MHC: complejo principal de histocompatibilidad; PD-1: proteína de muerte programada-1; Th1: linfocitos Th1; Th17: linfocitos Th17.

SNC²⁵, por lo que los astrocitos son las primeras células del SNC que son activadas por los linfocitos T, debido a su íntimo contacto con la BHE⁷⁷. La producción de IL-17 por los linfocitos Th17 y la posterior señalización de IL-17 mediada por Act1 induce la producción de quimiocinas que incrementan el reclutamiento y la diapédesis de células inmunes a través de la BHE^{77,78}. De este modo, la interacción de los linfocitos Th17 con los astrocitos podría ser un evento desencadenante en los procesos inflamatorios de la EM, debido a la activación de los astrocitos y la producción de factores solubles (quimiocinas y citocinas), los cuales provocan un incremento en la permeabilidad de la BHE.

Papel de los astrocitos en la expresión de los perfiles Th1/Th2/Th17

Los linfocitos Th1 y Th17 son los linajes de linfocitos T CD4+ responsables de la inflamación en la EM, mientras que los linfocitos Th2 y los Treg limitan la actividad inflamatoria⁷⁹. Existen diversos estudios en relación con el papel que desempeñan los astrocitos sobre la modulación de los perfiles Th1/Th2/Th17 en el interior del SNC. En este sentido, se ha descrito que los astrocitos producen citocinas de la familia IL-12, como IL-12^{80,81}, IL-23 (ambas subunidades

p40^{80,81} y p19⁸¹) e IL-27 (ambas subunidades p28 y EB13)⁸². La producción de estas citocinas en la EM, como se mencionará a continuación, parece determinar cuál es el perfil que predomina durante las fluctuaciones de la enfermedad.

Por un lado, la producción de IL-12 e IL-23 favorece la presencia de linfocitos Th1 y Th17⁸³, respectivamente. Debido a que ambas citocinas comparten la subunidad p40, estudios previos han demostrado que IL-23 es esencial para el desarrollo de la EM, ya que la presencia de Th17 inducida por IL-23⁸⁴, en ausencia de Th1, es suficiente para inducir la EAE en animales^{85,86}. Es por lo anterior que existe una correlación entre la presencia de IL-23 con la severidad de la enfermedad inducida por la producción de IL-17⁸⁴, la cual provoca la excitotoxicidad y muerte neuronal causadas por la acumulación de glutamato en la sinapsis neuronal^{65,87} (fig. 1). Por otra parte, cuando se favorece la producción de IL-12, la población predominante serían los linfocitos Th1⁸³, por lo que la producción de IFN- γ inhibe la diferenciación a linaje Th17⁸⁸. La evidencia anterior sugiere que la producción de IL-23 por los astrocitos favorece la inflamación del SNC a través de mecanismos dependientes de Th17 y que la producción de IL-12 promueve parcialmente la inflamación a través de Th1. Sin embargo, una elevada producción de IL-12 sugiere que la prevalencia de la población predominantemente sería Th1, que en junto con la subsecuente producción de IFN- γ participa en la regulación de la actividad de la población Th17.

Respecto a la excitotoxicidad inducida por glutamato y mediada por IL-17, diversos estudios han demostrado que el estrógeno incrementa, en astrocitos, la expresión del receptor transportador de glutamato y aspartato (*glutamate aspartate transporter* [GLAST])^{66,89-91} y del transportador de glutamato-1 (*glutamate transporter-1* [GLT1])^{66,90-92}. Lo anterior sugiere que el estrógeno ejerce un efecto neuroprotector en los astrocitos a través del incremento en la captación del glutamato en la sinapsis neuronal^{66,90} que puede disminuir la muerte neuronal causada por excitotoxicidad inducida por glutamato (fig. 2).

Por otro lado, IL-27 es producida de forma abundante por los astrocitos y la microglía en pacientes con EM, y su receptor está expresado tanto en linfocitos T como en astrocitos⁸². IL-27 tiene efectos principalmente antiinflamatorios en la EM, y se ha descrito que limita el desarrollo de la EAE en animales, ya que regula la respuesta de los linfocitos Th1 y Th2 a través de la disminución de IL-2, lo que limita la proliferación de estas poblaciones⁸³. Además, IL-27 disminuye la diferenciación de linfocitos Th17^{93,94} y puede inducir, junto con IL-6, la producción de IL-10 en linfocitos Th1, Th2 y Th17⁹⁵. La evidencia anterior sugiere que los astrocitos pueden modular la respuesta inflamatoria de la EM mediante varios mecanismos que incluyen la secreción de IL-27 por los astrocitos y la microglía, lo que provoca un proceso autolimitante debido a la producción de IL-10 por parte de las distintas clonas de linfocitos T.

Conclusiones

Los astrocitos desempeñan un papel trascendental en la patogénesis de la EM, debido a que pueden participar directamente en la inflamación del SNC, así como en la limitación

de la misma, a través de diversos mecanismos que involucran: a) la expresión de receptores TLR que le permiten actuar como células inmunes; b) la expresión de MHC clase I y II, así como de moléculas coestimuladoras, lo que permite a los astrocitos funcionar como APC profesionales; c) la regulación de la permeabilidad de la BHE, y d) la producción de IL-12, IL-23 e IL-27 que regulan la expresión de los perfiles inflamatorios Th1 y Th17 en el SNC. Además, la evidencia demuestra que el estrógeno induce un efecto neuroprotector sobre los mecanismos en los que participan los astrocitos. Futuros estudios deberán enfocarse en el papel de los astrocitos y la modulación de su actividad en los procesos inflamatorios del SNC con el objetivo de encontrar nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de la EM.

Conflicto de intereses

El autor declara que no se presentó ningún conflicto de intereses en la realización del presente artículo de revisión.

Agradecimientos

El autor desea agradecer al Instituto Mexicano del Seguro Social por la Beca de Doctorado otorgada; al Dr. Daniel Ortuño-Sahagún y a Karla Itzel Padilla Chavoya por su apoyo en la revisión del presente artículo.

Bibliografía

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
2. Bruck W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005;252(Suppl 5.):v3–9.
3. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol*. 2014;262(Pt A):2–7.
4. Disanto G, Berlanga AJ, Handel AE, Para AE, Burrell AM, Fries A, et al. Heterogeneity in multiple sclerosis: Scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Dis*. 2010;2011:932351.
5. Guerrero-García JJ, Carrera-Quintanar L, Lopez-Roa RI, Marquez-Aguirre AL, Rojas-Mayorquin AE, Ortuno-Sahagun D. Multiple sclerosis and obesity: Possible roles of adipokines. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4036232.
6. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47:707–17.
7. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683–747.
8. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:257–81.
9. He F, Sun YE. Glial cells more than support cells? *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:661–5.
10. Correale J, Farez MF. The role of astrocytes in multiple sclerosis progression. *Front Neurol*. 2015;6:180.
11. Moore CS, Abdullah SL, Brown A, Arulpragasam A, Crocker SJ. How factors secreted from astrocytes impact myelin repair. *J Neurosci Res*. 2011;89:13–21.
12. Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol*. 2007;28:138–45.

13. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C, Leib SL, Zimmerli W, Landmann R. Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to *Streptococcus pneumoniae* meningitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis.* 2002;186:798–806.
14. Shen Y, Kawamura I, Nomura T, Tsuchiya K, Hara H, Dewamitta SR, et al. Toll-like receptor 2- and MyD88-dependent phosphatidylinositol 3-kinase and Rac1 activation facilitates the phagocytosis of *Listeria monocytogenes* by murine macrophages. *Infect Immun.* 2010;78:2857–67.
15. Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S, Wang J, Reed G, Bronson R, et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:1315–20.
16. Poteet E, Lewis P, Chen C, Ho SO, Do T, Chiang S, et al. Toll-like receptor 3 adjuvant in combination with virus-like particles elicit a humoral response against HIV. *Vaccine.* 2016;34:5886–94.
17. Prinz M, Garbe F, Schmidt H, Mildner A, Gutcher I, Wolter K, et al. Innate immunity mediated by TLR9 modulates pathogenicity in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2006;116:456–64.
18. Chattopadhyay S, Sen GC. dsRNA-activation of TLR3 and RLR signaling: Gene induction-dependent and independent effects. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34:427–36.
19. Kawai T, Akira S. Antiviral signaling through pattern recognition receptors. *J Biochem.* 2007;141:137–45.
20. Bsibsi M, Persoon-Deen C, Verwer RW, Meeuwse S, Ravid R, van Noort JM. Toll-like receptor 3 on adult human astrocytes triggers production of neuroprotective mediators. *Glia.* 2006;53:688–95.
21. Farina C, Krumbholz M, Giese T, Hartmann G, Aloisi F, Meinel E. Preferential expression and function of Toll-like receptor 3 in human astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2005;159:12–9.
22. Andersson A, Covacu R, Sunnemark D, Danilov AI, dal Bianco A, Khademi M, et al. Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. *J Leukoc Biol.* 2008;84:1248–55.
23. Crowley T, Fitzpatrick JM, Kuijper T, Cryan JF, O'Toole O, O'Leary OF, et al. Modulation of TLR3/TLR4 inflammatory signaling by the GABAB receptor agonist baclofen in glia and immune cells: Relevance to therapeutic effects in multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:284.
24. Chastain EM, Duncan DS, Rodgers JM, Miller SD. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812:265–74.
25. Sofroniew MV. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:249–63.
26. Massa PT, Ozato K, McFarlin DE. Cell type-specific regulation of major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons. *Glia.* 1993;8:201–7.
27. Gresser O, Hein A, Riese S, Regnier-Vigouroux A. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 alpha inhibit through different pathways interferon-gamma-induced antigen presentation, processing and MHC class II surface expression on astrocytes, but not on microglia. *Cell Tissue Res.* 2000;300:373–82.
28. Hamo L, Stohman SA, Otto-Duessel M, Bergmann CC. Distinct regulation of MHC molecule expression on astrocytes and microglia during viral encephalomyelitis. *Glia.* 2007;55:1169–77.
29. Vidovic M, Sparacio SM, Elovitz M, Benveniste EN. Induction and regulation of class II major histocompatibility complex mRNA expression in astrocytes by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Neuroimmunol.* 1990;30:189–200.
30. Zeinstra E, Wilczak N, de Keyser J. Reactive astrocytes in chronic active lesions of multiple sclerosis express co-stimulatory molecules B7-1 and B7-2. *J Neuroimmunol.* 2003;135:166–71.
31. Soos JM, Ashley TA, Morrow J, Patarroyo JC, Sente BE, Zamvil SS. Differential expression of B7 co-stimulatory molecules by astrocytes correlates with T cell activation and cytokine production. *Int Immunol.* 1999;11:1169–79.
32. Cross AH, Ku G. Astrocytes and central nervous system endothelial cells do not express B7-1 (CD80) or B7-2 (CD86) immunoreactivity during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2000;110:76–82.
33. Satoh J, Lee YB, Kim SU. T-cell costimulatory molecules B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) are expressed in human microglia but not in astrocytes in culture. *Brain Res.* 1995;704:92–6.
34. Liu Y, King N, Kesson A, Blanden RV, Mullbacher A. Flavivirus infection up-regulates the expression of class I and class II major histocompatibility antigens on and enhances T cell recognition of astrocytes in vitro. *J Neuroimmunol.* 1989;21:157–68.
35. Hirayama M, Miyadai T, Yokochi T, Sato K, Kubota T, Iida M, et al. Infection of human T-lymphotropic virus type I to astrocytes in vitro with induction of the class II major histocompatibility complex. *Neurosci Lett.* 1988;92:34–9.
36. Vardjan N, Gabrijel M, Potokar M, Svajger U, Kreft M, Jeras M, et al. IFN-gamma-induced increase in the mobility of MHC class II compartments in astrocytes depends on intermediate filaments. *J Neuroinflammation.* 2012;9:144.
37. Jarosinski KW, Massa PT. Interferon regulatory factor-1 is required for interferon-gamma-induced MHC class I genes in astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2002;122:74–84.
38. Morga E, Heuschling P. Interleukin-4 down-regulates MHC class II antigens on cultured rat astrocytes. *Glia.* 1996;17:175–9.
39. Ransohoff RM, Estes ML. Astrocyte expression of major histocompatibility complex gene products in multiple sclerosis brain tissue obtained by stereotactic biopsy. *Arch Neurol.* 1991;48:1244–6.
40. Frank E, Pulver M, de Tribolet N. Expression of class II major histocompatibility antigens on reactive astrocytes and endothelial cells within the gliosis surrounding metastases and abscesses. *J Neuroimmunol.* 1986;12:29–36.
41. Zeinstra E, Wilczak N, Streefland C, de Keyser J. Astrocytes in chronic active multiple sclerosis plaques express MHC class II molecules. *Neuroreport.* 2000;11:89–91.
42. Hirayama M, Yokochi T, Shimokata K, Iida M, Fujiki N. Induction of human leukocyte antigen-A, B C and -DR on cultured human oligodendrocytes and astrocytes by human gamma-interferon. *Neurosci Lett.* 1986;72:369–74.
43. Pulver M, Carrel S, Mach JP, de Tribolet N. Cultured human fetal astrocytes can be induced by interferon-gamma to express HLA-DR. *J Neuroimmunol.* 1987;14:123–33.
44. Panek RB, Lee YJ, Itoh-Lindstrom Y, Ting JP, Benveniste EN. Characterization of astrocyte nuclear proteins involved in IFN-gamma- and TNF-alpha-mediated class II MHC gene expression. *J Immunol.* 1994;153:4555–64.
45. Barna BP, Chou SM, Jacobs B, Yen-Lieberman B, Ransohoff RM. Interferon-beta impairs induction of HLA-DR antigen expression in cultured adult human astrocytes. *J Neuroimmunol.* 1989;23:45–53.
46. Satoh J, Paty DW, Kim SU. Differential effects of beta and gamma interferons on expression of major histocompatibility complex antigens and intercellular adhesion molecule-1 in cultured fetal human astrocytes. *Neurology.* 1995;45:367–73.
47. Kurtuncu M, Tuzun E, Turkoglu R, Petek-Balci B, Icoz S, Pehlivan M, et al. Effect of short-term interferon-beta treatment on cytokines in multiple sclerosis: Significant modulation of IL-17 and IL-23. *Cytokine.* 2012;59:400–2.
48. Dressel A, Kolb AK, Elitok E, Bitsch A, Bogumil T, Kitz B, et al. Interferon-beta1b treatment modulates cytokines in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:368–73.
49. Khademi M, Wallstrom E, Andersson M, Piehl F, di Marco R, Olsson T. Reduction of both pro- and anti-inflammatory cytokines after 6 months of interferon beta-1a treatment of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2000;103:202–10.

50. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9:409–16.
51. Schluesener HJ. Transforming growth factors type beta 1 and beta 2 suppress rat astrocyte autoantigen presentation and antagonize hyperinduction of class II major histocompatibility complex antigen expression by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Neuroimmunol*. 1990;27:41–7.
52. Lee YJ, Han Y, Lu HT, Nguyen V, Qin H, Howe PH, et al. TGF-beta suppresses IFN-gamma induction of class II MHC gene expression by inhibiting class II transactivator messenger RNA expression. *J Immunol*. 1997;158:2065–75.
53. Czarniecki CW, Chiu HH, Wong GH, McCabe SM, Palladino MA. Transforming growth factor-beta 1 modulates the expression of class II histocompatibility antigens on human cells. *J Immunol*. 1988;140:4217–23.
54. Reimold AM, Kara CJ, Rooney JW, Glimcher LH. Transforming growth factor beta 1 repression of the HLA-DR alpha gene is mediated by conserved proximal promoter elements. *J Immunol*. 1993;151:4173–82.
55. Dong Y, Tang L, Letterio JJ, Benveniste EN. The Smad3 protein is involved in TGF-beta inhibition of class II transactivator and class II MHC expression. *J Immunol*. 2001;167:311–9.
56. Stuve O, Youssef S, Slavin AJ, King CL, Patarroyo JC, Hirschberg DL, et al. The role of the MHC class II transactivator in class II expression and antigen presentation by astrocytes and in susceptibility to central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*. 2002;169:6720–32.
57. Lee SC, Collins M, Vanguri P, Shin ML. Glutamate differentially inhibits the expression of class II MHC antigens on astrocytes and microglia. *J Immunol*. 1992;148:3391–7.
58. Frohman EM, Vayuvegula B, van den Noort S, Gupta S. Norepinephrine inhibits gamma-interferon-induced MHC class II (Ia) antigen expression on cultured brain astrocytes. *J Neuroimmunol*. 1988;17:89–101.
59. Massa PT. Specific suppression of major histocompatibility complex class I and class II genes in astrocytes by brain-enriched gangliosides. *J Exp Med*. 1993;178:1357–63.
60. Massa PT, Wu C. Modulation of major histocompatibility complex class I genes by interferon-gamma and ganglioside GT 1b in astrocytes: Involvement of protein tyrosine phosphatases. *J Neurochem*. 1996;67:1831–9.
61. Abdouh M, Storrington JM, Riad M, Paquette Y, Albert PR, Drobetsky E, et al. Transcriptional mechanisms for induction of 5-HT1A receptor mRNA and protein in activated B and T lymphocytes. *J Biol Chem*. 2001;276:4382–8.
62. Sternberg EM, Trial J, Parker CW. Effect of serotonin on murine macrophages: Suppression of Ia expression by serotonin and its reversal by 5-HT2 serotonergic receptor antagonists. *J Immunol*. 1986;137:276–82.
63. Zeinstra EM, Wilczak N, Wilschut JC, Glazenburg L, Chesik D, Kroese FG, et al. 5HT4 agonists inhibit interferon-gamma-induced MHC class II and B7 costimulatory molecules expression on cultured astrocytes. *J Neuroimmunol*. 2006;179:191–5.
64. Seddighzadeh M, Korotkova M, Kallberg H, Ding B, Daha N, Kurreeman FA, et al. Evidence for interaction between 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A and MHC type II molecules in the development of rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:821–6.
65. Kostic M, Zivkovic N, Cvetanovic A, Stojanovic I, Colic M. IL-17 signalling in astrocytes promotes glutamate excitotoxicity: Indications for the link between inflammatory and neurodegenerative events in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:12–7.
66. Karki P, Smith K, Johnson J Jr, Lee E. Astrocyte-derived growth factors and estrogen neuroprotection: Role of transforming growth factor-alpha in estrogen-induced upregulation of glutamate transporters in astrocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;389:58–64.
67. Chakrabarti M, Haque A, Banik NL, Nagarkatti P, Nagarkatti M, Ray SK. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2014;109:22–31.
68. Adamski J, Ma Z, Nozell S, Benveniste EN. 17beta-Estradiol inhibits class II major histocompatibility complex (MHC) expression: Influence on histone modifications and cbp recruitment to the class II MHC promoter. *Mol Endocrinol*. 2004;18:1963–74.
69. Dimayuga FO, Reed JL, Carnero GA, Wang C, Dimayuga ER, Dimayuga VM, et al. Estrogen and brain inflammation: Effects on microglial expression of MHC, costimulatory molecules and cytokines. *J Neuroimmunol*. 2005;161:123–36.
70. Polanczyk MJ, Hopke C, Vandenberg AA, Offner H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. *J Neurosci Res*. 2006;84:370–8.
71. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:41–53.
72. Brand-Schieber E, Werner P, Iacobas DA, Iacobas S, Beelitz M, Lowery SL, et al. Connexin43, the major gap junction protein of astrocytes, is down-regulated in inflamed white matter in an animal model of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2005;80:798–808.
73. Sinclair C, Kirk J, Herron B, Fitzgerald U, McQuaid S. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol*. 2007;113:187–94.
74. Soltani Z, Khaksari M, Shahrokhi N, Mohammadi G, Mofid B, Vaziri A, et al. Effect of estrogen and/or progesterone administration on traumatic brain injury-caused brain edema: The changes of aquaporin-4 and interleukin-6. *J Physiol Biochem*. 2016;72:33–44.
75. Nair A, Frederick TJ, Miller SD. Astrocytes in multiple sclerosis: A product of their environment. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:2702–20.
76. Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: A mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des*. 2005;11:973–84.
77. Kang Z, Wang C, Zepp J, Wu L, Sun K, Zhao J, et al. Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2+ glial cells. *Nat Neurosci*. 2013;16:1401–8.
78. Kebir H, Kreyenborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13:1173–5.
79. Damsker JM, Hansen AM, Caspi RR. Th1 and Th17 cells: Adversaries and collaborators. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1183:211–21.
80. Constantinescu CS, Frei K, Wysocka M, Trinchieri G, Malipiero U, Rostami A, et al. Astrocytes and microglia produce interleukin-12 p40. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;795:328–33.
81. Constantinescu CS, Tani M, Ransohoff RM, Wysocka M, Hilliard B, Fujioka T, et al. Astrocytes as antigen-presenting cells: Expression of IL-12/IL-23. *J Neurochem*. 2005;95:331–40.
82. Senecal V, Deblois G, Beauseigle D, Schneider R, Brandenburg J, Newcombe J, et al. Production of IL-27 in multiple sclerosis lesions by astrocytes and myeloid cells: Modulation of local immune responses. *Glia*. 2016;64:553–69.
83. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:521–31.
84. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910–4.
85. Becher B, Durell BG, Noelle RJ. Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J Clin Invest*. 2002;110:493–7.

86. Gran B, Zhang GX, Yu S, Li J, Chen XH, Ventura ES, et al. IL-12p35-deficient mice are susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis: Evidence for redundancy in the IL-12 system in the induction of central nervous system autoimmune demyelination. *J Immunol.* 2002;169:7104–10.
87. Kostic M, Dzopalic T, Zivanovic S, Zivkovic N, Cvetanovic A, Stojanovic I, et al. IL-17 and glutamate excitotoxicity in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Scand J Immunol.* 2014;79:181–6.
88. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123–32.
89. Lee ES, Sidoryk M, Jiang H, Yin Z, Aschner M. Estrogen and tamoxifen reverse manganese-induced glutamate transporter impairment in astrocytes. *J Neurochem.* 2009;110:530–44.
90. Pawlak J, Brito V, Kuppers E, Beyer C. Regulation of glutamate transporter GLAST and GLT-1 expression in astrocytes by estrogen. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;138:1–7.
91. Liang Z, Valla J, Sefidvash-Hockley S, Rogers J, Li R. Effects of estrogen treatment on glutamate uptake in cultured human astrocytes derived from cortex of Alzheimer's disease patients. *J Neurochem.* 2002;80:807–14.
92. Lee E, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Yin Z, Webb A, Son DS, Aschner M. Transforming growth factor-alpha mediates estrogen-induced upregulation of glutamate transporter GLT-1 in rat primary astrocytes. *Glia.* 2012;60:1024–36.
93. Batten M, Li J, Yi S, Kljavin NM, Danilenko DM, Lucas S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol.* 2006;7:929–36.
94. Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol.* 2006;7:937–45.
95. Stumhofer JS, Silver JS, Laurence A, Porrett PM, Harris TH, Turka LA, et al. Interleukins 27 and 6 induce STAT3-mediated T cell production of interleukin 10. *Nat Immunol.* 2007;8:1363–71.