

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دوره ۲۷ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۴ صفحات ۹۵-۱۰۰

## بررسی اثر جنس بر استعداد ابتلا به بیماری آنسفالومیلیت خودایمن تجربی القا شده با پپتید MOG35-55 در موشهای نژاد C57BL/6

دکتر قاسم مسیعی: استادیار گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک: نویسنده رابط

E-mail: gmosayebi@yahoo.com

دکتر سید محمد مؤذنی: دانشیار گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس  
دکتر محمدحسین صنعتی: دانشیار گروه مهندسی ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی تهران

دریافت: ۸۳/۱۰/۲۷ پذیرش: ۸۴/۵/۲۲

### چکیده

**زمینه و اهداف:** بیماری آنسفالومیلیت خودایمن تجربی (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) مدلی مشابه مولتیپل اسکلروزیس در انسان است. این بیماری را می توان با تزریق برخی از پروتئینهای مغزی به حیوان ایجاد کرد. گزارشاتی وجود دارد که جنس ماده در ابتلا به بیماری EAE مستعدتر از جنس نر می باشد. این مطالعه تعیین نقش جنس در حساسیت حیوان به بیماری انجام شده است.

**روش بررسی:** در این مطالعه حساسیت موشهای نر و ماده نژاد C57BL/6 در ابتلا به بیماری EAE ناشی از تجویز میلین الیگودندروسایت گلیکوپروتئین MOG35-55 (myelin oligodendrocyte glycoprotein) مورد بررسی قرار گرفت. در هر گروه ۱۰ سر موش در نظر گرفته شد. ۲۰۰ µg پپتید MOG35-55 به همراه ادجوانت کامل فروند (Fround) به صورت زیر جلدی تجویز گردید. مقدار ۴۰۰ نانوگرم سم سیاه سرفه در حجم ۳۰۰-۴۰۰ میکرولیتر بافر فسفات در مرحله صفر و ۴۸ ساعت بعد از ایمونیزاسیون به صورت داخل صفاقی تجویز شد. علائم و شدت بیماری روزانه ثبت گردید و شدت بیماری به صورت زیر درجه بندی گردید: عدم بیماری، ۱: اختلال در حرکت دم، ۲: فلج شدن دم، ۳: اختلال ملایم در راه رفتن، ۴: اختلال شدید در راه رفتن، ۵: فلجی یک پا، ۶: فلجی کامل هر دو پا، ۷: فلجی کامل دستها و پاها و ۸: مرگ.

**یافته ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که تمام موشهای که پپتید MOG35-55 را دریافت نموده بودند تظاهرات EAE را نشان دادند. مطالعه برشهای تهیه شده از مغز این موشها نیز نشان از ارتشاح لنفوسیتی به بافت مغز را داشت. بین موشهای مبتلا به EAE و گروه کنترل از نظر تغییرات وزن، اختلاف قابل ملاحظه ای وجود داشت. در صد شیوع EAE در موشهای نژاد C57BL/6 صد درصد بود و تفاوتی از نظر درصد شیوع بیماری در بین دو جنس مشاهده نشد. نتایج نشان داد که روز شروع بیماری در موشهای ماده (۹±۱ روز) در مقایسه با موشهای نر (۱۱±۱ روز) سریعتر است. همچنین حداکثر شدت بیماری در موشهای ماده و نر به ترتیب ۴/۸±۵/۱ و ۴/۷±۴/۱ بود.

هر چند در زمان شروع علائم و شدت علائم کلینیکی بیماری بین دو جنس تفاوت وجود دارد ولی این اختلافات معنی دار نمی باشد.

**نتیجه گیری:** این یافته ها بیان می کند که القا آنسفالومیلیت ناشی از پپتید MOG35-55 در موشهای نژاد C57BL/6 وابسته به جنس نیست. احتمالاً تفاوت وابسته به جنس در بیماری EAE، به نوع آنتی ژن آنسفالیتوزن و گونه حیوان مورد مطالعه بستگی دارد. همچنین فاکتورها و ژنهای دیگری ممکن است در استعداد ابتلا حیوان به EAE نقش داشته باشند.

**کلید واژه ها:** بیماریهای خود ایمن، آنسفالومیلیت خودایمن تجربی، جنس، پپتید MOG35-55، موش نژاد C57BL/6

## مقدمه

استفاده از حیوانات آزمایشگاهی جهت مطالعه پاره ای از بیماریها، بخصوص بیماریهای خود ایمن کاربرد زیادی پیدا کرده است. ایجاد بیماری خود ایمن در حیوانات به عنوان یک مدل به درک و شناخت فرآیندهای اتیولوژیک و پاتوژنز بیماری کمک موثری خواهد نمود.

بیماری آنفالومیلیت خودایمن تجربی، یک بیماری خود ایمن مختص به عضو است که با التهاب و ضایعات سیستم عصبی مرکزی همراه است. این بیماری یک مدل حیوانی از بیماری مولتیپل اسکلروزیس انسانی است (۱، ۲). EAE را می توان با تجویز برخی از پروتئین های سیستم عصبی مرکزی مثل پروتئین بازی میلین، پروتئین پروتولیبید، میلین الیگودندروسایت گلیکوپروتئین و یا برخی از اجزاء پپتیدی مشتق از این پروتئین ها به حیواناتی از قبیل میمون، خرگوش، خوکچه، موش صحرایی و موش ایجاد نمود (۳-۵).

گزارشات متفاوتی در خصوص تاثیر جنس بر استعداد ابتلاء به بیماریهای خودایمن وجود دارد. پاره ای مطالعات نشان می دهد که ابتلا به برخی از بیماریهای خود ایمن در جنس ماده بیشتر از جنس نر می باشد. به عنوان مثال فراوانی بیماری مولتیپل اسکلروزیس در زنان بیشتر از مردان است. چنین تفاوتی نیز در مدل حیوانی این بیماری که با تجویز آنتی ژنهای MBP یا PLP در موش صحرایی ایجاد می شود قابل مشاهده است (۶، ۷). گزارشات نیز مطرح است که جنس نر مستعدتر از جنس ماده می باشد (۸). به نظر می رسد که علاوه بر فاکتورهای جنسی عوامل دیگری از جمله نژاد و نوع آنتی ژن در مستعد کردن فرد به برخی بیماریهای خود ایمن نقش داشته باشند (۹، ۱۰). در این مطالعه به منظور القا EAE به عنوان یک مدل تجربی از بیماریهای خود ایمن، از موش نژاد C57BL/6 و پپتید MOG35-55 استفاده شد و نقش جنس در حساسیت حیوان به بیماری مورد مطالعه قرار گرفت.

## مواد و روش ها

**الف) جامعه مورد مطالعه:** موشهای خالص (inbred) نژاد C57BL/6 نر و ماده با محدوده سنی ۶ تا ۸ هفته، که از مرکز تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی تهیه شدند. در گروه مورد (تست) ۱۰ سر موش نر و ۱۰ سر موش ماده و در گروه کنترل (شاهد) نیز ۱۰ سر موش (۵ سر نر و ۵ سر ماده) در نظر گرفته شد.

**ب) القا EAE:** مقدار ۲۰۰ میکروگرم پپتید (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) MOG35-55 با توالی (M-E-V-G-W-Y-R-S-P-F-S-R-V-V-H-L-Y-R-N-G-K) و درجه خلوص بیشتر از ۹۵٪ (خریداری شده از شرکت Diapharm روسیه)، در ۱۰۰ میکرولیتر بافر فسفات سالین (PBS) با ۱۰۰ میکرولیتر ادجوانت کامل فروند (Sigma)، مخلوط و به صورت زیر جلدی در ناحیه پشت به هر موش C57BL/6 تزریق گردید

(۱۱). مقدار ۴۰۰ نانوگرم سم سیاه سرفه (Pertussis Toxin; Sigma) در حجم ۳۰۰-۴۰۰ میکرولیتر بافر فسفات در مرحله صفر و ۴۸ ساعت بعد از ایمونیزاسیون به صورت داخل صفاقی تجویز شد (۵، ۱۱). جهت گروه کنترل نیز مراحل فوق اعمال شد با این تفاوت که به آنها پپتید MOG35-55 تجویز نشد. در هر گروه ده سر موش در نظر گرفته شد.

روند بیماری و تغییرات وزن موشها روزانه مورد بررسی قرار گرفت و شدت بیماری به شرح زیر از صفر تا هشت درجه بندی شد (۱۰، ۱۱).

جدول ۱: درجه بندی شدت بیماری بر اساس علائم و پی آمدهای تجویز ناشی از پپتید MOG35-55

درجه شدت بیماری	علائم و پی آمدها
۰	عدم ابتلا به بیماری
۱	اختلال در حرکت دم
۲	فلج شدن دم
۳	اختلال ملایم در راه رفتن
۴	اختلال شدید در راه رفتن
۵	فلجی یک پا
۶	فلجی هر دو پا
۷	فلجی کامل دست و پا
۸	مرگ

**ج) تهیه برشهای بافتی:** جهت بررسی تغییرات بافتی و ایجاد پلاک در مغز موشهای مبتلا به EAE، پرفیوژ حیوان با سرم فیزیولوژی حاوی فرمالدئید انجام شد. پس از فیکساسیون، برشهای عرضی با قطر ۸ میکرون از بافت مغز تهیه گردید. این برشها با همتوکسیلین رنگ آمیزی شدند و ارتشاح لئفوسیتی مورد بررسی قرار گرفت.

**د) آنالیز آماری:** جهت مقایسه میانگین ها (میانگین وزن و شدت بیماری) از روش غیر پارامتریک من وتنی استفاده شد. از آزمون فریدمن به منظور بررسی تغییرات شدت بیماری در هر گروه و برای مقایسه وزن در روزهای مختلف نیز از روش اندازه گیری تکراری استفاده گردید ( $p < 0.05$ ). به عنوان سطح معنی دار بودن داده ها در نظر گرفته شد.

## یافته ها

نتایج نشان داد که در موشهایی که پپتید MOG35-55 به همراه ادجوانت دریافت نموده بودند بعد از گذشت ۱۱-۹ روز پس از ایمونیزاسیون علائم بیماری شروع می شود. روند بیماری با اختلال در حرکت دم و سپس فلجی کامل دم همراه بود. با پیشرفت بیماری اندامهای حرکتی موشها نیز دچار اختلال گردید.

علائم بیماری از روز نهم پس از ایمونیزاسیون شروع شد و در روز پانزدهم حد اکثر شدت بیماری (۵/۸±۰/۴) تظاهر نمود. هر چند در موشهای ماده علائم بیماری زودتر شروع می شد و شدت بیماری نیز بیشتر از جنس نر بود، ولی تفاوت معنی داری بین دو جنس در شدت و زمان بروز بیماری مشاهده نشد (نمودار-۲)

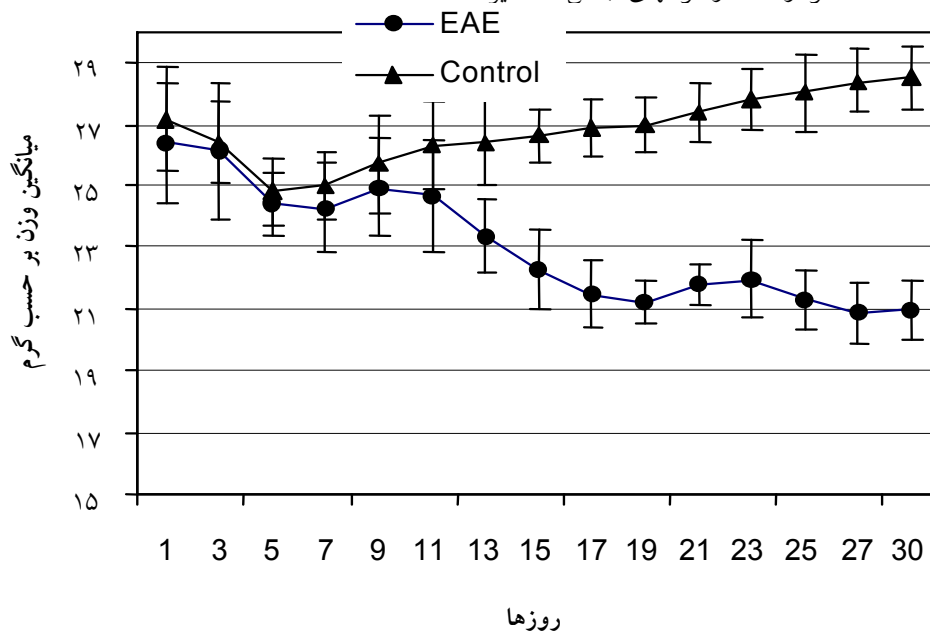
نکته قابل توجه اینکه تمام موشهای مورد مطالعه به بیماری مبتلا شدند و شیوع بیماری در هر دو جنس ۱۰۰ درصد بود و از این نظر نیز اختلافی بین دو جنس وجود نداشت.

با مطالعه میکروسکوپی برشهای تهیه شده از مغز موشهای مبتلا به EAE و گروه کنترل، ارتشاح لنفوسیتی در مغز موشهای مبتلا به خوبی قابل تشخیص بود (شکل-۱).

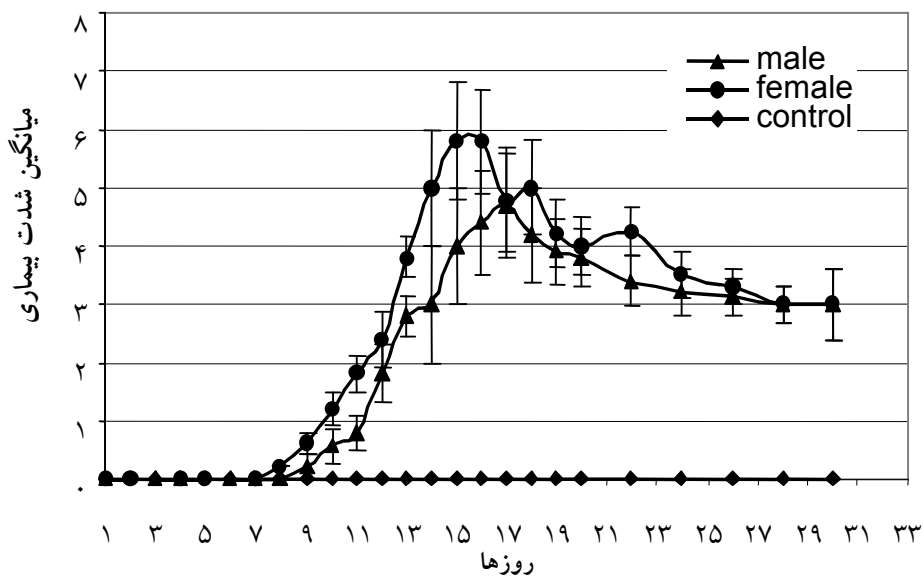
در اغلب موشهای مورد آزمایش فلجی پاها و در برخی موارد فلجی کامل دست ها و پاها قابل مشاهده بود. بررسی تغییرات وزن در موشهای مبتلا به EAE و کنترل نشان داده که یک ماه پس از ایمونیزاسیون اختلاف معنی داری در بین دو گروه وجود دارد (نمودار-۱). ( $p=0/001$ )

از طرفی روند تدریجی کاهش وزن نیز در موشهای مبتلا به EAE با پیشرفت بیماری ارتباط مستقیم و معنی داری را نشان داد ( $r=0/78$ ,  $p=0/002$ ).

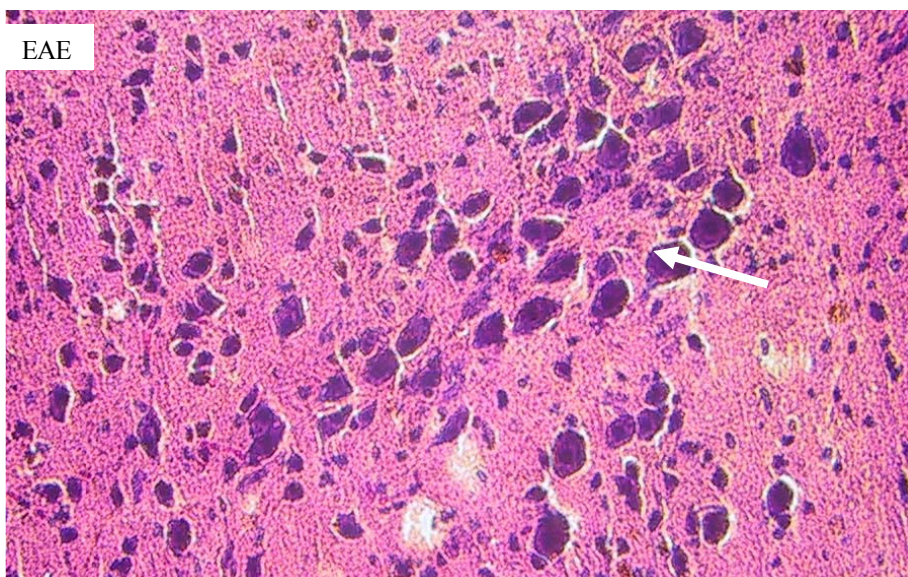
در موشهای جنس نر، میانگین شروع حمله بیماری از روز ۱۱±۱ شروع و در روز شانزدهم پس از ایمونیزاسیون به حد اکثر شدت بیماری (۴/۷±۱) رسید و از Myelin basic protein, MBP و Proteolipid protein, PLP در موشهای مبتلا به EAE و در موشهای جنس ماده نیز



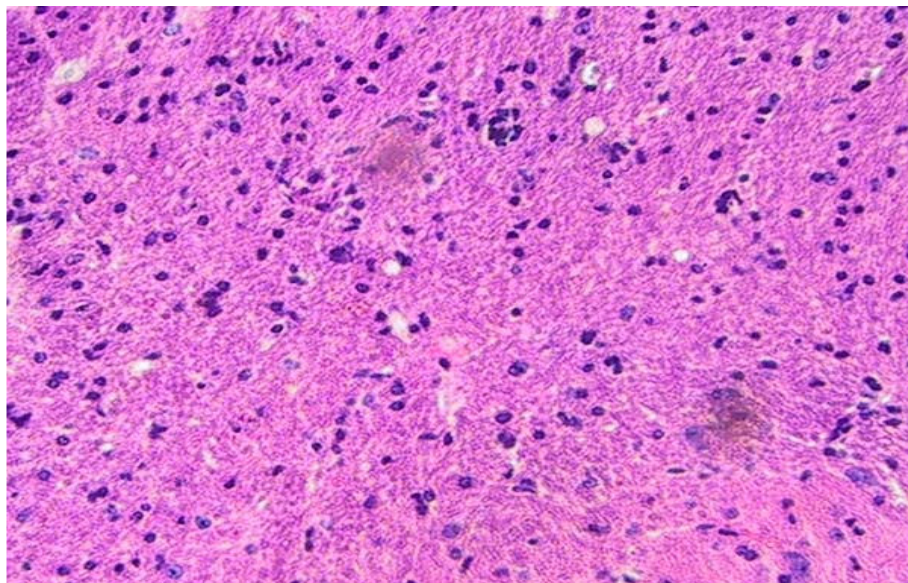
**نمودار ۱:** مقایسه روند تغییرات وزن در موش های مبتلا به آنسفالومیلیت خودایمن تجربی ایمونیزه شده با پپتید MOG35-55 (◆; EAE) و گروه کنترل (■). در گروه EAE ۲۰ سر موش (۱۰ سر ماده و ۱۰ سر نر) و در گروه کنترل ۱۰ سر موش در نظر گرفته شد.



**نمودار ۲:** مقایسه روند بروز علائم بیماری آنسفالومیلیت خودایمن تجربی در موش های نر (▲) و ماده (●) نژاد C57BL/6 ایمونیزه شده با پپتید (EAE) MOG35-55، و گروه کنترل (◆). تعداد موشها در هر گروه ۱۰ سر بود.



Norma



**شکل ۱:** برشهای عرضی گرفته شده از مغز موش مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE) و موش نرمال با بزرگنمایی ۱۰×۲۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین. ارتشاح لنفوسیتی در مغز موش مبتلا به خوبی قابل مشاهده است.

## بحث و نتیجه گیری

بیماری آنسفالومیلیت خودایمن تجربی یک بیماری خود ایمن مختص به عضو است که سیستم عصبی مرکزی را گرفتار می سازد. این بیماری یک مدل حیوانی از بیماری مولتیپل اسکلروزیس انسانی است (۱۲). استفاده از مدل‌های تجربی بیماریهای خود ایمن می تواند در درک مکانیسم های القا کننده بیماری کمک موثری نماید.

برخی مطالعات بیان می کنند که موشهای C57BL/6 به پیتید MOG35-55 حساس هستند و این پیتید موجب ایجاد EAE در این موشها می شود (۱۱، ۱۴، ۱۳). در این مطالعه نیز جهت ایجاد EAE به عنوان یک مدل از موشهای خالص C57BL/6 استفاده گردید. نتایج بدست آمده نشان داد که تجویز پیتید MOG35-55 به همراه ادجوانت کامل سبب ایجاد EAE می شود. شیوع بیماری صد درصد بود و علائم بیماری ۹-۱۱ روز پس از ایمونیزاسیون شروع شد. به تدریج روند بیماری تشدید و در روز پانزدهم حد اکثر شدت بیماری در موشها مشاهده شد. همچنین کاهش وزن قابل ملاحظه ای در موشهای مورد آزمایش در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید. این نتایج با مطالعات قبلی که در این زمینه صورت گرفته بود مطابقت می کرد (۱۱، ۱۵).

مطالعات انجام گرفته نشان می دهد که حساسیت حیوانات مختلف به آنتی ژنهای آنسفالیتوزنیک متفاوت می باشد. به عنوان مثال پیتید MBP68-86 باعث القا EAE در موش صحرائی نژاد lewis می شود در حالی که این پیتید در موش و خرگوش آنسفالیتوزن نیست (۱۶، ۱۷).

مطالعات نشان می دهد که استعداد ابتلا به بیماریهای خودایمن در زنان بیشتر از مردان است. عقیده بر این است که هورمونهای جنسی از جمله استروژن در این امر دخالت دارند (۱۸). پاره ای تحقیقات نشان می دهد که در حیوانات نیز، جنس ماده به بیماریهای خودایمن حساس تر می باشند (۱۹، ۲۰). از طرفی گزارشاتی نیز مطرح است که در ابتلا به برخی بیماریهای خود ایمن، جنس نر مستعدتر از جنس ماده می باشد (۸).

تزریق MBP به موش صحرائی نژاد lewis نشان می دهد که جنس نر تمایل بیشتری جهت ابتلاء به بیماری نشان می دهد و حتی شدت و طول مدت بیماری در جنس نر بیشتر از ماده است (۲۱). در مطالعه ای دیگر نشان داده شد که هیچ تفاوتی در حساسیت ابتلا به EAE ناشی از تجویز MOG بین جنس نر و ماده موش صحرائی نژاد DA وجود ندارد، هر چند ضایعات التهابی سیستم عصبی مرکزی در جنس ماده شدیدتر از جنس نر می باشد (۲۲).

در این مطالعه مقایسه ای بین جنس نر و ماده موشهای C57BL/6 در میزان حساسیت ابتلاء به EAE صورت گرفت با تجویز MOG35-55 به موشهای نر و ماده نژاد C57BL/6 مشخص گردید که شیوع بیماری در هر دو جنس یکسان می باشد. هر چند در شدت علائم کلینیکی و روز شروع حمله بین دو جنس تفاوت وجود داشت ولی این تفاوت معنی دار نبود.

به نظر می رسد که فاکتور جنسی در میزان شیوع یا حساسیت در این مدل تأثیری نداشته باشد ولی تا حدودی باعث تسریع شروع بیماری و تشدید علائم کلینیکی می گردد

این یافته ها نشان می دهد که علاوه بر اینکه حساسیت نژادهای مختلف به آنتی ژنهای مختلف آنسفالیوتورنیک فرق می کند، ممکن است تفاوت وابسته به جنس در حساسیت و یا شدت بیماری، به نوع آنتی ژن آنسفالیوتورن نیز بستگی داشته باشد (۲۶-۲۴).

Okuda و همکاران نیز با مطالعه بر روی موشهای C57BL/6 نشان دادند که حساسیت جنس نر و ماده این حیوان به EAE ناشی از تجویز MOG35-55 یکسان است (۲۳). پس از Okuda و همکاران این دومین گزارشی است که نشان می دهد حساسیت جنس نر و ماده موشهای C57BL/6 در القا EAE ناشی از تجویز MOG35-55 مشابه است.

## References

1. Ben-Nun A, Cohen IR. Vaccination against autoimmune encephalomyelitis (EAE): attenuated autoimmune T lymphocytes confer resistance to induction of active EAE but not to EAE mediated by the intact T lymphocyte line. *Eur J Immunol*. 1981;**11**(11):949-.
2. Boccaccio GL, Steinman L. Multiple sclerosis: from a myelin point of view. *J Neurosci Res*. 1996; **45**(6): 647-54.
3. Swanborg RH. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the rat: lessons in T-cell immunology and autoreactivity. *Immunol Rev*. 2001; **184**: 129-35.
4. Okuda Y, Sakoda S, Saeki Y, Kishimoto T, Yanagihara T. Enhancement of Th2 response in IL-6-deficient mice immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neuroimmunol*. 2000;**105**(2):120-3.
5. Shao H, Sun SL, Kaplan HJ, Sun D. Induction of autoimmune encephalomyelitis and uveitis in B6 and (B6 x SJL) mice by peptides derived from myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *J Neuroimmunol*. 2002;**132**(1-2):117-22.
6. Maccio DR, Ditamo Y, Degano AL, Roth GA. Interaction between gonadal steroids and neuroimmune system in acute experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in Wistar rats. *Autoimmunity*. 2004; **37**(1): 17-25.
7. Voskuhl RR, Pitchejian-Halabi H, MacKenzie-Graham A, McFarland HF, Raine CS. Gender differences in autoimmune demyelination in the mouse: implications for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996; **39**(6): 724-33.
8. Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol*. 1997; **159**(1): 3-6.
9. Maron R, Hancock WW, Slavin A, Hattori M, Kuchroo V, Weiner HL. Genetic susceptibility or resistance to autoimmune encephalomyelitis in MHC congenic mice is associated with differential production of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Int Immunol*. 1999; **11**(9): 1573-80.
10. Skundric DS, Zakarian V, Dai R, Lisak RP, Tse HY, James J. Distinct immune regulation of the response to H-2b restricted epitope of MOG causes relapsing-remitting EAE in H-2b/s mice. *J Neuroimmunol*. 2003; **136**(1-2): 34-45.
11. Costa O, Divoux D, Ischenko A, Tron F, Fontaine M. Optimization of an animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis achieved with a multiple MOG(35-55)peptide in C57BL6/J strain of mice. *J Autoimmun*. 2003; **20**(1): 51-61.
12. Tabira T. Autoimmune demyelination in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 1988; **540**: 187-201.
13. Niino M, Iwabuchi K, Kikuchi S, Ato M, Morohashi T, Ogata A, Tashiro K, Onoe K. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by a gonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Neuroimmunol*. 2001; **116**(1): 40-8.
14. Nicolson K, Freland S, Weir C, Delahunt B, Flavell RA, Backstrom BT. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in the absence of c-Jun N-terminal kinase 2. *Int Immunol*. 2002; **14**(8): 849-56.
15. Zhao ML, Fritz RB. Acute and relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-4- and alpha/beta T cell-deficient C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol*. 1998; **87**(1-2): 171-8.
16. von Budingen HC, Tanuma N, Villoslada P, Ouallet JC, Hauser SL, Genain CP. Immune responses against the myelin/oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune demyelination. *J Clin Immunol*. 2001; **21**(3): 155-70.
17. Bernard CC, Carnegie PR. Experimental autoimmune encephalomyelitis in mice: immunologic response to mouse spinal cord and myelin basic proteins. *J Immunol*. 1975; **114**(5): 1537-40.

18. Matejuk A, Bakke AC, Hopke C, Dwyer J, Vandembark AA, Offner H. Estrogen treatment induces a novel population of regulatory cells, which suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2004; **77**(1): 119-26.
19. Papenfuss TL, Rogers CJ, Gienapp I, Yurrita M, McClain M, Damico N, Valo J, Song F, Whitacre CC. Sex differences in experimental autoimmune encephalomyelitis in multiple murine strains. *J Neuroimmunol.* 2004; **150**(1-2): 59-69.
20. Drew PD, Chavis JA, Bhatt R. Sex steroid regulation of microglial cell activation: relevance to multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; **1007**: 329-34.
21. Palaszynski KM, Liu H, Loo KK, Voskuhl RR. Estradiol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2004; **149**(1-2): 84-9.
22. Storch MK, Stefferl A, Brehm U, Weissert R, Wallstrom E, Kerschensteiner M, Olsson T, Linington C, Lassmann H. Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology. *Brain Pathol.* 1998; **8**(4): 681-94.
23. Okuda Y, Okuda M, Bernard CC. Gender does not influence the susceptibility of C57BL/6 mice to develop chronic experimental autoimmune encephalomyelitis induced by myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Immunol Lett.* 2002; **81**(1): 25-9.
24. Mendel I, Gur H, Kerlero de Rosbo N, Ben-Nun A. Experimental autoimmune encephalomyelitis induced in B6.C-H-2bm12 mice by myelin oligodendrocyte glycoprotein: effect of MHC class II mutation on immunodominant epitope selection and fine epitope specificity of encephalitogenic T cells. *J Neuroimmunol.* 1999; **96**(1): 9-20.
25. Cua DJ, Hinton DR, Stohlman SA. Self-antigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice. Th2-mediated suppression of autoimmune disease. *J Immunol.* 1995; **155**(8): 4052-9.
26. Pagany M, Jagodic M, Bourquin C, Olsson T, Linington C. Genetic variation in myelin oligodendrocyte glycoprotein expression and susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2003; **139**(1-2): 1-8.