

# La neuroglia en la respuesta inmune del sistema nervioso central

## *The neuroglia in the immune response of the nervous central system*

**John M. González, Jaime Toro**

### RESUMEN

El concepto de “privilegiado” del sistema nervioso central con respecto a la respuesta inmune ha evolucionado en los últimos años debido a la participación de elementos locales en los mecanismos de defensa. Se ha podido demostrar el papel de la neuroglia en la respuesta inmune local en base al estudio de diversas patologías infecciosas y auto-inmunes del sistema nervioso central, tanto en humanos y como en modelos murinos. La neuroglia secreta y es blanco de diferentes citocinas y quimocinas que participan en la respuesta inflamatoria del sistema nervioso ante agresiones de diversos tipos tanto biológicas como físicas. Se ha demostrado la presencia in vivo de moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad en la microglía, los astrocitos y los oligodendrocitos pero sólo durante procesos inflamatorios, la presencia de moléculas de clase II se ha comprobado únicamente en la microglía y su identificación en los astrositos es motivo de controversia. La presencia de algunos marcadores inmunológicos en la neuroglía y los estudios funcionales ha permitido identificar mecanismos como la fagocitosis y la presentación de antígenos a los linfocitos TCD4+ por parte de la microglía, la secreción de citocinas por los astrocitos y la presencia en oligodendrocitos de receptores para estos factores solubles. Todos estos avances han permitido la comprensión de algunos mecanismos fisio-patogénicos y la posible aplicación de novedosas medidas terapéuticas en el sistema nervioso central.

**PALABRAS CLAVE:** neuroglia, sistema nervioso central, neuroinmunología (*Acta Neurol Colomb 2007;23:25-30*).

### SUMMARY

The notion of the central nervous system as “immune privileged” has changed in the last decade. Central to this view is the contribution of glia to defense mechanisms. Diverse central nervous system infectious and autoimmune pathologies in human or mouse-induced models have allowed dissecting the role of glia in the immune response. Glia secretes and is the target of many cytokines or chemokines that contribute to the local immune response against biological or physical aggressions. In vivo the expression of class I molecules in astrocytes, microglia and oligodendrocytes have been demonstrated, but class II molecules had only been detected in microglia. Several glial immune markers in conjunction with functional studies have allowed the study of immune related mechanism such as phagocytosis and antigen presentation to CD4+ T lymphocytes by microglia, astrocytes cytokines secretion and expression of cytokines receptors by oligodendrocytes. All these breakthroughs in glia functions will facilitate new definitions in disease pathogenesis and new therapeutic approaches for central nervous system.

**KEY WORDS:** glia, central nervous system, neuroimmunology (*Acta Neurol Colomb 2007;23:25-30*).

---

**Recibido: 05/10/06. Revisado: 20/10/06. Aceptado: 05/11/06.**

*John M. González, Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Jaime Toro, Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Profesor Titular y Director del Programa de Neurología, Universidad del Bosque- Fundación Santa Fe de Bogotá.*

*Correspondencia: John M. González MD, PhD. Carrera 1 No. 18ª-10, Bloque Q piso 8, Oficina 807, Bogotá DC. Teléfono 339 49 49 Ext 37180. Fax: 332 42 81. johgonza@uniandes.edu.co*

---

---

## GENERALIDADES DE LA RESPUESTA INMUNE LOCAL

El sistema nervioso central (SNC) se ha considerado como un sistema inmuno-privilegiado. Esta definición se basa en diferentes características locales como la presencia de una barrera hematoencefálica y la ausencia de drenaje linfático convencional. Además, en condiciones normales el SNC no exhibe moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) ni se detectan células profesionales presentadoras de antígeno. La ruptura de la barrera hematoencefálica durante procesos patológicos como las enfermedades infecciosas o auto-inmunes permite la entrada de células sanguíneas, disparando una serie de eventos inmunes donde no sólo participan diversos componentes del sistema de defensa sino también elementos locales como la neuroglia (1).

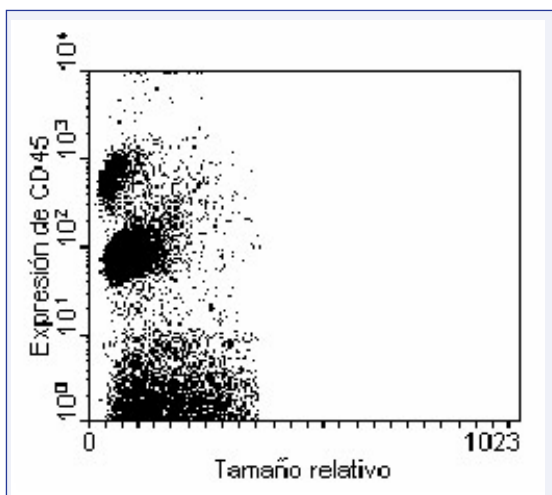
La neuroglia comprende un grupo heterogéneo de células, que sirven de soporte al tejido nervioso y facilitan diversas funciones en el cerebro y la médula espinal. Incluidos en la neuroglia se encuentran los astrocitos, la microglia y los oligodendrocitos. El conocimiento del papel de la neuroglia en la inmunidad del SNC se basa principalmente en los datos obtenidos de pacientes con esclerosis múltiple (EM), enfermedad autoinmune que ataca el SNC (2), y en el modelo murino denominado encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (3). En humanos las extrapolaciones fisiopatológicas se basan en mediciones realizadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en los especímenes de autopsias del SNC. Otras contribuciones al entendimiento de la respuesta inmune en el SNC provienen de modelos de enfermedades virales en ratones, como la infección intracerebral con coronavirus, principalmente la variante neuropatógena del virus de la hepatitis de ratón (JHMV) y el picornavirus productor de la encefalomiелitis viral murina de Theiler (TMEV) (4, 5). En general, una de las grandes dificultades para el estudio de las células neurogliales radica en la falta de marcadores de superficie para su identificación plena, además de la existencia de una compleja red de comunicaciones establecida entre la neuroglia misma y las neuronas. En su mayoría, los estudios *in vitro* con neuroglia se realizan utilizando células fetales o neonatales humanas o

de ratones que, si bien, no representan los estadios maduros ni ejemplifican la red de comunicación celular permiten la definición de mecanismos específicos. En este artículo se revisan temas relacionados con los eventos inmunes en los cuales participa la neuroglia durante la defensa del SNC. En la actualidad, se reconoce a la neuroglia como una parte activa de la defensa del sistema nervioso contra las agresiones microbianas, físicas y químicas.

## LA MICROGLIA COMO SISTEMA FAGOCÍTICO LOCAL

La microglia se considera como los macrófagos del SNC. Las células microgliales comparten con los macrófagos la función y la presencia de varios marcadores y su origen en la médula ósea (6,7). Los macrófagos y la microglia presentan marcadores de superficie como los receptores para la fracción cristalizante (FC) de los anticuerpos como CD16, CD32, moléculas de adhesión como CD11b y CD54 (ICAM-1) y F4/80, éste último presente sólo en ratones (8). Esta paridad en la presencia de marcadores complica la diferenciación entre microglia y macrófagos en los tejidos, sin embargo, en manos expertas pueden distinguirse por su morfología (9). Existen marcadores en humanos como CD163, el cual permite diferenciar los macrófagos perivascuales de la microglia (10). De otra parte, las células del SNC separadas por medio de digestión enzimática (ej. tripsina, colagenasa etc.) pueden diferenciarse de acuerdo con la presencia del marcador CD45, que identifica células originadas en la médula ósea (11). En condiciones normales las células con alto contenido de CD45 (CD45<sup>alto</sup>) no se encuentran en el SNC, pero ganan acceso al romperse la barrera hematoencefálica. Las células CD45 con bajo nivel (CD45<sup>bajo</sup>) representan principalmente la microglia y las poblaciones CD45 negativas (CD45<sup>neg</sup>) que contiene principalmente oligodendrocitos, astrocitos, células endoteliales y otras poblaciones aún no identificadas (Figura 1).

La microglia participa en la respuesta innata en el SNC, ejemplo de ello es la expresión de receptores tipo “toll” (TLR) incluyendo el TLR4 que une el lipopolisacárido (LPS) o el TLR2 que une peptidoglicanos, ambos componentes derivados de las paredes bacterianas, inductoras



**FIGURA 1.** GRÁFICO DE PUNTOS OBTENIDO POR CITOMETRÍA DE FLUJO USANDO CÉLULAS DERIVADAS DE CEREBRO DE RATÓN, DURANTE EL CURSO DE UNA INFECCIÓN VIRAL. EL TEJIDO DIGERIDO CON ENZIMAS ES SEPARADO POR GRADIENTE DE DENSIDAD Y LAS CÉLULAS OBTENIDAS SON MARCADAS CON EL ANTICUERPO ANTI-CD45. NÓTESE LA SEPARACIÓN EN TRES POBLACIONES DE ACUERDO CON LA EXPRESIÓN DE CD45, CD45ALTA QUE CORRESPONDE A LAS CÉLULAS DERIVADAS DE MEDULA ÓSEA QUE INFILTRAN EL CEREBRO, CD45BAJA CORRESPONDE A LA MICROGLIA Y LAS CD45NEG CORRESPONDEN A OLIGODENDROCITOS, ASTROCITOS Y OTRAS CÉLULAS NO IDENTIFICADAS.

de la producción de citoquinas como interferones (IFN) tipo I, interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-12 y del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) (12), además de derivados del óxido nítrico (NO) (13), todos ellos elementos importantes de la respuesta inflamatoria. Igualmente, la expresión de múltiples receptores de quimiocinas y citocinas por parte de la microglia indica su rápida capacidad de respuesta y migración a los sitios de inflamación (14). Como los macrófagos, la microglia presenta el marcador CD36 y otros receptores tipo “scavengers” (SR) que median la fagocitosis (15,16), función que aumenta *in vitro* en presencia de glucocorticoides (17). La microglia también participa en la respuesta inmune específica del SNC mediante la expresión de moléculas del CMH, ambas moléculas reguladas por la presencia de IFN- $\gamma$  (9).

La presencia en la microglia de moléculas de clase II y moléculas co-estimuladoras como CD54, CD80 y CD86 entre otras, detectadas durante procesos inflamatorios sugieren una

posible función en la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+ (18,19). Diversos estudios implican estas células en la presentación de antígenos propios de la mielina en la patogénesis de la EM. La microglia también posee funciones inmunoregulatoras como la producción de citocinas antiinflamatorias como el factor transformador de crecimiento (TGF- $\beta$ 1) y la IL-10 cuya secreción se aumenta *in vitro*, luego de la fagocitosis de cuerpos apoptóticos (20,21). Actualmente, la microglia es blanco activo en la búsqueda de nuevas terapias como las estatinas, para el tratamiento de la EM (22). Las principales características de la neuroglia se encuentran resumidas en la tabla 1.

## LOS ASTROCITOS Y SU FUNCIÓN INMUNE

La formación y mantenimiento de la barrera hematoencefálica en el SNC es una de las principales funciones de los astrocitos, además, estas células secretan factores de crecimiento neural y participan en la remoción de compuestos neurotóxicos (23). No se han descrito marcadores de superficie para la identificación de los astrocitos, no obstante, existen marcadores intracelulares como la proteína ácida gliofibrilar (GFAP), el más específico de ellos, y la proteína ácida de unión a calcio o S-100 (24), que se encuentran no solamente en los astrocitos sino también en algunas neuronas. Una de las limitaciones del estudio *in vitro* de los astrocitos radica en la baja cantidad de células obtenidas, luego de la digestión enzimática de tejido nervioso, probablemente debido a la pérdida de sus prolongaciones citoplasmáticas. Sin embargo, los cultivos primarios de astrocitos fetales y neonatales de ratones o humanos, y los estudios *in vivo* con astrocitos de ratones trasgénicos han permitido la disección de sus funciones inmunes. El papel de los astrocitos en la defensa del SNC se basa en dos aspectos fundamentales: la secreción de factores solubles como (citocinas y quimiocinas) y la presentación de antígenos en el contexto de las moléculas de clase II del CMH (25).

Los astrocitos en condiciones normales producen IL-6, IL-10 y CXCL12 (SDF-1 $\alpha/\beta$ ) producción que aumenta en respuesta a estímulos/inflamatorios (14,26,27). La quimiocina CXCL12

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA NEUROGLIA.

	Astrocitos	Microglia	Oligodendrocitos
Origen	Neuroectodermo ¿Mesenquimal?	Mesenquimal	Neuroectodermo
Función neurológica	Formación de la barrera hematoencefálica Soporte metabólico	Vigilancia y defensa Reparación tisular	Formación y mantenimiento de la capa de mielina
Principal función inmune	Secreción de citoquinas y quimoquinas ¿Presentación a linfocitos CD4+?	Fagocitosis Secreción quimoquinas Presentación a linfocitos T CD4+	Blanco de citoquinas y quimoquinas
Principales marcadores	GFAP	CD45bajo/CD11b+	CD45negativo/O4+

se ha implicado en el proceso de diferenciación de los linfocitos B en el SNC, importante para la producción de anticuerpos *in situ* (28). Junto con la microglia, los astrocitos producen quimocinas atrayentes de macrófagos como CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) y CCL-8 (MCP-2) o atrayentes de linfocitos como CCL5 (RANTES) y CXCL10 (IP-10), todas ellas necesarias durante la respuesta inmune del SNC a toxas infecciosas (14,29). La función de los astrocitos como célula presentadora de antígeno a linfocitos TCD4+ es un tema controversial (30). La presencia de moléculas de clase II se detecta en astrocitos cultivados (31) y sólo en pocos estudios se ha demostrado la presencia de clase II, como por ejemplo, en lesiones de pacientes con EM (32). La expresión de moléculas de clase II de los astrocitos *in vitro* es regulada por el FNT $\alpha$  o el IFN $\gamma$  permitiendo así la presentación de antígenos derivados de la mielina a clones de linfocitos T, sin embargo, el reconocimiento de los péptidos cortos derivados de la mielina es mejor que el reconocimiento de las proteínas completas (33). Estos hallazgos podrían implicar por que los astrocitos no poseen toda la maquinaria completa para realizar el procesamiento y la presentación antigénica en el contexto de las moléculas de clase II del CMH (34).

## OLIGODENDROCITOS COMO BLANCO DE CITOCINAS TIPO TH2

Los oligodendrocitos cumplen un papel preponderante en la síntesis y mantenimiento

de la capa de mielina. Los oligodendrocitos son células altamente especializadas en el transporte y producción de lípidos y demás proteínas componentes de la mielina (35). Como otras células del SNC poseen poca capacidad de renovación y se encuentran en estado quiescente. Sin embargo, los precursores de oligodendrocitos (OPC) inducen remielinización luego de la pérdida de mielina, como consecuencia de agresiones inmunes o microbianas (36). Existen diferentes moléculas que permiten la identificación de los oligodendrocitos dependiendo de su estado de maduración. Los marcadores como la 3'-fosfodiesterasa 2',3'-cíclica de nucleótidos (CNP) y el antígeno O4 identifican los oligodendrocitos en todos los estadios; mientras que el marcador A2B5 identifica a los OPC y las proteínas componentes de la mielina como la proteína básica de mielina (MBP), la glicoproteína de mielina del oligodendrocito (MOG), la glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y la proteína proteolipídica (PLP) permiten la identificación de las células maduras (35). Los oligodendrocitos en condiciones normales no poseen moléculas del CMH, pero la expresión de clase I se ha observado a continuación de infecciones virales o por exposición al IFN- $\gamma$  (37,38).

El mecanismo efector de respuesta de los linfocitos T CD8+ en reconocimiento a las moléculas de clase I no se ha determinado *in vivo*, sin embargo, se ha demostrado en cultivos celulares el efecto citotóxico de los linfocitos T CD8+ sobre los oligodendrocitos (39). Aunque no se ha detectado la producción de citoquinas



por parte de los oligodendrocitos en el SNC de individuos normales, estos sí poseen receptores para algunas de ellas como receptor para IL-4, IL-6 e IL-10 (27). Todos estos receptores unen citocinas pertenecientes al tipo Th2, las cuales podrían tener efecto protector en el sistema nervioso. Los oligodendrocitos de individuos normales igualmente también presentan el receptor para IL-12 y se han observado los receptores para IFN- $\gamma$  e IL-18 durante procesos inflamatorios del SNC (27, 40, 41). Finalmente, los oligodendrocitos humanos expresan los receptores de quimocinas CXCR1, CXCR2 y CXCR3 y de este último receptor su ligando CXCL10 (IP-10) (41).

La determinación del efecto de las citoquinas sobre los oligodendrocitos permitirá conocer aspectos importantes en el sistema nervioso central sobre la supervivencia o muerte de estas células, la pérdida de mielina o la remelinización.

## CONCLUSIÓN

La neuroglia no sólo participa en los procesos clásicos como soporte y reparación del SNC es además parte activa de los procesos locales de defensa de forma directa y a través de la interacción con el sistema inmune, involucrado durante los procesos patológicos. Esta reciente perspectiva abre las fronteras de nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de las patologías del SNC.

**Conflicto de intereses:** los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés en este trabajo escrito.

**Agradecimientos:** los autores agradecen a la profesora Amparo Álvarez, Departamento de Lenguas de la Universidad de los Andes por las correcciones realizadas. A los doctores S. Stohlman y C. Bergmann (*Cleveland Clinic Foundation*) por permitir el uso de los datos en la figura 1. Este trabajo fue financiado por el CEIS de la Fundación Santa Fé de Bogotá y la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes.

## REFERENCIAS

1. Pachter JS, de Vries HE, Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:593-604.
2. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull* 2003;61:321-6.
3. Skundric DS. Experimental models of relapsing-remitting multiple sclerosis: current concepts and perspective. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:349-62.
4. Stohlman SA, Weiner LP. Chronic central nervous system demyelination in mice after JHM virus infection. *Neurology* 1981;31:38-44.
5. Rodriguez M, Leibowitz JL, Lampert PW. Persistent infection of oligodendrocytes in Theiler's virus-induced encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1983;13:426-33.
6. Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen in vivo. *Science* 1988;239:290-2.
7. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4080-5.
8. Rempel JD, Murray SJ, Meisner J, Buchmeier MJ. Differential regulation of innate and adaptive immune responses in viral encephalitis. *Virology* 2004;318:381-92.
9. Streit WJ, Conde JR, Fendrick SE, Flanary BE, Mariani CL. Role of microglia in the central nervous system's immune response. *Neurol Res* 2005;27:685-91.
10. Fabrick BO, Van Haastert ES, Galea I, Polfliet MM, Dopp ED, Van Den Heuvel MM et al. CD163-positive perivascular macrophages in the human CNS express molecules for antigen recognition and presentation. *Glia* 2005;51:297-305.
11. Sedgwick JD, Schwender S, Imrich H, Dorries R, Butcher GW, ter Meulen V. Isolation and direct characterization of resident microglial cells from the normal and inflamed central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:7438-42.
12. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol* 2004;173:3916-24.
13. Pawate S, Shen Q, Fan F, Bhat NR. Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferon gamma. *J Neurosci Res* 2004;77:540-51.
14. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 2005;48:16-42.
15. Husemann J, Loike JD, Kodama T, Silverstein SC. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) mediates adhesion of neonatal murine microglia to fibrillar beta-amyloid. *J Neuroimmunol* 2001;114:142-50.
16. Chan A, Magnus T, Gold R. Phagocytosis of apoptotic inflammatory cells by microglia and modulation by different cytokines: mechanism for removal of apoptotic cells in the inflamed nervous system. *Glia* 2001;33:87-95.
17. Pender MP, Rist MJ. Apoptosis of inflammatory cells in immune control of the nervous system: role of glia. *Glia* 2001;36:137-44.
18. Wong GH, Bartlett PF, Clark-Lewis I, Batty F, Schrader JW. Inducible expression of H-2 and Ia antigens on brain cells. *Nature* 1984;310:688-91.

19. Woodroffe MN, Bellamy AS, Feldmann M, Davison AN, Cuzner ML. Immunocytochemical characterisation of the immune reaction in the central nervous system in multiple sclerosis. Possible role for microglia in lesion growth. *J Neurol Sci* 1986;74:135-52.
20. Jack CS, Arbour N, Manusow J, Montgrain V, Blain M, McCrean E, et al. TLR signaling tailors innate immune responses in human microglia and astrocytes. *J Immunol* 2005;175:4320-30.
21. Magnus T, Chan A, Grauer O, Toyka KV, Gold R. Microglial phagocytosis of apoptotic inflammatory T cells leads to down-regulation of microglial immune activation. *J Immunol* 2001;167:5004-10.
22. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002;420:78-84.
23. Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:11-28.
24. Dittmann L, Axelsen NH, Norgaard-Pedersen B, Bock E. Antigens in human glioblastomas and meningiomas: Search for tumour and onco-fetal antigens. Estimation of S-100 and GFA protein. *Br J Cancer* 1977;35:135-41.
25. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36:180-90.
26. Croitoru-Lamoury J, Guillemin GJ, Boussin FD, Mognetti B, Gigout LI, Cheret A, et al. Expression of chemokines and their receptors in human and simian astrocytes: evidence for a central role of TNF alpha and IFN gamma in CXCR4 and CCR5 modulation. *Glia* 2003;41:354-70.
27. Cannella B, Raine CS. Multiple sclerosis: cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. *Ann Neurol* 2004 ;55:46-57.
28. Pashenkov M, Soderstrom M, Link H. Secondary lymphoid organ chemokines are elevated in the cerebrospinal fluid during central nervous system inflammation. *J Neuroimmunol* 2003;135:154-60.
29. Lane TE, Asensio VC, Yu N, Paoletti AD, Campbell IL, Buchmeier MJ. Dynamic regulation of alpha- and beta-chemokine expression in the central nervous system during mouse hepatitis virus-induced demyelinating disease. *J Immunol* 1998;160:970-8.
30. Fontana A, Fierz W, Wekerle H. Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T-cell lines. *Nature* 1984;307:273-6.
31. Fierz W, Endler B, Reske K, Wekerle H, Fontana A. Astrocytes as antigen-presenting cells. I. Induction of Ia antigen expression on astrocytes by T cells via immune interferon and its effect on antigen presentation. *J Immunol* 1985;134:3785-93.
32. Traugott U, Scheinberg LC, Raine CS. On the presence of Ia-positive endothelial cells and astrocytes in multiple sclerosis lesions and its relevance to antigen presentation. *J Neuroimmunol* 1985;8:1-14.
33. Soos JM, Morrow J, Ashley TA, Szente BE, Bikoff EK, Zamvil SS. Astrocytes express elements of the class II endocytic pathway and process central nervous system autoantigen for presentation to encephalitogenic T cells. *J Immunol* 1998;161:5959-66.
34. Gresser O, Weber E, Hellwig A, Riese S, Regnier-Vigouroux A. Immunocompetent astrocytes and microglia display major differences in the processing of the invariant chain and in the expression of active cathepsin L and cathepsin S. *Eur J Immunol* 2001;31:1813-24.
35. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 2001;81:871-927.
36. Casaccia-Bonnel P, Liu A. Relationship between cell cycle molecules and onset of oligodendrocyte differentiation. *J Neurosci Res* 2003;72:1-11.
37. Suzumura A, Silberberg DH, Lisak RP. The expression of MHC antigens on oligodendrocytes: induction of polymorphic H-2 expression by lymphokines. *J Neuroimmunol* 1986;11:179-90.
38. Hirayama M, Yokochi T, Shimokata K, Lida 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.
39. Ruijs TC, Freedman MS, Grenier YG, Olivier A, Antel JP. Human oligodendrocytes are susceptible to cytolysis by major histocompatibility complex class I-restricted lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1990;27:89-97.
40. Gonzalez JM, Bergmann CC, Fuss B, Hinton DR, Kangas C, Macklin WB, et al. Expression of a dominant negative IFN-gamma receptor on mouse oligodendrocytes. *Glia* 2005;51:22-34.
41. Omari KM, John GR, Sealfon SC, Raine CS. CXC chemokine receptors on human oligodendrocytes: implications for multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1003-15.