

ایمونوپاتولوژی مالتیپل اسکلروزیس

فاطمه پاک^۱ (Ph.D)، تینا نفریه^۲ (B.Sc)، نبی الله اصغری^۳ (M.D)، مهدیه شکراللهی^۴ (B.Sc)، پرویز کوخایی^۵ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی

۳- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان فاطمیه، گروه داخلی

چکیده

مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis, MS) یک بیماری خودایمنی مرتبط با التهاب سیستم اعصاب مرکزی انسان است. این بیماری یکی از شایع ترین بیماری های نورولوژیک، بویژه در جوانان است. ژنتیک و عوامل محیطی در ابتلا به MS تاثیرگذار هستند. در این بیماری سلول های سیستم ایمنی بدن میلین سلول های عصبی تخریب می کنند؛ این موضوع سبب اختلال در هدایت پیام عصبی و عمل کرد و توانایی های فردی می شود. به نظر می رسد که لنفوسیت های TCD4+ واکنش گر با خود که در محیط فعال شده اند، آنتی ژن های خودی را در پارانشیم CNS بر سطح سلول های دندریتیک و گلیال در کنار MHC-II شناسایی می کنند. ترشح سایتوکاین های پیش التهابی مانند α -IFN- γ ، TNF و کموکاین ها سبب فعالیت سلول های التهابی غیر اختصاصی در موضع از یک طرف و تحریک سلول های B ترشح کننده آنتی بادی اختصاصی میلین از طرف دیگر می شود که تخریب بافتی شدیدتری را به دنبال دارد. عوارض بالینی بیماری به سه صورت اولیه (نتیجه مستقیم آسیب میلین مانند خستگی، ضعف عضلانی و ...)، ثانویه (در نتیجه علائم اولیه ایجاد شده مثل تکرر ادرار و ...) و نهایتاً اختلال در ارتباطات اجتماعی بیمار (مثل افسردگی که بسیار شایع است و ...) مشاهده می گردد.

هدف از درمان این بیماری کاهش تعداد حملات و شدت آن ها (با استفاده از کورتیکو استروئیدها)، تعدیل شدت بیماری (با استفاده از اینترفرون و آنتی بادی مونوکلونال ناتالیزومب ...) و کاهش اختلالات ایجاد شده در بدن بیمار (درمان علامتی) می باشد. تلاش برای یافتن داروهای موثر جهت درمان مالتیپل اسکلروزیس هم چنان ادامه دارد. اخیراً دست آوردهای پژوهشی جدید خصوصاً در مورد نقش ویتامین D در کاهش خطر ابتلا و ادامه تحقیقات گسترده در مورد این بیماری، چشم انداز امیدوارکننده ای از آینده پیش گیری و درمان آن، ترسیم می کند.

واژه های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، خودایمنی، ویتامین D، درمان

مقدمه

اپیدمیولوژی. مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis, MS) از شایع ترین بیماری های نورولوژیک در سنین جوانی می باشد که اولین بار در سال ۱۸۲۲ ثبت گردید. معمولاً MS در افراد بین ۵۰-۱۵ ساله دیده شده است. اگر چه در بعضی از کودکان نیز گزارش شده ولی شیوع آن در این سنین شایع نیست. بیماری MS در زنان حدوداً سه برابر شایع تر از مردان است و بیماری می تواند در هر مقطع از زندگی ظاهر گردد.

حدوداً ۱۰٪ موارد، قبل از سنین ۱۸ سالگی شروع می شوند

[۱]

در همه مطالعات انجام شده در مورد بیماری MS گرادیان (شیب) جغرافیایی دیده شده به طوری که میزان شیوع در ارتفاعات بالاتر افزایش می یابد. بیش ترین شیوع شناخته شده مالتیپل اسکلروزیس (۲۵۰ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر) در نواحی شمال اروپا است، در حالی که در مناطق شمالی ایالات متحده و کانادا نیز به طور مشابه میزان ابتلا بالاست. در مقابل، شیوع

عامل وراثت و ژنتیک افراد است [۵]. لکوس ژنی مربوط به مجموعه سازگاری نسجی (MHC) در کروموزوم ۶ کاندیدی مناسبی برای تعیین استعداد ابتلا به بیماری ام اس است. نقشه برداری ژنومی حاکی از نقش بارز منطقه MHC II و به ویژه ال DR2 و β DR در استعداد بروز بیماری می باشد [۶]. سایر ژن های مستعدکننده ابتلا به MS که اخیراً شناسایی شده اند، ژن هایی هستند که زنجیره آلفای گیرنده سیتوکاین پیش التهابی IL-7 (CD127)، و زنجیره آلفای گیرنده IL-2 (CD25) را رمزدهی می کنند (در MS مقادیر گیرنده محلول در مقایسه با گیرنده متصل به غشا افزایش نشان می دهد). این احتمال نیز وجود دارد که عوامل گوناگون ژنتیکی در استعداد ابتلا به MS نقش داشته باشند، بدین معنی که ژن های متفاوتی در افراد مختلف در ابتلا به MS تاثیر گذارند. برخی از ژن ها ممکن است در سیر اصلی پیدایش علائم بیماری دخیل بوده، در حالی که سایر ژن ها بقیه در توسعه و پیش برد بیماری تاثیر گذارند [۷].

جدول ۱. خطر ابتلا به مالتیپل اسکلروزیس [۶]

احتمال ابتلا	رابطه خویشاوندی در بیمار
۱ در هر ۳ نفر	اگر یکی از دو قلوهای همسان مبتلا به MS باشد
۱ در هر ۲۵ نفر	اگر یک خواهر یا برادر مبتلا به MS باشد
۱ در هر ۵۰ نفر	اگر یک والد مبتلا به MS باشد
۱ در هر ۱۰۰ نفر	اگر دختر خاله، عمه، دایی، ... مبتلا به MS باشد
۱ در هر ۱۰۰۰ نفر	اگر همسر مبتلا به MS باشد
۱ در هر ۱۰۰۰ نفر	اگر هیچ کس در خانواده مبتلا نباشد

مشخصات بالینی. در واقع هیچ اختلال نورولوژیکی وجود ندارد که جزء علائم MS قلمداد نشود! شروع MS ممکن است ناگهانی و یا تدریجی باشد و گاهاً نشانه های آن به اندازه ای خفیف باشد که فرد به پزشک مراجعه نکند یا ممکن است به صورت تصادفی در MRI مشاهده شود. نشانه های MS به شدت متغیر بوده و به محل و شدت ضایعات CNS بستگی دارد [۸].

بیماری در ژاپن (۶ مورد در ۱۰۰۰۰ نفر)، سایر مناطق آسیا، مناطق استوایی آفریقا و خاورمیانه پایین است.

توجیه احتمالی تاثیر عرض جغرافیایی بر روی بروز MS می تواند مواجهه با نور خورشید و اثر حفاظتی آن باشد. تشعشعات ماوراء بنفش خورشید، مهم ترین منبع ویتامین D در اغلب افراد است و در عرض های جغرافیایی بالا که مواجهه با نور خورشید به ویژه در طول ماه های زمستان کم است، سطح ویتامین D پایین می باشد. در بعضی از مطالعات دیده شده که مهاجرت از مناطق کم خطر به پرخطر در اوایل زندگی خطر ابتلا به MS را افزایش می دهد [۲].

به نظر می رسد شیوع MS در طی قرن گذشته به طور پیوسته افزایش داشته است و این افزایش عمدتاً در خانم ها دیده شده است. خطر MS با وضعیت اجتماعی و اقتصادی نیز ارتباط دارد. بهبود وضعیت بهداشتی و تاخیر در مواجهه اولیه با عوامل عفونت زا، خطر ابتلا به بیماری را کاهش می دهد. ابتلا به بعضی عفونت های ویروسی، در صورتی که سن در هنگام عفونت اولیه بالا باشد به طور شایع تری منجر به عوارض نورولوژیک می شود. از عوامل عفونت زا که احتمالاً در ابتلا به MS موثر است هرپس ویروس انسانی نوع ۶ (HHV6) و کلامیدیا پنومونیه می باشد. گزارشات موجود در مورد ارتباط استعداد ابتلا به بیماری MS و عفونت با این میکرواورگانیزم ها متناقض است [۳].

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که عفونت قبلی با ویروس EBV تا حدودی در ابتلا به MS نقش دارد. در مقابل افراد بدون سابقه ابتلاء به EBV در خطر پایین ابتلا به MS قرار دارند. با وجود این در حال حاضر نقش EBV یا عامل عفونی دیگری در MS قطعی نیست [۴].

ملاحظات ژنتیکی. ژنتیک نقش برجسته ای در ابتلا به MS دارد. سفیدپوستان به طور ذاتی نسبت به آفریقایی ها یا آسیایی ها حتی زمانی که در محیط مشابه سکونت داشته باشند استعداد بیش تری در ابتلا به MS دارند. بروز MS در بعضی خانواده ها گسترش و تمرکز بیش تری دارد و در شرایط محیطی یک سان این افزایش شانس ابتلا نشان دهنده تاثیر

خستگی، درجه حرارت بالای بدن، اختلالات خواب تجربه می‌کنند و نیز اختلال در عمل‌کرد جنسی به شکل‌های مختلفی در این بیماران رخ می‌دهد [۱۰].

سیر بیماری

چهار نوع بالینی MS تعریف شده است:

۱- MS عود کننده - بهبودیابنده (Relapsing-remitting MS, RRMS)

RRMS ۸۵٪ از موارد MS را در مراحل آغاز بیماری هنگام شروع به خود اختصاص می‌دهد و به صورت حملات مجزایی که عموماً روزها تا هفته‌ها طول می‌کشد، بارز می‌شود. اغلب در طی هفته‌ها تا ماه‌های بعد بهبودی کامل روی می‌دهد، اما در طی حمله امکان حرکت فرد به شدت مختل شود، در حدود نیمی از موارد بهبودی اتفاق نمی‌افتد. بیماران در طی حملات از نظر علائم نورولوژیک پایدار هستند.

۲- MS اولیه پیش‌رونده (Primary-progressive MS, PPMS)

PPMS حدود ۱۵٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد. این بیماران تجربه‌ای از حملات ندارند بلکه فقط یک سیر یک‌نواخت نزولی عمل‌کردی را از زمان شروع بیماری تجربه می‌کنند این نوع از بیماری توزیع جنسی یک‌نواخت دارد و به‌طور متوسط از سن ۴۰ سال شروع و به‌سرعت پیش‌رفت می‌کند. این‌که آیا PPMS یک شکل کمیاب همان بیماری زمینه‌ای RRMS است یا یک بیماری متمایز، نامشخص است.

۳- MS ثانویه پیش‌رونده (Secondary-progressive MS, SPMS)

سیر علائم SPMS همواره به صورت RRMS شروع می‌شود ولی سیر بالینی به گونه‌ای تغییر می‌یابد که بیمار روند پایدار رو به وخامت را بدون ارتباط با حملات حاد تجربه می‌کند. نقص نورولوژیک ثابت بیش از نوع قبل است. خطر ابتلا به این نوع ۲/۵٪ است به این معنی که قسمت عمده‌ای از RRMS تبدیل به SPMS شده و SPMS نشانه مرحله دیررس همان بیماری زمینه‌ای RRMS است.

ضعف اندام‌ها ممکن است باعث تحلیل توان جسمی، خستگی و یا اختلال در راه رفتن گردد. احساس ضعف ناشی از فعالیت بدنی، مشخصه MS است. اسپاستیسیته (Spasticity) اغلب با اسپاسم‌های عضلانی خودبه‌خودی و ناشی از حرکت همراه است. بیش از ۳۰٪ بیماران دارای اسپاسم‌های متوسط تا شدید به ویژه در ناحیه پاها هستند. این حالت اغلب با اسپاسم‌های دردناک که با حرکت و کار فرد تداخل دارد همراه است. نوریت اپتیک با علائمی مانند کاهش قدرت بینایی، تاری دید یا کاهش قدرت تشخیص رنگ، در مرکز میدان بینایی تظاهر یابد. این نشانه‌ها از حالت خفیف تا فقدان بینایی متغیر است. نشانه‌ها عمدتاً در یک چشم بروز می‌یابند، اما ممکن است هر دو چشم را نیز درگیر کند. بروز درد اطراف چشم، دوبینی ممکن است به علت فلج عصب ۶ کرانیال ایجاد شود. اختلالات رایج چشمی در MS عبارتند از: ۱- فلج دید افقی، ۲- سندرم یک و نیم، ۳- نیستاگموس (لرزش و حرکت خودبه‌خودی کره‌ی چشم) اکتسابی.

تظاهرات حسی بیماری MS متنوع بوده و شامل هر دو مورد پاراستزی (مثل حس خارش و سوزن سوزن شدن، حرکت حشره روی بدن، سوزش دردناک) و هیپوستزی (مثل کاهش حس، بی‌حسی یا احساس مردگی) است. درد نشانه شایع MS در بیش از ۵۰٪ بیماران است که ممکن است در هر منطقه و یا در هر بازه زمانی روی دهد [۹].

آتاکسی (Ataxia) معمولاً به صورت تومورهای مخچه‌ای تظاهر پیدا کرده و ممکن است سر و تنه یا صورت را درگیر کند. اختلالات عمل‌کرد مثانه در بیش از ۹۰٪ افراد مبتلا به MS دیده شده، مثل بی‌اختیاری ادرار، تکرر ادرار، شب‌اداری و ... یبوست در بیش از ۳۰٪ بیماران شایع است. اختلال عمل‌کرد شناختی می‌تواند شامل از دست رفتن حافظه، عدم تمرکز، مشکل در حل مسئله و کندی پردازش اطلاعات و... باشد. نیمی از بیماران افسردگی را تجربه می‌کنند که می‌تواند واکنشی، درون‌زاد یا قسمتی از خود بیماری باشد. خودکشی در مبتلایان MS در مقایسه با گروه کنترل (متناسب از نظر سنی) ۷/۵ برابر شایع‌تر است. ۹۰٪ بیماران علائمی مانند

reactive T در خارج CNS توسط میکروبی‌های خارجی، پروتئین‌های خودی و یا سوپر Ag های میکروبی فعال می‌گردند. این سلول‌های T فعال شده توسط پروسه‌های چندگانه از سد خونی مغزی عبور می‌کند. ابتدا این سلول‌های T فعال شده با بیان اینترگرین به مولکول‌های چسبان روی سطح اندوتلیوم اتصال یابند، سپس باید از سد ماتریکس خارج سلولی عبور کنند. در این مرحله متالوپروتئیناز (MMP) ماتریکسی نقش دارد، آنزیمی که نقش مهم در تنزل ماتریکس خارج سلولی و پروتئولیز اجزای میلین دارد. آنتی‌بادی‌های ضد میلین، ماکروفاژهای فعال شده یا سلول‌های میکروگلیا و $TNF-\alpha$ در فرایند میلین زدایی (Demyelination) هم‌کاری دارند. در فاز نورودژنراسیون بیماری میزان بسیار زیادی از گلوتامات از لنفوسیت‌ها، میکروگلیا و ماکروفاژها آزاد می‌شود. گلوتامات گیرنده‌های متنوعی را از طریق cAMP فعال می‌کند گیرنده‌های Kationic، ورود کلسیم از طریق کانال یونی در تعامل با گیرنده‌های مختلف گلوتامات ممکن است منجر به آسیب‌های نکروتیک الیگودندروسیت‌ها و آکسون‌ها شود [۱۶].

بیماران MS از نظر تعداد T cell موجود در خون محیطی که بر علیه میلین فعالیت می‌کنند مشابه افراد سالم هستند، تفاوت اساسی در کیفیت پاسخ‌دهی سلول‌های مونونوکلر خون محیطی (T cell, B cell و مونوسیت) است. سلول‌های T واکنش‌گر علیه میلین در بیماران MS، فنوتیپ سلول‌های خاطره‌ای پیدا می‌کنند و یا فنوتیپ فعال دارند در حالی‌که همین سلول‌ها بر علیه همان آنتی‌ژن خاص در افراد سالم فنوتیپ سلول T بکر یا فعال نشده (Naïve) نشان می‌دهند [۱۸، ۱۷].

به نظر می‌رسد که سلول‌های T تنظیم‌کننده مثل $CD4+$ ، $CD25+$ (T regulatory)، در بیماران MS دارای نقص هستند، به طوری‌که بنا به مطالعات جدید، داروی Gilatrimmer (Copaxone) با افزایش سلول‌های T regulatory کاربرد درمانی در MS دارد [۱۹].

۴- MS پیش‌رونده - عودکننده (Progressive-relapsing MS, PRMS) حدود ۵۰٪ بیماران را شامل شده و با PPMS و SPMS هم‌پوشانی دارد. این بیماران همانند افراد PPMS یک روند یک‌نواخت رو به وخامت را در شروع بیماری نشان می‌دهند و در عین حال همانند بیماران SPMS حملات گاه به گاه سیر پیش‌رونده بیماری را نیز تجربه می‌کنند [۱۱].

ایمنولوژی

الف - نقش سلول‌های T. در روند پیش‌رفت بیماری، سلول‌های $CD4+$ خودواکنش‌گر، آنتی‌ژن‌هایی را در پارانشیم CNS شناسایی می‌کنند که توسط مجموعه مولکول‌های MHC II سلول‌های APC عرضه می‌شود. سلول‌های T در این روند به سمت فنوتیپ Th1 هدایت می‌شوند [۱۲].

سلول‌های T فعال شده‌ی واکنش‌دهنده به پروتئین پایه میلین MBP، در خون، مایع مغزی نخاعی و داخل ضایعات MS شناسایی شده‌اند. به علاوه DR2 ممکن است پاسخ اتوایمیون را تحت تاثیر قرار دهد، زیرا محصولات این ژن با میل ترکیبی بالا به جزئی از MBP متصل شده، پاسخ سلول‌های T به این پروتئین‌های خودی را تحریک می‌کند [۱۳].

Th1 فعال شده باعث تخریب میلین و آزاد شدن اتوآنتی‌ژن‌های بالقوه جدید می‌گردد، ترشح سایتوکاین‌های پیش‌تهابی مانند $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ (اینتر فرون گاما و فاکتور نکروزدهنده تومورآلفا) و کموکاین‌ها باعث فعال شدن سلول‌های التهابی غیر اختصاصی و هم‌چنین شکل‌گیری سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی اختصاصی میلین می‌گردد که تخریب بافتی را تشدید می‌کند [۱۴]. در نهایت مرگ آپیپتوتیک سلول‌های T و تبدیل آن‌ها به فنوتیپ Th2 به صورت مثبتی نتیجه تخریب را تعدیل می‌کند. سلول‌های دیگری نیز در روند تخریب شرکت می‌کنند، مانند سلول‌های $CD8+$ که یک تکثیر کلونال معینی را در پلاک MS نشان می‌دهد [۱۵]. در عین حال سلول‌های Pre-exciting auto-

ب- نقش سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها. به نظر می‌رسد سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در تنظیم بسیاری از تعاملات سلولی که در MS روی می‌دهد، نقش دارند. سایتوکاین پیش‌التهابی Th_1 از جمله $IL-2$ ، $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$ نقش کلیدی در فعال‌سازی و حفظ پاسخ‌های خود ایمنی دارند $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ ممکن است مستقیماً باعث آسیب الیگودندروسیت‌ها یا غشا میلین شود [۲۰].

ظهور سایتوکاین‌های ترشحی و رسپتورهای اختصاصی کموکاین بیانگر این است که سلول‌های T واکنش‌گر با میلین (Myelin-reactive T cell) در افراد MS بیش‌تر از نوع التهابی هستند [۲۱]. به علاوه سلول‌های $CD8+$ اختصاصی میلین در افراد با MS عودکننده نسبت به افراد سالم بسیار فراوان‌تر هستند [۲۲]. سایتوکاینی که موجب ایجاد فنوتیپ سلول‌های T واکنش‌گر با میلین (Myelin-reactive T cell) می‌گردد، به این سلول‌ها توانایی ایجاد التهاب را در CNS می‌دهد.

شواهد گوناگون نشان می‌دهد که در بیماری‌های خود ایمنی اختصاصی ارگان، مانند MS، سلول‌های Th_1 با ترشح اینترفرون گاما وارد عمل شده و موجب بروز پاسخ التهابی توسط سیستم ایمنی و یا ازدیاد حساسیت تاخیری می‌گردد. این سلول‌ها لنفوتوکسین و میزان خیلی کم‌تری $IL-4$ ترشح می‌کنند [۲۳]. سلول‌های Th_2 که بیانگر جمعیت ضد التهابی لنفوسیت‌ها هستند مقادیر زیادی سایتوکاین‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی مثل $IL-4$ و $IL-5$ را ترشح می‌کنند. به نظر می‌رسد سلول‌های T واکنش‌گر با میلین (Myelin-reactive T cell) در بیماران MS سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کند که بیش‌تر با پاسخ Th_1 سازگاری دارد در حالی که همین سلول در افراد سالم ترشح سایتوکاین‌هایی را بر عهده دارد که با پاسخ Th_2 سازگار است. سایتوکاین‌هایی مانند $IL-12$ و اینترفرون‌های نوع ۱ قادر به فعال کردن فاکتور رونویسی STAT4 در سلول‌های T انسانی‌اند. و این سایتوکاین‌ها موجب تمایز سلول T به لنفوسیت Th_1 پاتوژنیک می‌شود. اعتقاد بر این است که $IFN-\beta$ استفاده شده در درمان قادر به

هدایت Th_1 به سمت Th_2 است. مطالعات میکروآرای (Microarray) نشان می‌دهد که افزایش بیان برخی ژن‌ها در بیماران MS توسط سایتوکاین‌ها با نسبت Th_1/Th_2 مرتبط است که بیانگر مکانیسم دیگری برای $IFN-\beta$ است. در این حال به نظر می‌رسد احتمالاً مقدار معینی از $IL-12$ در تنظیم پاسخ T cell نقش دارد، در مدل‌های آزمایشی احتمال پیش‌رفت بیماری بستگی دارد به این که کدام اینترفرون و به چه مقدار فعالیت کند [۲۴].

از طرف دیگر سایتوکاین $IL-23$ احتمالاً نقش اساسی در التهاب مغزی دارد $IL-23$ موجب ترشح $IL-17$ از T cell ها می‌گردد، برخی محققین اعتقاد دارند بخش مهمی از التهاب مغز مربوط به همین موضوع می‌گردد. هم‌چنین مطالعات اخیر میکروآرای (microarray) روی بافت‌های تخریب شده MS، بیانگر افزایش ترشح $IL-17$ است که نشان می‌دهد این سایتوکاین فاکتور مهمی در پیش‌رفت میلین‌زدایی (Demyelination) است. در این مطالعات T-bet و STAT4 (ضروری برای تمایز Th_1) فاکتورهای رونویسی مهمی در تمایز T cell اتوایمیون هستند [۲۵].

نقش اینترفرون آلفا ($IFN-\alpha$) در پاتوژنز بیماری لوپوس به خوبی شناخته شده است اما در سایر بیماری‌های خود ایمنی با شاخص التهاب‌زایی کم‌تر مشخص است [۲۶].

ب- نقش B cell. گزارش وجود باند اولیگوکلونال در زل الکتروفرورز و افزایش سنتز ایمونوگلوبولین G (IgG) در مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران مبتلا به MS هم‌راه با تکثیر کلونی سلول‌های B و افزایش موتاسیون در گیرنده‌های این سلول‌ها (Somatic hypermutation) حاکی از پاسخ‌دهی سلول‌های B است و نقش مهم این سلول سیستم ایمنی را در پیش‌برد بیماری نشان می‌دهد این در حالی‌ست که پاسخ سلول B اختصاصی آنتی‌ژن‌های CNS است و کلون‌های مشابه در گردش خون محیطی وجود ندارند [۲۷].

آزمایشات نشان می‌دهد که برخی B cell ها پروسه‌ای را تحت عنوان اصلاح رسپتور (Receptor revision) طی می‌کنند که در این پروسه توانایی ساخت آنتی‌بادی‌هایی را

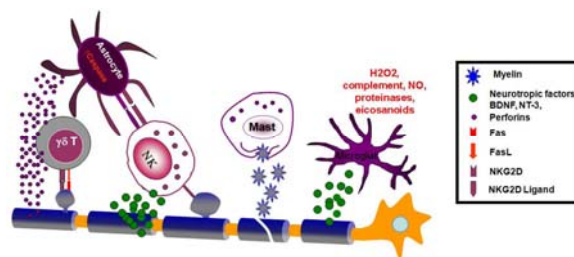
نشان‌گر افزایش بیان مارکرهای فعال‌کننده CD40 و CD80 در بیماران SPMS و MSRR هستند در حالی که کاهش بیان لیگاند مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی (Immuoregulatory) تنها در PPMS مشاهده شده است. DCهای میلوئیدی جدا شده از بیماران SPMS تولید IL-12 را در پاسخ به IFN- γ و LPS افزایش می‌دهد [۳۴].

این فنوتیپ فعال از DC در هر دو تیپ بیمار RRMS و SPMS با افزایش پاسخ T cell های پیش‌التهابی که با افزایش ترشح TNF- α و IFN- γ شناخته شده است همراه است. هم‌چنین تمایز DC مشتق شده از مونوسیت (Monocyte- derive) در بیماری MS مشاهده می‌شود که ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل TNF- α ، IFN- γ ، IL-23 و IL-6 را به عهده دارد [۳۵].

ت- میکروگلیال سل (Microglia cells)/ماکروفاز. سلول‌های میکروگلیال شامل ۱۰-۲۰٪ سلول‌های گلیال و بیش‌ترین سلول ایمنی رایج در MS هستند. طبق بررسی سلول‌های میکروگلیال، ماکروفازهای باقی‌مانده (Residue) در CNS هستند که در اعمال فاگوسیتوز، ارائه آنتی‌ژن و تولید سایتوکاین دخالت دارند [۳۶]. این سلول‌ها به سرعت در پاسخ به صدمات دژنراتیو نورون، عفونت، تومور و التهاب فعال می‌شوند. فعالیت مداوم سلول‌های میکروگلیال در فاز مزمن بیماری (RRMS) مشاهده شده و بین فعال شدن میکروگلیال و از دست رفتن سیناپس نورونی ارتباط وجود دارد [۳۷]. در فاز پیش‌رفته بیماری یا Progressive MS سلول‌های میکروگلیال فعالیت عمده دارند و به خصوص در التهاب ماده سفید نقش ایفا می‌کنند [۳۸]. نقش این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به علت بیان مولکول‌های مختلفی است که در ارائه آنتی‌ژن موثرند مانند MHCII و مولکول‌های کمک تحریکی (Costimulatory) مانند CD40، CD83 که برای میان‌کنش (Interaction) بین T cell و ماکروفاز ضروری هستند. میکروگلیاها همه رسپتورهای شبیه TLR (TLRs) را بیان می‌کنند و بیان این رسپتورها نقش مهمی در ایجاد پاسخ‌های نوروایمیون ایفا می‌کند [۳۹].

که باعث گمراه شدن سیستم ایمنی بدن می‌شوند اصلاح کرده و این توانایی را از بین ببرند [۲۸].

مشاهده افزایش بیان ژن ایمنوگلوبین و Fc receptor در بافت در حال تخریب این بیماری نشان می‌دهد که حذف کلون‌های B cell هدف، در شکل‌گیری استراتژی درمانی نقش مهمی دارند.



شکل ۱. مدل فرضی عملکرد سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی علیه میلین. سلول‌های ایمنی ذاتی توسط آنزیم پرفورین، اتصال Fas و FasL باعث ایجاد اثر سایتو توکسیستی علیه میلین می‌شوند [۲۹]

ت- سلول‌های دندریتیک (DC cells). DCها، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای (Antigen presenting cells) هستند که نقش مهمی در فعال کردن و تمایز T cell های بکر یا دست‌نخورده (Naive) دارند [۳۱، ۳۰]. DCها به دسته‌های مختلفی بر اساس مارکرهای سطحی شان طبقه‌بندی می‌شوند: میلوئیدی، لنفوئیدی و پلاسماستوئیدی [۲۹] میان‌کنش سلول‌های دندریتیک (DC) و T cell در تمایز سلول‌های T به نوع کارای (effector) آن‌ها یعنی (Th17, Th1, Th2) و یا T cell تنظیمی نقش دارد. DC میلوئیدی می‌تواند NK سل‌ها را فعال کند و به طور انتخابی جرقه تکثیر NK cell CD56 را بزند [۳۲].

در مورد فنوتیپ و عملکرد DC در خون محیطی انسان مطالعات ارزش‌مندی انجام شده است. در بیماران MS، DCها فنوتیپ فعال دارند و در حین افزایش بیان مارکرهای فعال‌کننده، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را نیز ترشح می‌کنند. DCهای دخیل در التهاب میلوئیدی بیش‌تر در بیماران SPMS نسبت به RRMS وجود دارد [۳۳]. این DCها

افزایش سلول‌های NK2 در فاز بهبودی (Remission) بیماری نسبت به عود مجدد آن بیانگر نقش مفید این سلول در فاز Remission بیماری است. در مجموع سلول‌های NK، نقش تنظیمی در MS دارند. به این ترتیب که سلول‌های NK با کمک سلول‌های T خود واکنش‌گر (Auto-reactive)، فعالیت سلول‌های میکروگلیال و آستروسیت‌ها را از طریق تولید سایتوکاین تعدیل (Modulate) و یا بیش‌تر می‌کنند [۴۶،۴۵].

ج - Mast Cells. ماست سل‌ها از طریق آزاد کردن مقدار زیادی هیستامین از گرانول‌های سیتوپلاسمی خود نقش مهمی در پاسخ آلرژیک دارند. این سلول‌ها در التهاب و پاسخ ضد میکروبی از طریق ترشح سایتوکاین و سایر مکانیسم‌های غیر وابسته به دگرانولاسیون نیز شرکت می‌کنند. بنابراین نقش این سلول‌ها در پاسخ ایمنی محدود به آلرژی نمی‌گردد بلکه آن‌ها بر روی سلول‌های مختلف سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مانند سلول‌های دندریتیک (DCS) نوتروفیل و لنفوسیت B و T اثر می‌گذارند. ماست سل‌ها در تمایز سلول‌های T به سمت Th1، Th2 و Th17 از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IL-4، IL-13، TGF- β ، TNF- α و IL-6، نقش دارند [۴۷]. این سلول‌ها در پارانشیم نرمال مغز و سد خونی مغزی حضور دارند و احتمالاً با میلین سلول‌های عصبی واکنش (Interact) نشان می‌دهند [۴۸].

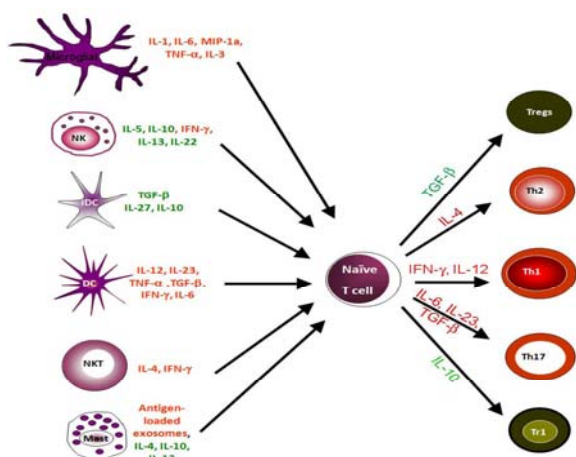
انبوهی از ماست سل‌ها در پلاک MS در آنالیز هیستوپاتولوژی مشاهده شده‌اند، به علاوه آنزیم‌های مخصوص ماست سل مانند تری پپتاز در مایع مغزی نخاعی بیماران MS زیاد است. استفاده از داروهای آنتی‌هیستامین، Hydroxyzine یا Flavoniodol از فعالیت ماست سل جلوگیری می‌کند [۴۹].

ح - Invariant NK-T cell. سلول‌های NK-T، زیر گروهی از لنفوسیت‌ها هستند که آنتی‌ژن‌های لیپیدی ارائه شده توسط CD1 را شناسایی می‌کند. این سلول‌ها که می‌توانند CD4+/CD8+ باشند یا CD4-/CD8- بخشی از سیستم ایمنی ذاتی هستند زیرا که بدون نیاز به تقسیم سلولی / تمایز، سایتوکاین تولید کرده، مانند

همان‌طور که ذکر شد TLRs در پاتولوژی MS حائز اهمیت هستند. افزایش بیان این رسپتور در آسیب‌های مغزی در MS دیده شده است. ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیال با افزایش تولید میلیوپراکسیداز در دمی‌لیناسیون و فاگوسیتوز میلین‌های جدا شده نقش دارند. نقش این آنزیم در آسیب نورونی گزارش شده است [۳۹]. سلول‌های میکروگلیال هم‌چنین التهاب را به وسیله ترشح مولکول (TWIAK) (TNF like weak inducer of apoptosis) که یک سایتوکاین التهابی است، تشدید می‌کند که خود آغازگر مسیرهای مختلفی شامل تکثیر سلولی، آنژیوزنریس (Angiogenesis)، التهاب و القای مرگ سلول است [۴۰].

ج - Natural Killer Cells. سلول‌های NK در فازهای عمل‌کردی و تنظیمی سیستم ایمنی ذاتی از طریق فعالیت‌های سیتوتوکسیک شرکت می‌کنند که این فعالیت‌ها عمدتاً بر علیه عفونت‌های ویروسی و سلول‌های توموری اعمال می‌شود. سلول‌های NK توانایی ترشح سایتوکاین‌های مختلف را نیز دارند [۴۱]. دو زیر گروه اصلی سلول‌های NK که در انسان شناسایی شده‌اند، عبارتند از CD56 dim که به طور اولیه عمل‌کرد سایتوتوکسیک دارد و CD56 bright که ترشح مقدار فراوانی سایتوکاین ضد التهابی را بر عهده دارد و عمل‌کرد تنظیمی دارد [۴۲].

سلول‌های NK مطابق با یک تقسیم‌بندی دیگر که بر اساس الگوی سایتوکاینی است به دو زیر گروه NK1 (با ترشح IL-10 و IFN- γ و NK2 (با ترشح IL-3 و IL-5) تقسیم می‌شوند. اهمیت تعامل سلول NK طبیعی و سلول‌های دندریتیک (NK-DC) را طی مراحل ابتدایی پاسخ ایمنی مشخص شده است [۴۳]. سلول‌های NK می‌توانند بلوغ DC را تحریک کرده و میزان سایتوکاین تولید شده از DC را افزایش دهند. سلول‌های NK در دمی‌لینه شدن سلول‌های عصبی بیماران MS نقش دارند. کاهش فعالیت سایتوتوکسیک NK سل‌های در گردش خون، در بیماران MS طی عود کلینیکی علائم آن‌ها دیده شده است [۴۴].



شکل ۲. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی و نقش آن در تمایز T naive. سایتوکاین‌های التهابی ترشح شده توسط سیستم ایمنی ذاتی منجر به تمایز جمعیت T سل‌های بکر به Th1, Th2, Th17 درگیر در تعدیل التهاب می‌گردد [۵۱].

ویتامین D

فقدان ویتامین D به عنوان یک عامل خطر (Risk factor) در پیشرفت بیماری MS در کشورهای اسکاندیناوی گزارش شده است. از نظر توزیع جغرافیایی، خطر ابتلا به MS با نزدیک شدن به قطبین و کمبود سنتز ویتامین D از طریق نور خورشید، افزایش می‌یابد. امروزه به طور قطع مشخص است که محدودیت قرارگیری در معرض نور خورشید و سایر موارد منجر به فقدان ویتامین D، در افزایش میزان ابتلای MS موثر است. هر چند که ویتامین D، تنها عامل برای جلوگیری از MS نیست اما برای کاهش بروز بیماری موثر است. مشاهدات اخیر در بیماران مبتلا به MS منتشر، نوسانات فصلی و موسمی را به عنوان یکی از عوامل موثر در شدت بیماری نشان می‌دهد. در کشور سوئیس عود بیش‌تر MS در زمستان نسبت به تابستان مشاهده شده است [۵۴، ۵۵].

غلظت سرمی Vitamin D 25 hydroxy- (25(OH)D) شاخصی از میزان جذب ویتامین D از طریق غذا است. این ترکیب در بدن به طور معمول از ماده پیش‌ساز این ویتامین در پوست، تحت تاثیر نور UV سنتز می‌شود. در طی عود بیماری سطح پایینی از 25(OH)D سرمی گزارش شده است. مطالعات بیش‌تر در طول جغرافیایی گسترده بر روی

سایر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی اثر کشندگی سلولی (Cytotoxicity) دارند. این سلول‌ها نقش مهمی در جلوگیری از عفونت دارند [۵۰] و سایتوکاین‌هایی چون همه‌ی آن‌ها در جلوگیری از خود ایمنی دخالت دارند. سلول‌های NK-T هم‌چنین در التهاب و شکل‌گیری بیماری اتوایمیون نیز نقش دارند IL-10، IL-4، INF- γ و TGF- β تولید می‌کنند که بر فعالیت سلول‌های T تنظیم‌کننده (Regulatory T cell) اثر می‌گذارد [۵۱].

خ- Gamma- delta T cell ($T\gamma\delta$). سلول‌های T گاما/دلتا (Gamma-delta T cells)، زیرگروه خاصی از لنفوسیت‌ها هستند که آنتی‌ژن‌ها را بدون محدودیت به MHC شناسایی می‌کنند. زیر گروهی از این سلول‌ها که رسپتور برای بخش ثابت زنجیره گاما (FCR) را بیان می‌کند (CD16) دارای فعالیت کشندگی سلولی (Cytotoxic properties) است [۵۲]. نقش دقیق سلول‌های T گاما/دلتا در پاتولوژی MS شناخته شده نیست ولی در بیماران MS میزان این سلول‌ها افزایش نشان می‌دهد که با افزایش تعداد آن‌ها در خون محیطی متناسب است. عمدتاً افزایش تعداد سلول‌های T گاما/دلتا در مرحله پیش‌رفته (Progressive) بیماری است [۵۲]. در مورد وجود سلول‌های T گاما/دلتا در ضایعات MS گزارش شده است که این سلول‌ها در میان سلول‌های میکروگلیال گسترش یافته‌اند. این سلول‌ها ممکن است الیگودندروسیت را به واسطه ترشح پروتئین شوک حرارتی (Heat shock protein) آزاد شدن پرفورین و یا میان‌کنش (Interaction) بین Fas ligand و Fas و بین NKGD2 و NKGD2-ligand لیز کنند. در مجموع جمعیت سلول‌های $T\gamma\delta$ در بیمارانی که علائم بیماری فعال یا پیش‌رونده دارند (active یا Progressive) افزایش می‌یابد و ممکن است با پاتولوژی بیماری از طریق اعمال اثر مستقیم سایتوکاین بر روی الیگودندروسیت‌ها مرتبط باشد [۵۳].

IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase) آنزیم کلیدی در متابولیسم تریپتوفان است که با شکستن تریپتوفان کینورینین (Kynurenine) تولید می‌کند. این آنزیم در سلول‌های سیستم ایمنی بدن مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها وجود دارد که با افزایش میزان سلول‌های T Fox P3+/ CD25+/ CD4+ در خون محیطی در شرایط متفاوت قیزیولوژیک و پاتولوژیک، سبب مهار پاسخ‌گویی سلول‌های T و هم‌چنین ایجاد بالانس ایمنی در مکانیسم‌های خود ایمنی می‌شود. بیان IvDO mRNA پس از مصرف 1,25 (OH)2 Vitamin D به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد، پس به نظر می‌رسد 1,25 (OH)2 Vitamin D و هم‌خانواده‌های آن تعداد سلول‌های T تنظیمی CD4+CD25+FoxP3+ را از طریق مسیر IDO افزایش داده و اکشن‌های خودایمنی و رد پیوند را مهار می‌کنند [۶۲]. تاثیر 1,25 (OH)2 Vitamin D بر القا سلول‌های T تنظیمی با مکانیسم دیگری هم صورت می‌گیرد. سلول‌های دندریتیک، ملکول‌های کمک تحریکی خود را در شرایط *in vitro* در مجاورت 1,25 (OH)2 Vitamin D آن‌ها دست می‌دهند و همان‌طور که اشاره شد تولید IL-12 آن‌ها کاهش می‌یابد. به این ترتیب نه تنها این سلول‌ها، بی‌پاسخی را به سلول‌های T فعال القا می‌کنند، بلکه باعث تمایز بیش‌تر سلول‌های T تنظیمی CD4+CD25+FoxP3+ به نفع جلوگیری از خود ایمنی می‌شوند [۶۲]. در مطالعات دیگر نشان داده شده است که 1,25 (OH)2 Vitamin D در مهار تکثیر غیر قابل کنترل، از طریق القای آپوپتوز مؤثر است [۶۳]. پژوهش‌های دیگری نیز نشان داده‌اند که 1,25 (OH)2 Vitamin D تمایز و بلوغ سلول‌های دندریتیک را مهار می‌کند [۶۴] و از همه مهم‌تر باعث کاهش بیان CD1a که مسئول ارائه آنتی‌ژن‌های لیپیدی و گلیکولیپیدی به سلول‌های T است می‌شود. کاهش قابل توجهی در CD209 پس از مصرف 1,25 (OH)2 Vitamin D مشاهده می‌شود [۶۴]. CD209 مربوط به مهاجرت سلول‌های دندریتیک به بافت‌های گوناگون نظیر CNS است [۶۵]. در مجموع به نظر می‌رسد متابولیت‌های فعال ویتامین D نقش مهمی در هموستاز

بیماران MS (RRMS) عودکننده-بهبودیابنده) نشان داده که افزایش سطح سرمی (OH)D 25 تا 10 nmol/L با کاهش ۹-۱۲٪ احتمال عود بیماری همراه است و به علاوه مطالعات در کودکان، افزایش ۱۴٪ احتمال عود را به ازای هر nmol/L 10 کاهش سنتز ویتامین D نشان می‌دهد. این مطالعات تجویز ویتامین D را برای محافظت از بیماران RRMS از عود بیماری پیشنهاد می‌کند [۵۶].

نقش تنظیمی (Immunomodulatory) ویتامین D بر سیستم ایمنی. شواهد به دست آمده از پژوهش‌ها، تاثیر ترکیبات ناشی از متابولیسم ویتامین D را بر فعالیت‌های سلول‌های گوناگون سیستم ایمنی بدن نشان می‌دهد [۵۷]. 1,25(OH)2 Vitamin D3 در اثر هیدروکسی لاسیون (Hydroxylation) ماده D 25(OH) توسط آنزیم-1 α hydroxylase در کلیه ساخته می‌شود و متابولیت فعال این ویتامین محسوب می‌شود. این ماده تمایز مونوسیت به ماکروفاژ و ترشح IL-12 را مهار می‌کند [۵۷]، از یک طرف باعث تبدیل سلول‌های T CD4+ به پروفایل ضد التهابی (احتمالاً Th1) شده (۵۸-۶۰) و تعداد سلول‌های T تولیدکننده IL6 و IL17 را کاهش می‌دهد و از طرف دیگر تقسیم سلول‌های B، تمایز پلاسما سل‌ها و تولید ایمونوگلوبین را مهار می‌کند [۶۸]. 1,25 (OH)2 Vitamin D هم‌چنین باعث مهار تقسیم لاین سلولی T CD4+ اختصاصی MBP (Myelin basic protein) می‌شود [۶۲]. این متابولیت فعال ویتامین D از سه طریق نقش تنظیمی خود را بر سلول‌های T CD4+ ایفا می‌کند؛ الف- مهار تکثیر این سلول‌ها که از طریق القا رونویسی ژن‌های مهارکننده CDK یعنی p21 و p27 انجام می‌شود. ب- کمک به تکامل سلول‌های تولیدکننده IL-10 و مهار سلول‌های مترشحه IL-6 و IL-17 پژوهش‌ها نشان داده است که IL-10 اثری مشابه (Synergistic 1,25(OH)2D) دارد، به نحوی که با افزایش تولید آن کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های T تولیدکننده IL-6 و IL-17 مشاهده می‌شود. ج- القا سلول‌های T تنظیم‌کننده CD4+/ CD25+/ Fox P3+ از طریق آنزیم IDO [۶۲].

MRI یکی از مهم‌ترین روش‌های تشخیص بیماری MS می‌باشد. پلاک با دانسیته بالا در حالت FLAIR دیده می‌شود که ارزش تشخیصی زیادی دارد. پلاک‌های MS به صورت بیضی شکل مشاهده می‌شوند که عمود بر محور مغز می‌باشند. تعداد این پلاک‌ها می‌بایست بیش از دو ضایعه در حداقل دو ناحیه از مغز به طور هم‌زمان باشد. گاه پلاک MS در نخاع به ویژه در ناحیه سرویکال (گردن) قابل مشاهده است.

روش‌های الکترودیآگنوزیس مثل VEP (بررسی مسیر اعصاب بینایی) و BAEP (بررسی مسیر اعصاب شنوایی) از روش‌های کمکی در تشخیص MS می‌باشد که در صورت وجود سابقه نوریت اپتیک ۹۰٪ VEP غیر طبیعی است [۶۸]. بر اساس معیار جدید مک‌دونالد که در سال ۲۰۱۰ مجدداً مورد بررسی قرار گرفته است، اگر بیمار بیش از دو مرحله در دو مکان درگیری داشته باشد؛ مثلاً یک‌بار تازی دید در یک چشم که بیش از ۲۴ ساعت طول بکشد و بیش از چهار هفته بعد (مثلاً) دچار پارستزی دست به مدت بیش از ۲۴ ساعت شود، از نظر بالینی می‌توان تشخیص MS تلقی نمود. روش‌های تشخیصی دیگر جهت رد سایر موارد که در تشخیص افتراقی MS قرار می‌گیرند؛ مثل لایم، ADEM (آنسفالومیلیت حاد منتشر)، SLE، HIV (لوپوس) و اسکولیت‌ها و سایر موارد به کار می‌رود [۶۹].

ب- بررسی آزمایشگاهی. مهم‌ترین روش آزمایشگاهی، بررسی مایع نخاع می‌باشد که در صورت وجود بیماری، تعداد سلول‌های تک هسته‌ای ۵ تا ۵۰٪ و گاه تا ۵۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب افزایش می‌یابد. پروتئین در ۴۰٪ موارد و IgG Index در بیش از ۷۰٪ موارد افزایش نشان می‌دهد و OCB (Oligo Clonal Band) در ۸۵٪ موارد مثبت گزارش شده است. در فاز حاد بیماری، سلول چند هسته‌ای و MBP (پروتئین اصلی میلین) در مایع نخاع دیده می‌شود [۶۸].

ج- درمان بیماری MS: هیچ درمان قطعی یا پیش‌گیری کامل برای بیماری MS وجود ندارد. ولی با تدابیر درمانی می‌توان از علائم بیماری کاست، قدرت فیزیکی را به حداکثر رسانده و از عوارض اصلی جلوگیری کرد. آمپول

سلول‌های T دارند و برطرف کردن فقدان آن‌ها در حین درمان بیماری MS باید مورد توجه قرار گیرد [۶۶].

نکات حائز اهمیت در مورد نقش ویتامین D:

وضعیت ویتامین D در پیش‌بینی احتمال عود بیماری کمک می‌کند که این وضعیت به خودی خود بستگی به میزان تابش نور خورشید و فعالیت فیزیکی دارد.

۱- مقدار ویتامین D که باید تجویز شود مشخص نیست. در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی با درمان جدید تنها تفاوت بین بود و نبود یک ماده مقایسه شده است. تجویز دوز پایین ممکن است در کاهش خطر عود بیماری تاثیر به سزایی نداشته باشد؛ همچنین دریافت دوز بالای ویتامین D در زمان کوتاه هیچ اثری را نشان نداده بلکه حتی نگرانی نیز در مورد کارایی و امنیت آن در دراز مدت وجود دارد.

۲- گروهی از بیماران باید ویتامین D دریافت کنند که قطعاً علائم بیماری را نشان می‌دهند یعنی انتخاب بین MS عودکننده-بهبودیابنده (RRMS) و MS پیش‌رونده (Progressive) انجام می‌شود. شواهدی مبنی بر کاهش پاسخ تکثیر سلول‌های T به آنتی‌ژن میلین در بیماران RRMS با تجویز ویتامین D در دوره کم‌تر از ۵ سال به دست آمده است. 25(OH)D نیز در CNS بیماران MS وجود دارد که ممکن است در تنظیم پاسخ سیستم ایمنی جهت پیش‌برد ضایعات MS موثر باشد.

۳- پاسخ بیماران به ویتامین D ممکن است به پروفایل ژنتیک ارتباط داشته باشد که آن هم به ژن مرتبط با سنتز ویتامین D و ژنوتیپ MHCII مربوط می‌شود [۶۷].

تشخیص بیماری MS

الف- تشخیص بالینی. تشخیص این بیماری بر مبنای یافته‌های بالینی انجام می‌گیرد. هر چند که بررسی سوابق بیمار، آزمایشات دقیق نورولوژیکی، تحقیقات پاراکلینیکی شامل ثبت پتانسل‌های برانگیخته، MRI و آزمایش خون در تشخیص بیماری مفید است [۶۸].

پریمیدون، اختلال اداری با اکسی بوتینین، ایمی پرامین، مثانه آتونیک با بتانکول و کانترمتناوب و اختلال هیجانی با داروهای ضد افسردگی استفاده می شود [۷۴].

پیش آگهی. سیر بیماری در بیماران مذکر و سن بالاتر و علائم حرکتی و مخچه‌ای و تعداد حملات زیاد در سال اول، از پیش آگاهی بدتری برخوردار است و جنس زن و سن کم تر از ۳۵ سال، علائم حسی و چشمی دلالت بر پروگنوز بهتر است. آمار نشان می دهد ۷۶٪ از بیماران پس از گذشت ۲۵ سال از شروع بیماری زنده مانده اند. در طول حاملگی شدت بیماری کاهش می یابد و سه ماه بعد از وضع حمل افزایش می یابد [۷۵]. بیماران توصیه به مصرف سبزیجات و میوه جات فراوان، کاهش مصرف گوشت قرمز و افزایش مصرف ماهی و غذاهای سرشار از امگاسه می شوند. بیماران باید از استرس، بی خوابی و فشار عصبی پرهیز کنند [۷۶].

تشکر و قدردانی

با تشکر و سپاس فراوان از آقای دکتر قاسم مسیبی و آقای مهدی موسوی که در تهیه این مقاله راهنمایی و همکاری نموده اند.

منابع

- [1] Inglese M. Multiple sclerosis: new insights and trends. *AJNR* 2006; 27: 954-957.
- [2] Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256: 1468-1479.
- [3] Krone B, Grange JM. Multiple sclerosis: are protective immune mechanisms compromised by a complex infectious background? *Autoimmune Dis* 2010; 2011: 708-750.
- [4] Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210-218.
- [5] Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 2: s10-s14.
- [6] McElroy JP, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics 2010. *Neurol Clin* 2011; 29: 219-231.
- [7] Compston A, Sawcer S. Genetic analysis of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 259-266.
- [8] McAlpine D, Lumsden CE. Multiple sclerosis: a reappraisal. *Postgrad Med J* 1965; 41: 226-229.
- [9] Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 445-455.
- [10] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- [11] Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis: the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942-955.

متیل پردنیزولون برای حمله حاد بیماری استفاده می شود که ۱۰۰۰ میلی گرم متیل پردنیزولون روزانه به مدت ۷ تا ۱۰ روز، همراه با سرم داخل وریدی تزریق می شود. سپس درمان با قرص پردنیزولون (همراه با کاهش دوز تدریجی) ادامه می یابد [۷۰].

پیش گیری

برای پیش گیری از داروهای زیر استفاده می شود:
I. اینترفرون بتا 1b یا بتاسرون که به صورت زیر جلدی یک روز در میان تجویز می شود.
II. اینترفرون بتا 1a مثل آونکس و سینوکس و ربیف که به صورت هفتگی برای جلوگیری از عود حملات بعدی بیماری استفاده می شود [۷۲،۷۱].
تب میالزی، سردرد، افزایش آنزیم های کبدی، افسردگی و اقدام به خودکشی از عوارض اینترفرون ها می باشد.

گلاتیرامراستات که تعدیل کننده سیستم ایمنی است، شبیه به پروتئین پایه میلین است و مثل سایر اینترفرون ها در جلوگیری از حملات عودکننده - بهبودیابنده (RRMS) مؤثر است و بر خلاف سایر اینترفرون ها که در بارداری منع مصرف توصیه شده است، از این دارو در دوران بارداری نیز می توان استفاده کرد. عوارض دارو مانند درد سینه گذرا، لیپوتروفی، واکنش سیستمیک ... می باشد [۷۴،۷۳].

اخیراً از داروی خوراکی به نام Fingolimod نیم میلی گرم، روزانه، برای درمان استفاده می شود که در ایران هم فرم خوراکی آن وجود دارد. این دارو به عنوان تعدیل کننده سیستم ایمنی در خط دوم درمان استفاده می شود و مانند ناتالیزوماب، نوانترون، متوترکسات، سیکلوفسفامید و ... در حال حاضر، در خط اول درمان نیست. عوارض آن مثل بلاک گره AV است، به ویژه تجویز دارو در دوز اول ممکن است با برادیکاردی شدید همراه باشد. دارو برای اولین بار باید در مطب یا بیمارستان استفاده شود [۷۳].

درمان های علامتی بر اساس علائم ایجاد شده مثل: خستگی با آمانتارین، لرزش اندام ها با کلوناز پام، گاباپنتین،

- [33] Gilliet M, Liu YJ. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2002; 195: 695-704.
- [34] Karni A, Abraham M, Monsonego A, Cai G, Freeman GJ, Hafler D, et al. Innate immunity in multiple sclerosis: myeloid dendritic cells in secondary progressive multiple sclerosis are activated and drive a proinflammatory immune response. *J Immunol* 2006; 177: 4196-4202.
- [35] Huang YM, Xiao BG, Ozenci V, Kouwenhoven M, Teleshova N, Fredrikson S, Link H. Multiple sclerosis is associated with high levels of circulating dendritic cells secreting pro-inflammatory cytokines. *J Neuroimmunol* 1999; 99: 82-90.
- [36] Benveniste EN. Cytokines: influence on glial cell gene expression and function. *Chem Immunol* 1997; 69: 31-75.
- [37] Rasmussen S, Wang Y, Kivisäkk P, Bronson RT, Meyer M, Imitola J, Khoury SJ. Persistent activation of microglia is associated with neuronal dysfunction of callosal projecting pathways and multiple sclerosis-like lesions in relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2007; 130: 2816-2829.
- [38] Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705-2712.
- [39] Aravalli RN, Peterson PK, Lokensgard JR. Toll-like receptors in defense and damage of the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007; 2: 297-312.
- [40] 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: 1248-1255.
- [41] Serafini B, Magliozzi R, Rosicarelli B, Reynolds R, Zheng TS, Aloisi F. Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in the multiple sclerosis brain: implications for inflammatory tissue injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 1137-1148.
- [42] Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ* 2008; 15: 226-233.
- [43] Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T, et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. *Blood* 2001; 97: 3146-3151.
- [44] Della Chiesa M, Romagnani C, Thiel A, Moretta L, Moretta A. Multidirectional interactions are bridging human NK cells with plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells during innate immune responses. *Blood* 2006; 108: 3851-3858.
- [45] Kastrukoff LF, Lau A, Wee R, Zecchini D, White R, Paty DW. Clinical relapses of multiple sclerosis are associated with 'novel' valleys in natural killer cell functional activity. *J Neuroimmunol* 2003; 145: 103-114.
- [46] Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Terao K, Hatakenaka M, Hashimoto S, Yamamura T. Natural killer type 2 bias in remission of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: R23-29.
- [47] Christy AL, Brown MA. The multitasking mast cell: positive and negative roles in the progression of autoimmunity. *J Immunol* 2007; 179: 2673-2679.
- [48] Medic N, Vita F, Abbate R, Soranzo MR, Pacor S, Fabbretti E, et al. Mast cell activation by myelin through scavenger receptor. *J Neuroimmunol* 2008; 200: 27-40.
- [49] Kempuraj D, Tagen M, Iliopoulou BP, Clemons A, Vasiadi M, Boucher W, et al. Luteolin inhibits myelin basic protein-induced human mast cell activation and mast cell-dependent stimulation of Jurkat T cells. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 1076-1084.
- [50] Tupin E, Kronenberg M. Activation of natural killer T cells by glycolipids. *Methods Enzymol* 2006; 417: 185-201.
- [51] Araki M, Kondo T, Gumperz JE, Brenner MB, Miyake S, Yamamura T. Th2 bias of CD4+ NKT cells derived from multiple sclerosis in remission. *Int Immunol* 2003; 15: 279-288.
- [52] Angelini DF, Borsellino G, Poupot M, Diamantini A, Poupot R, Bernardi G, et al. FcγRIII discriminates between 2 subsets of Vγ9Vδ2 effector cells with different responses and activation pathways. *Blood* 2004; 104: 1801-1807.
- [53] Chen Z, Freedman MS. Correlation of specialized CD16(+) gammadelta T cells with disease course and severity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 147-152.
- [54] Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest* 2011; 40: 627-639.
- [12] Garson JA, Huggett JF, Bustin SA, Pfaffl MW, Benes V, Vandesompele J, Shipley GL. Unreliable real-time PCR analysis of human endogenous retrovirus-W (HERV-W) RNA expression and DNA copy number in multiple sclerosis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 377-378.
- [13] Sun W, Popat U, Hutton G, Zang YC, Krance R, Carrum G, et al. Characteristics of T-cell receptor repertoire and myelin-reactive T cells reconstituted from autologous haematopoietic stem-cell grafts in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 996-1008.
- [14] Ahlgren C, Torén K, Odén A, Andersen O. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk. *Eur J Epidemiol* 2009; 24: 541-552.
- [15] Antony JM, van Marle G, Opii W, Butterfield DA, Mallet F, Yong VW, et al. Human endogenous retrovirus glycoprotein-mediated induction of redox reactants causes oligodendrocyte death and demyelination. *Nature Neurosci* 2004; 7: 1088-1095.
- [16] Steiner I, Nisipianu P, Wirguin I. Infection and the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 271-276.
- [17] Pettinelli CB, McFarlin DE. Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after in vitro activation of lymph node cells by myelin basic protein: requirement for Lyt 1+ 2- T lymphocytes. *J Immunol* 1981; 127: 420-423.
- [18] Scholz C, Patton KT, Anderson DE, Freeman GJ, Hafler DA. Expansion of autoreactive T cells in multiple sclerosis is independent of exogenous B7 costimulation. *J Immunol* 1998; 160: 1532-1538.
- [19] Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199: 971-979.
- [20] Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-132.
- [21] Crawford MP, Yan SX, Ortega SB, Mehta RS, Hewitt RE, Price DA, et al. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood* 2004; 103: 4222-4231.
- [22] Zang YC, Li S, Rivera VM, Hong J, Robinson RR, Breitbart WT, et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004; 172: 5120-5127.
- [23] Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, Sikora K, Trebst C, Tucky B, et al. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 2004; 55: 627-638.
- [24] Farrar JD, Murphy KM. Type I interferons and T helper development. *Immunol Today* 2000; 21: 484-489.
- [25] Lovett-Racke AE, Rocchini AE, Choy J, Northrop SC, Hussain RZ, Ratts RB, et al. Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes. *Immunity* 2004; 21: 719-731.
- [26] Crow MK. Type I interferon in organ-targeted autoimmune and inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: s5.
- [27] Qin Y, Duquette P, Zhang Y, Talbot P, Poole R, Antel J. Clonal expansion and somatic hypermutation of V(H) genes of B cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1045-1050.
- [28] Monson NL, Brezinschek HP, Brezinschek RI, Mobley A, Vaughan GK, Frohman EM, et al. Receptor revision and atypical mutational characteristics in clonally expanded B cells from the cerebrospinal fluid of recently diagnosed multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2005; 158: 170-181.
- [29] Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010; 221: 7-14.
- [30] Kokhaei P, Rezvany MR, Virving L, Choudhury A, Rabbani H, Osterborg A, Mellstedt H. Dendritic cells loaded with apoptotic tumour cells induce a stronger T-cell response than dendritic cell-tumour hybrids in B-CLL. *Leukemia* 2003; 17: 894-899.
- [31] Kokhaei P, Choudhury A, Mahdian R, Lundin J, Moshfegh A, Osterborg A, Mellstedt H. Apoptotic tumor cells are superior to tumor cell lysate, and tumor cell RNA in induction of autologous T cell response in B-CLL. *Leukemia* 2004; 18: 1810-1815.
- [32] Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002; 82: 97-130.

- [66] Porcelli SA, Modlin RL. The CD1 system: antigen-presenting molecules for T cell recognition of lipids and glycolipids. *Ann Rev Immunol* 1999; 17: 297-329.
- [67] Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 645-651.
- [68] Namaka M, Turcotte D, Leong C, Grossberndt A, Klassen D. Multiple sclerosis: etiology and treatment strategies. *Consult Pharm* 2008; 23: 886-896.
- [69] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- [70] Goas JY, Marion JL, Missoum A. High dose intravenous methyl prednisolone in acute exacerbations of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 99-105.
- [71] Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.
- [72] Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-306.
- [73] Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clin Ther* 2012; 34: 341-350.
- [74] Olek MJ. Multiple sclerosis etiology, diagnoseis, and new treatment strategies. *Humana Press Inc* 2005; p: 21-29.
- [75] Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506.
- [76] Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62: 51-59.
- [55] Andrew J. Solomon. Multiple sclerosis and vitamin D. *Neurology* 2011;77: 99-100
- [56] Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 193-203.
- [57] D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252-262.
- [58] Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1017-1028.
- [59] Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 987: 258-261.
- [60] Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumat* 2008; 4: 404-412.
- [61] Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-1647.
- [62] Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146-1160.
- [63] van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004; 23: 233-239.
- [64] Bartosik-Psujek H, Tabarkiewicz J, Pocinska K, Stelmasiak Z, Rolinski J. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1513-1516.
- [65] Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Adema GJ, van Kooyk Y, Figdor CG. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000; 100: 575-585.

Immunopathology of multiple sclerosis

Fatemeh Pak (Ph.D)¹, Tina Nafariyeh (B.Sc)², Nabiullah Asghari (M.D)³, Mahdie Shokrollahy (B.Sc)², Parviz Kokhaei (Ph.D)^{*3}

1 – Dept. of Immunology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Student Research Committee. School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 – Dept. of Internal Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 31 Jan 2012 Accepted: 24 Jul 2012)

Multiple sclerosis (MS), an inflammatory disorder of central nervous system (CNS), is the most common cause of neurological disability especially in young adults. The disorder results from interplay between unidentified genetic and environmental factors. In MS, cells of immune system attack myelin, progressive loss of certain body function and physical ability occur. In severe cases, the progression of disease leads to permanent damage. The auto-reactive peripheral CD4+ T cells recognize auto-antigen within CNS parenchyma and polarize toward Th1 phenotype. Activated Th1 cells cause myelin disruption and release of new potential CNS auto- antigen. Pro-inflammatory cytokines such as interferon- γ , TNF- α and chemokines which is secreted by Th1 cells induce additional unspecific inflammatory cells and specific anti myelin antibody-forming B cells that amplify tissue injury. Finally, the apoptotic death of the T cells or conversion of the T cells toward Th2 phenotype positively modulates the outcome of the lesions in CNS.

Clinical manifestation of the disease is classified in three types, primary: direct damage (weakness, tremors, tingling, etc); secondary: result of primary (paralysis lead to bedsores and bladder/urinary incontinence problems); tertiary: social, psychological and vocational complication (depression is very common).

The aims of treatment are: reduction of sickness attack (by corticosteroid, interferon beta 1b and 1a, glatiramer acetate, natalizumab, etc) and reduction of the disorder. The prospect of the potential tools to prevent MS is tempting, yet challenging to investigate studies about roll of vitamin D in reduction of development of disease. Intensive research on MS provides a promising prospective of the disease management in the future.

Keywords: Multiple Sclerosis, Autoimmunity, Treatment, Vitamin D

* Corresponding author: Fax: +98 231 3354117; Tel: +98 231 3354362

P_kokha@yahoo.com