Crucial Environmental, Genetics, and Epigenetics Players in Multiple Sclerosis Disease

Karimi N[1], Motovalli Bashi M[2*], Ghaderi Zefrehei M[3], Etemadifar M[4]

[1]Ph.D., Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2]Associate Professor, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[3]Assistant Professor, Department of Animal Genetics, University of Yasouj, Yasouj, Iran
[4]Profrssor, Department of Neurology, Medical School, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system that destroys the immune system of normal cells in the body, resulting in abnormal progressive neuronal function. Multiple wounds (called plaques) are described as plaques in the white matter of the brain and spinal cord of MS patients. The destruction of nerve cells in the brain can cause many symptoms in MS patients, including fatigue, blurred vision in the eye, numbness in some parts of the body, partial weakness, and loss of body coordination. Apart from being genetically susceptible to MS disease, the researchers believe that at least one or more environmental factors should occur for the emergence of MS disease. The prevalence of the disease varies in different parts of the world, and the incidence and prevalence are higher in some parts of Western Europe and North America than in other parts of the world. Regulatory T cells play an essential role in preventing autoimmune diseases. Therefore, when these cells' number or function increases or decreases, it can affect autoimmunity, as these cells' defects have been reported in many autoimmune diseases. Therefore, the use of biological systems for understanding neurological disorders is highly valued, considering time as a critical factor in developing the pathogenesis of these diseases. Research has shown that microRNAs play an essential role in multiple sclerosis because they are abundantly expressed in immune cells, which mediate MS disease. It is hoped that more extensive research will contribute to a better understanding of the mechanisms underlying MS disease, providing strategies to improve or reduce the symptoms of the MS disease.

Keywords: Autoimmune, MicroRNAs, Multiple Sclerosis (MS), Signaling pathway

Sadra Med Sci J 2021; 9(4): 411-436.
Received: Nov. 9th, 2020
Accepted: Nov. 6th, 2021

[*]Corresponding Author: **Motovalli Bashi M.** Associate Professor, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran, mbashi@sci.ui.ac.ir

مقاله مروری
(Review Article)

مجـــــله علـــــوم پزشکی صدرا
دوره ۹، شماره ۴، پاییز ۱۴۰۰، صفحات ۴۱۱ تا ۴۳۶
تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۸/۱۵ تاریخ دریافت: ۹۹/۰۸/۱۹

بازیگران مهم محیطی، ژنتیکی و فراژنتیکی در بیماری مالتیپل اسکلروزیز

نفیسه کریمی[۱]، مجید متولی باشی[۲*]، مصطفی قادری زفره ای[۳]، مسعود اعتمادی فر[۴]

[۱]دکتری، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
[۲]دانشیار، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
[۳]استادیار، گروه ژنتیک جانوری، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران
[۴]استاد، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

مالتیپل اسکلروزیس (ام . اس) یک بیماری خود ایمنی در سامانه عصبی مرکزی است که سامانه ایمنی سلول‌های طبیعی بدن را تخریب می‌کند و منجر به عملکرد غیر نرمال پیشرونده عصبی می‌شود. اصطلاح ام . اس به پلاک‌هایی که در ماده‌ی سفید مغز و طناب نخاعی بیماران ام . اس دیده می‌شود، اطلاق می‌گردد. تخریب سلول‌های عصبی مغز می‌تواند باعث ظهور علائم بسیاری در بیماران ام . اس شامل خستگی، تاری دید در یک چشم، بی حسی یا مور مور شدن بخشی از بدن، ضعف قسمتی از بدن و از دست رفتن هماهنگی بدن شود. به غیر از مستعد بودن فرد از نظر ژنتیکی برای ابتلا به بیماری ام . اس، پژوهشگران معتقدند که برای ظهور بیماری ام . اس حداقل یک یا چند عامل محیطی لازم می‌باشد. شیوع بیماری در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و در برخی از مناطق اروپای غربی و شمال آمریکا، بروز و شیوع بیش از سایر نقاط جهان می‌باشد. سلول‌های تنظیمی T نقش مهمی در ممانعت از بیماری‌های خود ایمنی دارند. بنابر این، کاهش تعداد یا عملکرد این سلول‌ها می‌تواند در بروز خود ایمنی‌ها مؤثر باشد؛ به طوری که نقص این سلول‌ها در بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی گزارش شده است. به کار بردن سامانه‌های زیستی برای درک بیماری‌های عصب شناسی با در نظر گرفتن زمان به عنوان یک فاکتور کلیدی برای پژوهش سیر تکاملی بیماری‌زایی این بیماری‌ها، از ارزش بالایی برخوردار است. این امید وجود دارد که با پژوهش و بررسی گسترده‌تر، درک بهتری نسبت به سازوکارهای موجود در بیماری ام. اس فراهم شود که راهکارهایی را در راستای بهبود این بیماری یا کاهش علائم آن فراهم کند.

واژگان کلیدی: خودایمنی، ریز RNAها، مالتیپل اسکلروزیز (ام . اس)، مسیر پیام رسانی

* نویسنده مسئول: **مجید متولی باشی**، دانشیار، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی،دانشکده علوم و فناوری های زیستی،دانشگاه اصفهان،اصفهان،ایران،
mbashi@sci.ui.ac.ir

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیز (ام. اس.) (Multiple Sclerosis(MS)) یک اختلال در سامانه‌ی عصبی مرکزی (مغز و نخاع) است که هنوز علت دقیق آن شناخته نشده است. اولین گزارش ثبت شده از بیماری ام . اس به دختری هلندی ۱۶ ساله به نام لیدوینا به سال ۱۳۹۵ بر می‌گردد . اولین ثبت رسمی تاریخ پزشکی از بیماری ام . اس به پسر جورج سوم (آگوست) نوه‌ی پادشاه انگلستان می‌رسد. در سال ۱۸۶۸ آقای ژان مارتین شارکو پروفسور و عصب شناس فرانسوی، اولین فردی بود که به گرفتگی (عصبی) بافت‌های گوناگون به عنوان یک بیماری مجزا پی برد . علائم سه‌گانه این بیماری که اکنون به نام سه‌گانه ۱ شارکو شناخته می‌شوند، عبارتند از جنبش غیرارادی کره چشم، رعشه هدفمند، و گفتار تلگرافی (گفتار مقطع) می‌باشند. هر چند شارکو قادر نبود علت دقیق بیماری را تعیین کند او فقط بیماری را توصیف و نامی برای بیماری تعریف کرد. در سال ۱۸۷۰ برای نخستین بار ام . اس به عنوان یک بیماری شناخته شد. در سال ۱۸۷۳، بیماری به وسیله‌ی دکتر والتر موکسن در انگلستان و بعداً در سال ۱۸۷۸به وسیله‌ی دکتر ادوارد سگویین در امریکا شناخته شد. این دو پزشک علائم عصبی مختلفی را در بیماران مبتلا به ام . اس مشاهده کردند. آن‌ها دریافتند که زنان بیشتر از مردان مستعد به این بیماری هستند و نشان دادند که ام . اس یک بیماری کاملاً ژنتیکی نیست به طوری که والدین لزوماً بیماری را به فرزندانشان منتقل نمی‌کنند. در سال ۱۸۷۸، لایه میلین به وسیله‌ی دکتر لویس رانویه، دانشمند فرانسوی کشف شد. لایه میلین نگهداری و حفاظت سلول‌های عصبی را بر عهده دارد و در بیماران ام . اس ، میلین آسیب دیده است. در سال ۱۹۰۶، دکتر جیمز داسون، آسیب شناس از دانشگاه ادینگبورو درک بهتری از علت شناسی بیماری ام . اس ایجاد کرد. او اولین کسی بود که التهاب رگ‌های خون و آسیب لایه میلین را توصیف کرد. در سال ۱۹۲۸ الیگودندروسیت‌ها (Oligodendrocytes[۱]) (سلول‌های سازنده لایه میلین)، شناسایی شدند. پژوهش‌ها بر روی بیماری ام . اس در طول جنگ جهانی دوم ادامه داشت. در سال ۱۹۴۳ ترکیب‌های واقعی میلین کشف شد. در سال ۱۹۴۶، بنیاد ملی ام . اس توسط خانم سیلویا لاوری تشکیل شد. در سال ۱۹۴۸ باند الیگوکلونال (Oligoclonal Band) (ایمونوگلوبولین‌های تولید شده در داخل مایع مغزی– نخاعی نمای غیرطبیعی از کلونی‌هایی از ایمونوگلوبولین ایجاد می‌کنند که باند الیگوکلونال نام دارد) در مایع نخاعی کشف و به عنوان معیاری برای شناخت ام . اس ثبت و ارایه گردید. در طول دهه بین سال‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰، ارتباط بین ام . اس و سامانه‌ی ایمنی هنوز کشف نشده بود، اما بین سال‌های بین ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ بسیاری از دانشمندان ام . اس را به عنوان یک بیماری خود ایمن تایید کردند و پذیرفتند.. در بین سال‌های ۱۹۶۹ تا ۱۹۷۰ هورمون آدرنوکورتیکوتروفیک توسط بیماران استفاده شد تا تولید استروئید طبیعی آن‌ها را افزایش و التهاب روی اعصاب را کاهش دهد. در سال ۱۹۸۱ روش MRI (Magnetic Resonance Imaging) برای اولین بار جهت ثبت ناهنجاری‌های مغز و طناب نخاعی استفاده شد. در سال‌های بین ۱۹۸۰ تا ۲۰۰۰ آزمایش‌های درمانی جدیدی برای بیماری ام . اس انجام گرفت. در سال ۱۹۹۳ اولین داروی تغییر دهنده‌ی بیماری، بتا فرون (Betaferon) ، برای بیماران ام . اس معرفی شد. در سال ۲۰۱۰، اولین دارو برای درمان ام . اس تحت نام فینگولیمود (Fingolimod) و تحت نام تجاری گیلنیا (Gilenya) -که یک داروی خوراکی بود، مجوز پزشکی گرفت. در سال ۲۰۱۳ دو داروی دیگر با نام‌های تکفیدرا (Tecfidera) (دی متیل فومارات) و اوباجیو (Aubagio) (تریفلونومايد) نیز مورد تایید و مصرف قرار گرفت. بیماری ام . اس یک بیماری خود ایمنی در سامانه‌ی عصبی مرکزی است که دستگاه ایمنی بدن به اشتباه حمله به سلول‌های خودی بدن را آغاز می‌کند و سامانه‌ی ایمنی، سلول‌های طبیعی بدن را تخریب می‌کند

(۱)، که منجر به بد عملکردی پیشرونده عصبی می‌شود (۲). در بیماری ام . اس لایه‌های میلین، که سلول‌های عصبی را عایق سازی می‌کنند، تخریب می‌شوند. سلول‌های عصبی بدون لایه‌ی میلین توانایی انتقال هدایت جریان عصبی را از دست می‌دهند آن چنان که تعداد سلول‌های عصبی آسیب دیده افزایش می‌یابد و بدن توانایی انجام عملکردهای کنترل شده به وسیله‌ی این سلول‌ها را از دست می‌دهد. سدهای فیزیکی-شیمیایی که مغز را حفاظت می‌کنند، معمولاً مغز را از ورود مواد سمی و خارجی محافظت می‌کنند. ام . اس یکی از بیماری‌هایی است که در آن سد خونی-مغزی دچار رخنه و شکاف شده است (۱). اصطلاح مالتیپل اسکلروزیز (زخم‌های بسیار) به اسکلروز یا پلاک‌هایی که در ماده سفید مغز و طناب نخاعی بیماران ام . اس مشخص شده است اطلاق می‌گردد (۲). این زخم‌ها بیشتر شامل سلول‌های عصبی مرده‌ای است که آکسون آن‌ها از ورقه‌های میلین، که عموماً آن‌ها را محافظت می‌کرده، برهنه و خالی شده و اجازه انتقال جریان عصبی نمی‌دهد. بسیاری از آکسون‌ها درون مغز و طناب نخاعی میلینه شده‌اند. غلاف میلین یک لایه لیپوپروتئینی است که بر روی بسیاری از دندریت‌های بلند و آکسون ها، تشکیل می‌شود. میلین ماده‌ی سفید رنگی است که مغز سفید را تشکیل می‌دهد. این ورقه‌های چند لایه به وسیله‌ی سلول‌های الیگودندروگلیاها (Oligodendrocyte) یا الیگودندروسیت‌ها شکل می‌گیرند. در غلاف میلین (Myelin Sheath)، پتانسیل عمل در یک روش دائمی حرکت نمی‌کند و در مقابل آن از یک گره رانویه به گره رانویه بعدی پرش می‌کند. در نتیجه فیبرهای میلینه جریان‌ها را با سرعت و شتاب بالا هدایت می‌کند. کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ در گره‌های رانویه قرار دارند و در مقابل کانال‌های پتاسیم با فراوانی کمتری در گره‌های رانویه موجود می‌باشند. کانال‌های سدیم به عنوان باتری‌های کوچک مولکولی عمل می‌کنند که دپلاریزاسیونی که برای پتانسیل عمل لازم است را تولید می‌کنند. در مقابل کانال‌های پتاسیم به عنوان ترمزهای مولکولی عمل می‌کنند و فعالیت الکتریکی را تخفیف می‌دهند. درون آکسون دمیلینه این دو نوع از کانال‌های یونی یک ساختار مکمل یکدیگر را دارند. با برداشته شدن پوشش میلین از کانال‌های پتاسیم، جریان عصبی آرام‌تر و یا اصلاً انتقال نمی‌یابد. دمیلیناسیون، حذف پاتولوژیکی لایه‌های میلین است که آکسون‌ها را احاطه می‌کنند و عملکرد آکسونی را افزایش می‌دهند. ضایعه‌های دمیلینه شده اغلب به طور ناچیز ترمیم می‌شوند و این احتمال است که در طول زمان میزان ضایعه شدت یابد (۴). پژوهش‌های مختلف با استفاده از پتانسیل تحریک شده در بیماران ام . اس ثابت کرده است که کند شدن انتقال لزوماً نقص‌های کلینیکی را ایجاد نمی‌کند اما زمانی که شکست انتقال اتفاق می‌افتد پتانسیل آکسون از یک انتها فیبر به انتهای دیگری انتقال نمی‌یابد و اطلاعات از دست می‌رود و این یک نقص کلینیکی ایجاد می‌کند. هر آینه، هنوز مشخص نشده است که آیا دمیلینه شدن آکسون‌ها نتیجه‌ای از آسیب آکسونی است و یا عوامل ایمنی باعث دمیلینه شدن آکسون‌ها می‌شود و یا این فعالیت‌ها فرآیندهایی مستقل می‌باشند. نتایج بعضی از پژوهش‌ها نشان می‌دهند که التهاب، منجر به آسیب آکسونی در بیماران ام . اس می‌شود. سیتوکین‌ها احتمالاً به عنوان واسطه‌هایی از التهاب، آسیب آکسونی را القا می‌کنند. تخریب عصب می‌تواند باعث ظهور طیف گسترده‌ای از علائم بیماری شامل خستگی، تار شدن دید در یک چشم و اختلال‌های تک چشمی (التهاب یا آماس و زخم عصبی که دردناک است) (Optic Neuritis)، بی حسی مداوم و یا مور مور شدن بخشی از بدن، ضعف قسمتی از بدن و از دست رفتن هماهنگی بدن شود (۱). ریمیلیناسیون (Remyelination) و تولید دوباره‌ی نورونی در طول فاز بهبودی بیماری اتفاق می‌افتد که در نتیجه‌ی آن بیماران علائم بهبودی بیماری را نشان می‌دهند.

۱- فاکتورهای ژنتیکی دخیل در بیماری ام. اس

فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در ابتلا به بیماری ام . اس دارند. پژوهش‌های زیادی نشان می‌دهند که وقوع همزمان ام . اس با بیماری‌های دیگر خود ایمن، نشانه‌ای از پایه‌ی ژنتیکی مشابه در بروز بیماری ام . اس با دیگر بیماری‌های خود ایمن است (۶). بیماری ام . اس به عنوان یک بیماری ژنتیکی پیچیده در نظر گرفته می‌شود که درآن بسیاری از ژن‌های چند شکل (Polymorphism) با اثرات کوچک روی خطر بیماری، شدت آن، سرعت پیشرفت و سن شروع بیماری دخالت دارند (۲). موثرترین فاکتور خطر برای پیشرفت بیماری ام . اس تاریخچه‌ی خانوادگی فرد مبتلا است به طوری که احتمال خطر برای یک فرد وقتی خواهر یا برادرش مبتلا هستند، حدود ۲۰ برابر بالاتر از جمعیت نرمال و عادی است. هر آینه، علت بروز ام . اس کاملاً ژنتیکی نیست (۷). بیماری ام . اس مستقیماً از والدین به فرزندان آن‌ها به ارث نمی‌رسد زیرا تنها به وسیله‌ی یک ژن واحد ایجاد نمی‌شود در حالی که ام . اس می‌تواند بیش از یک بار در یک خانواده اتفاق افتد. خویشاوندان درجه اول اشخاص مبتلا تقریباً بین ۵٪-۲٪ خطر بالاتری برای ابتلا به ام . اس را دارند و در دو قلوهای تک تخمی (Monozygotic Twins) در بین پژوهش‌های مختلف متغیر و بین تقریباً ۳۵-۲۰٪ می‌باشد. در سال ۱۹۶۴ آقای باس نتیجه گرفت که ۳ مورد از دختران مبتلا به ام . اس مربوط به مادرانی بودند که مبتلا به ام . اس بودند. در سال ۱۹۶۵ آقای مک آلپین نتیجه گرفت که خطر خویشاوندان درجه یک مبتلایان به بیماری ام . اس ، حداقل ۱۵ برابر بیشتر از جمعیت عادی است. شیوع ام . اس، ۲-۱.۶ برابر در زنان بیشتر از مردان است و بنابراین نشان دهنده‌ی این است که تغییرات هورمونی به عنوان یک فاکتور خطر می‌تواند در نظر گرفته شود. این فرضیه به واسطه‌ی دلایل زیر حمایت می‌شود: ۱-سرعت برگشت پایین بیماری در طول حاملگی و برگشت بیماری بعد از حاملگی ۲- تشدید بیماری در طول قاعدگی ۳- ارتباط استرادیول بالا و پروژسترون پایین با افزایش فعالیت بیماری ۴- اثرات درمانی استریول در برگشت تسکین دهنده‌ی ام . اس(۵). پژوهشگران همچنین دریافتند که زنان حامله که نوعی از ام . اس با الگوی برگشت-توقف را دارند، در طی ۳ ماهه قبل از زایمان که سطح هورمون استروژن بالاست، علائم این بیماری را خفیف‌تر احساس می‌کنند. این زنان اغلب پس از بدنیا آمدن نوزاد که سطح هورمون استروژن در بدن مادران کاهش می‌یابد، برگشت علائم بیماری را تجربه می‌کنند. مطالعه اخیر نشان می دهد که هورمون استریول (Estriol)، نوعی از استروژن، می تواند نرخ برگشت علائم بیماری را در زنان مبتلا به ام . اس کاهش دهد. نتایج پژوهشی دیگر، اثر احتمالی و قوی هورمون تستوسترون در متوقف ساختن (یا حتی از بین بردن) تخریب اعصاب مرتبط با بیماری ام . اس را نشان می‌دهد . اطلاعات ژنتیکی برای بیشترین مبتلایان بیماری ام . اس ، به ژن‌های روی کروموزوم ۶p۲۱ اشاره دارد که تصور می‌شود ۱۰ تا ۶۰ ٪ خطر ژنتیکی بروز بیماری ام . اس را باعث می‌شود. ژن‌های ویژه‌ای که علت مهمی برای بیماری ام . اس می‌باشند، ژن‌های HLA-DR و DQ هستند. جایگاه ژنی HLA، در سال ۱۹۷۰ به عنوان ژن مستعد کننده‌ی بیماری ام . اس شناسایی شده است و فاکتور خطر مهم در این بیماری است و انتظار می‌رود که علت ۶۰٪-۲۰٪ پیش زمینه ژنتیکی ابتلا به بیماری ام . اس باشد.. مطالعات روی بیماران آمریکایی-آفریقایی نشان داده است که ژن HLA-DRB1 (آلل‌های HLA-DRB1*1501 و HLA-DRB1*1503) اثر مهمی را روی بیماری ام . اس دارد. آلل HLA-DRB1*1501 از جمله آلل‌های با فراوانی بیشتر از معمول در اروپای شمالی است (۶). ترکیب آلل‌های مختلف HLA باعث بروز فنوتیپ‌های مختلف ام . اس می شود. بعضی از پژوهش‌ها نقش دیگری برای ژن‌های گروه ۲ HLA گزارش کرده است. گزارش شده که آلل HLA-DRB1*0301 مستعد کننده قابلیت ابتلا به ام . اس است و ژن DRB5 باعث ایجاد تنوع بیماری ام . اس می‌شود. نشان داده شده است که ژن‌های گروه ۱ HLA بیشتر به وسیله‌ی آلل‌های HLA-

A*02 و HLA-B*44 اثر خود را روی بیماری ام . اس نشان می‌دهند. همکاری و کمک ژنتیک برای قابلیت ابتلا و پیشرفت بیماری ام . اس، غیر قابل انکار است.

علاوه بر عوامل ژنتیکی موثر در حساسیت به ام . اس، انواع خاصی نیز بر تظاهرات بالینی و روند بیماری تأثیر می گذارند .از آنجا که منبع HLA اولین عامل تعیین کننده ژنتیکی در معرض خطر ام . اس است و بیشترین تأثیر را روی حساسیت به ام . اس می گذارد ، بیشتر مطالعات ژنوتیپ-فنوتیپ بر روی آلل های HLA متمرکز است. به عنوان مثال، مشخص شده است که آلل های HLA-DRB1 * 15: 01به طور مداوم با سن پایین تر در شروع بیماری در ارتباط است بعلاوه ، به نظر می رسد HLA-DRB1 * 15: 01پاسخ نسبت به گلاتیرامر استات، داروی تنظیم کننده سیستم ایمنی را که مکانیسم عملکرد آن اتصال آن به مولکول های کلاس MHC II است، به عنوان مرحله اولیه تعدیل می کند. در حالی که ناحیه‌ی آنتی ژن جایگاه ژنی انسان (HLA) به عنوان ژن‌های اصلی درگیر در بیماری در نظر گرفته می‌شود، پیشرفت‌های اخیر در فنآوری همراه با پروژه‌های پژوهشی تقریباً ۵۰ فاکتور خطر ژنتیکی غیر از HLA مرتبط با بیماری ام . اس مشخص شده است. بیشتر ژن‌های کشف شده مرتبط با ام . اس، در سامانه‌ی ایمنی نیز فعالیت دارند. جالب این که، بعضی از این ژن‌ها به متابولیسم ویتامین D مربوط می‌شوند. در سال ۲۰۱۵، پژوهشگران ۴ ژن که به سطح ویتامینD در خون مربوط می شدند پیدا نمودند و مشخص شد که مردمانی که حامل این ژن‌ها هستند، سطح ویتامینD پایین‌تری دارند که احتمالاً استعداد بیشتری برای ابتلا به بیماری ام . اس را دارند. برای مثال هفت ژن غیر از HLA بین بیماری ام . اس و روماتوئید آرتریت مشترک است (۹). بعضی از ژن‌های دخیل در بیماری ام . اس که با ژن‌های دیگر بیماری‌های خود ایمن همپوشانی دارند، عبارتند از IL7، IL2R، CLEC16A، CD226، CYP27B1، TNFRSF1A، CD58، CD40، STAT3. ژن CYP27B1 آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز ویتامین D را رمز گذاری می‌کند که هیدروکسیله کردن ویتامین D به فرم فعال ۲۵ و ۱ ویتامین D را بر عهده دارد. این شکل فعال به واسطه‌ی گیرنده ویتامین D –کلسیم تنظیم می‌شود و همچنین عملکردهای ایمنی تنظیم کننده‌ی ذاتی به علاوه‌ی ایمنی اکتسابی و هموستازی سلول‌های B را بر عهده دارد. نشان داده شده است که ویتامین D بیش از ۸۰٪ ژن‌های مرتبط با ام . اس را تنظیم می‌کند (۹).

۲- فاکتورهای محیطی دخیل در بیماری ام. اس

بیشترین شیوع بیماری ام . اس در شمال و جنوب نیمکره زمین و معمولاً در اجداد اروپایی غربی یافت می‌شود. افزایش بروز و شیوع ام . اس با افزایش عرض جغرافیایی در شمال و جنوب خط استوا همراه است. پژوهش‌ها درباره‌ی اثر مهاجرت بر پیشرفت بیماری ام . اس پیشنهاد می‌کند که مردمانی که از یک منطقه از کره زمین به منطقه دیگری از کره‌ی زمین قبل از سنین بزرگسالی مهاجرت می‌کنند در معرض فاکتورهای محیطی موقعیت جدیدی که به آن مهاجرت کرده‌اند، قرار می‌گیرند. نشان داده شده است که یک ارتباطی بین سن مهاجرت و خطر بیماری وجود دارد و حتی پیشنهاد شده که فاکتورهای محیطی بعد از دوران بلوغ(نوجوانی و دوره‌ی جوانی) نیز بر پیشرفت بیماری اثر می‌کند. بیماری ام . اس در مناطق گرمسیری نادر و در آب و هوای معتدل بیشتر معمول است اگر چه بعضی از استثنائات وجود دارد. بررسی‌ها از شیوع ام . اس در مناطق مختلف نشان می‌دهد که شیوع بالا(>۳۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) در مناطقی شامل اروپای شمالی، شمال آمریکا و کانادا، استرالیای جنوبی و نیوزلند، شیوع متوسط(۳۰-۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) شامل مناطق اروپای جنوبی، امریکای جنوبی و شمال استرالیا و شیوع کمتر(<۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰۰ نفر) در مناطق آسیا و نواحی از آمریکای جنوبی وجود دارد. بر اساس مجموعه ای از مطالعات مبتنی بر اپیدمیولوژی MS در اصفهان و علی رغم این فرضیه کلاسیک که ایران منطقه ای با ریسک کم

است، در جدیدترین گزارش اصفهان یکی از بالاترین ریسک ها در آسیا و اقیانوسیه در نظر گرفته شده است(۱۱و۱۰). بعضی از تفاوت‌ها در شیوع این بیماری در بین این نواحی مختلف ممکن است دلیلی برای تفاوت‌ها در روش‌ها و معیارهای تشخیصی استفاده شده، باشد.

علاوه بر عرض جغرافیایی، فاکتورهای خطر محیطی عمده برای بیماری ام . اس شامل سیگار کشیدن، چاقی دوران بچگی و سطوح پایین ویتامین D است. کشیدن سیگار، فراوانی و استعداد ابتلا به عفونت‌های تنفسی، که با خطر ابتلا ام . اس پیوند می‌خورد، را افزایش می‌دهد. کشیدن سیگار به عنوان یک فاکتور خطر قابل اصلاح و تعدیل پذیر برای ام . اس است. به علاوه تفاوت‌ها در عادات سیگار کشیدن در میان جمعیت‌های مختلف می‌تواند بعضی از تنوعات موجود در شیوع و ابتلا به ام . اس را توضیح دهد (۱۲). سیگار کشیدن می‌تواند عفونت‌هایی در ریه‌ها القا کند لذا ممکن است پاسخ‌های ایمنی خود واکنشی به ویژه در اشخاص مستعد ژنتیکی ابتلا به ام . اس را تقویت کند (۹). چاقی دوران بچگی استعداد ابتلا به بیماری ام . اس را زیاد می‌کند. نشان داده شده که چاقی دوران بچگی یک فاکتور خطر مستقل برای افزایش شیوع ام . اس در بعضی از کشورها است. در دانمارک نشان داده شده که برای پسران و دختران، افزایش هر یک واحد در درجه‌ی وزن توده‌ی بدن (Body Mass Index (BMI)) در سن ۷ تا ۱۳ سالگی، خطر ابتلا به بیماری ام . اس را ۲۰٪-۱۵٪ افزایش می‌دهد (۷). بیماری‌های خود ایمن بعد از سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی، سومین علت عمده بیماری و مرگ و میر در کشورهای صنعتی است. علی رغم این نسبت شیوع بالا، علت بیماری‌زایی بیشتر بیماری‌های خود ایمن ناشناخته باقی مانده است و یک تعدادی از فاکتورها در بیماریزایی بیماری ام . اس اشاره شده است. یکی از مهمترین عوامل ارتباط دهنده بیماری ام . اس با خود ایمنی، ویتامین D است. ویتامین D توسط متخصصان روماتیسم برای جلوگیری و درمان شکستگی استخوان تجویز شده است. چندین مشاهده نشان می‌دهد که ویتامین D، از فرآیندهای پیش التهابی با مهار افزایش فعالیت سلول‌های ایمنی، که در واکنش خود ایمنی شرکت دارند - جلوگیری می‌کند. به نظر می‌رسد که اثر ویتامین D در بهبود بیماری ام . اس به عنوان یک مهار کننده‌ی زیستی در فعالیت‌های التهابی زیاد است (۱۳). ویتامین D، ویژگی‌های مهار کنندگی ایمنی چندگانه و اثرات مستقیم روی سلول‌های ایمنی T و B دارد. مدارک جمع آوری شده از نمونه‌های مختلف نشان می‌دهد که مواد غذایی حاوی ویتامین D کافی به جلوگیری از بروز بیماری ام . اس کمک می‌کند. سطوح بالای ویتامین D خطر ابتلا به بیماری ام . اس را کاهش می‌دهد. هر چند، بیماری ام . اس خود می‌تواند در سطح ویتامین D اثر بگذارد آن چنان که افراد ممکن است به واسطه‌ی شدت بیماری یا سطح ناتوانایی، کمتر در معرض نور مستقیم خورشید قرار بگیرند (۷). در معرض نور خورشید قرار گرفتن اثرات مستقیمی روی سطوح سرمی ویتامین D دارد و اثرات ایمنی سازی ویتامین D روی حفظ شرایط پایدار و ثابت در محیط داخلی بدن مهم است. وضعیت ویتامین D فرزندان در دوره پیش از تولد به وضعیت ویتامین D مادر وابسته است. به نظر می‌رسد در قبل از قرن ۱۹ بیماری ام . اس فقط در نمونه‌های کمی از جمعیت انسانی اتفاق افتاده است؛ در حالی که یک دلیل برای شیوع پایین بیماری ام . اس این می‌توانسته باشد که قبل از این زمان، اکثریت گسترده‌ای از جمعیت‌ها تنظیم ایمنی کافی از طریق دریافت ویتامین D و منبع امگا EFA3(مارگارین-روغن سبزیجات) را داشتند. ظهور بیماری ام . اس در طول قرن ۱۹، زمانی که سبک زندگی با تحول صنعتی که منجر به بهبود شرایط بهداشتی و کاهش منبع ویتامین D می‌شود، تغییر می‌کند. این تغییرات، باعث کاهش ایمنی بدن می‌شود و افراد را بیشتر مستعد ابتلا به بیماری ام . اس می‌کند. در طول قرن ۲۰، کاهش سطح سرمی ویتامین D، به واسطه‌ی شغل‌های درون خانگی در محیط‌های شهری، استفاده از محافظت از نور خورشید، افزایش استفاده از روغن‌های گیاهی حاوی امگا ۶ به جای امگا ۳،

شرایط بهداشتی، کاهش مصرف میوه‌ها و سبزیجات رخ داده است. ارتباطی بین بین چند شکلی‌های ژن گیرنده‌ی ویتامین D و ژن‌های مربوط به بیماری ام . اس در جمعیت‌های ژاپنی‌ها نشان داده شده است در حالی که چنین ارتباطی در جمعیت کانادا دیده نشده است. این موضوع شاید نشان دهد که واکنش‌های بین فاکتورهای ژنتیکی، که اثرات ویتامین D را تنظیم می‌کنند، و در معرض قرار گرفتن با نور خورشید، توجیه کننده بعضی از تنوع جغرافیایی در خطر ابتلا به بیماری ام . اس باشد اما پژوهش‌های بیشتری در این راستا مورد نیاز است. ویتامین D می‌تواند به صورت خوراکی خورده شود و یا به صورت درون زا (Endogenous) در بافت پوست با در معرض نور خورشید قرار گرفتن تشکیل شود. برای بیشتر مردم، در معرض قرار گرفتن با نور خورشید، منبع اصلی ویتامین D است. اشعه‌ی فرابنفش B (۳۲۰-۲۹۰ نانومتر) ۷ دهیدروکلسترول پوستی را به پری ویتامین D3 تبدیل می‌کند که به طور خود به خودی به ویتامین D3 ایزومریزه می‌شود. ویتامین D3 سپس یک رشته از هیدروکسیلاسیون‌ها را متحمل می‌شود (۱۲). ابتدا در کبد ویتامین D3 به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 (فرم حلقوی اصلی ویتامین) که عمده فرم گردشی ویتامین D است و به عنوان نشانه‌ی مفیدی از کل ذخیره‌ی ویتامین D بدن است، تبدیل می‌شود (۱۴). ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 از لحاظ ساختار زیستی خنثی است و نیازمند هیدروکسیلاسیون دیگری درون کلیه برای تشکیل فرم فعال آن است بنابراین به فرم ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3، که فرم فعال زیستی آن است، تبدیل می‌شود. بیشترین اثرات زیستی ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 به وسیله‌ی گیرنده ویتامین D(VDR) (Vitamin D Receptor) که شامل ۴۲۷ آمینو اسید است، انجام می‌شود (۱۵). این گیرنده، عضوی از سوپر خانواده گیرنده‌های استروئیدی است و سرعت رونویسی ژن‌های پاسخ دهنده به اثر ویتامین D را افزایش می‌دهد. این گیرنده‌ها در تنظیم هموستازی کلسیم نقش دارند. در سامانه‌ی عصبی مرکزی بیان گیرنده‌های ویتامین D در انواع سلول‌های مختلف توصیف شده است. گیرنده ویتامین D در بیش از ۳۰ بافت مختلف شامل مونوسیت‌های گردشی، سلول‌های دندریت و سلول‌های فعال شده‌ی T و ماکروفاژها شناسایی شده‌اند (۱۳). بیان ژن VDR هم‌چنین در سلول‌های نورونی و گلیاها ثابت شده است و بیان آن به طور تکاملی درون بافت‌های عصبی تنظیم شده است (۱۶). فعال کردن VDR وابسته به ساختار مولکولی صحیح، جا گیری موثر هسته‌ای و حضور رتینوئیک اسید، گیرنده‌ها و دیگر کوفاکتورهای هسته‌ای است. اتصال یافتن لیگاند، تغییرات کونفورماسیون در VDR القا می‌کند که هترو دیمریزه شدن با کمپلکس ۹ سیس رتینوئیک اسید را پیش می‌برد. این هترو دیمر سپس به عناصر پاسخ دهنده به ویتامین D در پیش‌برنده ناحیه ژن هدف متصل می‌شود. این اتصالات، تغییر شکل در کروماتین را القا می‌کند. برای ژن VDR که روی کروموزوم ۱۲بازوی بلند قرار گرفته است، چند شکلی‌های ژنی بسیاری دیده شده است (۱۸). فرستنده VDR، چسبندگی سلولی را افزایش و مهاجرت سلولی را مهار می‌کند و به نظر می‌رسد نقش‌هایی در حفاظت ژنوم و تسهیل ترمیم DNA ایفا می‌کند.(۱۴).

ارتباط نزدیکی بین عملکردهای VDR و مسیر مهار کننده‌ی تومور P53 وجود دارد. آلفا-۱ هیدروکسیلاز و ۲۴ هیدروکسیلاز همچنین در سامانه‌ی عصبی مرکزی بیان می‌شوند و بنابر این سامانه‌ی عصبی مرکزی یک جایگاه عمل، متابولیسم و کاتابولیسم ویتامین D می‌باشد. به علاوه ۲۴ هیدروکسیلاز در حضور ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 در لنفوسیت‌های B در حال استراحت بیان می‌شوند اما در مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال شده بیان نمی‌شوند. ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 یک ویتامین محلول در چربی است که با گیرنده‌های ویتامین D در روده‌ی کوچک واکنش می‌دهد. این عمل منجر به بیان بالای کانال‌های کلسیم سلول‌های پوششی، پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم و پروتئین‌های متنوع

دیگر می‌شود که انتقال کلسیم از فضای روده به گردش خون را باعث می‌شود (۱۳). سطوح کلسیم پلاسما شدیداً به وسیله‌ی هورمون پارا تیروئید (PTH) تنظیم می‌شود و ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 برای تعادل و تنظیم خوب و جذب سلولی و نگهداری کلیه‌ای کلسیم می‌باید حضور داشته باشد. ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 اثر مثبتی در افزایش سطوح کلسیم پلاسما دارد. مقدار زیادی متابولیت‌های ویتامین D به وسیله‌ی ۲۴ هیدروکسیلاز کاتالیز می‌شود و به وسیله کلیه در فرم کلسی تریول اسید دفع می‌گردد. ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 یکی از متوقف کننده‌های قدرتمند تمایز سلول‌های دندریت و ترشح اینترلوکین ۱۲ می‌باشد. سلول‌های دندریتی یک نقش مرکزی در تنظیم فعال شدن ایمنی بدن دارند. که در In vitro نشان داده شده است، ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 ، بیگانه‌خواری و کشتن باکتری‌ها به وسیله‌ی ماکروفاژها را تحریک می‌کند اما ظرفیت عرضه‌ی آنتی ژن از این سلول‌ها و سلول‌های دندریتی را کاهش می‌دهد. ویتامین D، القا تمایز مونوسیت‌ها به ماکروفاژها را بالا می‌برد و پاسخ ماکروفاژها را تنظیم و تعدیل می‌کند. در عرض جغرافیایی >۴۳ در زمستان بیشترین اشعه‌ی فرابنفش به وسیله‌ی اتمسفر جذب شده و حتی در معرض قرار گرفتن طولانی مدت در برابر نور خورشید برای تولید ویتامین D ناکافی است. بنابر این در مردمانی که در عرض جغرافیایی بالا زندگی می‌کنند سطوح ویتامین D در زمستان کاهش می‌یابد (۱۲). شیوع بالای ام . اس در عرض جغرافیایی بالاتر می‌تواند به واسطه‌ی کمبود دریافت ویتامین D باشد (۱۸). قرار گرفتن تمام بدن در مقابل نور خورشید به آسانی مساوی جذب خوراکی ۲۵۰ میکرو گرم ویتامین D را فراهم می‌کند. در حالی که انسیتوی ملی سلامت USA، نشان می‌دهد که ۵ میکرو گرم ویتامین D به عنوان جذب خوراکی روزانه برای بزرگسالان کافی است اگر چه جذب روزانه بالاتر و بهینه‌ی ۲۵ میکرو گرم نیز پیشنهاد شده است لذا می‌توان گفت که این نوع جذب تنها یک قسمت از مقدار ویتامین D است که می‌تواند از اشعه خورشید گرفته شود. استفاده از مکمل ویتامین D به عنوان تنها منبع تغذیه ویتامین D، خطر احتمال ابتلا به ام . اس را تا ۴۰٪ کاهش داده است. سطح سرمی 25(OH)D معمولاً برای اندازه‌گیری وضعیت ویتامین D برای هدف‌های کلینیکی و تحقیقاتی استفاده می‌شود. در بزرگسالان جوان سالم با سطح سرمی بالایی از 25(OH)D انتظار می‌رود خطر کمتری برای ابتلا به بیماریام . اس نسبت به سطوح پایین آن داشته باشند. به علت آن که بیماری ام . اس یک بیماری نسبتاً نادر است و سطوح 25(OH)D بر حسب زمان به علت فصول مختلف و تغییرات در رژیم غذایی تغییر می‌کند، تعیین این که آیا 25(OH)D سرم پیشگویی کننده خطر ابتلا به بیماری ام . اس باشد نیازمند پژوهش‌های بسیار و وابسته به طول جغرافیایی و نمونه‌های خون مکرر می‌باشد. در آنالیزهای جمعیت، خطر برای بیماری ام . اس در میان اشخاصی با 25(OH)D مساوی یا بالاتر از ۱۰۰ نانومول در لیتر در مقایسه با میزان کمتر از ۷۵ نانومول در لیتر، ۵۱٪ کمتر می‌باشد. به نظر می‌رسد کودکی و دوران نوجوانی، دوره‌های مهم ابتلا برای بیماری ام . اس است. کاهش خطر پیشرفت بیماری در میان اشخاصی با سطوح 25(OH)D مساوی یا بالاتر از ۱۰۰ نانومول در لیتر قبل از سن ۲۰ سالگی(۱۹-۱۶ سالگی) نسبت به سنین بالای ۲۰ سالگی، بیشتر است. در معرض قرار گرفتن نور خورشید اثرات مهار کننده‌ی ایمنی نیز دارد که مستقل از سنتز ویتامین D است. در معرض قرار گرفتن تمام بدن با نور فرابنفش خورشید، انسفالومیلیت خود ایمن آزمایشگاهی را در موش مهار می‌کند، تنظیم عملکرد سلول‌های T را بالا می‌برد و تولید سیتوکین‌های اینترلوکین ۱۰ و ۴ سامانه ایمنی را افزایش می‌دهد. اگر چه نور خورشید برای بیشتر مردم منبع اصلی ویتامین D است، دریافت ویتامین D از رژیم غذایی یا مکمل‌های ویتامین D به ویژه در زمستان و در عرض جغرافیای بالا می‌تواند مهم باشد. در نروژ شیوع پایین‌تر ام . اس در روستاهای ساحلی با مصرف بیشتر ماهی همراه است. وعده

غذایی ماهی در کشورهای ساحلی در نروژ منبع عالی از ویتامین D است که کمکی برای جبران سطح پایین نور خورشید در طول زمستان‌های طولانی می‌باشد (۱۲). غذاهای دریایی چرب، زرده تخم مرغ، قارچ‌ها، تنها غذاهای طبیعی حاوی مقدار قابل توجهی از ویتامین D هستند. دیگر منابع مهم رژیم غذایی، روغن کبد ماهی و مکمل‌های ویتامین D است. ماهی چرب مقدار قابل توجهی از ویتامین D به علاوه اسیدهای چرب را دارند که هر دو قدرت ضد التهابی و ویژگی‌های تنظیم کنندگی سامانه‌ی ایمنی بدن را دارند و اثر یکی نمی‌تواند از دیگری جدا شود. مکمل‌های مربوط به رژیم غذایی با ویتامین D همراه با کلسیم و منیزیم سرعت برگشت بیماری در یک گروه کوچکی از بیماران ام . اس را کاهش می‌دهد (۲۱). قبل از این که ویتامین D برای درمان بیماری ام . اس استفاده شود چندین مشکل می‌بایستی حل شود. در میان این مشکلات، هیپر کلسیمی مشکل عمده است. زیرا دوز دارویی بالای ۲۵ و۱ دی هیدروکسی ویتامین D3 برای اعمال اثر ایمونولوژیکی لازم است هر چند این دزهای بالا می‌تواند منجر به هیپر کلسیمی به عنوان اثر جانبی آن باشد. یک راه برای حل این مشکل توسعه‌ی آنالوگ‌های ۲۵ و۱ دی هیدروکسی ویتامین D3 است. این آنالوگ‌ها می‌تواند اثرات جنبی هیپر کلسیمی را کاهش دهند. ترکیب درمانی به وسیله‌ی ۲۵ و۱ دی هیدروکسی ویتامین D3 یا آنالوگ‌های آن و یا مهار کننده‌های ایمنی روش دیگری است که می‌تواند اثرات تعدیل کننده‌ی ایمنی را اعمال کند.

۳- مکانیسم سلولی بیماری ام . اس

آسیب بافت در بیماری ام . اس نتیجه‌ی فعالیت سلول‌های T، سلول‌های B و ماکروفاژها است. آبشاری از اتفاقات سلولی در بیماری ام . اس وجود دارد که بین افراد مختلف متفاوت است. هر چند اتفاق ابتدایی مهم که در بیماری ام . اس رخ می‌دهد زمانی است که گیرنده $CD4^+$ سلول‌های T در خون محیطی توسط پروتئین‌های خارجی فعال می‌شوند. سلول‌های $TCD4^+$ فعال شده پاسخ ایمنی را با به کارگیری سلول‌های ایمنی دیگر شامل سلول‌های $CD8^+$ (سلول‌های T سیتوتوکسیک که گلیکوپروتئین $CD8^+$ در غشا سلول نشان می‌دهند)، سلول‌های B، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماست سل‌ها افزایش می‌دهند. سلول‌های $TCD4^+$ فعال شده و سلول‌های پیش التهابی به هم می‌پیوندند و از سد خونی مغزی اندوتلیوم مغز عبور می‌کنند. همراه با ورود به سامانه‌ی عصبی مرکزی، سلول‌های $TCD4^+$، با سلول عرضه کننده‌ی آنتی ژن موجود در سامانه‌ی عصبی مرکزی دوباره فعال می‌شوند. همراه با دوباره فعال شدن سلول‌های $TCD4^+$ سیتوکین‌های پیش التهابی (اینترفرون گاما و TNF-α) و انواعی از کموکین‌ها را رها می‌کنند. این ستوکین‌ها، التهاب موضعی را با فعال کردن میکروگلیاها و آستروسیت‌ها می‌توانند افزایش دهد که فاگوسیتوز میلین را القا و باعث افزایش فعال شدن دوباره سلول‌های $CD4^+$ می‌شود. نشان داده شده است که میزان ۴-آلفا-اینتگرین در آسیب‌های بیماران ام . اس بالا می‌رود. در زمان التهاب سامانه‌ی عصبی مرکزی، ۴-آلفا-اینتگرین واکنش متقابل سلول‌های T با بافت اندوتلیوم مغز را میانجی‌گری می‌کند که یک مرحله‌ی ضروری برای مهاجرت سلول‌های T خود واکنش گر به مغز و طناب نخاعی در بیماران ام . اس می‌باشد (۲). ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک یک تعدادی از واسطه‌های التهابی(سیتوکین‌ها) را تولید و رها می‌کنند که منجر به آسیب بافت می‌شود. این سیتوکین‌ها شامل TNF-α، IFN-α، اینترلوکین ۶، ایکوزونوئیدها، واسطه‌های اکسیداتیو و نیتریک اکساید می‌باشد. TNF-α در بیماری ام. اس در ماکروفاژها حضور دارند و برای الیگودندروسیت‌ها کشنده می‌باشند و می‌توانند باعث دمیلینه شدن در In vitro شوند. نیتریک اکساید سنتاز در ماکروفاژها و آستروسیت‌ها دربیماری ام . اس افزایش می‌یابند و نیتریک اکساید مرگ نکروتیک الیگودندروسیت‌ها را سبب می‌شوند. در طول مسیر بیماری ام . اس، ماکروفاژها و آستروسیت‌ها، نیتریک اکساید که به

چندین جنبه از بیماری‌زایی ام . اس مانند تخریب سد خونی –مغزی، آسیب الیگودندروسیت‌ها و دمیلینه شدن و انحطاط آکسونی کمک می‌کند، را تولید می‌کنند. نیتریک اکساید در مایع مغزی-نخاعی، سرم و اوره بیماران ام . اس دیده شده است و میزان آن به نظر می‌رسد فعالیت فرآیندهای التهاب آور که به بیماری‌زایی بیماری ام . اس کمک می‌کند را منعکس می‌کند (۲).

۴- نقش سلول‌های T در بیماری ام . اس

پژوهشگران مشاهده کردند که سلول‌های T خود واکنش‌گر یک نقش غالب در بیماران ام . اس دارند. متخصصان بالینی دانستند که سلول‌های T قادرند حمله خود ایمنی چند منظوره را هماهنگ کنند هر چند این برای توضیح ابتلا به بیماری ام . اس کافی نبود. سلول‌های T بعد از فعال شدن، اسفنگوزین ۱- فسفات و گیرنده آن را روی غشای پلاسمایی سلول‌ها بیان می‌کند. بیان اسفنگوزین ۱-فسفات مهاجرت سلول‌های T از گره‌های لنفاوی را افزایش می‌دهد. استفاده از داروی فینگولیمود، یک دارویی است که اسفنگوزین ۱-فسفات را بلوکه می‌کند و بنابر این کمک به حل التهاب بیماری ام . اس می‌کند (۵). انتقال سلول‌های T ویژه میلین به حیوانات سالم فقط باعث التهاب نورون‌ها می‌شود و دمیلینه شدن آن‌ها را در بر ندارد. این پیشنهاد می‌کند که سلول‌های ایمنی به ویژه سلول‌های B تولید کننده‌ی آنتی بادی و ماکروفاژها ممکن است نقش کلیدی را در دمیلینه شدن و ببیماری‌زایی ام . اس ایفا کنند حتی اگر سلول‌های T خود واکنشگر این فرآیندها را راه اندازی کنند (۲۴).

۵- نقش سایتوکاین‌ها و سلول‌های تنظیمی T در بیماری‌زایی بیماری ام . اس

سایتوکاین‌ها روی عملکرد سامانه‌ی ایمنی، سامانه‌ی عروقی بدن و بافت های مختلف تأثیر می گذارند و به خاطر نقشی که در بیماری‌زایی بیماری مالتیپل اسکلروزیس دارند، به مقدار زیاد مورد پژوهش قرار گرفته‌اند. تغییر در الگوی ترشح سایتوکاینی (که اغلب توسط سلول های ایمنی ترشح می‌گردند) مشخصه‌ای است که می تواند در پیش بینی وضعیت بیماری به پزشک کمک کند. به طور معمول می توان سلول های T را از نظر فعالیت سایتوکاینی به ۴ زیر مجموعه تقسیم نمود (۲۴): ۱- Th1: فعالیت پیش التهابی به همراه ترشح اینترفرون گاما، اینترلوکین ۱۲ و TNF-α، ۲- Th2: فعالیت تنظیم کنندگی سامانه‌ی ایمنی به همراه ترشح اینترلوکین های ۴ و ۱۰، ۳- Th17: ترشح اینترلوکین های التهابی ۶ و ۱۷، ۴-سلول‌های Treg : سلول های تنظیم کننده سامانه‌ی ایمنی به همراه تولید TGF-β. سلول‌های تنظیمی T یا به اصطلاح سلول‌های Treg (Regulatory T cell)، نقش ضد التهابی داشته و باعث حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند. اکثریت سلول‌های Treg در تیموس تمایز پیدا می‌کنند که به عنوان Treg طبیعی (nTreg) نامیده می‌شوند. سلول‌های Tregهم چنین ممکن است در بافت‌های محیطی و از تمایز سلول‌های T بکر به وجود آیند که به آنها Treg القائی (iTreg) می‌گویند. سلول‌های Treg نقش مهمی در ممانعت از بیماری‌های خود ایمنی دارند. بنابر این، کاهش تعداد یا عملکرد این سلول‌ها می‌تواند در بروز خود ایمنی‌ها مؤثر باشد؛ به طوری که نقص این سلول‌ها در بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی گزارش شده است. برخی مطالعات نشان داده که در بیماری ام . اس، اگر چه تعداد سلول‌های Treg طبیعی می‌باشند ولی از نظر عملکردی دارای نقص هستند و در بیماران ام . اس سلول‌های Treg از قدرت کمتری برای سرکوب تولید IL-17 در مقایسه با افراد سالم برخوردارند. مطالعات دیگری بیانگر کاهش ۲ تا ۳ برابری تعداد سلول‌های Tregها در فاز تشدید بیماری ام . اس و افزایش تعداد این سلول‌ها در مرحله پسرفت بیماری بوده و ارتباط معکوسی بین شدت و مدت زمان بیماری با تعداد سلول‌های Treg دیده می‌شود (۲۵).

۶- نقش سلول‌های B در بیماری ام . اس

این بررسی که آنتی ژن‌های خودی می‌توانند توسعه‌ی کلونال سلول‌های B را پیش ببرند (بی سلول‌ها به صورت کلون وجود دارند) و یک ذخیره‌ی آنتی‌بادی تولید کنند که به خود ایمنی کمک می‌کند، در دیگر بیماری‌های خود ایمن ثابت شده است. هر چند مشاهده شده است که تعداد بالای سلول‌های B به پیشرفت بیماری ام . اس کمک می‌کند (۲۶). نقش سلول‌های B در تخریب آکسون‌های نورون‌های عصبی در بیماری ام . اس برای سال‌های بسیار شناخته شده است در حالی که بیشتر پژوهش‌ها بر روی سلول‌های T متمرکز شده است. مدارکی برای حضور سلول‌های B خود واکنش‌گر وجود دارد و این به نظر می‌رسد که هر دو نوع لنفوسیت (سلول‌های B و سلول‌های T) فعالانه به بیماری‌زایی ام . اس کمک می‌کنند. سلول‌های T خود واکنش‌گر التهاب را ایجاد می‌کنند و به واسطه‌ی رهایی ستوکین‌ها، سلول‌های B را برای ترشح آنتی بادی‌ها تحریک می‌کنند که باعث دمیلینه شدن می‌شود. سلول‌های B به وسیله‌ی پیام دهی کموکین‌ها به سامانه‌ی عصبی مرکزی هدایت می‌شوند. سلول‌هایB در مغز افراد سالم با تعداد کمتری دیده می‌شوند و به شدت در طول التهاب عصبی افزایش می‌یابند. نشان داده شده است که چندین کموکین و گیرنده‌ی آن‌ها بر روی عبور و مرور سلول‌های B در سامانه‌ی عصبی مرکزی اثر می‌کند که شامل CCL2(CCR2)، CXCL13(CXCR5)، CXCL10(CXCR3)، CCL3(CCR1-CCR5)، CCL20(CCR6) می‌باشد. در میان این فاکتورها، CXCL13 یک نقش مرکزی دارد و غلظت آن در مایع مغزی-نخاعی بالا می‌رود (۲۷). CXCL13 برای به گارگیری سلول‌هایB به سامانه‌ی مرکزی عمل می‌کنند (۵). بدون تزریق آنتی‌بادی‌ها، دمیلینه شدن اتفاق نمی‌افتد. همه‌ی سلول‌های B در ابتدا ایمونوگلوبین M(IgM) را تولید می‌کنند و در یک زمان معین، وادار می‌شوند تا به جای ایمونوگلوبین M، ایمونوگلوبین G (IgG) تولید کنند. این تغییر از سلول‌های B خود واکنش‌گر از ایمونوگلوبین M به تولید کننده‌های ایمونوگلوبین G به پیشرفت بیماری ام . اس کمک می‌کند. مکانیسم‌هایی که توسط آن سلول‌های B به پیشرفت بیماری ام . اس کمک می‌کند بالقوه می‌تواند جلوگیری شود. این ثابت شده است که ویرایش گیرنده‌ی سلول‌های B در مایع مغزی-نخاعی بیماران ام . اس می‌تواند اتفاق افتد که با نابودی آنتی بادی‌های خودی از آسیب بیشتر به بافت سامانه‌ی عصبی مرکزی جلوگیری می‌کند. هر چند ویرایش گیرنده برای جلوگیری از خود واکنشی می‌تواند منجر به شکست شود و در عوض باعث تولید آنتی‌بادی‌های جدید شود که با واکنش با بیش از یک آنتی ژن خودی منجر به پیشرفت بیماری ام . اس گردد (۲۶). سلول‌های B می‌توانند به دو زیر مجموعه تقسیم شوند که سیتوکین‌های مختلف را تولید کنند. در حالی که سلول‌های B طبیعی ($CD19^+$ و $CD27^-$) تولید کننده‌های عمده سیتوکین‌های ضد التهاب (اینترلوکین ۱۰) می‌باشند، سلول‌های B حافظه ($CD19^+$ و $CD27^+$) سیتوکین التهابی اینترلوکین۶ را بیان می‌کنند. تولید اینترلوکین ۱۰ در بیماران ام . اس کاهش یافته است. به طور جالب در آزمایشات In vitro افزایش ترشح اینترلوکین ۱۰ به وسیله‌ی سلول‌های B در معرض ۲۵و۱ دی هیدروکسی ویتامین D3 بعد از تحریک گیرنده سلول‌های B نشان داده شده است. در طول سال‌های اخیر مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد سلول‌های B یک نقش مهم در فرآیند بیماری‌زایی ام . اس ایفا می‌کنند. آقای هدگارد و همکارانش نشان دادند که سطح پلاسمای فاکتورهای فعال کننده‌ی سلول‌های Bبه طور مثبت با درجه ناتوانایی بیمار همراه است. همچنین در معرض قرار دادن سلول‌های B فعال شده با ۲۵و۱ دی هیدروکسی ویتامین D3 تکثیر سلول‌های B را مهار می‌کند، تمایز را پیش می‌برد و تغییر به ایزوتایپ‌های مختلف سلول‌های B را جلوگیری می‌کند (۲۸).

۷- نقش ماکروگلیاها، آستروسیت‌ها و سلول‌های دندریتی در بیماری ام . اس

سامانه‌ی عصبی مهره‌داران اغلب بر پایه‌ی منشأ و نقش‌های عملکردی به دو قسمت ماده سفید و خاکستری تقسیم می‌شود. ماده خاکستری شامل اجسام سلولی و دندریت‌ها است در حالی که ماده سفید شامل بیشتر آکسون‌هاست و نام آن از ورقه‌های غشا لیپید میلین گرفته شده است که محکم اطراف این اکسون‌ها پیچیده شده است. میلین از سلول‌های گلیاها که الیگودندروسیت‌ها در سامانه‌ی عصبی مرکزی و سلول‌های شوان در سامانه‌ی عصبی محیطی نامیده می‌شوند، منشأ می‌گیرد (۳). سامانه‌ی عصبی مرکزی از ۲ کلاس عمده از سلول‌ها، نورون‌ها و سلول‌های گلیا تشکیل شده است (۲۹). ماکروگلیاها از الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت‌ها تشکیل شده است و ۹۵٪ سلول‌های گلیاها را در پارانشیم سامانه‌ی عصبی مرکزی تشکیل می‌دهد. عملکرد اصلی الیگودندروسیت‌ها برای شکل دادن و حفظ میلین برای انتقال جریان عصبی است. این سلول‌ها اولین بار در سال ۱۸۹۹ و ۱۹۰۰ توسط آقای رابرتسون به عنوان سلول‌های مزوگلیا نامیده شدند. الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاها با جزئیات بیشتر توسط آقای رامونی در سال ۱۹۱۱ توصیف شده‌اند. اولین توصیف دقیق از الیگودندروگلیاها به عنوان یک نوع سلول مجزا به آقای هورتج نسبت داده شده است که در سال ۱۹۲۱ با روش کربنات نقره الیگودندروسیت‌ها را از میکروگلیاها جدا کرد. الیگودندروسیت‌ها بیشتر در ماده‌ی سفید سامانه‌ی عصبی مرکزی فراوان است هر چند الیگودندروسیت‌ها به طور تعجب آوری در بسیاری نواحی از ماده خاکستری سامانه‌ی عصبی مرکزی فراوان هستند (۳۰). عناصر اصلی سامانه‌ی عصبی مرکزی، الیگودندروسیت‌های میلینه کننده و آستروسیت‌ها به علاوه‌ی نورون‌ها می‌باشند. یک الیگودندروسیت واحد می‌تواند تا بالای ۴۰ قطعه میلین روی آکسون‌های متعدد تولید کند. در نتیجه الیگودندروسیت‌های میلینه کننده به اندازه‌ی 10^{3}*۵۰-۵ غشا را در یک روز حمایت می‌کنند. ارتباطات دو طرفه‌ی بین الیگودندروسیت‌ها، نورون‌ها و آستروسیت‌ها یک نقش کلیدی در تشکیل ورقه‌های میلین جدید بازی می‌کنند. فاکتورهای آکسونی برای مراحل متفاوت در فرآیند میلیناسیون مورد نیاز می‌باشند و به دو گروه تقسیم می‌شوند: ۱- فاکتورهایی که تحریک، شروع و تغذیه میلیناسیون را دارند ۲- فاکتورهای مهار کننده که به عنوان تنظیم کننده‌ی منفی میلیناسیون در نظر گرفته می‌شوند. باید توجه شود که سیتوکین‌ها در بیماری ام . اس به وسیله‌ی میکروگلیاها و آستروگلیاها در آسیب‌های دمیلینه بیان می‌شوند (۳۱). آستروسیت‌ها سلول‌های گلیای شکل ستاره‌ای هستند که تشکیل دهنده‌ی میلین نمی‌باشند. آستروسیت‌ها قادر به ارائه آنتی ژن هستند و پیش برد تکثیر سلول‌های T نشان می‌دهد که آن‌ها ممکن است یک نقش در تنظیم فرآیندهای التهابی در مغز داشته باشند. آستروسیت‌ها یک نقش در قابلیت نفوذ سلول‌ها به مغز بازی می‌کنند و می‌توانند با بسیاری از فاکتورها شامل طیفی از واسطه‌های التهابی ترشح شده به وسیله‌ی لوکوسیت‌ها تغییر یابند. در شرایط طبیعی تعداد سلول‌های دندریتی (که به عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عمل می‌نمایند) در سامانه‌ی عصبی مرکزی بسیار کم می‌باشد، در مقابل، افزایش تعداد سلول‌های دندریتیک در خون محیطی و مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به ام . اس مشاهده شده است. سلول‌های دندریتیک یک نقش مهم در تحریک کردن ایمنی در بیماری ام . اس ایفا می‌کنند. سلول‌های دندریتیک نابالغ، آنتی ژن‌ها را به سلول‌های T ارائه می‌دهند. سلول‌های دندریتیک، سیتوکین‌ها را به جریان خون ترشح می‌کنند و تمایز سلول‌های $TCD4^{+}$ به سلول‌های T کمکی را تحریک می‌کند. گیرنده ویتامین D(VDR)، بلوغ، تمایز و تکثیر سلول‌های دندریتیک را تنظیم می‌کند. گیرنده ویتامین D(VDR)، تحریک سلول‌های T کمکی را با پایین آوردن بیان سیتوکین‌های التهاب آور کاهش می‌دهد (۵).

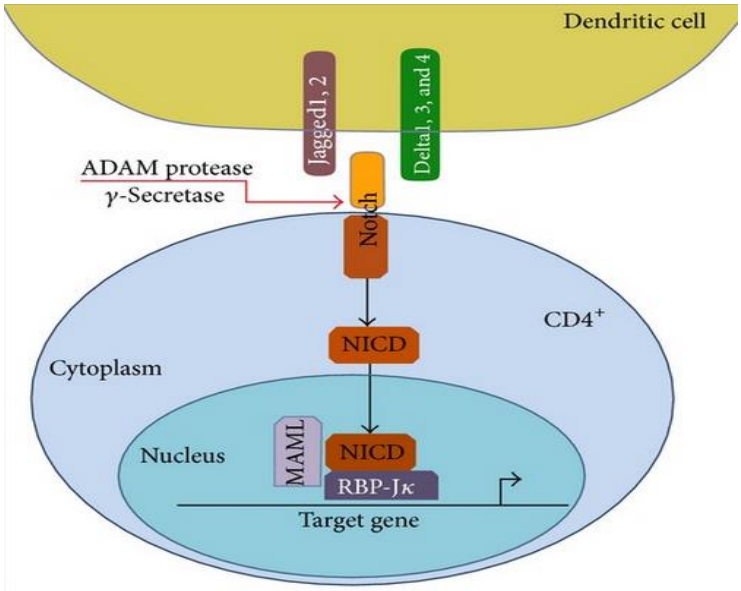
۸- زیست سامانه مسیر پیام دهی Notch، مسیر پیام دهی Wnt/B-catenin مسیر گیرنده‌های RXRs، و مسیر پیام دهی LINGO-1 در بیماری ام . اس

زیست سامانه‌ها در بردارنده‌ی نظمی است که دانش مهمی درباره دینامیک بیماری‌های عصب شناسی می‌دهد. آنالیزهای سامانه‌ی زیستی توصیفی ، فرآیندهای زیستی معمول در میان سه بیماری عصب شناسی (ام اس، آلزایمر و ایدز) مانند التهاب، استرس اکسیداتیو، مرگ برنامه ریزی شده سلول را نشان می‌دهد. پژوهش‌های سامانه‌ی زیستی توصیفی فاکتورهای تعیین کننده مولکولی مشخص نشده را برای هر بیماری مشخص می‌کند با این اوصاف مزایای به کاربردن سامانه‌ی زیستی برای درک بیماری‌های عصب شناسی با در نظر گرفتن زمان به عنوان یک فاکتور کلیدی برای پژوهش سیر تکاملی بیماری‌زایی این بیماری‌ها است. استنتاج بایزن برای تعیین یک هدف درمانی جدید در بیماری ام . اس به کار می‌رود. پژوهشگران، jagged-1 و IFN-beta به عنوان داروهای درمانی برای بیماری ام . اس به کار بردند و شبیه سازی شبکه و آنالیزهای درمانی از ترکیب دو دارو را انجام دادند. این آنالیزها واکنش‌های ژن همراه پاسخ دهنده به هر دو درمان را آشکار می‌کند. بنابر این با مقایسه‌ی وضعیت شبکه‌ها قبل و بعد از درمان با jagged-1 و IFN-beta در بیماران ام اس، توانستند ژن‌ها و مسیرهای مرتبط با پاسخ به این درمان‌ها را شناسایی کنند. به طور کلی، مدل سازی مسیرهای پیام دهی در بیماری ام . اس با استفاده از شبکه‌های منطقی یا مدل‌های ریاضی فرصتی برای پیشگویی مکانیسم‌های پیام دهی جدید را فراهم می‌کند که به فهم بهتر بیماری‌زایی بیماری ام . اس کمک می‌کند. علی رغم وجود محدودیت‌ها، چندین پژوهش مدل‌هایی را توصیف کرده است که جنبه‌های مجزایی از بیماری‌زایی ام . اس را ایجاد می‌کند و دید وسیعی برای کشف نشانگرهای این بیماری فراهم می‌سازد. یک ابزار دیگر برای تعیین تشابهات ژنتیکی در میان بیماری‌های پیچیده به ویژه بیماری‌های خود ایمن، iCTNet است که ارتباط چند گانه‌ای بین بیماری‌ها، ژن‌ها، پروتئین‌ها و داروهای درمانی با یک پایگاه داده اختصاصی برقرار می‌کند و می‌تواند همراه در یک محیط شبکه با استفاده از نرم افزار CytoScaps (یک نرم افزار معروف برای مشاهده شبکه) باشد. با iCTNet، کاربرها می‌توانند همراهی‌های ژنتیکی برای بیش از ۲۰۰ ویژگی پیچیده را دانلود کنند و فاکتورهای خطر برای هر ویژگی مشخص در بیماری را نشان می‌دهد. این ابزار الگوهای مخفی مانند تشابهات ژنتیکی بین بیماری ام . اس و سایر بیماری‌های خود ایمن و تعداد ژن‌های همراه با ام . اس که در مغز بیان می‌شوند را فراهم می‌کند (۳۲). با تمرکز کردن روی مراحل زیستی ژن‌ها و پروتئین‌هایی که در بیماران ام . اس متمایز تنظیم می‌شوند، ارتباط چندین مسیر مشخص شده است. به علت آن که تعداد مکانیسم‌های کلیدی پیام دهی سلولی به نسبت کم است این تصور می‌شود که مکانیسم‌های پیام دهی به صورت جدا از هم عمل نمی‌کنند و با شبکه‌های پیام دهی دیگر ارتباط دارند. با جستجو اطلاعات راجع به همراهی مولکول‌های پیام دهی با بیماری ام . اس موجود در پایگاه داده به مانند KEGG، Dis Ge Net، Consensus path DB و یا Drug Bank آشکار می‌کند که چندین مسیر ترجیحاً در ام . اس در گیر می‌باشند. داده‌های اولیه نشان می‌دهد که تعدادی از مسیرهای مولکولی یا پیام‌ها شامل پیام دهی Notch، Wnt/Bcatenin، Hedgehog، LINGO-1 و RXR نقش در انسداد ریمیلیناسیون دارند. مسیرهای Wnt، Hedgehog و Notch، نقش‌های قاطع دانسته شده‌ای در طول نمو ایفا می‌کنند که برای بسیاری فرآیندهای تومورژنزیز که به واسطه‌ی عملکردهای غیر طبیعی(موتاسیون‌ها) و یا تغییرات در بیان ترکیبات دارند، در نظر گرفته شده‌اند. پژوهش‌های کمی ارتباطات ویتامین D با مسیر پیام دهی Notch را لینک می‌دهد. تمایز استئوبلاست‌های انسان با ویتامین D و دگزا متازون به طور مجزا بر بیان اعضای خانواده‌ی گیرنده‌ی Notch اثر می‌گذارد. آبشار پیام دهی Notch بسیار حفاظت شده

است. (۳۴). یافته‌های اخیر پیشنهاد می‌کند که پیام دهی Notch در سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و الیگودندروسیت‌ها به دمیلیناسیون بیماری‌های خود ایمن کمک می‌کند و به فراوانی در بیماری ام . اس بیان می‌شود (۳۵). مسیر پیام دهی Notch بر طبق پژوهش‌های اینستین و همکارانش به پیشرفت بیماری تخریب کننده‌ی نورونی مانند ام . اس کمک می‌کند. پژوهشگران یافته‌اند که Jagged-1 ،یک لیگاند Notch که به وسیله‌ی TGF- B-1 القا می‌شود به وسیله‌ی آکسون‌ها، نورون‌ها و آستروسیت‌ها سرتاسر مغز بیان می‌شوند، افزایش در بیان Jagged-1، بیان Notch1 روی الیگودندروسیت‌ها را تحریک می‌کند و ریمیلیناسیون در ام . اس را مسدود می‌کند در حالی که Delta-1، لیگاند دیگر Notch تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. جان و همکارانش یافتند که TGF-B-1 یک سیتوکین تنظیم شده در ام . اس است و بیان Jagged-1 را در آستروسیت‌های تحریک شده القا می‌کند. بنابر این پیام Notch1 بلوغ الیگودندروسیت‌ها را در مراحل اولیه‌ی تمایز بلوکه می‌کنند. مسیر پیام دهی Notch در طول تکامل سلسله‌ی حیوانات حفاظت شده است و تصمیمات تکاملی مانند الزام سرنوشت سلول، تمایز، تکثیر و آپوپتوز را تنظیم می‌کند.در مقابل اثر پیام دهی Notch در بخش سلول‌های B کمتر دانسته شده است. مسیر پیام دهی Notch یکی از هفت مسیر عمده‌ی پیام دهی سلول - سلول است. تنظیم و تعدیل پیام‌های Notch یک مکانیسم کلیدی تنظیم کننده‌ی تعهد، تمایز، تکثیر و آپوپتوز بسیاری از انواع سلول‌ها در انواع وسیعی از حیوانات شامل ماهی‌ها، نماتودها، زبرافیش، موش و انسان‌ها می‌باشد در سامانه‌ی ایمنی پستانداران، پیام دهی Notch نمو انواعی از سلول‌ها شامل لوکوسیت‌های اصلی مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ماست سل‌ها، آئوزینوفیل‌ها، سلول‌های کشنده‌ی طبیعی و لمفوسیت‌های T و B را تنظیم می‌کند (۳۶). در پستانداران Notch یک خانواده‌ای با ۴ گیرنده در سطح سلول است که تمایز، بلوغ و عملکرد انواع سلول‌ها را تنظیم می‌کند. گیرنده‌های Notch بعد از بیان شدن از طریق مسیر ترشحی به شبکه ترانس گلژی انتقال می‌یابند و در آن جا به وسیله‌ی کانورتاز Furine(پروتئین‌های گلیکوزیل ترانسفرازی هستند که استیل گلوکوز آمین را به ریشه‌های O-فوکوزحاضر درون تکرارهای EGF گیرنده ها اضافه می‌کنند.) شکسته می‌شوند. به دنبال این وقایع پردازش پروتئولیتیک که به عنوان شکافتگی S1 نامیده می‌شود، گیرنده Notch به سطح سلول به عنوان یک گیرنده ترانس ممبرن انتقال می‌یابند و می‌توانند با لیگاندهای حاضر روی سلول‌های همسایه واکنش دهند. گیرنده‌های Notch(پروتئین‌های ترانس ممبرن هترودیمر) با اتصال به لیگاند، مستعد شکست به وسیله‌ی متالوپروتئینازهای نوع ADAM در جایگاه S2 می‌شود سپس به وسیله‌ی گاما سکرتاز شکاف می‌خورند. قسمت درون سلولی گیرنده(NICD) ایجاد شده رها و به هسته منتقل می‌شود، جایی که می‌تواند به پروتئین اتصال یافته به DNA(CSL)(همچنین RBP-JK و CBF-1 در پستانداران و مهار کننده‌ی Hairless در دروزوفیلا(H) Su نامیده می‌شود.) متصل شود (شکل ۱). در غیاب CDNI، پروتئین CSL به عنوان یک مهار کننده‌ی رونویسی همراه با اتصال یکسری سوپرسورها عمل می‌کنند (۳۵). زمانی که پیام دهی Notch فعال می‌شود، NICD، کورپرسورها را جا به جا می‌کند و همراه با CSL و Mastermind یک کمپلکس سه تایی را تشکیل می‌دهد. این کمپلکس سه تایی فاکتور رونویسی مانند P300/CBP همراه با پروتئین آمینو اسید سنتتاز ۵ و پروتئین متصل شونده‌ی P300/CREB را به کار می‌گیرد. فعالیت رونویسی به واسطه‌ی Notch با تجزیه‌ی NICD تنظیم می‌شود. مکانیسمی که وقوع پیام دهی را متوقف می‌کند شامل Mastermind و یک پروتئینی است که پروتئین واکنش دهنده‌ی SKI (SkI p) نامیده می‌شود که می‌تواند همراه با هر دوی کورپرسور CSL و با کمپلکس سه تایی CSL-NICD-Mastermind باشد.

SkI p و Mastermind قادرند کینازی را به کار گیرند که به ویژه NICD را در دمین‌های PEST و TAD فسفریله می‌کند و یوبی کوئیتین Fbw7/sel10 منجر به تجزیه‌ی NICD و توقف فرآیند پیام دهی در غیاب ورود NICD جدید هسته‌ایی می‌باشد. تجزیه‌ی NICD یک فرآیند بسیار موثر تنظیم پیام دهی است. گیرنده‌های Notch ابتدا به عنوان پروتئین‌های تک گذر غشایی ۳۵۰-۳۰۰ کیلو دالتون سنتز می‌شوند و سپس در طی فرآیندهای پروتئولیک در دستگاه گلژی در یک جایگاه ۷۰ آمینو اسید خارجی به دمین ترانس ممبرن متصل می‌شود و منجر به تشکیل یک گیرنده‌ی هترو دیمر بالغ شامل زیر واحدهای N –ترمینال خارج سلولی و C-ترمینال ترانس ممبرن می‌شود (۳۸). همه‌ی ۴ نوع گیرنده Notch ، ساختار مشابه دارند. قسمت خارج سلولی گیرنده‌های Notch شامل ۳۶ تکرار EGF که به لیگاند Notch متصل می‌شود و ۳ تکرار LNR که فعال شدن مستقل لیگاند را ممانعت می‌کند. قسمت درون سلولی گیرنده (NICD) از چندین دمین شامل: Juxta memberane protein (JM)، Rb- associated molecule domain (RAM)، Ankyrin repeat (ANK)، Transactivation domain (TAD) و-Prolline glutamic acid-serine- theronin domain degradation (PEST) تشکیل شده است (۳۵).که به هسته انتقال می‌یابد و به عنوان پیام آور دوم عمل می‌کنند تا بیان ژن‌های هدف را تنظیم کنند. بسیاری از تکرارهای EGF به یون کلسیم متصل می‌شوند که نقش مهمی در تعیین ساختار و تمایل Notch در اتصال لیگاند دارد و می‌تواند بر کارایی پیام دهی اثر گذارد. در ساختار دمین خارج سلولی، تکرارهای EGF همراه با ناحیه‌ی تنظیم کنندگی منفی NRR است که از سه تکرار Lin 12- Notch غنی از سیستئین و یک دمین هترو دیمریزه شده تشکیل شده است. ناحیه‌ی تنظیمی منفی یک نقش در ممانعت فعالیت گیرنده در غیاب لیگاند دارد. وابسته به لیگاند درگیر در فعال کردن پیام دهی Notch، این ژن‌های هدف(خانواده HES، HEY، NF-KB، VEGF، mTor، Cyclin D1، C-myc، P21، P27، AKT و.....) ممکن است مهار شوند(از طریق پیام Canonical) و یا تمایز و بلوغ سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت‌ها را پیش برند (از طریق سیگنال non canonical). لیگاندهای وابسته به مسیر Canonical مانند Delta، Serate/Jagged-1، Lag2 (DSL)، پیام‌ها را از طریق مسیر پیام‌دهی CSL/NICD/Mastermind انتقال می‌دهند و منجر به فعال شدن رونویسی ژن‌های مهار کننده‌ی Hairy، HES1،HES5، HES7، HEY2 و..... می‌شوند که بلوغ الیگودندروسیت‌ها را متوقف و منجر به حفظ ذخیره‌ی الیگودندروسیت‌ها می‌شود (۳۹). ژن‌های Hairy و HESR، که مهار کننده‌های رونویسی را کد می‌کنند، ژن‌های کلیدی فعال شده‌ی پایین دست مسیر پیام دهی Notch در نظر گرفته می‌شوند. ژن‌های HESR جنبه‌های مهمی از پیام دهی Notch را اداره می‌کنند و بسیاری از ژن‌ها وجود دارند که همراه با پایین دست ژن‌های HESR فعال می‌شوند. در میان ژن‌های هدف Notch که همراه با ژن‌های HESR فعال می‌شوند تعدادی از ژن‌ها مانند C-myc، Cyclin D1، Cylin D3، CDK5، P21، Snail و PDGFRB فعال می‌شوند (۴۰). HES5 همچنین می‌تواند به وسیله‌ی پیام‌های مستقل از مسیر پیام دهی Notch در الیگودندروسیت‌ها فعال شود. فعال شدن این فاکتور رونویسی می‌تواند مانع تمایز الیگودندروسیت‌ها در طول ریمیلیناسیون شود. برای مثال تغییرات اپی ژنتیک کروماتین مانند هیستون داستیلازها بیان فاکتورهای مهار کننده‌ی رونویسی مانند HES5، SOX2 را متوقف می‌کند و میلیناسیون در موش را پیش می‌برد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که فعالیت هیستون داستیلازها یک روش امید بخش برای پیش بردن ریمیلیناسیون می‌باشد (۴۱). در مقابل لیگاند مسیر non canonical مانند F3/contactin (به عنوان پروتئین F3 در سطح سلول

عصبی دانسته می‌شود) پیام‌ها را از طریق آبشار پیامی NICD/Deltex عبور می‌دهد و منجر به فعال شدن رونویسی ژن‌هایی مانند گلیکوپروتئین‌های همراه میلین و همچنین پیش برنده‌ی تمایز الیگودندروسیت‌ها و میلیناسیون می‌شوند (۳۹). آکسون‌ها جایگاه اصلی بیان F3/contactin هستند و چون آسیب آکسون‌ها یک ویژگی آسیب‌های بیماری ام . اس است، ناتوانی ریمیلیناسیون در آکسونهای آسیب دیده ممکن است فعال شدن وابسته به Notch1 /contactin که در تمایز الیگودندروسیت‌ها نقش دارند را جلوگیری کند. بیان بیش از حد NICD میلیناسیون را به تاخیر می‌اندازد و باعث هیپومیلیناسیون می‌شود. در مسیر پیام دهی Notch، NICD پایان کار گیرنده Notch را تشکیل می‌دهد و بعد از قرار گرفتن در هسته با فاکتورهایی واکنش می‌دهد که رونویسی ژن‌های پایین دست را فعال می‌کند. NICD در چندین ریشه به وسیله‌ی چندین کیناز فسفریله می‌شود. فسفریلاسیون NICD به وسیله‌ی گلیکوژن سنتتاز کیناز 3b (GSK3B) در C –ترمینال توالی‌های تکرار انکرین (ANK) اتفاق می‌افتد و القا ژن‌هایی مانند Hairy و HES1 را مهار و باعث پایداری NICD می‌شود. هم‌چنین دمین PEST شامل چندین جایگاه فسفریلاسیون است که برای کنترل پایداری NICD مهم و آغازگری برای یوبی کوئیناسیون بعدی است. استیلاسیون و داستیلاسیون NICD به تنظیم دقیق نیمه عمر Notch کمک می‌کند. NICD می‌تواند هم‌چنین به وسیله‌ی لیگاز E3 یوبی کوئیتینه شود و این تغییرات نیمه عمر NICD را تنظیم می‌کند و منجر به تجزیه‌ی سریع NICD می‌شود (۴۰). گیرنده‌های Notch1 و Notch2 در ارگان‌های متعددی از انسان به ویژه در تیموس، طحال، ریه، قلب، بیضه‌ها، تخمدان‌ها و سامانه‌ی عصبی مرکزی بیان می‌شوند.. ژنتیک موجودات ساده نظیر دروزوفیلا برای مکانیسم پیام دهی Notch راهی برای بهتر دانستن عملکرد Notch در یوکاریوت‌های عالی‌تر را فراهم می‌کند (۳۶). مسیر پیام دهی Notch در فعال شدن سلول‌های T نقش دارد. پیام دهی Notch همچنین نشان داده شده است که بر تولید اینترلوکین ۱۰ اثر می‌گذارد. در حالی که مدارک فراوانی برای اثر پیام دهی Notch روی افزایش عملکرد سلول‌های T وجود دارد ولی نقش مسیر پیام دهی Notch در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک محدود است. محصولات باکتریایی لیگاندهای Notch را در سلول‌های دندریتیک بالا می‌برند و پیام دهی Notch را در ماکروفاژها القا می‌کنند. (۳۵). الیگودندروسیت ها (OL)قادر به بازسازی میلین تخریب شده توسط حمله ایمنی در مولتیپل اسکلروزیس (ام.اس) نیستند و در نهایت نواحی اکسونی اسیب دیده توسط بافت اسیب دیده اشغال می شوند. نشان داده شده است که فعال شدن مسیر Notch باعث ایجاد سیگنال های بازدارنده برای الیگودندروسیت ها می شود و توانایی آنها در تولید میلین در طول توسعه سیستم عصبی مرکزی را مختل می کند. بنابراین، مهار گاما سکرتاز منجر به محیطی مناسب تر برای ترمیم میلین و بقای آکسون می شود. مهار کننده‌های گاما سکرتاز به نظر آسان‌ترین روش برای هدف قرار دادن مسیر Notch در بیماران ام . اس است. پیشنهاد می‌شود که مهار کننده‌ی گاما سکرتاز، فعال شدن مسیر Notch را در سامانه‌ی عصبی مرکزی بیماران ام . اس را کاهش می‌دهد. نتایج ما نشان می دهد که دستکاری محیط مرتبط با فعال شدن مسیر Notch در سیتم عصبی مرکزی بالغ ، یک هدف درمانی امیدوارکننده را در ام.اس فراهم می کند. در نتیجه پیام دهی Notch یک هدف درمانی جدید و مورد علاقه برای درمان بیماری ام . اس می‌باشد(۵۰).



شکل ۱. مسیر پیام دهی Notch و اتصال گیرنده Notch و فعال کردن ژن های پایین دست

مسیر پیام دهی Wnt/B-catenin شبیه مسیر پیام دهی Notch برای تمایز و هموستازی در تعدادی از بافت‌ها مهم است. B-catenin می‌تواند در سلول‌های پیش ساز عصبی به NICD متصل شود و کمپلکس‌هایی با NICD-CSl تشکیل دهد (۴۰). مسیر پیام دهی Wnt/B-catenin یکی دیگر از تنظیم کننده‌های منفی در تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌باشد. که در آینده‌ی نزدیک ممکن است با استفاده از مهار کننده‌های این مسیر بتوان به تمایز الیگودندروسیت‌ها و بهبود ریمیلیناسیون سامانه‌ی عصبی مرکزی در بیماران ام . اس پرداخت. بیشتر پژوهش‌ها بر روی تنظیم منفی تمایز الیگودندروسیت‌ها در ریمیلیناسیون متمرکز شده است. اخیراً RXRs (Retinoid X Receptors) به عنوان تنظیم کننده‌ی مثبت در تمایز الیگودندروسیت‌ها ثابت شده‌اند. RXRs گیرنده‌های هسته‌ای هستند که تکثیر و تمایز سلول‌ها را تنظیم می‌کنند. ۳ عضو از خانواده RXRs (αβδ)وجود دارد که فرم همودایمر و هترودایمر آن با گیرنده‌های هسته‌ای دیگر شامل گیرنده‌های رتینوئیک اسید، گیرنده‌های هورمون تیروئید، گیرنده‌های ویتامین D و..... برای کنترل رونویسی ژن‌های هدف تشکیل می‌دهند. همراه با آسیب به سامانه‌ی عصبی مرکزی، همه‌ی ۳ عضو خانواده RXRs بیان می‌شوند. RXR به عنوان تنظیم کننده‌های مثبت تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌باشند. مکانیسم‌های پیام دهی RXR و تنظیم آن‌ها در طول ریمیلیناسیون سامانه‌ی عصبی مرکزی هنوز ناشناخته باقی مانده است (۴۲). LINGO-1 یک پروتئین ترانس ممبرن ویژه سامانه‌ی عصبی است. LINGO-1 به وسیله‌ی الیگودندروسیت‌ها و آکسون‌ها بیان می‌شود و مهار کننده‌ی تمایز پیش ساز الیگودندروسیت‌ها و میلیناسیون است (۳۳). اکسون‌های آسیب دیده در سامانه‌ی عصبی مرکزی مغز بزرگسالان در مقابل با سامانه‌ی عصبی محیطی، به سبب فاکتورهای مهار کننده قادر به تولید مجدد نمی‌باشند در نتیجه منجر به از دست رفتن عملکرد سامانه‌ی عصبی مرکزی می‌شود (۳۱).

۹- نقش ریزRNAها در ایمنی ذاتی، ایمنی اکتسابی و ام . اس

امروزه در دنیای مدرن با فراگیر شدن بیماری‌های عصبی در جوامع،پژوهش‌های مختلفی برای حل این مشکل بزرگ درحال انجام است .بیماری‌هایی چون ام . اس با پیچیدگی‌های خاص خود چالش بزرگی را بر سر راه پژوهشگران ایجاد کرده‌اند .تاریخچه ام . اس در حدود

یک قرن قبل نشان می‌دهد که این بیماری توسط پزشکان مختلف به شیوه‌های مختلفی تحت درمان بوده است. شاید مهمترین علت این درمان‌های متفاوت تفکر پزشکان درباره علت بروز بیماری بوده است. اما پس از گذشت مدت زمانی، در قرن بیستم با بررسی‌های انجام شده مشخص شد که ام . اس یک بیماری خود ایمنی بوده و بر این اساس بود که پس از آن پژوهش‌های انجام شده بر روی این بیماری مسیر جدیدی را در پیش گرفت. سامانه‌ی ایمنی بدن، با اجزاء و ساختارهای متنوع از پیچیدگی خاصی برخوردار است. عملکرد این اجزاء در کنار هم و به هنگام رویارویی با وضعیتی خاص نیازمند تنظیم دقیق و توسعه بهنگام سامانه‌ی ایمنی است. با پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه مشخص شده است که ریزRNAها در تکامل، تمایز و عملکرد سامانه‌ی ایمنی نقش دارند. برخی از نقش های مهم ریزRNAها در سامانه‌ی ایمنی شامل: تکامل سامانه‌ی عصبی، حفاظت از سامانه‌ی عصبی، حفظ تحمل ایمنی، توسعه اجزاء مختلف سامانه‌ی ایمنی، فعال سازی سامانه‌ی ایمنی، تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی، تمایز سلول‌های سامانه‌ی ایمنی، تنظیم هموستازی سامانه‌ی ایمنی و تنظیم هدایت پیام دهی گیرنده‌های موجود در سامانه‌ی ایمنی است (۴۳). ریزRNAها نه فقط برای تکامل سامانه‌ی ایمنی ضروری هستند، بلکه همچنین برای عملکرد صحیح بازوهای ذاتی و اکتسابی سامانه‌ی ایمنی حیاتی می باشند. سلول‌های سامانه‌ی ایمنی ذاتی شامل گرانولوسیت ها، ماکروفاژهای مشتق شده از مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک می‌باشند، که همه این سلول‌ها در پاتولوژی بیماری‌های خود ایمنی به نحوی نقش دارند. ریزRNAها نه فقط توسعه سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم می کنند بلکه پاسخ‌های ایمنی ذاتی را نیز به دقت تنظیم می‌کنند. ریزRNAها نقش خود را با تنظیم بیان ژن‌ها و یا سلول‌هایی که خود تنظیم کننده اجزاء سامانه‌ی ایمنی هستند، بازی می‌کنند. از جمله در سلول‌های T تنظیم کننده که فعالیت سلول‌های T عمل کننده را مهار می‌کنند، تا هموستازی سامانه‌ی ایمنی و فرآیند تحمل آنتی ژن‌های خودی را حفظ کنند، نیز ریزRNAها نقش موثری را ایفا می‌کنند. این تصور وجود دارد که ریزRNAها نقش مهمی را در بیماری مالتیپل اسکلروزیز بازی می‌کنند زیرا در سلول‌های ایمنی به مقدار بسیار زیادی بیان می‌شوند که این سلول‌ها واسطه‌های ایجاد بیماری هستند، و به علاوه در سلول‌های سامانه‌ی عصبی مرکزی نیز این حالت وجود دارد (۴۳). ریز RNA ها، RNA غیر کد کننده‌ی کوچک به طول ۲۵-۲۰ نوکلئوتید هستند که به طور منفی بیان سطح ژن‌های هدفشان را در سطح پس رونویسی تنظیم می‌کنند. (۴۴). بعد از کشف اولین میکرو RNA، بیش از ۴۵۰۰ میکرو RNA در مهره‌داران، پرندگان، کرم‌ها، گیاهان و ویروس‌ها تعیین شده است. ریزRNAها اثرات تظیمی خود را در تنظیم پس از رونویسی با اتصال به ناحیه‌ی 3UTR از mRNA هدف اعمال می‌کنند. ریزRNAها در بسیاری از عملکردهای بیولوژیکی سلول شامل تکثیر سلول، تمایز، آپوپتوز و مقاومت سلول نقش دارند. بعضی از ریزRNAها فعالیت انکوژنیک دارند در حالی که بعضی دیگر فعالیت مهار کنندگی تومور دارند (۴۵). تخمین زده شده است که بیش از۶۰-۳۰٪ همه‌ی ژن‌ها به واسطه‌ی miRNAs تنظیم می‌شوند و در ماه مارس ۲۰۱۴ بیش از ۱۸۰۰ توالی miRNA انسان تعیین شده است. miRNAs تعداد mRNA مختلف را تنظیم می‌کنند و ترجمه mRNA ویژه به وسیله‌ی چندین miRNA مجزا می‌تواند تنظیم شود. miRNA در فرآیندهای بیولوژیکی مختلف مانند تنظیم سامانه‌ی ایمنی و التهاب نورونی شرکت دارند و در فرم پایدار در خون و پلاسمای انسان حضور دارند و پروفایل بیان آن‌ها به آسانی می‌تواند مورد بررسی قرار گیرد (۴۶). عدم تنظیم بیان و عملکرد ریزRNAها با بیماری های انسانی مختلفی شامل سرطان، نقص دریچه قلب، تخریب نورون‌ها و خود ایمنی در ارتباط است. ریزRNAها نقش مهمی را در تنظیم عملکردهای ایمونولوژیکی شامل پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و ذاتی، توسعه و تمایز سلول‌های ایمنی و جلوگیری از خود ایمنی

بازی می‌کنند (۴۳). miRNA بالغ از پیش ساز miRNA ساختار سنجاق سر (Hair Pin) به وسیله‌ی آنزیم دایسر (Dicer Enzyme) شکافته می‌شود اگر آنزیم دایسر متوقف شود تولید miRNA می‌تواند کاهش یابد و این یافت شده است که فقدان دایسر تکثیر و تمایز سلول‌های T اثر می‌گذارد. در میان انواع مختلف وزیکول‌های خارج سلولی، miRNA به وسیله‌ی اگزوزوم‌ها، میکرووزیکول‌ها و یا اجسام آپوپتیک به مایعات خارج سلولی بیماران ام . اس حمل می‌شوند و میزان بیان آن‌ها در خون بیماران ام . اس در مقایسه با نمونه‌های کنترل سالم تنظیم افزایشی دارد. بنابر این یک تفاوت در تولید وزیکول‌های خارج سلولی می‌تواند در برقرار کردن شبکه بدتنظیمی از miRNA شرکت کند. بیان miRNA در ام . اس اولین بار از نمونه‌های خون بیماران ام . اس ارزیابی شده است. بد تنظیمی بیان miRNA ویژه سلولی به عنوان آغازگر مفروض در بیماری‌زایی ام . اس پیشنهاد شده است (۴۷). تعداد پژوهش‌های توصیف کننده‌ی miRNA درگیر در ام . اس در سال‌های اخیر افزایش یافته است و تقریباً ۲/۳ همه‌ی پژوهش‌های موجود در سال ۲۰۱۴ در این رابطه است. شناسایی miRNA تنظیم کننده‌ی بیماری ام . اس دید بهتری در مورد فرآیندهای درگیر در پاتولوژی ام . اس فراهم می‌کند. بد تنظیمی miRNA در همه‌ی خون، سرم، پلاسما و مایع مغزی –نخاعی بیماران ام . اس شناسایی شده است (۴۸). نقش miRNA در تولید میلین در یک مدل موش در شرایط مهار کامل آنزیم دایسر در سلول‌های رده الیگودندروسیت منجر به یک اختلال اساسی میلیناسیون شده است. به ویژه دو miRNAs، miR-219 و miR-338 در میلیناسیون درگیر است (۴۹). جانکر و همکارانش اولین بار آنالیز پروفایل miRNA انجام شده روی آسیب‌های مغز بیماران ام . اس را در سال ۲۰۰۹ توصیف کردند. اخیراً تنکیک NGS برای ارزیابی بدتنظیمی miRNA در بیماران ام . اس استفاده شده است (۴۷). رایوروس و همکارانش اطلاعات بیان ژن از نمونه‌های خون بیماران ام . اس را با استفاده از انواع روش‌های کامپیوتری شامل آنالیز نمایش موتیف متصل شونده به فاکتور رونویسی و پروفایل عملکردی و آشکار کردن شبکه‌ای از فاکتورهای رونویسی که بالقوه چندین ژن را در ام . اس بد تنظیم می‌کنند به کار برد. به شیوه مشابه، لیو و همکارانش یک شبکه مولکولی بر پایه‌ی فاکتورهای رونویسی هم زمان بیان شونده و ژن‌ها در سلول‌های تک هسته‌ایی خون بیماران ام . اس ایجاد کرد و آنالیز غنی سازی مسیر برای کشف ارتباطات تنظیم کننده بین فاکتورهای رونویسی و ژن‌های هدف انجام داد. در یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ توسط شری و همکارانش یک روش حفاظت شده برای آنالیز و یکی کردن اطلاعات بیان میکرواری و دیگر اطلاعات موجود عمومی توسعه داد تا یک فهم عمیق از اثر miRNA در ام . اس به دست آورد. دو شبکه تنظیم کننده یکی miRNA و یک شبکه بر پایه ژن ایجاد کرد و miRNA ۱۸متمایز بیان شده و ۱۲۸ ژن متمایز را شناسایی کرد. از miRNA ۱۸، let-7b-5p و mir-345-5p تنها miRNA متمایز بودند که در جهت یکسان در همه‌ی پایگاه‌های داده بیان می‌شوند و این miRNAs هر چند با تخریب نورونی همراه می‌شوند، مقدار بالا رونده‌ی let-7b-5p در مایع مغزی نخاعی بیماران آلزایمر نیز یافت شده است و از آن جایی که درمان با اینترفرون بتا بیان let-7b-5p. را در بیماران ام . اس القا می‌کند بایستی نقش let-7b-5p در زمینه درمان ام . اس با اینترفرون بتا با جزئیات بیشتر مورد پژوهش قرار گیرد. به طور کلی، این شبکه‌ها نشان می‌دهد که miRNAs جزئی از یک سامانه‌ی پیچیده‌ی تنظیمی در بیماری ام . اس هستند (۴۶). شنگ و همکارانش از طریق آنالیز بیان میکروآری miRNA و mRNA، نشان دادند که تنظیم افزایشی has- miR-197 و has- miR-125b در بیماری ام . اس با تنظیم بیان ژن‌های هدفشان نقش قاطعی را ایفا می‌کنند و به عنوان miRNAs متمایز بیان شده در ام . اس شناخته شده‌اند. اریزار و همکارانش شبکه‌ایی از ارتباطات منفی nc

RNA-mRNA از لوکوسیت‌های خون محیطی در بیماری ام . اس را ایجاد و کاهش بیان has- miR-20b را به عنوان یکی از miRNAs هدف در درمان ام . اس تعیین کرد (۴۴). بر اساس یک پژوهش حداقل ۶۲miRNAs در پلاسمای بیماران ام . اس بد تنظیمی می‌شود و در میان آن‌ها miRNAs ۵۴ افزایش تنظیم دارند. تعداد مهمی از miRNAs معمولاً بین پلاسما و سلول‌های ایمنی (بیش از ۱۵ از ۱۶۰miRNAs) و بین پلاسما و سامانه‌ی عصبی مرکزی (بالای ۱۵ از miRNAs ۱۱۸) دچار بد تنظیمی می‌شوند. miR-326، miR-223، miR-22، miR-23a و miR-21 در هر سه سلول‌های T، سلول‌های B و سامانه‌ی عصبی مرکزی بدتنظیمی می‌شود. miR-221 در هر دوی پلاسما و سلول‌های Treg افزایش تنظیم دارد در حالی که در سلول‌های B کاهش تنظیم می‌شود. در سلول‌های دندریتیک بالغ، افزایش تنظیم miR-221 همراه با افزایش سطح بیان p27 و القا کننده‌ی آپوپتوز می‌باشد. هم‌چنین miR-221 در سلول‌های T افزایش تنظیم می‌شود که نشان دهنده‌ی این است که بقا و تکثیر سلولی را مهار می‌کند (۴۷). اخیراً گزارش شده است که ریزRNAها نقش اساسی در مسیر پیام دهی Notch دارند. چندین miRNA نشان داده شده است که با مسیر Notch رابطه متقابل دارد هر چند نقش miRNA در مسیر پیام دهی Notch نامشخص باقی مانده است (۴۵). در مطالعه ای در سال ۲۰۱۵، هکر و همکارانش از ریزآرایه ها برای بررسی بیان miRNA ها و mRNA ها در PBMCبیماران مبتلا به RRMS در پاسخ به درمان IFN-βاستفاده کردند. نمونه های خون از شش بیمار در چهار مرحله زمانی در مرحله اولیه درمان به صورت طولی ، یعنی قبل از اولین تزریق (پایه) ، پس از تزریق IFN-β دوم و سوم و همچنین پس از یک ماه درمان به دست آمد. با مقایسه سطح بیان در سه نقطه زمانی در طول درمان و میزان بیان در ابتدا ، miRNA ۲۰ مختلف به دست امدند. از این ۲۰ miRNA انتخاب شده ، هفت miRNAبه عنوان تنظیم مجدد و ۱۳ miRNA به عنوان تنظیم نشده در پاسخ به درمان ظاهر شدند(۵۱).

نتیجه‌گیری

با توجه به رشد چشمگیر بیماران مبتلا به بیماری ام . اس در سال‌های اخیر، لازم است که پژوهش‌های بیشتری بر روی این بیماری صورت گیرد تا مکانیسم‌های موجود در این بیماری به دقت شناخته شوند و بدین ترتیب بتوان درمانی قاطع برای این بیماری پیدا کرد. بنابراین، این امید وجود دارد که با تحقیقات و بررسی گسترده‌تر، بتوان درک بهتری نسبت به مکانیسم‌های موجود در بیماری ام . اس فراهم شود که امید است راهکارهایی را در راستای بهبود بیماری یا کاهش علائم آن فراهم کند. بیماری‌های پیچیده مانند ناهنجاری‌های عصب شناختی، انواع زیادی از واکنش‌های مولکولی شامل فعل و انفعالات پیچیده بین پلی ژنتیک و فاکتورهای محیطی را نشان می‌دهند. بنابر این ترکیب شرایط محیطی و زمینه‌ی ژنتیکی یا موتاسیون‌های سوماتیک می‌تواند به عنوان آغازگر برای وضعیت پاتولوژیکی عمل کنند. سامانه‌ی زیستی راهکار بهتری برای حل پیچیدگی‌های زیستی این بیماری‌های چند فاکتوری دربردارنده‌ی چندین تعیین کننده‌ی پاتوژنیک دارد. افزایش کاربردهای سامانه‌ی زیستی به واسطه‌ی پیشرفت‌های توسعه یافته در تکنولوژی و تکنیک‌های آزمایشگاهی (میکروواری، دسترسی‌های محاسباتی، موتورهای جستجوگر و پایگاه های داده) اجازه تلفیق همزمان بسیاری از ترکیبات سامانه‌ی زیستی را فراهم می‌کند. الگوریتم‌های شبکه برای متصور ساختن، آنالیز و انجام تفسیرهای عملکردی روی آن‌ها توسعه یافته است. در این زمینه نرم افزار Cytoscape یک نرم افزار بسیار مناسب برای مشاهده شبکه‌های پیچیده و اجتماع آن‌ها با هر نوع از داده‌ها است. همچنین تعداد مطالعات توصیف کننده‌ی miRNA درگیر در ام . اس در سال‌های اخیر افزایش یافته است در نتیجه شناسایی miRNA های تنظیم کننده‌ی بیماری ام . اس و اطلاعات به دست

آمده با mRNA دید بهتری در مورد فرآیندهای درگیر در پیبماری‌زایی ام . اس فراهم می‌کند. miRNA ها در فرآیندهای بیولوژیکی متنوع مانند تنظیم سامانه‌ی ایمنی و التهاب نورونی شرکت دارند و در فرم پایدار در خون انسان و پلاسما حضور دارند و پروفایل بیان آن‌ها به آسانی می‌تواند تحقیق شود. در بیماری ام . اس پروفایل بیان miRNA ها در هر دوی آسیب‌های ام . اس و سیستم ایمنی تغییر می‌کند و منجر به اثرات قابل ملاحظه روی بیان ژن در انواع سلول‌های نورونی می‌شود که نتیجتاً به بیماری کمک می‌کند.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع از سوی نویسندگان بیان نشده است.

منابع

1. Johnston Jr, Joy JE. Multiple sclerosis: current status and strategies for the future. National Academies Press. 2001; 456.

2. Quintana FJ, Mauricio F, Howard L, Weiner. Systems biology approaches for the study of multiple sclerosis. Journal of cellular and molecular medicine. 2008; 12: 1087-1093.

3. Coggan, Jay S, Stefan S, Klaus M, Sven G, Steven A, et al. Physiological dynamics in demyelinating diseases: Unraveling complex relationships through computer modeling. International. journal of molecular sciences. 2015; 16: 21215-21236

4. Hanafy, Khalid A, Jacob A, Sloane. Regulation of remyelination in multiple sclerosis. FEBS letters. 2011; 585:3821-3828.

5. http://pt851.wikidot.com/multiple-sclerosis-cell-bio. Multiple Sclerosis Cell Bio. Mohammed MA. Elucidating the Molecular Basis of Multiple Sclerosis and Understanding the Disease Pathophysiology. Immunome Research. 2016; 12:1.

6. Harbo, Mero HF. From genes to characteristics of multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica. 2012; 126: 76-83.

7. Ascherio, Alberto M. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics. 2013; 13: 3-9.

8. Hoppenbrouwers, Ilse A, Hintzen, Rogier Q. Genetics of multiple sclerosis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2011; 1812: 194-201.

9. Baranzini, Sergio E, Nickles. Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data. Current opinion in neurology. 2012; 25: 239-245.

10. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. Prevalence

of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Neuroepidemiology 2006; 27: 39–44.

11. Etemadifar M and Maghzi AH. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Mult Scler 2011; 17: 1022–1027.

12. Ascherio, Alberto M. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Annals of neurology. 2007; 61: 504-513.

13. Arnson, Yoav A, Howard S, Yehuda. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Annals of the rheumatic diseases. 2007; 66: 1137-1142.

14. Campbell, Moray J, Donald L, Trump. Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2017; 46: 1009-1038.

15. Correale J, Ysrraelit, María I, Gaitán. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. Brain. 2009; 132: 1146-1160.

16. Garcion E, Emmanuel, Wion B, Nelly MM, Claudia N, Berger, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2002; 13: 100-105.

17. Rojas R, Jorge D. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010; 25 :2850-2865.

18. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2008; 194: 7-17.

19. Niino M, Fukazawa, Toshiyuki K, Seiji S, Hidenao. Therapeutic potential of vitamin D for multiple sclerosis. Current medicinal chemistry. 2008; 15: 499-505.

20. Peterlik M, Cross H. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. European journal of clinical investigation. 2005; 35: 290-304.

21. Pugliatti, Maura H, Hanne FH, Trygve K, Margitta T, Trond, et al. Environmental risk factors in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica. 2008; 117: 34-40.

22. Baranzini, Sergio E, Stephen L. Large-scale gene-expression studies and the challenge of multiple sclerosis.

Genome biology. 2002; 3: reviews1027. 1.

23. Broome, Taylor M, Coleman, Randolph A. A mathematical model of cell death in multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Methods. 2011; 201: 420-425.

24. Khalil nejhad a, zahed nasabkhodabande lo, mahmodian h, azar abdar e, balood t, et al. Diagnostic Biomarkers in Multiple Sclerosis. journal of ilam university of medical sciences. 2014; 21: 288-311.

25. Etesam Z, Nemati M, Jafarzadeh A. The Role of T Lymphocyte Subsets in The Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2016; 15: 257-280.

26. Frohman EM, Filippi MM, Stuve OO, et al. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: Evidence and new hypotheses for future directions. Archives of Neurology. 2005; 62: 1345-1356.

27. Blauth, Kevin O, Gregory P, Bennett, Jeffrey L. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. Frontiers in Immunology. 2015; 6: 565.

28. Knippenberg, Stephanie S, Joost T, Mariëllem P, Evelyn T, Jan W, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on peripheral B cell differentiation and isotype switching in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2011; 1418-1423.

29. Göttle, Peter K, Patrick. Intracellular protein shuttling: a mechanism relevant for myelin repair in multiple sclerosis?. International journal of molecular sciences. 2015; 16: 15057-15085.

30. Herndon, Robert M. Multiple sclerosis: immunology, pathology and pathophysiology. Demos Medical Publishing. 2002.

31. Podbielska, Maria B, Naren L, Kurowska, Ewa H, Edward L. Myelin recovery in multiple sclerosis: the challenge of remyelination. Brain sciences. 2013; 3: 1282-1324.

32. Villoslada, Pablo B, Sergio. Data integration and systems biology approaches for biomarker discovery: challenges and opportunities for multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2012; 248: 58-65.

33. Keough, Michael B. Wee V. Remyelination therapy for multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2013; 10: 44-54.

34. Radtke F, Fasnacht N, MacDonald HR. Notch Signaling in the Immune System. Immunity. 2010; 32: 14-27.

35. Juryńczyk M, Selmaj K. Notch: A new player in MS mechanisms. Journal of Neuroimmunology. 2010.

36. Cruickshank MN, Ulgiati D. The role of notch signaling in the development of a normal B-cell repertoire. Immunology And Cell Biology. 2010; 88: 117.

37. Talora, Claudio FC, Antonio B, Diana F, Maria V, Alessandra G, et al. Notch signaling and diseases: An evolutionary journey from a simple beginning to complex outcomes. 1782; 2008. 489-97.

38. Rand, Matthew DG, Lisa MA, Spyros P, Vytas B, et al. Calcium depletion dissociates and activates heterodimeric notch receptors. Molecular and cellular biology. 2000; 20: 1825-1835.

39. Brosnan, Celia FJ, Gareth R. Revisiting Notch in remyelination of multiple sclerosis lesions. The Journal of clinical investigation. 2009; 119: 10-13.

40. Ables, Jessica L, Breunig, Joshua J, Eisch, Amelia J., et al. Not(ch) just development: Notch signalling in the adult brain. Nature Reviews Neuroscience. 2011; 12: 269.

41. Taveggia, Carla F, Maria LW, Lawrence. Signals to promote myelin formation and repair. Nature Reviews Neurology. 2010; 6: 276.

42. Zhang, Jingya K, Elisabeth. Promoting myelin repair and return of function in multiple sclerosis .FEBS letters. 2011; 585: 3813-3820.

43. Pahlevan Kakhki M, Nikravesh A, Rakhshi N, Heidary M. MicroRNAs in Multiple Sclerosis. North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd. 2013; 5.

44. Yang, Qinghe P, Wei Q, Liwei. Identification of the miRNA–mRNA regulatory network in multiple sclerosis. Neurological research. 2017; 39: 142-151.

45. Wang, Zhiwei L, Yiwei K, Dejuan A, Aamir B, Sanjeev S, et al. Cross-talk between miRNA and Notch signaling pathways in tumor development and progression. Cancer letters. 2010; 292: 141-148.

46. Freiesleben, Sherry H, Michael Z, Uwe KF, Georg T, Leila. Analysis of microrna and gene expression profiles in multiple sclerosis: Integrating

49. Junker, Andreas. Pathophysiology of translational regulation by microRNAs in multiple sclerosis. FEBS letters. 2011; 585: 3738-3746.

50. Maciej J, Anna J, Bartosz B, et al. Inhibition of Notch signaling enhances tissue repair in an animal model of multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2005; 30; 170(1-2):3-10.

51. Roopali G. miRNA in multiple sclerosis: search for novel biomarkers. Multiple Sclerosis Journal.2015.

interaction data to uncover regulatory mechanisms. Scientific reports. 2016; 6: 34512.

47. Jagot, Ferdinand D, Nathalie. Is it worth considering circulating microRNAs in multiple sclerosis? Frontiers in immunology. 2016; 7: 129.

48. Nellie M, Illes Z. Differentially expressed microRNA in multiple sclerosis: A window into pathogenesis? Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2014; 5: 149-161.

Cite this article as:
Karimi N, Motovalli Bashi M, Ghaderi-Zefrehei M, Etemadifar M. Crucial Environmental, Genetics, and Epigenetics Players in Multiple Sclerosis Disease. Sadra Med Sci J 2021; 9(4): 411-436.