



انتشارات دانشگاه
علوم پزشکی رفسنجان

ایمنوپاتولوژی بیماری مولتیپل اسکلروزیس

مروری بر آخرین مطالعات

دکتر علیرضا وکیلان

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

حسین خرم دل آزاد

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان





ایمنوپاتولوژی بیماری مولتیپل اسکلروزیس

دکتر علیرضا وکیلان

حسین خرم دل آزاد



سرشناسه	: وکیلان، علیرضا
عنوان و نام پدیدآور	: ایمونوپاتولوژی بیماری مولتیپل اسکلروزیس / علیرضا وکیلان، حسین خرم دل آزاد.
مشخصات نشر	: رفسنجان: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان، ۱۳۹۶
مشخصات ظاهری	: ۱۲۴ ص.: مصور؛ ۵/۱۴ x ۵/۲۱ سم.
شابک	: 978-600-9644-24-7 : ۹۰۰۰۰ ریال
وضعیت فهرست نویسی	: قیما
موضوع	: ام. اس. (بیماری)
موضوع	: Multiple sclerosis
موضوع	: ام. اس. (بیماری) -- جنبه‌های ایمنی
موضوع	: Multiple sclerosis -- Immunological aspects
موضوع	: ام. اس. (بیماری) -- درمان
موضوع	: Multiple sclerosis-- Treatment
شناسه افزوده	: خرم دل آزاد، حسین. ۱۳۶۰ -
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۶ ۹۱۹/۸۰۷/۹۲۷۷ RCT
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۸۳۴
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۹۰۱۵۷۰

تاریخ درخواست : ۱۳۹۶/۰۷/۱۵

نام کتاب: ایمونوپاتولوژی بیماری مولتیپل اسکلروزیس

مؤلفین: دکتر علیرضا وکیلان، حسین خرم دل آزاد

ناشر: دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

نوبت چاپ: اول

سال: زمستان ۱۳۹۶

تیراژ: ۱۰۰

قیمت: ۹۰۰۰۰ ریال

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۶۴۴-۲

❖ تقدیم به پدر و مادر عزیزم که به دیار باقی شتافته و یاد ایشان
هرگز از خاطرم دور نمی شود.

دکتر علیرضا و کیلیان

❖ تقدیم به دخترم گندم، و همه‌ی دختران پاک این سرزمین ...

حسین خرّم دل آزاد

تذکره ۱: تمام امتیاز معنوی این کتاب متعلق به دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می باشد لذا قرار دادن فایل این کتاب در وب سایت‌های شخصی و فضای مجازی غیرقانونی بوده و پیگرد قانونی دارد. اما قرار دادن آدرس اینترنتی این کتاب از طریق سایت انتشارات علوم پزشکی رفسنجان در فضای مجازی بلامانع است.

تذکره ۲: به منظور حمایت از طرح کتاب‌های در دسترس (Free access book) و ارتقاء مطالب این نوع کتاب‌ها و همچنین با توجه به فراهم شدن بستر مناسب برای ارتباط بین خوانندگان و نویسندگان این کتاب، می‌توانید نظرات، انتقادات و یا مطالبی را که تصور می‌کنید اضافه شدن آن به کتاب باعث بهبود کیفیت ارائه مطالب و انتقال مفاهیم به خواننده می‌شود را در سایت انتشارات دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (publication.rums.ac.ir) تحت عنوان "پردازش مقدماتی تصویر با استفاده از نرم‌افزار MATLAB" بارگذاری نمایید.

فهرست مطالب

فصل اول

مولتیپل اسکلروزیس (MS).....	۱۲
بیماری‌زائی.....	۱۳
انواع MS از نظر بالینی.....	۱۴
فیزیولوژی.....	۱۷
فراوانی MS.....	۱۹
عوامل مؤثر در ابتلا به بیماری MS.....	۲۰
عوامل ژنتیکی.....	۲۱
عوامل محیطی.....	۲۴
عوامل محرک.....	۲۷

آسیب اکسونی..	۲۸
تظاهرات بالینی.	۲۹
تشخیص بیماری MS	۳۴
اهمیت تشخیص افتراقی.	۳۷
آزمون‌های تشخیصی MS	۳۷
تصویربرداری رزونانس مغناطیسی MRI	۳۷
(EP (Evoked potential	۳۹
آزمایش مایع مغزی - نخاعی.	۳۹
پیش آگهی.	۴۱
MS و بارداری.	۴۳

فصل دوم

مروری بر سیستم ایمنی.	۴۵
ایمنی ذاتی و تطبیقی.	۴۶
انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی.	۴۸

۵۰	 مؤلفه های اصلی در پاسخ های ایمنی تطبیقی
۵۰	 مکانیسم های خود ایمنی
۵۱	 خصوصیات کلی بیماری های خودایمن
۵۴	 اساس ژنتیکی خودایمنی
۵۵	 ارتباط آلل های کمپلکس های سازگاری نسجی با خود ایمنی
۵۷	 MS و سیستم ایمنی
۵۹	 نقش سلول های T
۶۵	 نقش سلول های B
۶۷	 نقش سلول های NK
۷۳	 کموکاین ها و گیرنده های کموکاین
۷۷	 کموکاین ها و گیرنده های کموکاین دخیل در MS
۷۹	 واسطه های التهابی
۸۱	 سلول های Th17 و کموکاین ها/گیرنده های مربوطه ی دخیل در MS
۸۵	 نقش CXCL12 در پاتوژنز MS

فصل سوم

درمان MS..... ۸۸

درمان‌های اصلاح‌کننده‌ی بیماری MS..... ۸۹

اینترفرون‌های بتا (آونکس، بتاسرون، ریپف، اکستایا)..... ۹۰

گلاتیرامراستات (کپاکسون)..... ۹۲

میتوکسانترون (نوانترون)..... ۹۴

ناتالیزوماب (تیسابری)..... ۹۷

فینگولیمود (جیلنیا)..... ۱۰۰

درمان‌های علامتی

دالفامپریدین (آمپیرا)..... ۱۰۴

گزینه‌های درمانی تایید نشده توسط FDA..... ۱۰۵

آزاتیوپرین (ایموران)..... ۱۰۵

متوترکسات..... ۱۰۶

سیکلوفسفامید..... ۱۰۶

میکوفنولات موفیل (سلسپت)..... ۱۰۷

کلادریبین.....	۱۰۸
توسعه‌ی داروهای جدید در درمان MS.....	۱۰۹
لاکوائنیمد	۱۰۹
تریفلونومید (اوپاژيو).....	۱۱۰
BG-12 (دی متیل فومارا).....	۱۱۱
داکلیزامب (زناپاکس)	۱۱۲
آلمتوزوماب (کمپاٹ/لمترادا).....	۱۱۳
ریتوکسیماب (ریتوکسان).....	۱۱۴
اُکرلی زوماب	۱۱۷
ایبودیلاست.....	۱۱۸
درمان با هدف قرار دادن کموکاین‌ها/گیرنده‌های کموکاین دخیل در MS.....	۱۱۸
منابع.....	۱۲۱

پیشگفتار

مولتیپل اسکلروزیس یا بیماری تصلب بافت چندگانه اول بار در سال ۱۸۶۸ میلادی توسط شارکو فرانسوی مطرح گردید تا قبل از او، این بیماری به طور جداگانه تعریف نشده بود و دانشمندانی نشانه های آن را تنها مورد بررسی قرار داده بودند. این بیماری در سنین جوانی و میانسالی حداکثر شیوع را داشته و سبب ناتوانی قشر فعال جامعه می گردد. از سوی دیگر طی دهه اخیر شیوع آن افزایش قابل توجهی یافته است. در این صددو چهل سال، تلاش در درمان و کنترل بیماری به تدریج نتایج بهتری را در برداشته است، اما هنوز منجر به درمان قطعی نگردیده است. به دلیل ماهیت رفت و برگشتی بیماری ادعای روش درمانی قطعی برای آن فراوان مطرح شده است اما تاکنون روش درمانی قطعی برای آن یافت نشده است. هرچه جوامع از نظر فرهنگی و اجتماعی رشد کمتری داشته باشند، مردم نیز به سمت این ادعاها بیشتر هجوم می برند. این اتفاق در مورد ام اس بیشتر رخ می دهد؛ چراکه بیماری جنبه رفت و برگشتی دارد. این ماهیت ام اس فرصت هایی را برای گروهی ایجاد می کند که می گویند توانسته ایم بیماری را درمان کنیم.

با پیشرفت دارویی ام اس حدود هفت دسته داروی تأیید شده در ده سال اخیر برای این بیماری تأیید شده است که کنترل بیماری را از سی درصد به هفتاد درصد رسانده است. سال‌ها ایران در زمره کشورهای با شیوع پایین بود، اما اکنون این بیماری از شیوع ۲۷ در صد هزار به ۱۱۰-۱۲۰ در صد هزار رسیده است. شیب تندی از افزایش شیوع در این سال‌ها مشاهده شده است. ایران در منطقه خاورمیانه بالاترین نرخ شیوع بیماری را دارد و به کشورهایی که این بیماری در آن‌ها شیوع بالایی دارد در حال نزدیک شدن هست. در بررسی علل افزایش شیوع، بایستی روش‌های تشخیصی در دسترس تر و تغییرات زیست محیطی همراه با تغییر سبک زندگی را مدنظر داشته باشیم. امیدواریم این مجموعه که گردآوری آخرین اطلاعات ثابت شده در مورد بیماری مولتیپل اسکلروزیس است کمکی به دانشجویان رشته‌های پزشکی و پیراپزشکی در شناسایی بهتر بیماری مولتیپل اسکلروزیس بنماید و با شناخت بهتر این افراد، آحاد جامعه نیز آگاهی و مساعدت مناسب‌تری از گروه پزشکان و پیراپزشکان بیابند.

با تقدیم و احترام

دکتر علیرضا وکیلان

حسین خرم دل آزاد

فصل اول

کلیات بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS)

مولتیپل اسکلروزیس (MS)

بیماری MS^۱ از جمله بیماری‌های مزمن التهابی و غالباً پیش‌رونده سیستم اعصاب مرکزی است. این بیماری ناشی از تخریب غلاف میلین در مناطقی از اعصاب مغز است، ضایعات ایجاد شده به شکل پلاک‌های کوچکی است که منجر به اختلال در انتقال پیام‌های عصبی می‌شود. محافظت و پوشش رشته‌های عصبی و همچنین انتقال پیام‌های عصبی بر عهده این غلاف است. در صورت تخریب غلاف میلین بسته به شدت آسیب انتقال پیام‌های عصبی دچار اختلال شده و در نهایت شاهد اختلالات متوسط تا شدید در سیستم اعصاب مرکزی و همچنین اختلالات حسی و حرکتی خواهیم بود. واژه مولتیپل به تعداد و واژه اسکلروزیس به معنی اسکار یا همان بافت سخت هست که در نقاط مختلف و متعدد سیستم اعصاب مرکزی جایگزین بافت میلین می‌گردد.

¹ Multiple Sclerosis

بیماری زایی

اندازه پلاک‌ها در MS از ۱ تا ۲ میلی‌متر تا چندین سانتی‌متر متغیر است. ضایعات حاد MS معمولاً با ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای همراه است. این سلول‌ها شامل لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها است که در اطراف ونول‌ها به‌وضوح به ماده سفید اطراف نیز ارتشاح می‌یابد. سد خونی- مغزی^۲ در مناطقی که التهاب رخ داده، دچار پارگی می‌شود ولی برخلاف واسکولیت، دیواره عروقی محفوظ می‌ماند. حضور اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد میلین در ضایعات ایجادشده تأیید شده است. نقش این اتوآنتی‌بادی‌ها در MS بسیار مهم و قابل توجه است، به‌نحوی که این آنتی‌بادی‌های خود واکشگر باعث برداشت بقایای میلین توسط سلول‌های ماکروفاژ و میکروگلیال می‌شوند.

در بیماران MS با پیشرفت بیماری و ایجاد ضایعات می‌توان شاهد گلیوز بود. در این حالت اولیگودندروسیت‌ها قادر به میلینه کردن مجدد نمی‌باشند. با مطالعات انجام گرفته روی این بیماران محققین به این نتیجه رسیده‌اند که سیر بیماری در افراد مختلف می‌تواند متفاوت باشد. بدین ترتیب که در برخی

² Blood brain barrier (BBB)

بیماران تجمع سلول التهابی با رسوب آنتی بادی و فعال سازی کمپلمان همراه است. مکان این ارتشاح و تجمع سلول های ایمنی بسیار حائز اهمیت است که ممکن است در خود غلاف میلین یا جسم سلولی اولیگودندروسیت باشد. در مورد وضعیت اکسون ها در این بیماری، معمولاً شاهد حفظ نسبی آن ها هستیم ولی در مواردی تخریب کامل اکسون ها نیز گزارش شده است که عامل اصلی و تعیین کننده در پاتوژنز MS محسوب می گردد، به طوری که در صورت بروز آن می توان شاهد برگشت ناپذیر بودن اختلالات ناشی از بیماری MS بود.

انواع MS از نظر بالینی

به طور کلی چهار نوع MS وجود دارد:

الف) MS عود کننده- بهبود یابنده^۳: که ۸۵٪ از موارد این بیماری را در هنگام شروع به خود اختصاص می دهد. در این نوع MS بیماران معمولاً شاهد حملات مجزایی هستند که می تواند روزها تا هفته ها ادامه یابد. نکته جالب توجه این است که اگر بیمار از نظر حرکتی دچار اختلال شدید نگردد متعاقب چندین هفته تا یک ماه می تواند بهبود یابد. در بیشتر بیماران در بین

³ Relapsing remitting MS (RRMS)

حملات از نظر علائم و اختلالات عصبی وضعیت ثابتی مشاهده می‌شود. عود ویژگی اصلی این بیماری است. شیوع این نوع بیماری در زنان دو برابر مردان است.

ب) MS ثانویه پیش‌رونده^۴: که در ابتدا شباهت زیادی به MS عودکننده-بهبود یابنده دارد و شاید بتوان آن را مرحله دیررس MS نوع اول دانست چون بسیاری از بیماران مبتلابه MS نوع اول در نهایت به سمت MS ثانویه پیش‌رونده خواهند رفت. معمولاً در این نوع سیر بیماری به صورت پایدار وخیم می‌گردد و این وخامت ارتباطی با حملات حاد ندارد. ناتوانی نورولوژی در این بیماران بسیار بیشتر از بیماران مبتلابه نوع عودکننده-بهبود یابنده است.

پ) MS اولیه پیش‌رونده^۵: در حدود ۱۵٪ موارد را شامل می‌شوند. در این بیماران حملات حاد وجود ندارد و از زمان شروع ابتلا به بیماری یک سیر نزولی در اختلالات عملکردی دیده می‌شود. این دسته از بیماران نسبت به MS عودکننده-بهبود یابنده توزیع جنسی یکنواخت‌تری داشته و در سنین

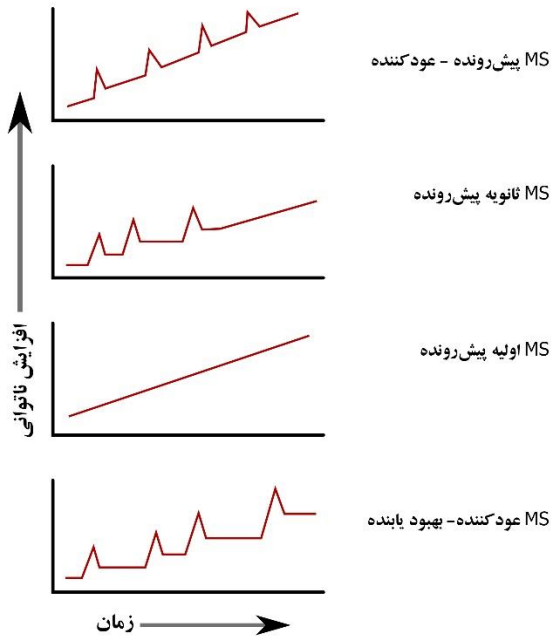
^۴ Secondary progressive MS (SPMS)

^۵ Primary progressive MS (PPMS)

بالا تر ایجاد می شود (سن متوسط در حدود ۴۰ سال). همچنین در مقایسه با MS نوع اول ناتوانی سریع تر رخ می دهد.

ج) MS پیش رونده - عود کننده^۶: در حدود ۵ تا ۱۰٪ از بیماران MS به این دسته تعلق می گیرند. این بیماران همانند نوع دوم MS دچار حملات حاد می گردند و از نظر سیر بیماری در شروع بیماری همانند بیماران دسته سوم یا MS اولیه پیش رونده یک روند ثابت و پایدار رو به وخامت را تجربه می کنند (شکل شماره ۱).

^۶ Progressive Relapsing MS (PRMS)



شکل ۱. سیر بالینی بیماری MS

فیزیولوژی

انتقال سیگنال عصبی در اکسون‌های میلینه بدین صورت انجام می‌شود که این سیگنال‌ها بدون دپلاریزه کردن غشاء اکسون در زیر غلاف میلین بین گره‌های

رانویه^۷ جهش می‌کنند. سرعت انتقال سیگنال در حالت نرمال بسیار بالاتر از زمانی است که (در موارد پاتولوژیک) که اعصاب فاقد میلین هستند. انتقال پیام عصبی به دلیل وجود قطعات میلین زدا شده بسیار آهسته صورت می‌گیرد و زمانی که پیام عصبی قادر به عبور از قطعه دمیلینه نیست ممانعت هدایتی یا انتقال سیگنال اتفاق می‌افتد. این حالت زمانی رخ می‌دهد که به علت مواجهه کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ که به‌طور طبیعی در زیر غلاف میلین قرار دارند، غشاء اکسون در حال استراحت، هیپرپلاریزه می‌شود. ممانعت انتقال سیگنال موقت اغلب پس از یک رخداد دمیلینه کننده پیش از آنکه کانال‌های سدیم (که اساساً در گره‌ها متمرکز شده‌اند) در طول اکسون عریان توزیع مجدد پیدا کند، اتفاق می‌افتد. نهایتاً این توزیع مجدد، امکان انتقال پیوسته پتانسیل‌های فعال عصبی را در طول قطعه دمیلینه فراهم می‌آورد. گاهی ممانعت انتقال سیگنال ناقص بوده و مجموعه پیام‌های پرتناوب^۸ (ولی نه پیام‌های کم‌تناوب^۹) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در شرایط پاتولوژیک تغییرات متابولیک، افزایش دمای بدن و اتفاقاتی از این دست می‌تواند باعث

^۷ Node of Ranvier

^۸ High frequency signals

^۹ Low frequency signals

نوساناتی در انتقال سیگنال عصبی گردد که این موضوع با پایش^{۱۰} وضعیت بالینی بیمار قابل اثبات است.

فراوانی MS

شیوع MS در زنان سه برابر مردان است. سن ابتلا به این بیماری معمولاً بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی است ولی می‌تواند در سنین دیگر نیز بروز کند به‌طور مثال این بیماری در افراد بالای ۸۰ سال و همچنین کودکان یک تا دوساله نیز گزارش شده است. آمار و ارقام نشان می‌دهد که حدوداً ۱۰٪ موارد قبل از سن ۱۸ سالگی شروع می‌شوند.

موقعیت جغرافیایی نقش بسزایی در ابتلا به بیماری MS دارد. به‌طور مثال در ارتفاعات بالاتر بیماری شیوع بیشتری دارد. بیشترین شیوع MS (۲۵۰) مورد در ۱۰۰/۰۰۰ نفر) در جزایر ارکنی در شمال اسکاتلند گزارش شده است. همچنین در نواحی شمالی اروپا، شمالی ایالات متحده و کانادا نیز به‌طور مشابه میزان ابتلا بالاست، در صورتی که در قاره آسیا و مناطق استوایی آفریقا شیوع این

¹⁰ Monitoring

بیماری بسیار کمتر است. به طور مثال در ژاپن تنها ۶ مورد در ۱۰۰/۰۰۰ نفر به این بیماری مبتلا می شوند.

در ایران آمار دقیقی از تعداد افراد مبتلا به MS ارائه نشده، اما در مجموع تعداد بیماران طی سال های گذشته افزایش یافته (بر اساس آمار انجمن MS ایران میزان ابتلا در ایران حدوداً ۷۰ در هزار است که این میزان در تهران به ۱۵ در صد هزار نفر می رسد). بالاترین آمار بیماران در ایران از دو شهر تهران و اصفهان است که تا ۱۲۰ در هر صد هزار نفر نیز گزارش شده است. طی مطالعات انجام شده توسط اینجانب و همکاران در شهر رفسنجان در سال ۲۰۱۰ در این شهر حدود ۸۳ نفر مبتلا به MS بوده اند که از این تعداد ۱۰/۹ درصد بیماران مرد بودند (نسبت ابتلا زن به مرد برابر با ۴ به ۱). این یافته ها نشان می دهد شهرستان رفسنجان از نظر اپیدمیولوژی ابتلا به MS دارای ریسک متوسط در سال های گذشته بوده است. (میزان شیوع ۳۰ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر). البته در سال های اخیر تعداد بیماران از دویست نفر گذشته و شیوع بیماری در رفسنجان به ۷۰-۸۰ نفر در هر یک صد هزار نفر افزایش یافته است که کماکان روند صعودی را دنبال می نماید.

عوامل مؤثر در ابتلا به بیماری MS

آسیب‌شناسی اولیه‌ی MS (تقریباً ۱۵۰ سال پیش) توسط Charcot تشخیص داده شد، کسی که بیماری را این‌گونه توصیف نمود: بیماری است که پلاک‌های سختی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS)^{۱۱} مبتلایان ایجاد می‌گردد. گزارش‌ها دیگری مبنی بر بیماری‌زایی آن در قبل از این زمان نیز وجود دارد، اما قادر به تشخیص آن به‌عنوان یک بیماری متمایز نبودند. باور اینکه MS قبل از این توصیفات نیز شایع بوده منطقی است. امروزه می‌دانیم که MS یک بیماری التهابی مزمن، خودایمن، آسیب‌رسان به میلین و فرسایشی در سیستم عصبی مرکزی است. اکتشافات محسوسی در رابطه با کاهش روند بیماری، بیماری‌زایی و ژنتیک آن حاصل شده است. با این حال هنوز علاجی ندارد و دخیل بودن عوامل ژنتیکی، میکروبی و محیطی در بیماری‌زایی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. اگرچه هیچ عامل قطعی برای MS معرفی نشده، تعداد قابل توجهی از پژوهش‌ها در این زمینه به یک تأثیر دوگانه‌ی چندعاملی از ژنتیک و عناصر محیطی اشاره دارند که با توسعه و گسترش بیماری مرتبط هستند.

¹¹ Central nervous system

عوامل ژنتیکی

بعد از مطالعاتی در زمینه نقش توارث فامیلی در این بیماری، برای اولین بار نرخ عود ناشی از توارث ژنتیکی تقریباً ۳-۲۰ درصد تعیین گردید. میزان ریسک ابتلا در فامیل درجه اول ۱۲-۱۰ برابر افزایش می‌یابد درحالی که در فامیل درجه دوم حدوداً سه برابر افزوده می‌شود. برای خواهران و برادران و فرزندان بیمار، ریسک کلی ۵٪-۳٪ تخمین زده شده است، اما مطالعات دوقلوها ریسک بالاتری (۲۵٪) را در صورتی که دوقلوها دوقلوهای یک تخمکی باشند تخمین می‌زنند. از طرفی ۱۵٪ بیماران MS دارای سابقه فامیلی می‌باشند.

اولین بار در اوایل دهه هفتاد بود که مشخص شد آلل (ژن هم‌ردیف) خطر شناخته شده آنتی ژن لکوسیت انسانی HLA-DRB1* 1501 (HLA) ^{۱۲} هاپلو تیپ کلاس II قوی ترین ارتباط را با بیماری دارد. مسیر شناخت آلل‌های دیگر پیچیده بود و عدم وجود روش‌های کافی مانعی برای آن محسوب می‌شد. در سالیان اخیر مطالعات گسترده ارتباطی ژنومی (GWAS) ^{۱۳} از یک نوکلئوتید پلی مورفیسم استفاده کردند و افراد بیمار را با سالم مقایسه

¹² Human leukocyte antigen

¹³ Genome wide association study

نمودند و این امکان را فراهم شد تا آلل‌های زیادی را معرفی کنند که ارتباط معنادار مستحکمی با MS دارند (غالباً دارای ریسک کم تا متوسطی با بیماری دارند). محققین با کمک یک کنسرسیوم عظیم GWAS بیش از ۵۰ مکان مستعد ژنی را برای بیماری را معرفی کردند که اغلب آن‌ها مرتبط با سیستم ایمنی بودند که می‌توان به ژن‌های کدگذاری کننده‌ی گیرنده‌های اینترلوکین ۲ و اینترلوکین ۳ اشاره کرد. دیگر ژن‌های مهم برای مسیرهای سایتوکاین عبارت‌اند از CXCR5, IL-12A, IL-12 β , IL-12R β 1 که با فاکتور آلفای نکروز دهنده تومور $\text{TNF-}\alpha$ مرتبط هستند و همچنین ژن‌های مرتبط با مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD80, CD86, CD37 نیز توضیح داده شدند. مطالعات GWAS حتی ریسک مرتبط با ژن‌هایی که برای درمان‌های کنونی و جدید MS مهم هستند را نیز معرفی کردند من جمله IL-2R α (داکلوزوماب) و VCAMI (ناتالیزوماب) و همچنین ژن‌های مرتبط با فاکتور ریسک محیطی ویتامین D3. این یافته‌ها علاوه بر آن که اطلاعات جدید به ما می‌دهد اغلب آنچه از بیماری‌زایی MS می‌شناختیم را نیز تأیید می‌کند. هنوز نیازمند تحقیقات بیشتری در مورد آلل‌های مؤثر در خطر ابتلا به MS هستیم تا درک ما از ارتباط آن‌ها با بیماری را بهبود بخشند.

عوامل محیطی

درحالی که مطالعات فAMILIاری ارتباط ژنتیکی آنها را با بیماری تأیید می کنند، اما ژنتیک به تنهایی برای گسترش MS کافی نیست، مثلاً دوقلوهای یک تخمکی ممکن است هر دو مبتلابه بیماری نشوند، (هرچند که یکی از آنها مبتلابه MS بود). اطلاعات دیگر تأثیرات محیطی را مطرح می کنند. به طور مثال رابطه MS با افزایش عرض جغرافیایی و همچنین این موضوع که چگونه هنگامی که افراد از یک منطقه کم خطر به یک منطقه پرخطر مهاجرت می کنند امکان ابتلای آنها به بیماری افزایش می یابد، بخصوص اگر مهاجرت در دوران کودکی باشد. ازاین رو، شیوع گسترش MS با ریسک منطقه ای سکونت در دوران کودکی همبستگی دارد. به علاوه مطالعات انجام شده مؤید افزایش خطر ابتلا در متولدین بهار نسبت به پائیز است.

چندین عامل محیطی موردتحقیق قرار گرفته است. یک فرضیه این است که کمبود ویتامین D3 ریسک MS را افزایش می دهد، زیرا افزایش عرض جغرافیایی با سطوح پایین این ویتامین همبستگی دارد. مثلاً مطالعات اکولوژیک نشان داده که میزان قرار گرفتن در معرض نور خورشید به طور معکوس با ریسک MS همبستگی دارد که هر دو تحت تأثیر توزیع منطقه ای

و مرتبط با عرض جغرافیایی و همچنین قرار گرفتن فرد در معرض نور خورشید هستند. نور خورشید منبع اصلی ویتامین D3 برای انسان است که از طریق تبدیل ۷-دِهیدروکلسترول به پیش ویتامین D3 در پوست به وجود می‌آید و از طریق متابولیک شروع به فعال‌سازی هورمون ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D3 می‌کند. همچنین نشان داده شده است که چگونه جذب ویتامین D3 ممکن است منجر به کاهش ریسک MS به دلیل کمبود وابستگی به عرض جغرافیای شود، (مثلاً در جوامعی که مقادیر بالاتری از ماهی‌های غنی از ویتامین D3 مصرف می‌کنند). همچنین یک پیوستگی نیز با مدل انسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE) ^{۱۴} (یک مدل حیوانی برای MS) وجود دارد و کله کلسیفرول 1,25-DihydroxyvitaminD می‌تواند از ابتلا به این بیماری جلوگیری **کند**. این تأثیرات ممکن است توسط ویتامین D3 بر سیستم ایمنی سازگار القاء گردند که البته این موضوع هنوز کاملاً شناخته نشده است. اثرات قطعی D3 روی بیماران هنوز اثبات نشده است، اما برخی مطالعات حاکی از آن است که غلظت‌های سرم ویتامین D3 ممکن است شدت بیماری را متأثر سازد. با این حال، این زمینه به سرعت در حال توسعه

¹⁴ Experimental autoimmune encephalomyelitis

است و برای دستیابی به موفقیت‌هایی در آینده جهت پیشگیری از MS موردتحقیق قرار می‌گیرد. یکی دیگر از ریسک فاکتورها که ارتباط قوی با MS دارد عفونت ویروس اپشتاین بار (EBV) است. یافته‌ی اصلی این بود که افرادی که نسبت به EBV سرم منفی هستند در مقایسه با افراد سرم مثبت، ریسک بسیار کمی برای ابتلا به MS دارند. بااین‌حال، آن دسته از بیماران که با EBV^{۱۵} عفونی شده‌اند لزوماً درخطر ابتلا به MS نیستند.

به‌علاوه، یک خطر روبه افزایش ابتلا به MS نیز در صورتی است که فرد سابقه‌ی مونو نوکلئوز عفونی و افزایش موقت تیتراژ آنتی‌بادی‌های سرمی ضد EBV وجود داشته باشد. این‌گونه فرض شده است که EBV ممکن است از آنتی‌ژن‌های بیماری‌زای پروتئین اصلی میلین (MBP) با حضور در HLA-DRB1*1501 تقلید کند، ازاین‌رو می‌توان آن را در ارتباط با ریسک فاکتورهای مربوط به حوزه ژنتیک و محیط دانست.

اگرچه ارتباط با MS به‌خوبی موردتحقیق واقع شده است اما نقش EBV در بیماری‌زایی آن نامشخص باقی مانده است. بااین‌حال، عفونت EBV و مونو نوکلئوز به‌عنوان عوامل اولیه یا شروع‌کننده در گسترش MS به نظر یکسان

¹⁵ Epstein-Barr virus

می‌آیند. نهایتاً، بسیاری دیگر از عوامل در ارتباط با افزایش ریسک MS هستند که اثبات این امر مستلزم تحقیقات و مطالعات بیشتر در این زمینه است. این عوامل عبارت‌اند از سیگار کشیدن، رژیم غذایی دارای چربی‌های اشباع‌شده‌ی زیاد، چربی‌های اشباع‌نشده‌ی کم، هورمون‌های جنسی و وضعیت اجتماعی-اقتصادی و همچنین ویروس‌های دیگر به جز EBV که می‌توانند در مستعد کردن افراد به این بیماری تأثیرگذار باشند.

عوامل محرک

در مراحل ابتدایی ابتلا به MS به‌طور معمول فعالیت بیماری از نظر بالینی خاموش است. اطلاعات دقیقی از محرک‌هایی که باعث این حملات می‌شوند در دست نیست ولی مطالعات نشان می‌دهند که بیماران ممکن است به دنبال عفونت‌های غیراختصاصی دستگاه تنفس فوقانی دچار عود گردند. از طرفی شباهت مولکولی بین ویروس و آنتی‌ژن‌های میلین است ممکن است یکی دیگر از عوامل محرک در این بیماری باشد. همچنین لنفوسیت‌های T که به‌وسیله سوپر آنتی‌ژن‌های ویروسی فعال‌شده می‌شوند نیز می‌توانند در بیماری‌زایی MS نقش داشته باشند.

آسیب اکسونی

ضایعات MS نشان‌دهنده آسیب اکسونی هستند که عامل اصلی ناتوانی پیش‌رونده و غیرقابل برگشت نورولوژیک در MS محسوب می‌شود. به‌طور مثال در بیماران مبتلا به پاراپارزی پیشرفته ناشی از MS نتایج^{۱۶} MRI نشان می‌دهد که این بیماران دچار از دست رفتن پیش‌رونده اکسون‌ها همراه با ضایعات تثبیت‌شده می‌باشند. در این وضعیت پاتولوژیک گاهی تا ۷۰٪ اکسون‌ها از مسیر کورتیکواسپینال خارجی از دست می‌روند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد عوامل مؤثر در تخریب اکسون‌ها و اینکه آیا دمی‌لینه شدن پیش‌نیاز آسیب اکسونی است یا خیر هنوز به‌طور کامل مشخص نیست؛ اما مطالعات و شواهد نشان داده که پس از دمی‌لینه شدن تغذیه اکسون‌ها دچار اختلال می‌شود و این موضوع می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در آسیب اکسون‌ها باشد. توزیع مجدد کانال یونی و ناپایداری پتانسیل‌های غشاء پتانسیل عمل نیز ممکن است پس از دمی‌لینه شدن رخ دهد. در ابتدای این وضعیت اکسون‌ها می‌تواند خود را با شرایط وفق دهند ولی درنهایت دژنراسیون دیستال روی خواهد داد. با توجه به این موضوع حمایت و تقویت زودهنگام برای

¹⁶ Magnetic resonance imaging (MRI)

از سرگیری میلینه شدن و حفظ اولیگودندروسیت ها همچنان از اهداف درمانی مهم در MS محسوب می شود.

سلول های التهابی ارتشاح یافته در محل ضایعات از قبیل میکروگلیاها، ماکروفاژها و لنفوسیت های CD8 T و محصولات ترشحی آنها مثل پرفورین، گرانزیم و واسطه های فعال اکسیژن و نیتروژن که برای الیگودندروسیت ها و نورون ها دارای سمیت بالا می باشند نیز می توانند باعث آسیب اکسونی شوند.

تظاهرات بالینی

در مورد بیماری MS نکته جالب توجه این است که علائم بیماری بسیار متغیر هستند و ابتلا به بیماری می تواند ناگهانی یا سیر تدریجی داشته باشد. گاهی افراد در طول عمر هیچ گونه علائم بالینی ندارند و در روش مای تشخیصی مختلف از جمله MRI نیز قابل شناسایی نیستند.

معمولاً محل و شدت ضایعات در سیستم اعصاب مرکزی ارتباط مستقیمی با علائم MS دارند. در معاینات معمولاً اختلالات حسی حرکتی مربوط به اعصاب اندام های مختلف مشاهده می گردد. به عنوان مثال ممکن است بیمار با

شکایتی در یک پا مراجعه کند ولی علائم در معاینه در هر دو پا باشد. افت توان و عملکرد اندام، ضعف اندام‌ها پس از فعالیت‌های بدنی و خستگی شدید از علائم MS است که معمولاً بیمار در هنگام مراجعه به پزشک از آن‌ها شکایت دارد. در این بیماری ضعف از نوع نوروپاتی محلی که فوقانی است و معمولاً همراه با سایر علائم هرمی از جمله اسپاستیسیته، هیپرفلکسی و علامت بابنسکی بروز می‌کند. گاهی به دنبال ضایعه MS به علت اختلال در فیبرهای رفلکس‌آوران در طناب نخاعی، فقدان رفلکس تاندونی یا تقلید ضایعه نوروپاتی محلی که تحتانی رخ می‌دهد.

بیش از یک‌سوم بیماران مبتلا به MS، دارای اسپاستیسیته متوسط تا شدید، به‌ویژه در پاها هستند. درواقع اسپاستیسیته اغلب با اسپاسم‌های عضلانی خود به خودی و ناشی از حرکت همراه است و با اسپاسم‌های دردناک هنگام فعالیت بدنی همراه است. در مواردی اسپاستیسیته نقش مهمی در تحمل وزن بدن در حالت ایستاده ایفا می‌کند. از این رو گاهی درمان اسپاستیسیته ممکن است باعث عدم تحمل وزن و مشکلات مربوط به آن گردد.

یکی دیگر از موارد دیگری که بیماران MS ممکن است به آن دچار شوند نوریت اپتیک است. این حالت به‌صورت اختلال در بینایی، تاری دید، یا عدم

درک صحیح رنگ‌ها از خفیف تا شدید در یک چشم یا هر دو چشم بروز می‌کند، معمولاً عدم درک نور مشاهده نمی‌شود، نقص آوران مردمک وجود دارد. معاینه ته چشم (فوندوسکوپی) ممکن است نرمال یا نشان‌دهنده ادم دیسک اپتیک (پاپیلیت) باشد. رنگ‌پریدگی دیسک اپتیک (آتروفی اپتیک) عموماً به دنبال نوریت اپتیک روی می‌دهد.

از اختلالات دید شایع در MS می‌توان به: افتالموپلژی بین هسته‌ای یا INO^{۱۷}، فلج دید افقی، فلج دید افقی همراه با INO و نیستاگموس اکتسابی پاندولی اشاره کرد.

نشانه‌های حسی شامل حس خارش، حس سوزن سوزن شدن، حس حرکت حشره و «سوزن و سنجاق» یا سوزش دردناک و هیپوستری مانند کاهش حس، بی‌حسی یا احساس «مردگی» می‌باشند. درد، نشانه شایع در MS است که بیش از نیمی از بیماران آن را تجربه می‌کنند و می‌تواند در هر منطقه از بدن رخ داده و در طول زمان تغییر محل دهد. احساس اینکه قسمتی از بدن متورم، مرطوب، معجروح یا به شدت تحت فشار است نیز در این بیماران شایع است. نقص حسی تنه و پاها در زیر یک خط افقی بر روی بدن (یک سطح حسی که شیوع کمی

¹⁷ Internuclear ophthalmoplegia

دارد و حضورش به نفع MS نیست)، نشان می‌دهد که طناب نخاعی منشأ این اختلال حسی است. آتاکسی معمولاً به صورت تورم‌های مخچه‌ای ظاهر پیدا کرده و ممکن است سر و تنه با صورت نیز درگیر کرده و باعث تکلم مروری و دیزارتیری مشخص مخچه‌ای گردد.

تکرار ادرار و اختلالات مربوط به مثانه معمولاً در ۹۰ درصد بیماران مبتلابه MS دیده می‌شود. در طی ادرار کردن رفلکسی طبیعی، شل شدن اسفنکتر مثانه (عصب دهی آلفا و آدرنژیک) به‌طور هماهنگ با انقباض عضلات دترسور دیواره مثانه (عصب دهی موسکارینی کولینرژیک) روی می‌دهد. هیپررفلکسی دترسور به علت نقص مهاري سوپر اسگمنتال باعث تکرار ادرار، شب‌ادراری و تخلیه کنترل نشده مثانه می‌شود. عدم هماهنگی اسفنکتر به علت فقدان هماهنگی بین عضلات اسفنکتر و دترسور منجر به دشواری در آغاز یا توقف ادرار، ایجاد تأخیر، احتباس ادراری، بی‌اختیاری ناشی از حجم بالا و عفونت می‌شود. یبوست تقریباً در یک‌سوم بیماران دیده می‌شود و در مقابل بی‌اختیاری روده‌ای شیوع کمتری دارد.

اختلال عملکرد شناختی می‌تواند شامل از دست رفتن حافظه، نقص توجه، مشکل در حل مسئله، کندی پردازش اطلاعات و مشکل در جابه‌جایی بین

عملکردهای شناختی باشد اما این اختلالات عملکرد شناختی معمولاً به ندرت فعالیت‌های زندگی روزمره را دچار مشکل و اختلال می‌کند. بیماران مبتلابه MS خستگی را تجربه می‌کنند و این نشانه شایع‌ترین علت ناتوانی کار کردن در MS است. حرارت بالای بدن، افسردگی، صرف انرژی بیش از معمول برای انجام فعالیت‌های اولیه در زندگی روزمره یا اختلالات خواب (برای مثال به دنبال بیدار شدن‌های مکرر شبانه برای ادرار کردن) می‌تواند خستگی را تشدید کند. بیش از ۵۰ درصد بیماران افسردگی را تجربه می‌کنند که می‌تواند واکنشی، درون‌زاد یا ناشی از خود بیماری باشد و ممکن است مربوط به خستگی باشد. خودکشی در بیماران مبتلابه MS (در مقایسه با گروه‌های کنترل متناسب از نظر سنی ۷/۵ برابر شایع‌تر است).

کاهش میل جنسی، نقص حس تناسلی، کاهش لغزندگی واژن یا اسپاسم اداکتور در زنان نیز از اختلالات جنسی در این بیماران است. ضعف فاسیال به علت یک ضایعه در پل ممکن است فلج بل ایدیوپاتیکی را تقلید کند برخلاف فلج بل، ضعف فاسیال در MS معمولاً در فقدان حس چشایی یا درد پشت گوش در همان سمت همراهی ندارد. سرگیجه ممکن است به‌طور ناگهانی به

دنبال یک ضایعه در ساقه مغز ایجاد شود که ظاهراً لایبرنتیت حاد را تقلید می‌کند. کاهش شنوایی ممکن است در MS روی دهد ولی نا شایع است.

نشانه‌های فرعی بیماری MS شامل: حساسیت حرارتی، نشانه لرمیت، نشانه‌ی حملات گذرا، نورالژی تریژمینال و میوکیمای فاسیال می‌باشند.

تشخیص بیماری MS

تشخیص بیماری MS تنها بعد از ظهور علائم و نشانه‌های پراکنده سیستم عصبی (که بعد از چندین ماه یا چندین سال بروز می‌کند) امکان‌پذیر است. جهت تشخیص این بیماری پزشک متخصص اعصاب رفلکس‌ها و حس‌های مختلف را موردسنجش قرار خواهد داد و حرکات چشم و همچنین هماهنگی و راه رفتن شخص را پایش می‌کند. بر اساس نتایج جهت افتراق MS از سایر بیماری‌ها با علائم مشابه ممکن است نیاز به آزمون‌های تکمیلی باشد.

از سال ۲۰۰۱ تصویربرداری با دستگاه عکس‌برداری رزونانسی MRI، پتانسیل‌های القایی عصب‌های بینایی VEP^{۱۸} و آزمایش مایع نخاعی به عنوان شاخص‌های پاراکلینیک تشخیص MS در سراسر دنیا تعیین شد. آزمون‌های

¹⁸ Visual Evoked Potential (VEP)

تشخیصی برای MS معمولاً به تنهایی نمی‌توانند قطعیت ابتلا به MS را مشخص کنند. نتایج این تست‌ها در کنار نتایج معاینات بالینی پزشک و همچنین علائم بالینی بیمار می‌تواند به تشخیص کمک شایانی کند. به‌طور مثال تشخیص قطعی بیماری از نظر بالینی در بیماران نوع اول یا عود کننده-بهبود یابنده که دارای نشانه‌های درگیری در حداقل دو منطقه از ماده سفید مرکزی هستند امکان‌پذیر است. پزشکان اغلب وقتی موفق به تشخیص قطعی بیماری MS می‌گردند که علائم بیماری بیش از ۲۴ ساعت تداوم یابند و به‌صورت دوره‌های جداگانه با فواصل یک ماه مشاهده شوند. در معاینه‌ی نورولوژیک حداقل یکی از ۲ علامت لازم باید وجود داشته باشد. علامت دوم ممکن است با تست‌های پاراکلینیکی غیرطبیعی مانند MRI یا پتانسیل‌های برانگیخته (EPS)^{۱۹} اثبات شود.

نشانه‌های بیماری MS شامل: اختلالات جسمی و حرکتی، مشکلات در عملکرد مغز، نشانه‌های آسیب سیستم عصبی و نشانه‌های روانی مانند وجود استرس، عصبانیت و... است؛ اما علائم اصلی بیماری MS معمولاً دوبینی و یا تاری دید، احساس سوزن سوزن شدن، گیجی، عدم تعادل یا کمرختی،

¹⁹ electrophysiology study (EPS)

مشکلات در ایستادن و تعادل، عدم کنترل در تخلیه ادرار، یبوست و... گزارش شده است.

اهمیت تشخیص افتراقی

به علت تشابه علائم بیماری MS با سایر بیماری‌ها ابتدا باید وجود سایر بیماری‌ها مانند سکتة مغزی، الکلیسم، اختلالات هیجانی، بیماری لایم، سندرم خستگی مزمن، فیرومیالژیا، ایدز و برخی بیماری‌های خود ایمنی خاص مانند لوپوس اریتماتوز رد شود.

نکته بسیار مهم در تشخیص افتراقی MS در نظر گرفتن بیماری‌هایی است که باعث ایجاد ضایعه در سیستم اعصاب مرکزی می‌گردند. همچنین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی با سیر تشدید یابنده و بهبودپذیر از اهمیت خاصی برخوردار هستند از بیماری‌هایی که ممکن است با MS اشتباه شوند می‌توان به بیماری لوپوس سیستمیک، سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی، بیماری بهجت، بیماری لایم، سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)^{۲۰}،

²⁰ Acquired immune deficiency syndrome

بیماری‌های نخاعی مخچه‌ای، استحال‌ای ارثی، کمبود ویتامین B12، آرتروز مهره‌های گردن و تومورهای گودال خلفی مجموعه اشاره کرد.

آزمون‌های تشخیصی MS

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی MRI

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی یکی از حساس‌ترین روش‌های تشخیصی بیماری MS محسوب می‌شود و با تصویربرداری مغناطیسی از مغز و نخاع می‌تواند نواحی تخریب‌شده را مشخص کند. MRI ضایعات مربوط به آسیب میلین را در مغز، ساقه مغز، مخچه و یا نخاع که به صورت ضایعات گرد با حدود مشخص با اندازه از چند میلی‌متر تا چند سانتیمتر می‌باشند را نشان می‌دهد. یک از ضعف‌های این آزمودن عدم توانایی در مشخص کردن علت ایجاد ضایعات است. نکته جالب توجه این است که در برخی از بیماران مبتلابه MS با تشخیص قطعی نتایج MRI هیچ‌گونه ضایعه‌ای را نشان نداده است. از این رو نمی‌توان به نتایج این تست اکتفا نمود. تصاویر حاصل از این تست با نشان دادن قسمت‌های صدمه‌دیده بافت در سیستم اعصاب مرکزی که حاکی از وجود بیماری MS است می‌تواند به تشخیص بیماری کمک شایانی کند و

به همین دلیل از این تست به عنوان یک تست پایشگر جهت بررسی ضایعات جدید شکل گرفته بهره می‌برند زیرا تشخیص ضایعات پیش از بروز علائم بعدی بیماری می‌تواند مسیر درمان را هموارتر کند؛ اما با این وجود نه میزان و نه تعداد ضایعات در حال رشد، نمی‌تواند الزاماً بیانگر شروع فوری یا بدتر شدن نشانه‌ها و یا پیشرفت MS پیش‌رونده ثانویه باشند.

در مواقعی که تنها یک پلاک مغزی و یا نخاعی وجود داشته باشد برای تأیید بیماری سراغ روش‌های تشخیصی دیگری می‌رویم که در ادامه به چند نوع از این روش‌ها اشاره خواهیم کرد.

EP (Evoked potential)

پتانسیل‌های القایی برای سنجش نرخ انتقال سیگنال‌های عصبی در قسمت‌های پتانسیل سیستم عصبی مرکزی مثل مغز و نخاع و همچنین سوماتوسنسوری^{۲۱}، بینایی^{۲۲} و شنوایی^{۲۳} مورد ارزیابی قرار می‌دهد.

²¹ Somatosensory evoked potential

²² Visual evoked potential

²³ Auditory evoked potential

در این آزمایش‌ها اعصاب موردنظر تحریک‌شده و سرعت انتقال پیام الکتریکی در آن‌ها اندازه‌گیری می‌شود. یکی از رایج‌ترین آزمایش‌ها پتانسیل فراخوانده بینایی (VEP)^{۲۴} است که در بیماران مبتلا به MS پس از تحریک اعصاب، پاسخ کندتر و آهسته‌تری مشاهده می‌گردد که نشان از تخریب میلین و اختلال در سیگنال رسانی است.

آزمایش مایع مغزی - نخاعی

آزمایش مایع مغزی نخاعی روش سودمند دیگری در روند تشخیص بیماری MS محسوب می‌گردد. نتایج آزمایش‌ها نشان می‌دهد که مایع مغزی نخاعی در افراد مبتلا به MS حاوی سطوح بالای پروتئین و تعداد گلبول‌های سفید افزایش یافته می‌باشند. برای مثال سطوح بالای آنتی‌بادی IgG^{۲۵}، برای تشخیص حائز اهمیت است و می‌تواند شاخص پیشرفت بیماری باشد. در حدود یک چهارم موارد در بیماران جوان که دچار پلئوسیتوز^{۲۶} (افزایش تعداد سلول‌ها به خصوص گلبول‌های سفید در مایعات بدن) خفیف مایع مغزی نخاعی (< ۵ سلول در میکرو لیتر) هستند می‌توان از وجود MS از نوع MS

²⁴ Visual Evoked Potential (VEP)

²⁵ Immunoglobulin G (IgG)

²⁶ Pleocytosis

عودکننده- بهبود یابنده اطمینان حاصل نمود. همچنین در صورت وجود پلئورسیتوز بیش از ۷۵ سلول در میکرو لیترو، وجود گلبول‌های سفید چندهسته‌ای یا غلظت پروتئین بیش از ۱ گرم در لیتر در مایع مغزی نخاعی می‌تواند ابتلا به MS را دچار شک و تردید می‌نماید.

از دیگر تست‌های آزمایشگاهی می‌توان به آزمایش ادرار اشاره نمود که می‌تواند افزایش سطوح ماده‌ای بنام ماده شبه پروتئینی پایه میلین را نشان دهد. این ماده با تخریب اکسون‌ها به هنگام پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد.

در این بیماران برخی از اندکس‌های آزمایشگاهی توسط ما مورد مطالعه قرار گرفت که از جمله آن‌ها می‌توان به سطح سرمی تستوسترون، پرولاکتین، کلسیم و فسفر اشاره نمود. نتایج نشان داد که در بیماران مرد سطح سرمی تستوسترون به طور معنی‌داری پائین تر از گروه کنترل بود اما این تغییرات در زنان مبتلا به MS معنی‌دار نبود. همچنین سطح سرمی پرولاکتین در هر دو جنس به طور معنی‌داری افزایش داشته ولی با این همه نمی‌توان نتیجه گرفت که تغییرات هورمونی در بیمارزایی MS نقش داشته باشند و این موضوع نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

نتایج مطالعات ما نشان می‌دهد سطح سرمی کلسیم در بیماران مبتلابه MS افزایش معنی‌داری دارد و در مقابل سطح سرمی فسفر کاهش یافته است. در این مورد شاید بتوان سطح سرمی افزایش یافته کلسیم را به عنوان یک ریسک فاکتور برای بیماری MS در نظر گرفت.

پیش آگهی

اغلب بیماران مبتلابه MS ناتوانی نورولوژیک پیش‌رونده را تجربه می‌کنند. ۱۵ سال پس از شروع بیماری، تنها ۲۰٪ بیماران فاقد محدودیت عملکردی هستند. بین ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران به سمت MS ثانویه پیش‌رونده خواهند رفت و برای تحرک نیازمند کمک هستند. ۲۵ سال بعد از شروع بیماری، حدود ۸۰٪ مبتلایان به MS به این سطح از ناتوانی خواهند رسید. با این وجود حتی اگر پیش‌آگهی ناتوانی در میانگین بیماران ناگوار باشد، تعیین پیش‌آگهی در یک فرد بسیار مشکل خواهد بود.

نوریت اپتیک یا نشانه‌های حسی در شروع بیماری، کمتر از ۲ عود در سال اول بیماری و حداقل نقص پس از ۵ سال پیش‌آگهی مطلوب‌تری را ارائه می‌نماید.

از طرفی احتمال ایجاد ناتوانی در بیماران مبتلابه آتاکسی تنه‌ای، ترمور فعالیت، نشانه‌های هر می یا روند پیش‌رونده بیماری بالاتر می‌رود.

بیماران مبتلابه MS از نوع خوش‌خیم معمولاً هیچ‌گاه دچار ناتوانی نورولوژیک نمی‌شوند. به نظر می‌رسد احتمال ابتلا به MS خوش‌خیم کمتر از ۲۰ درصد است. احتمال می‌رود بیماران مبتلابه MS خوش‌خیم که ۱۵ سال پس از شروع بیماری دارای معاینات نورولوژیک کاملاً طبیعی هستند این روند خوش‌خیم را حفظ می‌کنند.

معمولاً مرگ و میر به عنوان یک عارضه‌ی مستقیم MS شایع نیست، گرچه تخمین زده شده است که بقای ۲۵ ساله تنها ۸۵٪ میزان مورد انتظار است. در عین حال مرگ ناشی از MS که ندرتاً اتفاق می‌افتد می‌تواند در طی حمله‌ی حاد MS رخ بدهد. مرگ به‌طور شایع‌تر به عنوان عارضه‌ی MS (مانند پنومونی در فرد ناتوان) روی می‌دهد. مرگ در اثر افسردگی و خودکشی نیز در مواردی گزارش شده است.

MS و بارداری

در خانم‌های باردار مبتلا به MS، در سه‌ماهه آخر حملات کمتری مشاهده می‌شود، اما در مقابل در ۳ ماهه اول بارداری حملات بسیار بیشتر است. ولی به‌طور کلی در طول ۹ ماه بارداری و ۳ ماه پس از بارداری روند کلی بیماری تغییری آن‌چنانی نخواهد داشت؛ بنابراین تصمیم برای باردار شدن در خانم‌های مبتلا باید با در نظر گرفتن وضعیت فیزیکی مادر، توانایی مادر و نگهداری از کودک و همچنین حمایت همه‌جانبه خانواده و جامعه صورت بگیرد. استفاده از درمان تعدیل‌کننده‌ی بیماری عموماً در طول بارداری متوقف می‌شود. هرچند مطالعات و شواهد نشان می‌دهد به‌کارگیری اینترفرون‌ها و گلاتیرامر استات دارای ریسک بسیار پایینی در این دوره است.

فصل دوم

ایمنی‌شناسی بیماری MS

مروری بر سیستم ایمنی

از مصونیت در برابر بیماری‌ها و به‌ویژه بیماری‌های عفونی به‌عنوان ایمنی یاد می‌شود. سیستم ایمنی از مجموعه سلول‌ها و مولکول‌های درگیر در ایمنی تشکیل شده است و پاسخ جامع و هماهنگ آن‌ها در مقابل عوامل بیگانه، پاسخ ایمنی نامیده می‌شود. بسیاری از عوامل از جمله اجزا میکروب‌های پاتوژن، ماکرو مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها و مواد شیمیایی کوچک که به‌عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند می‌توانند باعث تحریک سیستم ایمنی و پاسخ‌های مرتبط شوند در نهایت شاهد که حذف عامل بیگانه خواهیم بود. علاوه بر این در شرایط خاص گاهی مولکول‌های خود بدن باعث تحریک سیستم ایمنی و برانگیختن پاسخ‌های آن می‌شوند که به این قبیله واکنش‌ها خود ایمن گفته می‌شود.

ایمنی ذاتی و تطبیقی

در دفاع علیه میکروب‌ها، ابتدا واکنش‌های ایمنی ذاتی و سپس پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ایجاد می‌شوند. ایمنی ذاتی^{۲۷} خط اولیه دفاع علیه میکروب‌ها را تشکیل می‌دهد. ایمنی ذاتی شامل مکانیسم‌های دفاعی سلولی و بیوشیمیایی است که حتی قبل از عفونت وجود دارند و آماده هستند تا به سرعت به عفونت‌ها پاسخ دهند. این مکانیسم‌ها در برابر فرآورده‌های میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده واکنش می‌دهند و واکنش تقریباً یکسانی را در برابر مواجهه‌های پی‌درپی ایجاد می‌کنند. ایمنی ذاتی ساختارهایی که در بین گروه‌های میکروبی مشترک هستند را شناسایی می‌کند و قادر به پاسخ اختصاصی علیه میکروب‌ها یا سایر میکروارگانیسم‌ها را نیستند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی شامل اجزاء سیستم یکپارچه‌ای در دفاع میزبان می‌باشند که در آن سلول‌ها و مولکول‌های زیادی با یکدیگر همکاری می‌نمایند. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی دفاعی مؤثر اولیه را علیه عوامل عفونی فراهم می‌کنند؛ اما ایمنی ذاتی قدرت مقابله با بیشتر میکروب‌های بیماری‌زا را ندارند و واکنش‌های قوی‌تر ایمنی تطبیقی برای حذف آن‌ها ضروری است.

²⁷ Innate immunity

تعاملات زیادی بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی وجود دارد. پاسخ ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌ها، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را نیز تحریک کرده و بر روی ماهیت این پاسخ‌ها تأثیر می‌گذارد. در مقابل، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی باعث افزایش توانایی مکانیسم‌های محافظتی ایمنی ذاتی می‌شوند و مکانیسم‌های ایمنی ذاتی را قادر به مقابله با میکروب‌های بیماری‌زا می‌سازد. همچنین سلول‌های سیستم ایمنی در مراحل آغاز و اجرائی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی با یکدیگر و سلول‌های دیگر واکنش می‌دهند که تعداد زیادی از این واکنش‌ها به واسطه سایتوکاین‌ها انجام می‌شوند.

اجزای اصلی ایمنی ذاتی شامل: سدهای فیزیکی و شیمیایی مانند پوست و مواد ضد میکروبی که به وسیله سطوح پوششی دستگاه گوارش تولید می‌شوند؛ سلول‌های بیگانه‌خوار مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و NK^{28} سل‌ها و همچنین پروتئین‌های موجود در خون مثل سیستم کمپلمان و سایر واسطه‌های التهابی است.

²⁸ Natural killer cells (NK Cell)

به نوع دیگری از پاسخ‌های ایمنی که نسبت به ایمنی ذاتی دارای شدت و اختصاصیت بالاتری هستند ایمنی تطبیقی^{۲۹} گفته می‌شود. سیستم ایمنی تطبیقی قادر به شناسایی و پاسخ به تعداد زیادی از مواد میکروبی و غیر میکروبی است. در این نوع ایمنی ما شاهد به وجود آمدن خاطره در سیستم هستیم که می‌تواند در مواجهات بعدی با عامل بیماری‌زا کمک شایانی به حذف عفونت کند.

به‌طور کلی سیستم ایمنی تطبیقی از لنفوسیت‌های B و T تشکیل شده که محصولات ترشحی آن‌ها مثل آنتی‌بادی‌ها می‌توانند مواد خارجی که توانایی برانگیختن پاسخ‌های این سیستم را دارند، مورد حمله قرار دهند. این مواد بیگانه و خارجی که توسط آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T شناسایی می‌شوند آنتی‌ژن^{۳۰} نام دارند.

انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به دودسته تقسیم می‌شوند: ایمنی هومورال و ایمنی سلولی. در ایمنی هومورال بیشتر لنفوسیت‌های B و آنتی‌بادی‌ها نقش ایفا می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده و

²⁹ Adaptive immunity

³⁰ Antigen

عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند. از دیگر فعالیت‌های مفید آنتی‌بادی‌ها و پاسخ‌های هومورال خنثی‌سازی سموم باکتری‌های پاتوژن است. در مقابل در ایمنی باواسطه سلول که ایمنی سلولی نیز نامیده می‌شود لنفوسیت‌های T نقش دارند. ایمنی سلولی جهت میکروب‌ها و ویروس‌های داخل سلولی طراحی شده است. به دلیل پنهان بودن آنتی‌ژن‌های این میکروارگانیسم آنتی‌بادی‌ها توانایی اتصال و حذف آن‌ها را ندارند، در نتیجه ایمنی باواسطه سلول مثل سلول‌های سایتوتوکسیک مسئول حذف این نوع عفونت‌ها است.

علاوه بر این برخی از لنفوسیت‌های T به واسطه فراخوانی لوکوسیت‌های تخریب‌گر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و با کمک گرفتن از سلول‌های B که آنتی‌بادی‌های کارآمد و مؤثری را می‌سازند، در ریشه‌کن کردن میکروب‌های خارج سلولی، مشارکت می‌کنند؛ که این موضوع نشان از تعامل بین پاسخ‌های هومورال و سلولی و همچنین اجزا آن‌ها دارد.

مؤلفه‌های اصلی در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

از این خصوصیات می‌توان به ویژگی و تنوع، اختصاصیت، عدم واکنش به خود، گسترش کلونی لنفوسیتی، خاطره، خودمحدودشوندگی و هومئوستاز بعد از تحریک آنتی‌ژنی اشاره نمود.

مکانیسم‌های خود ایمنی

در بیماری‌های خود ایمن^{۳۱} استعداد ژنتیکی، محرک‌های محیطی مثل عفونت‌ها و آسیب بافتی موضعی نقش مهمی ایفا می‌کنند. در حوزه ژنتیک، ژن‌های مستعد کننده می‌توانند مکانیسم‌های تحمل به خود را دچار اختلال نمایند. همچنین عوامل دیگری از جمله عفونت یا نکروز در بافت، هجوم و فعال شدن لنفوسیت‌های خود واکنشگر که منجر به آسیب بافتی می‌شود نیز در ابتلا به این نوع بیماری‌ها مطرح می‌باشند. احتمال دارد عفونت‌ها و آسیب بافتی نحوه ارائه آنتی‌ژن‌های خودی به سیستم ایمنی را تغییر دهند و منجر به شکست در تحمل به خود و فعال شدن لنفوسیت‌های خود واکنشگر شوند. همچنین مطالعات عوامل دیگری همانند تغییر فلور میکروبی میزبان و تغییرات

³¹ Autoimmune Diseases

اپی ژنتیک در سلول‌های ایمنی را نیز در ابتلا به بیماری‌های خود ایمن دخیل می‌دانند.

خصوصیات کلی بیماری‌های خود ایمن

بسته به نوع آنتی‌ژن‌های خودی که توسط سیستم ایمنی شناسایی می‌شوند بیماری‌های خود ایمن می‌توانند محدود به عضو یا سیستمیک باشند.

به‌طور مثال در بیماری سیستمیک لوپوس اریتماتوز^{۳۲}، آنتی‌بادی‌ها با نوکلئوپروتئین‌های خودی تشکیل کمپلکس‌های ایمنی را می‌دهند و رسوب این کمپلکس‌ها در نقاط مختلف باعث ایجاد مشکل در این بیماران می‌شود. در مقابل در بیماری‌هایی مانند MS و یا دیابت نوع ۲ پاسخ لنفوسیت‌های T خود واکنشگر یا آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های خودی به‌صورت محدود به بافت است و بیماری خود ایمن در دسته مختص به عضو قرار خواهد گرفت.

در بیماری‌های خود ایمن عوامل متعددی باعث ایجاد آسیب می‌شوند که می‌توان به کمپلکس‌های ایمنی، آنتی‌بادی‌های در گردش و لنفوسیت‌های T خود واکنش گر اشاره نمود. با توجه به اینکه آنتی‌ژن‌های خودی به‌صورت

³² Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

دائمی در محیط وجود دارند، این نوع بیماری‌ها تمایل به مزمن شدن دارند. یکی دیگر از دلایل ماندگاری طولانی بیماری‌های خود ایمن بروز آنتی‌ژن‌های جدید در اثر آسیب بافتی و متعاقب آن پاسخ‌های شدیدتر سیستم ایمنی است که به آن گسترش اپی‌توپ^{۳۳} می‌گویند.

سه نوع اختلال اصلی در سیستم ایمنی و اجزا آن باعث ایجاد بیماری‌های خود ایمن می‌شوند:

- اختلال در ایجاد و تنظیم تحمل

نقص در مکانیسم‌های تحمل به خود در سلول‌های B یا T منجر به عدم تعادل بین فعال شدن لنفوسیتی و کنترل آن می‌شود که دلیل اصلی همه بیماری‌های خود ایمنی است.

- عرضه غیرطبیعی آنتی‌ژن‌های خودی

در این حالت آنتی‌ژن‌های خودی که در حالت عادی پاک‌سازی می‌شوند دچار افزایش بیان می‌شوند. همچنین آسیب و استرس‌های سلولی می‌توانند با

³³ Epitope spreading

تغییر در ساختمان آنتی ژن ها باعث تولید اپی توپ های جدید گردند که برای سیستم ایمنی حکم بیگانه پیدا می کنند.

• التهاب و پاسخ های ایمنی ذاتی

با توجه به تعامل پاسخ های ایمنی ذاتی و تطبیقی و فعال شدن لنفوسیت ها توسط پاسخ های ایمنی ذاتی در برخی شرایط پاتولوژیک که منجر به ایجاد التهاب می شوند ممکن است سلول های عرضه کننده آنتی ژن که از مکانیزم های تنظیمی فرار کرده اند باعث عرضه آنتی ژن و فعال کردن بیش از حد لنفوسیت های T شوند و در نهایت شاهد ابتلا به بیماری های خود ایمن خواهیم بود.

در این میان سلول های T کمک کننده^{۳۴} نقش مهمی در ایجاد خود ایمنی ایفا می کنند. این سلول ها مسئول کلیه پاسخ های ایمنی در برابر آنتی ژن های پروتئینی هستند. از طرفی ارتباط ژنتیکی بین کمپلکس های سازگاری نسجی^{۳۵} و بیمارهای خود ایمن به اثبات رسیده است. عملکرد مولکول های MHC عرضه آنتی ژن های پپتیدی به سلول های T است. نقص در تحمل به خود در

³⁴ T helper cells (Th cells)

³⁵ Major histocompatibility complex (MHC)

لنفوسیت‌های T، به بیماری‌های خود ایمن منجر می‌شود که در نهایت شاهد آسیب بافتی ناشی از پاسخ‌های ایمنی سلولی خواهیم بود. از طرفی با توجه به نقش در تولید آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی، اختلال در این سلول‌ها می‌تواند باعث تولید آنتی‌بادی‌های خود واکنشگر گردد.

اساس ژنتیکی خود ایمنی

مطالعات متعددی که در فازهای حیوانی و انسانی صورت گرفته نشان می‌دهند که بیماری‌های خود ایمن علت ژنتیکی قوی دارند.

اغلب بیماری‌های خود ایمن دارای خواص کمپلکس چند ژنی^{۳۶} هستند. این ژن‌های پلی مورف همراه با عوامل محیطی برای ایجاد بیماری خود ایمن نقش ایفا می‌کنند. این پلی مورفیسم‌ها می‌توانند در عملکرد ژن‌های مربوط به تحمل و تنظیم ایمنی اختلال ایجاد کنند. در ایجاد یک بیماری خود ایمن خاص، هر پلی مورفیسم ژنی می‌تواند نقشی جزئی ایفا کند این پلی مورفیسم ممکن است در افراد سالم نیز یافت شود اما شیوع آن در افراد سالم کمتر از بیماران است. به‌طور کلی درک این موضوع نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه

³⁶ Complex polygenic traits

دارد و شاید نتوان یک عامل را در افزایش استعداد ابتلا به این دسته از بیماری‌ها دخیل دانست.

ارتباط آلل‌های کمپلکس‌های سازگاری نسجی با خود ایمنی

کمپلکس‌های سازگاری نسجی به دو تیپ اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند. MHC-I که دارای سه زیرگروه A، B و C است. کمپلکس‌های سازگاری نسجی تیپ یک روی اغلب سلول‌های هسته‌دار بدن بیان می‌شوند. در مقابل MHC-II که دارای سه زیرگروه اصلی DR، DP و DQ است و اغلب روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بیان می‌شوند و مسئول ارائه پپتیدهای آنتی‌ژنیک پردازش‌شده به لنفوسیت‌های T می‌باشند. در بین ژن‌هایی که با بیماری‌های خود ایمن در ارتباط هستند قوی‌ترین ارتباطات مربوط به ژن‌های MHC است. تعیین نوع ³⁷HLA در تعداد زیادی از گروه‌های بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمن مختلف نشان داده است که تعدادی از آلل‌های HLA در این بیماران در مقایسه با جمعیت عادی، فراوانی بیشتری دارند.

³⁷ Human leukocyte antigen (HLA)

به طور مثال افرادی که دارای HLA-B27 هستند احتمال ابتلا به اسپوندیلیت انکیلوزان در آن‌ها بیش از ۱۰۰ برابر افرادی است که HLA-B27 منفی هستند. یا همان طور که در فصل اول به آن اشاره شد HLA-DRB 1501 با بیماری MS ارتباط نزدیکی دارد. آلل‌های DR و DQ در کمپلکس‌های سازگاری نسجی تیپ II با بیماری‌های خود ایمن بیشتر در ارتباط هستند زیرا مولکول‌های MHC تیپ II در گزینش و فعال شدن لنفوسیت‌های CD4+T نقش دارند. همان طور که می‌دانیم این دسته از لنفوسیت‌ها در تنظیم هر دو نوع پاسخ هومورال و سلولی در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش دارند.

هاپلو تیپ‌های گسترده HLA³⁸ به مجموعه‌ای از ژن‌های پیوسته اعم از ژن‌های HLA کلاسیک و ژن‌های غیر HLA مجاور اشاره می‌کند که تمایل دارند تا به صورت یک مجموعه واحد به ارث برسند و این موضوع می‌تواند در تشخیص بیماری و آلل‌های درگیر در آن نقش کلیدی بازی کند.

برای نمونه، با تعیین نوع یک لوکوس MHC توسط روش‌های سرولوژیکی، می‌توان ارتباط یک کمپلکس‌های سازگاری نسجی با بیماری را مشخص

³⁸ Extended HLA haplotypes

نمود. ولی ارتباط واقعی ممکن است با آلل‌های دیگری باشد که با آلل تعیین شده پیوستگی دارند و همراه با آن به ارث می‌رسند؛ مثلاً با تعیین نوع HLA ممکن است یک بیماری در ارتباط با DR1 به نظر برسد، درحالی که ارتباط واقعی آن با DQ2 است که همراه با DR1 به ارث رسیده است.

مکانیسم‌های مسئول ارتباط بیماری‌های خود ایمن متعدد با آلل‌های HLA متفاوت هنوز به طور کامل شناسایی نشده‌اند و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است؛ اما این توضیح می‌تواند قابل قبول باشد که در بیماری‌های خود ایمن مولکول MHC مرتبط با بیماری ممکن است یک پپتید خودی را عرضه کنند و سلول‌های T خود واکنشگر را فعال کند و باعث مشکلات بعدی شوند.

MS و سیستم ایمنی

یک یافته‌ی مهم در ضایعات MS نشت سد خونی مغزی است. ازاین رو مطالعه این سد برای درک هرچه بهتر پاتوژنز بیماری امری ضروری است. سد خونی مغزی سدی با عملکردهای گوناگون و آناتومیک است که خون را از سیستم اعصاب مرکزی جدا می‌کند. این سد شامل دیواره‌ی عروقی که

آستروسیتِ سیستم اعصاب مرکزی آن‌ها را با محدودکننده‌ی گلیا می‌پوشاند و همچنین فضای اطراف عروق است. سد خونی مغزی چندین عملکرد مهم دارد که برای کارکرد مناسب مغز حیاتی هستند، از جمله حفظ غلظت مناسب یونی از طریق تنظیم دینامیک.

سد خونی مغزی را اغلب به‌عنوان یک مفهوم نگاه می‌کنند تا یک سد واقعی. هرچند کلمه‌ی سد یک حالت ایستا به آن القاء می‌کند، سد خونی مغزی کاملاً پویا است و به‌طور مثال امکان نظارت ایمنولوژیک را می‌دهد. ضایعات زمانی رخ می‌دهند که لکوسیت‌ها به مغز مهاجرت کرده و باعث التهاب آن شوند. این فرایند دو مرحله‌ای است که شامل مهاجرت اولیه لکوسیت‌ها در امتداد وریدهای پشت-مویرگی به داخل فضای اطراف عروق و یک مهاجرت دیگر از طریق محدودکننده‌ی گلیا به داخل پارانشیم مغز است. فضای اطراف عروق امکان نظارت ایمنی را به منوسیت‌ها می‌دهد، زیرا این فضا به‌عنوان درناژ لنفوتیک مغز عمل می‌کند.

همان‌طور که توسط تجمع سلول‌های ایمنی در این مکان‌ها در مدل‌های حیوانی نشان داده‌شده حداقل دو مسیر دیگر برای لکوسیت‌ها برای ورود به

سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد که شامل سد مایع مغزی نخاعی-خونی (CSF) در شبکه‌ی مشیمیه و شریان‌های منژیتی (وابسته به شامه مخ) است.

نقش سلول‌های T

نقش سلول‌های T همیشه در بیماری‌زایی MS محوری تلقی شده است. این موضوع نه تنها بر پایه‌ی مدل EAE حیوانات آزمایشگاهی است، بلکه به دلیل رابطه‌ی قوی ژنتیکی با ژن‌های HLA کلاس ۲ نیز است. EAE مدلی است برای MS که در سطح وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد و بر پایه‌ی مصون کردن موش‌ها یا دیگر جوندگان با پپتیدهای میلین یا بر پایه‌ی انتقال انتخابی سلول‌های T واکنش‌پذیر در برابر میلین استوار است. از این‌رو، آن‌ها باعث یک واکنش خود ایمن حاد به واسطه‌ی سلول‌های T علیه میلین در سیستم اعصاب مرکزی جوندگان می‌شوند که علائم و نشانه‌هایی شبیه به ام‌اس دارد.

با این حال، بیماری‌زایی سلولی MS از این پیچیده‌تر است. برای مدت طولانی گمان می‌رفت که سلول‌های T CD4⁺ که اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) ترشح می‌کنند، واسطه اصلی التهابی هستند که باعث ایجاد ضایعات در MS می‌شوند. تحقیقات وسیع‌تر، انواع مختلفی از سلول‌ها و زیرمجموعه‌های سلولی

دیگر را در این امر دخیل دانستند که نقش های کلیدی به سلول های $CD4^+ T$ که سایتوکاین IL-17 تولید می کنند (Th17) نسبت داده می شود. این سلول های T ، سایتوکاین های پیش التهابی IL-17 و IL-6 را ترشح می کنند و توسط IL-23 تنظیم می شوند. باور همگان بر این است که بیماری وقتی رخ می دهد که این سلول های التهابی و یا دیگر انواع سلول ها از نظم خارج شده و یک گذار از نظارت فیزیولوژیک به یک پاسخ ایمنی بیماری زا رخ می دهد.

از آنجا که EAE یک مدل التهاب حاد تلقی می شود، در موش های با EAE نشان داده شده که سلول های $CD4^+ Th17$ برای توسعه ی EAE ضروری هستند. مطالعات ضایعات بیماران ام اس وجود پر قدرت و همه جانبه ی سلول های $CD4^+$ ترشح کننده ی IL-17 در ضایعات فعال را تأیید می کند. با این حال در ضایعات ام اس هم سلول های $CD4^+$ و هم $CD8^+$ نشان دهنده ی IL-17 هستند.

گیرنده ی کموکاین CCR6 بر سطح سلول های Th17 انتقال از طریق شبکه ی مشیمه به داخل CSF و فضای اطراف عروق، توسط واکنش با $CCL20/MIP-3\alpha$ سطح سلول های اندوتلیال را تسهیل می کند.

³⁹ Macrophage Inflammatory Proteins (MIP)

سلول‌های Th17 نیز ممکن است فاکتور GM-CSF^{۴۰} تولید کنند که توسط آنتی‌ژن‌مقیمی که نشان‌دهنده‌ی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)^{۴۱} ترشح‌کننده‌ی IL-23 هستند ارتقاء می‌یابد، سپس یک حلقه‌ی بازخورد مثبت که مانند APCs توسط GM-CSF تحریک می‌شوند را شروع می‌کند. سلول‌های Th17 ممکن است نفوذپذیری سد خونی مغزی را با مختل کردن اتصالات محکم اندوتلیال توسط ترشح IL-17 و IL-22 افزایش دهند و از طریق واکنش با اندوتلیال فراخوانی بیشتر زیرمجموعه‌های CD4⁺ و دیگر سلول‌های ایمنی را ممکن سازند.

در نهایت زنجیره‌ی بیماری‌زایی می‌توان شاهد التهاب، ارتشاح اطراف عروق و آسیب به نورون‌ها و سلول‌های گلیا گردد. یکی از محصولات ترشحی مشخص‌شده‌ی آسیب‌رسان Granzyme B است که از همان سلول‌های Th17 ترشح می‌گردد. با این حال، برای دستیابی به داخل پارانشیم، سلول‌ها بایستی از محدودکننده‌ی گلیا عبور کنند. گمان می‌رود که این امر به واسطه‌ی APC‌های اطراف عروقی و ماکروفاژهایی که ماتریکس متالوپروتئیناز MMP-2 و MMP-9 ترشح می‌کنند صورت گیرد. این آنزیم‌ها

⁴⁰ Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

⁴¹ Antigen-presenting cells

ژلاتینازهایی هستند که قادر به شکافتن دیستروگلیکان می‌باشند که یک گیرنده‌ی تراغشایی است و به پاهای انتهایی آستروسیت‌ها در غشاء پایه‌ی پارانشیمی متصل می‌گردد.

مطالعات نشان می‌دهد که در موش‌های ناک داون^{۴۲} شده از نظر MMP-9 و MMP-2 سلول‌های T در فضای اطراف عروق به دام افتاده و این موش‌ها در برابر EAE مقاوم شدند. به‌طور خلاصه، این زنجیره ممکن است به‌عنوان یک مدل مرحله‌ای دیده شود، یعنی ابتدا جذب و مهاجرت سلول‌های Th17 به داخل CSF و فضای اطراف عروق و سپس افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی امکان دستیابی بیشتر سلول‌های التهابی و متعاقباً اختلال کامل سد خونی مغزی با آسیب به سیستم اعصاب مرکزی را می‌دهد. مجموعه این فرایندها منجر به ضایعات فعال و تشدید بالینی بالقوه‌ی بیماری می‌گردد.

هرچند درک ما از چگونگی شروع التهاب با ظهور فرضیه‌ی Th1 افزایش یافته، اما هنوز مسائل زیادی برای فهمیدن چگونگی به کار گرفته شدن سلول‌های T و دیگر سلول‌ها در سیستم اعصاب مرکزی در حین التهاب باقی‌مانده است.

⁴² Knock down

حضور سلول‌های T التهابی در فضای اطراف عروق و پارانشیم منجر به تجمع بیشتر سلول‌های T و همچنین سلول‌های B، سلول‌های دندریتی، میکروگلیا و سلول‌های NK می‌گردد. سایتوکاین‌های ترشح شده ممکن است باعث آسیب به بافت‌های مجاور گردند. رسوب اجزای سیستم کمپلمان، اوپسونیزاسیون و فعال‌سازی موضعی ماکروگلیا و ماکروفازها که باعث برداشتن میلین می‌شوند و همچنین مرگ سلول‌های عصبی، تنها بخشی از تأثیرات سایتوکاین‌ها هستند. در این میان آسیب اکسونی نیز وجود دارد و درجه‌ی این آسیب مرتبط است با فراوانی مایکروگلیا و سلول‌های $CD8^+$ T. سلول‌های $CD8^+$ T توسعه یافته‌ی کلونی معمولاً در لبه‌های ضایعه و همچنین در ارتشاحات اطراف عروق قرار دارند که حاکی از پاسخ آنتی‌ژنی خاص است و احتمالاً مسئول آسیب به نورون‌ها از طریق سیتوتوکسیسیته وابسته به سلولی باشد. همچنین ثابت شده که سلول‌های $\gamma\delta$ T در ضایعات MS حضور دارند. هنگامی که مرحله‌ی حاد ضایعه تمام شد، برداشتن باقی‌مانده‌های سلولی شروع می‌شود و به‌طور هم‌زمان بازسازی میلین در پلاک MS رخ می‌دهد. در این میان تعداد بسیار کمی از بیماران (حدود ۲۰٪) بازسازی میلین زیاد را از سر می‌گیرند.

مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلابه MS در مقایسه با افراد سالم کاهش قابل توجهی در میزان سلول‌های لنفوسیت T تنظیمی^{۴۳} CD4+CD25+ دارند. در این بیماران همچنین کاهش بیان فاکتور FOXP3^{۴۴} کاملاً مشهود است. اگرچه ممکن است تعداد سلول‌های T گردش خون در بیماران و افراد سالم ممکن است یکی باشد، اما پتانسیل تنظیمی و سرکوبی سلول‌های Treg در بیماران با کاهش همراه است. نکته قابل توجه این است که این سلول‌های T تنظیمی در هنگام تحریک و حضور APC ها IL-2 و IL-15 قادر به تولید IL-17 می‌باشند، اما بسته به محیط سایتوکاین اطراف، قدرت تنظیمی خویش را حفظ می‌کنند. هرچند این زیرمجموعه‌ی تنظیم‌کننده ممکن است سلول‌های T خود واکنشگر را از فعالیت بازدارد، این امر دقیقاً مشخص نیست که این بازدارندگی در کجا رخ می‌دهد.

نهایتاً، این امر امکان دارد که MS در ابتدا اصلاً توسط سیستم ایمنی سازگار پدید نمی‌آید، بلکه پاسخی است به انحطاط عصبی سیستم اعصاب مرکزی درونی و التهاب ایجادشده ممکن است به دنبال انحطاط اکسونی اولیه که عاملی ناشناخته دارد به وجود آید. این موضوع توسط این حقیقت پشتیبانی

⁴³ Regulatory T cell

⁴⁴ Forkhead box P3

می‌شود که پیشرفت بیماری اصولاً توسط تعداد نوروهای ازدست‌رفته حاصل می‌گردد. به علاوه، این طور به نظر می‌رسد که یک ارتباط مستقیم بین سن در ابتدای پیشروی بیماری، نه در شروع دوره‌ی بالینی، وجود دارد.

نقش سلول‌های B

واضح‌ترین بحث برای سلول‌های B دخیل در بیماری‌زایی MS حضور ایمنوگلوبولین‌هایی همچون ایمنوگلوبولین IgG1 در مایع مغزی نخاعی است که با تکنیک ایزوالکتریک فوکوسینگ^{۴۵} یا الکتروفورز در ۹۵٪ بیماران ام‌اس دیده می‌شود. اگرچه آنتی‌بادی‌های واکنش‌گر ضد میلین شناخته‌شده هستند اما ارتباط آن‌ها همانند آنتی‌ژن‌ها به صورت قطعی مشخص نیست. در ضایعات MS رد پایی از ایمنوگلوبولین و سیستم کمپلمان که ممکن است نقشی در پاتوژنز بیماری داشته باشند دیده‌شده است. علاوه بر غدد لنفاوی، سلول‌های B، سلول‌های T و APC‌ها در پرده‌های مغز بیماران که در مراحل آخر بیماری MS هستند تشخیص داده‌شده است. در کل سلول‌های B ممکن است از طریق عرضه آنتی‌ژن، فعل‌انفعالات سلولی یا تولید ایمنوگلوبولین‌ها با بیماری‌زایی در ارتباط باشند. هرچند فعالیت سلول‌های B

⁴⁵ Isoelectric focusing

بیشتر نشان‌دهنده‌ی دخیل بودن آنتی‌بادی‌های خود واکنشگر است و با القاء کننده‌ی اولیه بیماری در ارتباط نیست.

در مدل EAE از طریق مصون‌سازی حیوان با پروتئین‌های میلین مانند MBP، پروتئین پروتئولپید یا میلین آلیگودندروسیت گلیکوپروتئین (MOG)، بیماری می‌تواند القاء گردد. در انسان، به‌رغم تلاش‌هایی که برای شناخت آن‌ها صورت گرفته، این آنتی‌ژن‌های مشترک ناشناخته مانده‌اند. چندین آنتی‌ژن موردتحقیق قرار دارند یا موردتحقیق واقع شده‌اند، اما هیچ‌یک از آن‌ها در این تحقیقات هدف قرار نگرفتند. میلین یا پپتیدهای مشتق از میلین به دلیل شباهت بین EAE و ام‌اس کاندیداهای خوبی برای تحقیق هستند، اما پاسخ‌ها به این آنتی‌ژن‌ها کلی بود و نشان می‌داد که چندین آنتی‌ژن در این میان دخیل هستند و یا یک‌ای توپ گسترده و وسیع منتشر می‌شود و بعد از شروع بیماری به وقوع می‌پیوندد.

آنتی‌ژنی که اخیراً پیشنهاد شده $\alpha\beta$ - کریستالین است که برخلاف آنتی‌ژن‌های قبلی در میلین انسان وجود ندارد، بلکه در ضایعات اولیه‌ی ام‌اس دیده می‌شود و بیماران پادتن‌هایی علیه آن در مایع مغزی نخاعی خوددارند. هنگامی که ژن- $\alpha\beta$ کریستالین در موش‌ها ناک داون شد، EAE التهابی شدیدتری با بار

سایتوکاین بالاتری بروز داد. این امر نشان دهنده‌ی یک نقش حفاظتی است که ممکن است توسط یک پاسخ ایمنی بیماری زا مختل شده باشد. کاندیدای دیگر که مستقیماً با میلین مرتبط نیست neurofascin است که در اکسون‌های نورونی بیان می‌شود. از آنجا که آنتی‌بادی‌های ضد این عامل در بیماران ام‌اس یافته شده‌اند، ممکن است با آسیب اکسونی در ارتباط باشد.

نقش سلول‌های NK

سلول‌های NK لنفوسیت‌های گرانولی بزرگی هستند که دارای توانایی لیز خودبه‌خود سلول‌های هدف بدون مواجهه قبلی می‌باشند. این سلول‌ها همچنین دارای ویژگی‌های تنظیم ایمنی هستند از جمله ترشح سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و اینتراکشن‌های سلول به سلول.

از لحاظ عملکردی این سلول‌ها در پاسخ‌های ایمنی به عفونت‌های ویروسی و کنترل رشد تومورها مهم هستند. فعالیت‌های این سلول‌ها با فعال‌سازی و بازدارندگی گیرنده‌ها تنظیم می‌شود که با یکپارچه‌سازی داخل سلولی چالش‌ها و بازدارندگی‌ها دوره‌ی فعالیت سلول را تعیین می‌کنند. سلول‌های NK توسط سلول‌هایی که با تنش ناشی از لیگاندها در سلول‌های هدف از

طریق گیرنده‌های سیتوتوکسیسیته طبیعی دچار مشکل می‌شوند شناخته و فعال می‌شوند، مانند NKp30, NKp44, یا NKp46 و گیرنده‌ی NKG2D لکتنین نوع C. بااین حال در سلول‌های سالم، فعال‌سازی فاکتورها با بازداشتن سیگنال‌ها در تعادل نگه‌داشته می‌شوند. سلول‌های NK گیرنده‌های فراوان و متنوعی را بیان می‌کنند که از فعال‌سازی جلوگیری می‌کنند من جمله اعضای خانواده‌ی گیرنده‌های شبه ایمنوگلوبولین سلول‌کشنده (KIR) که با مولکول‌های HLA-I و CD94-NKG2A و HLA-E در تعامل هستند. در غیاب لیگاندهای خودی مهارکننده سلول‌های NK فعال‌شده و در نتیجه سلول‌های هدف را می‌کشند.

در خون انسان، سلول‌های NK تقریباً ۲٪ تا ۱۸٪ لنفوسیت‌های گردش خون را تشکیل می‌دهند و می‌توان آن‌ها را بر پایه‌ی بیان شدن در سطح گیرنده‌ها به زیرمجموعه‌هایی طبقه‌بندی کرد. سلول‌های $CD16^+CD56^-$ تقریباً ۹۰٪-۸۵٪ سلول‌های NK گردش خون را تشکیل می‌دهند و شدیداً سیتوکسیک هستند اما سایتوکاین کمی تولید می‌کنند، درحالی که سلول‌های $CD16^-CD56^+$ کمتر سیتوتوکسیک هستند اما تولیدکننده‌ی مؤثر سایتوکاین هستند. سلول‌های NK را نیز بر پایه‌ی الگوی بیان سایتوکاینی آن‌ها طبقه‌بندی

می شوند. همانند زیرمجموعه های $Th1/Th2$ ، این سلول ها به $NK1$ که بیان کننده $IFN-\gamma$ ، یا $NK2$ که بیان کننده $IL-5$ و $IL-13$ هستند تقسیم شدند. تحقیقات بیشتر این سلول های NK را حتی به زیرمجموعه های کوچک تر تقسیم کرد و به عنوان $NK22$ که $IL-22$ ترشح می کرد و در بافت های لنفاوی مجاری معده و روده یافت می شوند، یا سلول های $NK17/NK1$ که وقتی با $IL-2$ تحریک می شوند $IL-17$ و $IFN-\gamma$ ترشح می کنند شناخته شدند.

نقش بحث برانگیز سلول های NK در بیماری های خود ایمنی در حال مطالعه است، زیرا در این زمینه هم ارتباطات منفی و هم مثبت مشاهده شده است. در مدل EAE ، کاهش سلول های NK منجر شد به یک عود شدید EAE و آسیب سیستم اعصاب مرکزی چشمگیر شد. این امر نشان دهنده تأثیرات محافظتی برای سلول های NK است، به این دلیل که این کاهش با افزایش فعالیت سلول $CD4+ T$ مرتبط هست و از این رو ممکن است مرتبط با پدیده کشتن مستقیم این سلول ها باشد.

همچنین در EAE همراه با نقص در گیرنده $chemokine CX3CR1$ ، موش ها EAE شدیدتری را تجربه کردند. این گیرنده برای نفوذ سلول های

NK به داخل سیستم اعصاب مرکزی ضروری است و نشان می‌دهد که نفوذ سلول NK به داخل سیستم اعصاب مرکزی یک امر مهم در بهبود و کنترل بیماری است.

در همان موش‌ها افزایش پاسخ از جانب سلول‌های Th17 موضعی در سیستم اعصاب مرکزی نشان‌دهنده‌ی یک نقش محتمل برای سلول‌های NK در مهار این سلول‌ها است. نتایجی در تضاد با این نتایج به وجود دارد که کاهش سلول‌های NK در EAE القا شده با MOG در اصل بیماری را بهبود می‌بخشد. از طرفی با تحریک سلول‌های NK برای تولید $\text{IFN-}\gamma$ این سلول‌ها نیز ممکن است به وسیله‌ی تحریک پاسخ سلول Th1 تا حدودی باعث التهاب گردند. بیشتر سردرگمی در رابطه با یافته‌های متناقض ممکن است مرتبط با عدم تشخیص تأثیرات مختلف از طرف زیرمجموعه‌های مختلف باشد که بایستی در این مورد تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

دامنه عملکرد سلول‌های NK متنوع است و عموماً در بیماران دارای ام‌اس پایین‌تر از افراد سالم است. گرایش به عود بالاتر می‌تواند با دوره‌های زمانی تعداد سلول‌های NK در خون مرتبط باشد. از طرفی به کمک MRI می‌توان به همبستگی بین میانگین بالای فعالیت سلول NK و بار ضایعه‌ی نهایی پی

برد. از آنجا که گمان می‌رود کاهش تعداد سلول‌های NK به واسطه‌ی مهاجرت به داخل بافت‌ها از جمله سیستم اعصاب مرکزی باشد این امر توجیه‌کننده بیماری‌زایی سلول‌های NK است. با این حال، این موضوع را می‌توان به عنوان یک ریسک فاکتور برای حملات جدید به دلیل کاهش فعالیت سلول‌های NK تلقی کرد.

همسو با این ارتباطات، گمانه‌زنی‌هایی مبنی بر اینکه سلول‌های NK دقیقاً چگونه تحت تأثیر بازخوردهای مثبت یا منفی خود می‌شوند وجود داشته است. یک مسیر پیشنهادی تعاملات بین سلول‌های NK و دندریتی بود. تعاملات هم‌جنس و غیر هم‌جنس بین سلول‌های NK و دندریتیک سل‌ها^{۴۶} قبلاً توضیح داده شده است. سلول‌های NK فعال شده همچنین قادر به کشتن DC های نابالغ هستند، اما DC های بالغ از این قاعده مستثنا هستند. اینکه چگونه و کجا این سلول‌ها باهم تعامل دارند موضوعی نامشخص است، اما بیان شده که این تعاملات در بافت‌های ملتهب صورت می‌گیرند. مطالعات روی تأثیرات گلاتیرامر استات بر سلول‌های NK در بیماران MS و افراد

⁴⁶ Dendritic cells (DCs)

سالم نشان می‌دهد که گلاتیرامر استات تداخل بین DC ها و سلول‌های NK را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

این نتایج ممکن است بیانگر ممانعت این دارو در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T خود واکنشگر (Th17 یا Th1) باشد و در ادامه باعث کاهش التهاب گردد. در مطالعه‌ای دیگر فعالیت‌های سلول‌های NK و DC ها در بیماران ام‌اس که به مدت ۱ سال گلاتیرامر استات دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفت و سطوح سایتوتوکسیکی قبل و بعد از درمان مقایسه گردید و اثبات شد که سلول‌های NK جدا شده از بیماران دریافت‌کننده‌ی گلاتیرامر استات به‌طور معناداری سیتوتوکسیسیتی علیه سلول‌های تومور K562 را افزایش می‌دهد. گرایش‌های افزایش معنادار سیتوتوکسیسیتی همچنین علیه iDC^{47} و mDC^{48} در همان بیماران نیز مشاهده گردید. به‌طور خلاصه، به نظر می‌رسد که گلاتیرامر استات فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK را در مقایسه با سطوح پیش از درمان افزایش می‌دهد. افزایش سیتوتوکسیسیتی به‌خوبی با افزایش بیان فعال‌سازی گیرنده‌های سیتوتوکسیسیتی سلول‌های NK همبستگی دارد.

⁴⁷ Immature DCs

⁴⁸ Mature DCs

کموکاین ها و گیرنده های کموکاین

کموکاین ها زیر گروهی از سایتوکاین ها می باشند و بانام سایتوکاین های chemoattractant (میانجی های شیمیایی) نیز شناخته می شوند. این پروتئین ها گروه بزرگی از مولکول های پایه ی کوچک هستند با وزن مولکولی بین ۸ تا ۱۴ kDa و وظیفه فراخوانی لکوسیت ها به داخل مکان های التهاب و عفونت را به عهده دارند. عامل نوتروفیل کمو تاکتیک مشتق از منوسیت (⁴⁹MDNCF) که یک واسط برای پاسخ التهابی مختص لکوسیتی است، برای اولین بار توسط Yoshimura و همکارانش در ۱۹۸۷ معرفی شد. از آن زمان خانواده ی کموکاین به طور وسیعی مورد مطالعه واقع شده اند و بیش از ۵۰ کموکاین متفاوت در انسان مورد شناسایی واقع شده است.

بر پایه ی تعداد و فاصله بندی باقی مانده های سیستمی دخیل در شکل گیری پیوندهای دی سولفید، کموکاین ها به پنج گروه تقسیم می شوند:

⁴⁹ Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor

CC (کموکاین های β)، CXC (کموکاین های α)، XC (کموکاین های δ) که اغلب زیرخانواده ی C نامیده می شود، CX3C (کموکاین های γ)، و وکاین CX.

اگرچه کموکاین های خانواده ی CC، CXC و CX3C چهار سیستمین دارند، XC تنها دو عدد دارد. کموکاین های CC که بزرگترین گروه هستند و دو باقی مانده ی سیستمین مجاور به هم در نزدیکی پایانه ی N خود دارند، ژن های آن در انسان در کروموزوم ۱۷ تجمع یافته اند. در CX3C و زیرخانواده ی کموکاین CXC، یک یا سه آمینو اسید اضافه (که در اسامی آنها X یا X₃ بیان شده) وجود دارد که دو باقی مانده ی اول از ۴ سیستمین را متمایز می کنند و اغلب کموکاین های CXC در کروموزوم ۴ انسان قرار دارند. پنجمین زیر خانواده کموکاین CX که اخیراً در گورخر ماهی در سال ۲۰۰۸ توسط Nomiya تشخیص داده شده، فاقد یکی از دو باقی مانده ی سیستمین با پایانه ی N است اما سومی و چهارمی را داراست.

در کنار طبقه بندی ژنوم یا ساختار پروتئین محور، کموکاین ها را می توان به دو گروه اصلی دسته بندی کرد: کموکاین های هم ایستایی و التهابی که بر اساس حالت بیان و عملکرد دسته بندی شده اند. کموکاین های هم ایستایی آن دسته

هستند که می‌توانند به‌طور مدام در مکان‌های غیر ملتهب بیان گردند و در تغییر مکان لنفوسیت‌ها در شرایط فیزیولوژیک دخیل باشند، درحالی‌که کموکاین‌های التهابی توسط سلول‌های مربوطه در شرایط التهابی بیان می‌گردند و واسط مهاجرت لکوسیت‌ها به مکان‌های ملتهب می‌باشند.

با استفاده از برخی روش‌های جدید، مثلاً سرکوب ژن، آنتی بادی ضد لیگاند و گیرنده و فناوری ترانس ژنیک بسیاری از مطالعات ثابت کرده‌اند که کموکاین‌ها در بسیاری از فرایندهای بیماری‌زایی و فیزیولوژیک دخیل هستند که می‌توان به تفکیک و فعال‌سازی سلول T، ترشح سایتوکاین‌ها، بازسازی بافتی، پیشرفت تومور و رشد نورونی و همچنین آنژیوژنز یا رگ‌زایی اشاره کرد.

به‌علاوه برخی محققین مستقل نیز دریافته‌اند که بسیاری از کموکاین‌ها با بیماری‌های خود از قبیل گواتر بیرون زده (DG)، رماتیسم مفاصل (RA)، لوپوس اریتماتوز سیستمی (SLE) و MS مرتبط می‌باشند.

گیرنده‌های کموکاین‌ها

کموکاین‌ها عملکردهای خود را از طریق واکنش با گیرنده‌های خود که متعلق به اتصال پروتئین همراه گیرنده هستند اجرایی می‌کنند. هر گیرنده یک ساختار هفت ترا غشایی دارد و برای شروع سیگنال رسانی در داخل یک سلول به پروتئین G جفت می‌شود.

اولین گیرنده‌ی کموکاین توسط Holmes همکارانش در ۱۹۹۲ شناخته شد و اکنون نزدیک به ۲۲ گیرنده‌ی مختلف در انسان شناخته شده است. اسامی گیرنده‌های کموکاین به دنبال اسامی کموکاین‌ها می‌آیند، با گیرنده‌های کموکاین به نام CXCR, CCR, CX3CR و XCR به ترتیب برای لیگاند‌های خانواده‌های CX3C, CC, CXC و C.

با این حال هنوز نامشخص است که آیا یک زیرگروه خاص از گیرنده‌های کموکاین برای کموکاین‌های CX وجود دارد یا خیر. هر گیرنده می‌تواند بیش از یک لیگاند کموکاین معرفی کند و به همان نسبت اغلب کموکاین‌ها می‌توانند به بیش از یک گیرنده متصل شوند که یک شبکه‌ی کموکایینی پیچیده را در پاسخ‌های ایمنی تشکیل می‌دهند. به علاوه، پنج گیرنده‌ی

کموکاین غیر معمول CCRL1, CCRL2, CXCR7, DARC و CCBP2 که در ابتدا به نام گیرنده‌های خاموش یا طعمه شناخته می‌شدند در سالیان اخیر معرفی شده‌اند. به دلیل نقص آن‌ها در انتقال پیام و فعالیت‌های عملکردی، گیرنده‌های غیر معمول نمی‌توانند مستقیماً باعث مهاجرت سلول شوند؛ اما یک مطالعه‌ی جدید نشان داده که این گیرنده‌ها می‌توانند بر آورد رشد و سوخت‌وساز کموکاین را از طریق تخریب، عبور از لایه‌ی سلولی، یا غلظت موضعی لیگاندهای هم‌جنس خود را شکل دهند و نهایتاً به‌طور غیرمستقیم باعث فراخوانی لکوسیت‌ها به موضع موردنظر در بافت‌ها شوند.

کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین دخیل در MS

MS به‌عنوان یک بیماری التهابی خود ایمن مزمن به‌طور ویژه‌ای با از بین رفتن غلاف میلین و تخریب عصبی تشخیص داده می‌شود. یک اجماع اخیر این است که نفوذ، تجمع و فعال‌سازی لکوسیت T خاص میلین و ماکروفاژها در سیستم اعصاب مرکزی یک جنبه‌ی حیاتی در پاتوژنز MS است.

این پروسه‌ی التهابی اصولاً به‌واسطه‌ی سلول‌های $CD4^+$ T، سائتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین صورت می‌گیرد. سلول‌های T

کممک کننده را می توان بر اساس ویژگی های الگوی تولید سایتوکاین و عملکردهای مؤثر آنها به سه گروه Th1، Th2 و Th17 تقسیم بندی کرد.

سلول های Th1 مسئول ایمنی سلولی هستند و اصولاً $IFN-\gamma$ و TNF ترشح می کنند. سلول های Th2 که اغلب در گیر ایمنی مخاطی هستند، می توانند سایتوکاین هایی مانند IL-4، IL-5 و IL-10 تولید کنند. سلول های Th17 اصولاً IL-17 و IL-6 تولید می کنند و مسئول پاسخ التهابی هستند. الگوی بیان گیرنده ی کموکاین با هر زیرمجموعه Th مطابقت دارد. در حال حاضر، تعداد زیادی از محققین تأثیر تنظیمی ایمنی کموکاین ها و گیرنده ها را در گسترش ام اس نشان داده اند. در این قسمت روی سلول های Th17، Th2، Th1 و کموکاین ها / گیرنده های کموکاین های مربوطه در MS تمرکز خواهیم کرد.

سلول های Th1/Th2 و کموکاین ها و گیرنده های مربوطه در MS در سال ۱۹۸۹، سلول های $CD4^+ T$ در ابتدا به دو زیرمجموعه Th1 و Th2 تقسیم شدند. مطالعات صورت گرفته قبلی بر روی انسان ها و حیوانات نشان داد که لنفوسیت های Th1 و Th2 و سایتوکاین های مرتبط یا آنها در گسترش و رشد ام اس و EAE شرکت دارند.

سایتوکاین‌های Th1 و Th2 می‌توانند به صورت متقابل مانع یکدیگر شوند و پیشرفت این بیماری به عدم تعادل بین سایتوکاین‌های Th1/Th2 بستگی دارد. مطالعات نشان می‌دهد که در مرحله‌ی فعال ام‌اس و EAE، حضور سلول‌های Th1 را می‌توان در ضایعات ردیابی کرد.

واسطه‌های التهابی

به محض افزایش معنادار سطح سلول‌های Th1 در سرم و مایع مغزی نخاعی بیمار مبتلا به MS، یک تغییر از Th1 به سمت پروفایل سایتوکاین Th2 می‌تواند تأثیری سودمند بر دوره‌ی بالینی بیماری بگذارد. بلاک T-bet که فاکتور نسخه‌برداری کلیدی سلول‌های Th1 است، منجر به مقاومت به EAE در موش‌ها خواهد شد.

در طول دهه‌ی گذشته، مطالعات زیادی بیان‌گیرنده‌های کموکاین را بررسی کرده‌اند که این مطالعات با سلول‌های Th1 و Th2 و رابطه‌ی این دو با ام‌اس و مدل EAE حیوانی آن مرتبط بوده‌اند. محققین در این مطالعات دریافتند که CCR5، CXCR3 و CXCR6 ترجیحاً، نه منحصراً، بر

سلول‌های Th1 بیان می‌شدند، درحالی‌که CCR3, CCR4, CCR8 و CCRTH2 گیرنده‌ی پروستاگلندین D2 با سلول‌های Th2 مرتبط بودند.

سطوح CXCR3 و CCR5 بیان‌شده بر سلول‌های Th1 در مایع مغزی نخاعی و ضایعات مغزی بیماران دارای ام‌اس دیمیلینیزیشن (از بین رفتن میلین) فعال افزایش می‌یابند.

دلیل بالقوه‌ی این موضوع این است که مهاجرت سلول‌های T به داخل مغز و نخاع به واسطه‌ی فعل و انفعالات بین گیرنده‌ی کموکاین و لیگاند آن صورت می‌گیرد. از این رو CXCL10 که لیگاند CXCR3 است و توسط آستروسیت‌ها بیان می‌گردد را می‌توان در ضایعات فعال ام‌اس پیدا کرد. ضمناً لیگاندهای CCR5, CCL3, CCL4 و CCL5 نیز در این ضایعات دیده می‌شوند. سطوح CXCL10, CCL3 و CCL5 منعکس‌کننده‌ی پاسخ‌های Th1 تلقی می‌شوند. تغییرات این بیان کموکاین‌ها در مایع مغزی نخاعی به نظر نشان‌دهنده‌ی نفوذ سلول‌های Th1 هستند. Nakajim و همکارانش بیان گیرنده‌های کموکاین مرتبط با Th1/Th2 در MS را مورد تحقیق قرار دادند و دریافتند که نسبت $CD4+CXCR3+/CD4+CCR4+$ Th1/Th2 تعادل

است، در بیماران دارای ام‌اس فعال بالاتر از بیماران گروه ام‌اس فروکش کننده است. این یافته‌ها نشان‌دهنده یک تغییر جهت از Th2 به Th1 در بیماری‌زایی MS است.

سلول‌های Th17 و کموکاین‌ها/گیرنده‌های مربوطه‌ی دخیل در MS

سلول‌های Th17 به‌عنوان نسلی متمایز از سلول‌های کمک‌کننده نوین، در سال ۲۰۰۵ کشف شدند. این سلول‌ها می‌توانند IL-17 تولید کنند و بیان کموکاین التهابی و پاسخ‌های مربوطه را تنظیم کنند. تمایز سلول‌های CD4⁺ T نابالغ به سلول‌های Th17 توسط $\text{TGF-}\beta^1$ و IL-6 صورت می‌گیرد.

STAT-3^{۵۱} یک عامل نسخه‌برداری ضروری برای تنظیم تمایز Th17 و بیان ROR α ^{۵۲} و ROR γ t، فاکتورهای نسخه‌برداری ویژه‌ی این سلول‌ها می‌باشند. در سالیان اخیر، شواهد فراوانی مبنی بر اینکه سلول‌های Th17 نقش مهمی در التهاب سیستم اعصاب مرکزی خود ایمن و بسیاری از بیماری‌های خود ایمن مانند ام‌اس و رماتیسم مفصلی ارائه شده است. کشف

⁵⁰ Transforming growth factor beta (TGFB)

⁵¹ Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)

⁵² RAR-related orphan receptor gamma (ROR γ)

سلول‌های Th17 افق‌های جدیدی در تحقیقات حوزه‌ی بیماری‌های خود ایمنی باز می‌کند. لنفوسیت‌ها تمایل زیادی به توسعه در داخل سلول‌های Th17-1 در بافت خون و مغز بیماران دارای MS عودکننده دارند. سلول‌های Th17-1 می‌توانند ترجیحاً از سد خونی مغزی انسانی عبور کنند و در سیستم اعصاب مرکزی موش‌ها نیز در طول دوران التهاب تجمع یابند.

مطالعات نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های Th17 در مایع مغزی نخاعی بیماران دارای MS عودکننده - بهبود یابنده، در مرحله‌ی عود و در مقایسه با بیماران در طول فروکش کردن بیماری افزایش می‌یابد. ازاین‌رو می‌توان به نقش سلول‌های Th17 در بیماری‌زایی و توسعه MS پی برد. قبلاً ام‌اس به‌عنوان یک بیماری مرتبط با Th1 تلقی می‌شد، اما بر اساس برخی یافته‌های جدید این بیماری بایستی به‌عنوان بیماری با واسطه‌ی Th17/ Th1 تلقی گردد. به‌طور کلی این امری پذیرفته‌شده است که کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین‌ها که معمولاً در شرایط پاتولوژیک بیان می‌شوند، برای مهاجرت لنفوسیت‌ها به سیستم اعصاب مرکزی ضروری هستند.

همانند دیگر زیرگروه‌ها، سلول‌های Th17-1 نیز می‌توانند گیرنده‌های کموکاین از جمله CCR2, CCR6 و CXCR3 را بیان کنند.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سلول‌های $CCR2+CCR5+T$ که به‌طور ویژه در رشد و گسترش MS نقش دارند ولی در دیگر بیماری‌های نورولوژیک غیر التهابی نقش چندانی ایفا نمی‌کنند. سلول‌های $CCR2+CCR5+T$ مقدار بالایی $IFN-\gamma$ و مقدار کمی IL-17 تولید می‌کنند، درحالی‌که سلول‌های $CCR2+CCR5-T$ مقدار بالایی IL-17 و مقدار کمی $IFN-\gamma$ تولید می‌کنند.

در مرحله‌ی عود ام‌اس، سطح سلول‌های $CCR2+CCR5+ Th17-1$ در مایع مغزی نخاعی به دلیل این‌که این سلول‌ها توانایی تولید MMP-9 و OPN^{53} دارند افزایش می‌یابد. سلول‌های $CCR2+CCR5+ Th17-1$ توانایی بیشتری در حمله به پارانشیم مغز نسبت به سلول‌های T دارند.

برخی مطالعات نشان می‌دهند که سلول‌های Th17 انسانی دارای جمعیتی غنی از $CCR4+CCR6+$ ، $CCR2+CCR5$ و $CCR6+$ هستند. دانشمندان اخیراً دریافته‌اند که بیان CCR6 توسط $TGF-\beta$ ، $ROR\gamma t$ و $ROR\alpha$ ترمیم می‌شود. سلول‌های Th17 نیز CCR6 را بیان می‌کنند که

⁵³ Osteopontin (OPN)

به صورت سینرژستی توسط $TGF-\beta$ و IL-6 القاء می گردد و همچنین نیازمند ST RRYt و IL-21 نیز است.

محققین دریافتند که در بافت های طبیعی انسان CCL20 به طور اساسی توسط سلول های روپوشه ای شبکه ای مشیمیه بیان می گردند، این موضوع حاکی از آن است که به کارگیری سلول های Th17 بیان کننده ی CCR6 در سیستم اعصاب مرکزی با CCL20 های بیان شده در مرحله ی اولیه ی بیماری تعامل دارد. در EAE، بیان CCR6 و CCL20 در نخاع در حین گسترش بیماری نامنظم و خارج از کنترل می گردد. در مدل های EAE، در موش هایی که ژن CCR6 در آن ها ناک داون شده، تعداد سلول های نفوذ کرده در سیستم اعصاب مرکزی به طور معناداری کاهش می یابد که نشان دهنده کاهش بیان CCR6 در سلول های Th17 خود واکشگر است که در نهایت از مهاجرت به داخل سیستم اعصاب مرکزی بازمانده اند. سلول های Th17 مهاجرت Th17 و Treg در محیط آزمایشگاه را در یک حالت وابسته به CCR6 و به وسیله ی تولید CCL20 ارتقاء می دهند.

واکنش های این گیرنده ها و لیگاندهای آن ها می تواند عامل محرک برای مهاجرت سلول های واکشگر به سیستم اعصاب مرکزی باشد. سپس این

سلول های T واکنشگر می توانند مدیاتورهای التهابی و سایتوکاین هایی تولید کنند که به میلین و اکسون ها آسیب می رسانند.

نقش (CXCL12 (Stromal cell derived factor-1 در پاتوژنز MS

CXCL12 جز کموکاین های CXC است و در بسیاری از موارد از جمله هماتوپوئز، آنژیوژنز، نوروژنز و فراخوانی سلول های ایمنی نقش مهمی ایفا می کند. این کموکاین و گیرنده آن که معمولاً CXCR4 است به عنوان هدف جهت گزینه های درمانی در بسیاری از بیماری ها مثل انواع سرطان ها، ایدز، اختلالات خود ایمنی و بیماری های التهابی اعصاب مورد مطالعه قرار گرفته اند. وجود این کموکاین در مایع مغزی نخاعی بسیاری از بیماران مبتلا به MS و همچنین بیماری های التهابی اعصاب تشخیص داده شده است. بررسی ضایعات فعال MS نشان دهنده سطوح افزایش یافته CXCL12 بر روی آستروسیت ها و همچنین ماکروفاژها و مونوسیت های داخل رگ ها است. به عبارتی دیگر CXCL12 در ضایعات غیر فعال MS بر روی آستروسیت های لبه ضایعه و همچنین سلول های اندوتلیال دیده می شود. تحریک آستروسیت ها توسط سایتوکاین های $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ باعث تولید CXCL12 و سایر

کموکاین‌های جاذب سلول‌های دندریتیک می‌شود. نتایج حاصل از تکنیک‌های تصویربرداری مغزی نشان می‌دهد که گیرنده CXCL12 یعنی CXCR4 بر روی سلول‌های فعال‌شده میکروگلیا و همچنین ماکروفاژها در محل ضایعات افزایش بیان چشمگیری دارند. همچنین این گیرنده در افراد باردار مبتلا به MS بر روی سلول‌های T بیان می‌شود. مطالعات ما نشان می‌دهد با توجه به افزایش سطح سرمی CXCL12 در بیماران MS این کموکاین و گیرنده آن می‌توانند بیومارکر تشخیصی مناسبی برای بیماران MS باشند، همچنین این مجموعه هدف مناسبی برای طراحی داروهای بر پایه آنتی‌بادی در آینده خواهند بود.

فصل سوم

درمان MS

درمان MS

MS بیماری پیشرونده‌ای است که هنوز درمان مشخصی ندارد. هرچند درمان‌هایی برای مدیریت بیماری وجود دارد، این درمان‌ها فقط تا حدودی مؤثرند؛ بنابراین، MS در برخی بیماران علیرغم تلاش پزشکان، تشدید می‌شود. بیماران دارای MS عودکننده-بهبود یابنده، (شایع‌ترین شکل MS)، حملاتی را تجربه می‌کنند که منجر به وخیم‌تر شدن عملکرد عصبی می‌شود و در پی آن شاهد فروکش بیماری هستیم که معمولاً همراه با بهبود کامل بیمار است.

ترکیبی از داروها و درمان‌های فیزیکی، گفتاری، حرفه‌ای و ورزش، استراحت و تغذیه‌ی سالم ممکن است علائم را کاهش داده و کیفیت رضایتمندی از زندگی را ارتقاء دهد.

درمان‌های اصلاح‌کننده‌ی بیماری MS

هدف از درمان با عوامل تعدیل‌کننده‌ی بیماری در بیماران MS شامل: کاهش مدت دوره حاد بیماری، کاهش عود و بهبود علائم است. در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد، اما برخی از داروها (دارای تأییدیه^{۵۴} FDA) (اداره‌ی کل غذا و داروی آمریکا) می‌باشند، می‌توانند به روند درمان کمک کنند.

درمان‌های علامتی باهدف حفظ کارایی و بهبود کیفیت زندگی انجام می‌شوند. روش معمول درمان عود حاد این بیماری با یک دوره‌ی کوتاه (معمولاً ۳ تا ۵ روزه) از کورتیکواستروئیدهایی است که عملکرد سریعی دارند و عوارض دارویی ناخواسته‌ی (AES) کمی نیز ایجاد می‌کنند، مانند متیل پردنیزولون یا دگزامتازون داخل وریدی (IV). دوره‌های کوتاه کورتیکواستروئیدها (مثلاً پردنیزون ۶۰ تا ۱۰۰ میلی گرم یک‌بار در روز که در طول ۲ تا ۳ هفته کاهش یابد، یا مانند متیل پردنیزولون داخل وریدی ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم یک‌بار در روز به مدت ۳ تا ۵ روز) برای درمان تشدید حاد بیماری و کوتاه کردن دوره‌ی حملات آن استفاده می‌شوند.

⁵⁴ Food and Drug Administration (FDA)

اگرچه هیچ درمانی برای MS وجود ندارد، اما ۸ عامل درمانی مورد تأیید FDA می‌توانند فعالیت و پیشروی بیماری در بیماران دارای اشکال عودکننده را کاهش دهند، ازجمله بیماران دارای MS پیش‌رونده‌ی ثانویه که هنوز عود بیماری در آن‌ها وجود دارد.

اینترفرون‌های بتا (آونکس، بتاسرون، ریپف، اکستایا)

چهار داروی اینترفرون بتا - آونکس (Biogen Idec)، ریپف (Pfizer)، بتاسرون (Bayer) و اکستایا (Novartis) به‌صورت طبیعی با ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌های ایمنی تولید می‌شوند. این عوامل از طریق فعالیت‌های تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی و فعالیت ضدویروسی از عود حملات ویروسی جلوگیری می‌کنند.

هرچند مکانیسم‌های عملکرد اینترفرون‌های بتا- $1a$ ($IFN\beta-1a$) و بتا- $1b$ ($IFN\beta-1b$) در MS ناشناخته است، این سایتوکاین‌ها در سیستم ایمنی نقش تنظیمی دارند و ویژگی‌های ضدالتهابی آن‌ها مفید تلقی می‌شود. ثابت‌شده است که اینترفرون‌های بتا، عود بیماری را تا حدود یک‌سوم کاهش می‌دهند و برای بیماران دارای MS عودکننده-بهبود یابنده که تحمل گلاتیرامر استات را

ندارند، توصیه می‌گردند. همان‌طور که در اسکن‌های MRI مغز قابل مشاهده است، در آزمایش‌های تصادفی دوسوکور با دارونمای کنترل شده، استفاده از اینترفرون‌های بتا در بیماران MS ضایعات التهابی را ۵۰٪ تا ۸۰٪ کاهش داده است. همچنین شواهدی موجود است که نشان می‌دهد این داروها کیفیت زندگی و کارکرد شناختی بیمار را بهبود می‌بخشند.

بیمارانی که با هریک از این عوامل درمان شوند در خطر ابتلا به ناهنجاری‌های عملکرد کبد، کمبود گلبول‌های سفید، بیماری تیروئید و افسردگی قرار می‌گیرند. نپایش بر آنزیم‌های کبد آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و اسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) ضروری است و شمارش افتراقی سلول‌های سفید خون (WBC) بایستی با شروع درمان و به طور مرتب بعد از آن کنترل گردد.

علائم شبه آنفولانزا (مانند تب، احساس سرما، کسالت، درد عضلانی و خستگی) تقریباً در ۶۰٪ بیمارانی که اینترفرون‌های بتا-1a ($IFN\beta-1a$) و بتا-1b ($IFN\beta-1b$) دریافت می‌کنند، دیده می‌شود. از دیگر عوارض مرتبط با اینترفرون‌های بتا می‌توان به واکنش در محل تزریق و بدتر شدن حالت تشنجی که از قبل وجود داشته اشاره نمود.

درمان با هریک از اینترفرون‌های بتا می‌تواند منجر به گسترش خنثی شدن پادتن‌ها شود، هرچند اهمیت درازمدت این پادتن‌ها نامشخص است. نوروپاتی محیطی به عنوان یکی از اثرات جانبی درمان با اینترفرون آلفا گزارش شده است اما این امر در مورد نوع بتا صدق نمی‌کند. نوروپاتی بعد از قطع اینترفرون آلفا از بین می‌رود.

گلاتیرامراستات (کپاکسون)

گلاتیرامراستات (Copaxone, Teva) یک ترکیب پلی‌پپتید کوپلیمر است که از اسید ال-گلوتامیک، ال-لیزین، ال-آلانین و ال-تیروزین تشکیل شده است. این دارو در اصل برای تقلید و رقابت با پروتئین اصلی میلین تولیدشده است. گلاتیرامراستات (۲۰ میلی گرم در روز) زیر جلدی (SQ) میزان حملات به بیماران MS عودکننده- بهبود یابنده را کاهش می‌دهد. اخیراً دارو با دوز ۴۰ میلی گرم در روز (یک روز در میان) استفاده می‌شود.

نتایج مطالعات ۱۵ ساله درمان با گلاتیرامراستات در آمریکا مؤید این است که این دارو می‌تواند گزینه مناسبی برای درمان اصلاح‌کننده MS عودکننده- بهبود یابنده باشد. ۲۲۳ بیمار حداقل یک دوز از گلاتیرامراستات در زمان

شروع مطالعه در سال ۱۹۹۱ دریافت کردند. در سال پانزدهم بیش از ۸۰٪ بیماران علی رغم داشتن بیماری به مدت ۲۲ سال، هنوز بدون کمک قادر به راه رفتن بودند. میزان عود سالانه نشان دهنده‌ی یک نزول مستمر از ۱,۱۲ در خط شروع به ازای هر سال ۰,۲۵ بود و ۶۵٪ بیماران به MS پیش رونده‌ی ثانویه پیشرفت نداشتند. در تمامی بیمارانی که با گلاتیرامر استات درمان می شدند، میزان عود سالانه از ۱,۱۸ به ۰,۴۳، نزول کرد و MS پیش رونده‌ی ثانویه تنها در ۲۵٪ دیده شد و در افراد تحت درمان هیچ گونه مشکل ناشی از سیستم ایمنی بلندمدتی دیده نشد.

مکانیسم عملکرد دارو از مکانیسم عمل اینترفرون های بتا متمایز بود؛ بنابراین، بیماران ممکن است به طور متفاوتی به این عامل واکنش نشان دهند. هر چند مکانیسم عملکرد دقیق آن کاملاً مشخص نیست، مشاهدات حاصل از مطالعه بر روی حیوانات در محیط آزمایشگاه پیشنهاد می کند که با استعمال این عامل، سلول های T اختصاصی مهارکننده گلاتیرامر استات تحریک شده و در محیط فعال می گردند. این دارو در بیماران دارای MS عودکننده- بهبود یابنده و بیمارانی که نمی توانند اینترفرون های بتا را تحمل کنند توصیه می شود.

ارزیابی‌های MRI از بیماران دارای MS عودکننده- بهبود یابنده تحت درمان با گلاتیرامر استات، کاهش فعالیت التهابی را نشان می‌دهد.

برخلاف اینترفرون‌های بتا، گلاتیرامر استات باعث ناهنجاری‌های عملکرد کبد، کمبود گلبول‌های سفید و بیماری تیروئید نمی‌شود و هیچ ارتباطی هم با افسردگی یا واکنش شبه آنفلوآنزایی ندارد.

از مجموع بیش از ۲۱۰۰ بیماری که با گلاتیرامر استات درمان شدند، ۴۴٪ تجربه‌ی عوارض جانبی را داشتند (۴٪ معنادار بودند). عوارض جانبی شایع عبارت بودند از: واکنش‌های محل تزریق (۳۵٪)، خارش یا تحریک‌شدگی (۱۱٪) و سردرد (۴٪). واکنش‌های زودگذر شامل سرخ‌شدگی و سفتی و گرفتگی قفسه‌ی سینه یا درد بلافاصله بعد از تزریق.

میتوکسانترون (نوانترون)

میتوکسانترون (Novantrone, EMD Serono) قبل از تأیید برای استفاده در آمریکا برای درمان اشکال خاصی از سرطان استفاده می‌شد. میتوکسانترون فعالیت سلول‌های T، سلول‌های B و ماکروفاژهایی که گمان می‌رود حملات را متوجه غلاف میلین می‌کنند را متوقف می‌کند. به‌عنوان یک آنتراسنسیون

ضدنئوپلاستیک ترکیبی به داخل DNA می رود و با RNA تداخل ایجاد می کند. این تجویز یک بازدارنده ی نیرومند توپوایزومراز II، آنزیم مسئول ترمیم DNA آسیب دیده است. مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهد که میتوکسانترون از فعالیت سلول های T، سلول های B و تکثیر ماکروفاژها جلوگیری می کند و آنتی بادی ها را تخریب می کند و همچنین باعث تخریب ترشح ایترفرون گاما، عامل نکروز توموری (TNF)-آلفا و اینترلوکین-۲ (IL-2) می شود.

در یک آزمایش دوسوکور تصادفی، بیماران دارای MS عودکننده- بهبود یافته که به مدت سه ماه میتوکسانترون (8 mg/m^2 ماهانه) دریافت می کردند با بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند ($P = 0.014$) مقایسه گردید و کاهش معنادار میزان عود بیماری در ۱ سال مشاهده گردید. در یک مطالعه ی دوسوکور دیگر، بیمارانی که دارای MS پیش رونده ی ثانویه بودند به مدت سه تا ۳۲ ماه میتوکسانترون (12 mg/m^2 ماهانه) دریافت کردند. این بیماران بهبود معناداری در نمرات ناتوانایی های خود که با مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده^{۵۵} (EDSS) اندازه گیری می شود، نشان دادند.

⁵⁵ Expanded Disability Status Scale

در پنج آزمایش کنترل شده‌ی کور تصادفی و یک مطالعه‌ی ایمنی برچسب باز که در بیماران دارای MS تشدید شده انجام گرفت، شایع ترین عوارض مرتبط با میتوکسانترون عبارت بودند از تهوع (۱۸٪-۸۵٪)، آلوپسی (ریزش مو) (۳۳٪-۶۱٪)، عدم قاعدگی (۸٪-۵۳٪) و عفونت مجاری ادراری (۴٪-۵۳٪). همچنین کمبود گلبول‌های سفید در ۱۰٪ تا ۱۹٪ بیماران رخ می‌دهد. استفاده از میتوکسانترون می‌تواند منجر به عوارض جدی شود، بخصوص آسیب به قلب، عدم تولید سلول‌های خونی و پلاکت‌ها توسط مغز استخوان و به ندرت سرطان خون. آسیب‌های قلبی محدودی در این مطالعات بالینی گزارش شد.

میتوکسانترون درمانی مؤثر برای تشدید MS عودکننده- بهبود یابنده یا MS پیش‌رونده‌ی ثانویه است. هنگامی که میتوکسانترون بنا به توصیه‌ی پزشک مصرف شود، خطر تأثیرات اساسی بخصوص آسیب به قلب و عدم تولید سلول‌های خونی و پلاکت‌ها توسط مغز استخوان را می‌توان با انتخاب دقیق بیمار، مصرف دارو و نظارت کم کرد. طول عمر دوز تجمعی بایستی به شدت در حد ۱۴۰ mg/m² یا ۲ سال درمان محدود شود.

ناتالیزوماب (تیسابری)

ناتالیزوماب (Tysabri, Biogen Idec/Elan) (یک ایموگلوبولین از کلاس IgG4 نو ترکیب انسانی)؛ مانند اینترفرون‌های بتا و گلاتیرامر استات مکانیسم عملکرد دقیق آن در بیماران دارای MS به طور کامل مشخص نشده است. ناتالیزوماب به زیر واحد $\alpha 4$ اینتگرین‌های $\alpha 4\beta 1$ و $\alpha 4\beta 7$ که در سطح لکوسیت‌ها (به جز نوتروفیل‌ها) قرار دارند متصل می‌شود و از اتصال لکوسیت‌ها به واسطه‌ی آلفا ۴ به ضد گیرنده‌های آن‌ها جلوگیری می‌کند.

با مصرف داخل وریدی یک بار در ماه ناتالیزوماب در مقابل اتصال مولکولی به نام آنتی ژن دیر فعال شونده ۴ (VAL-4) قرار می‌گیرد. ناتالیزوماب به طرز قابل توجهی میزان حملات در بیماران MS را کاهش می‌دهد و به طور چشمگیری تمامی مقادیر شدت بیماری را بهبود می‌بخشد.

تائید ناتالیزوماب توسط FDA برای درمان MS بر اساس دو آزمایش تصادفی دوسوکور با دارونمای کنترل شده بود که بیش از ۲۰۰۰ بیمار در آن‌ها حضور داشتند. در هر دو آزمایش، ارزیابی‌های نورولوژیک هر ۱۲ هفته در

زمان مشکوک به عود بیماری صورت می گرفت. MRI ها به صورت سالانه ارزیابی می شدند.

به طور مثال در مطالعه‌ای، ۹۴۲ بیمار حداقل به مدت ۶ ماه اینترفرون بتا یا گلاتیرامر استات دریافت نکرده بودند. این بیماران هر ۴ هفته و به مدت ۲۸ ماه یک تزریق داخل وریدی ۳۰۰ mg ناتالیزوماب یا دارونما دریافت می کردند. آن دسته از بیمارانی که ناتالیزوماب دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند (با نرخ عود سالانه‌ی ۰٫۶۷)، نرخ عود سالانه‌ی معادل ۰٫۲۲ داشتند و (با کاهش نسبی ۶۷٪ با داروی مورد مطالعه). در گروه ناتالیزوماب، (۷۶٪ از بیماران)، در مقایسه با گروه دارونما، (۴۱٪)، هیچ عودی از بیماری نداشتند.

در مطالعه‌ای دیگر ۱۱۷۱ بیمار مبتلا به MS درحالی که اینترفرون بتای درون عضلانی (۳۰ mcg یک‌بار در هفته) را دریافت می کردند، یک عود یا بیشتر را در طول سال قبل از نام‌نویسی در مطالعه تجربه کرده بودند. آن‌ها هر ۴ ماه و به مدت ۲۸ ماه یک تزریق داخل وریدی ۳۰۰ mg ناتالیزوماب یا دارونما دریافت کردند. همه‌ی بیماران به استعمال (IFN β -1a) یک‌بار در هفته ادامه دادند. بیمارانی که با ناتالیزوماب درمان می شدند نرخ عود سالانه‌ی ۰٫۳۳،

نسبت به نرخ عود سالانه ی ۰,۷۵ آن دسته از بیمارانی که دارونما مصرف می کردند داشتند و کاهشی ۰,۵۶٪ با ناتالیزوماب را نشان دادند. از بیماران گروه ناتالیزوماب، ۰,۵۴٪ بدون عود بیماری باقی ماندند، درحالی که در گروه دارونما این مقدار ۰,۴۶٪ بود.

بحث ایمنی ناتالیزوماب مسئله ی مهمی است. در اطلاعات تجویز دارو، در قسمت هشدار نسبت به افزایش بالقوه ی خطر لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیش رونده (PML) اخطار داده شده است، (یک عفونت ویروسی فرصت طلب در مغز که معمولاً منجر به مرگ یا ناتوانی شدید می گردد). هر چه خطر PML افزایش یابد بیمار مدت زمان بیشتری از دارو مصرف می کند. ناتالیزوماب در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی منع مصرف دارد. انجام MRI قبل از شروع درمان ضروری است و آنالیز مایع مغزی نخاعی نیز برای وجود ویروس جان کانینگهام DNA (JCV) توصیه می گردد؛ زیرا در صورت وجود عفونت ویروسی ممکن است آنافیلاکسی و عفونت های جدی رخ دهد.

نتایج مطالعات نشان داد که با غربال برای JCV در مایع مغزی نخاعی بیماران درمان شده با ناتالیزوماب ممکن است قادر به تشخیص بیمارانی باشیم که خطر

گسترش PML در آن‌ها وجود دارد و همچنین قطع درمان در این بیماران ممکن است از بیماری بالینی جلوگیری کند.

در ۲۰ ژانویه ۲۰۱۲، FDA با تغییر برچسب محصول برای ناتالیزوماب موافقت کرد تا وضعیت پادتن ضد JCV را به عنوان یک عامل ریسکی برای PML معرفی کند. همراه با تائید ذکر شده توسط FDA، تائید تست لایه لایه کردن JCV نورولوژیست‌ها را قادر خواهد کرد تا وضعیت عفونت ویروس JC بیماران را برای کمک به تصمیمات درمانی تعیین کند. این سنجش از طریق آزمایشگاه Quest's Focus Diagnostics در آمریکا صورت می‌گیرد.

فینگولیمود (جیلنیا)

فینگولیمود (Gilenya, Novartis) اولین داروی خوراکی اصلاح‌کننده‌ی بیماری تائید شده توسط FDA است که برای کاهش عود و به تأخیر انداختن پیشرفت ناتوانی در بیماران دارای اشکال عودکننده‌ی MS استعمال می‌گردد. فینگولیمود تعدیل‌کننده‌ی گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات است که توسط اسفنگوزین کیناز متابولیزه می‌شود تا متابولیت فینگولیمود فسفات را فعال کند

که به نوبه‌ی خود مهاجرت لنفوسیت‌ها از غدد لنفاوی را مهار می‌کند، بدین وسیله تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی را کاهش می‌دهد. مکانیسم درمانی فینگولیمود در MS نامشخص است، اما ممکن است شامل کاهش مهاجرت لنفوسیت‌ها به سیستم اعصاب مرکزی باشد.

دو مطالعه‌ی عمده در مورد فینگولیمود در بیماران دارای MS عودکننده-بهبود یابنده انجام شد. یک مطالعه‌ی ۱۲ ماهه، ترنسفورمز (آزمایش ارزیابی اینترفرون قابل تزریق در مقابل FTY720 خوراکی در MS عودکننده-بهبود یابنده) که فینگولیمود (۰٫۵ mg و ۱٫۲۵ mg) را با (IFN β -1a) مقایسه می‌کرد و آزمایش ۲۴ ماهه‌ی فریدامز (تأثیرات ارزیابی پژوهشی FTY720 درمان خوراکی روزانه در MS) که فینگولیمود (۰٫۵ mg و ۱٫۲۵ mg) را با دارونما مقایسه می‌کرد. ترنسفورمز شامل ۱۱۵۳ بیمار قابل ارزیابی دارای MS عودکننده-بهبود یابنده بود. نرخ عود سالانه به‌طور معناداری در دو گروه درمانی فینگولیمود - ۰٫۱۶ به ازای ۰٫۵ mg و ۰٫۲۰ به ازای ۱٫۲۵ mg نسبت به گروه اینترفرون ۰٫۳۳ برای هر دو مقایسه پایین‌تر بود. در طول مدت ۲۴ ماهه‌ی این مطالعه، بیماران به‌طور مستمر فینگولیمود دریافت می‌کردند و بهبودی در نرخ عود سالانه‌ی آن‌ها مشاهده شد. با فینگولیمود ۰٫۵

mg نرخ عود برابر با ۰,۱۲ در ماه‌های ۰ تا ۱۲ و ۰,۱۱ در ماه‌های ۱۳ تا ۲۴ بود. نرخ متناظر با فینگولیمود ۱,۲۵ به ترتیب برابر با ۰,۱۵ و ۰,۱۱ بود. در بیمارانی که در ابتدا ($IFN\beta-1a$) دریافت کردند، نرخ عود سالانه بعد از اینکه رو به مصرف فینگولیمود آوردند در مقایسه با ۱۲ ماه قبل پایین تر بود؛ بنابراین هم در مطالعه‌ی ۱۲ ماه ابتدایی و هم در مطالعه‌ی دوره‌ی ۲۴ ماهه، دوز ۱,۲۵ mg فینگولیمود منتج به هیچ گونه مزیتی نسبت به دوز ۰,۵ mg نشد.

فریدامز شامل ۱۰۳۳ بیمار قابل ارزیابی مبتلا به MS عودکننده- بهبود یابنده بود. نرخ عود سالانه ۰,۱۶ با فینگولیمود ۱,۲۵، ۰,۱۸ با فینگولیمود ۰,۵ و ۰,۴۰ با دارونما بود. درمان با فینگولیمود به‌طور معناداری ریسک گسترش ناتوانی را در دوره‌ی درمان ۲۴ ماهه، در مقایسه با دارونما، کاهش داد؛ مانند ترنسفورمز، دوز ۱,۲۵ فینگولیمود هیچ مزیت اضافی نسبت به دوز ۰,۵ نداشت.

مجموع ۱۷۰۳ بیمار که فینگولیمود (۰,۵ یا ۱,۲۵) دریافت کردند تشکیل‌دهنده‌ی جمعیت ایمن در این دو مطالعه‌ی اصلی بیماران دارای MS عودکننده- بهبود یابنده هستند. شایع‌ترین عوارض جانبی مرتبط با فینگولیمود ۰,۵ عبارت بودند از سردرد، افزایش سطوح ALT و AST، عفونت‌های ویروسی آنفلوآنزایی، اسهال، کمردرد و سرفه. افزایش ترانس آمیناز سِرَم تنها

عارضه‌ای است که منجر به اختلال درمان در بیش از ۱٪ بیماران می‌شود که فینگولیمود ۰٫۵ دریافت می‌کردند.

بیماران بایستی به مدت ۶ ساعت بعد از اولین دوز فینگولیمود تحت نظر باشند تا بر علائم و نشانه‌های کندکاری قلب نظارت گردد. فینگولیمود ممکن است ریسک عفونت را افزایش دهد و ورم عضلانی می‌تواند با یا بدون علائم بصری رخ دهد. سطوح ترانس آمیناز کبد نیز ممکن است افزایش یابد.

در مطالعه‌ی ترنسفورمز دو بیمار که فینگولیمود (۱٫۲۵) دریافت می‌کردند درگذشتند. یکی به علت گسترش عفونت اولیه‌ی ناشی از ویروس هرپس زوستر (آبله مرغان) و دیگری به علت ابتلا به ویروس هرپس سیمپلکس آنسفالیت (بیماری التهاب تب‌خال مغزی).

درمان‌های علامتی

دالفامپریدین (آمپیرا)

دالفامپریدین (Ampyra, Acorda) اولین داروی تأیید شده‌ی FDA است که راه رفتن بیمار در هر شکلی از MS را بهبود می‌بخشد. در مطالعات بالینی، تقریباً یک‌سوم بیماران تحت درمان با دالفامپریدین سرعت راه رفتن سریع‌تری نسبت به بیماران دریافت‌کننده‌ی دارونما داشتند. متوسط سرعت تقریباً ۲۵٪ بالاتر از خط مبنا بود.

قرص‌های دالفامپریدین حاوی یک فرمول پیوسته ۴-آمینوپریدین هستند که کانال‌های پتاسیم در سطح رشته‌های عصبی را مسدود می‌کند. این قابلیت انسداد ممکن است هدایت سیگنال‌های عصبی در رشته‌های عصبی که روکش عایق میلین آن‌ها توسط MS آسیب‌دیده را بهبود بخشد. قبل از معرفی دالفامپریدین، هیچ درمان دارویی برای مشکلات راه رفتن ناشی از MS در دسترس نبود.

حداکثر دوز پیشنهادی یک قرص ۱۰ mg دو بار در روز، همراه یا بدون غذا است (این دوز نباید بیشتر شود). قرص‌ها بایستی تقریباً ۱۲ ساعت

یک بار مصرف شوند و بیماران نباید در صورت فراموشی دوز دو برابر یا بیشتری را مصرف کنند.

وقتی دوزی بیشتر از مقدار توصیه شده در برچسب محصول مصرف شود، دالفامپریدین می تواند باعث حملات ناگهانی گردد. عارضه های جانبی مرتبط با دالفامپریدین عبارت اند از: عفونت های مجاری ادراری، بی خوابی، گیجی، سردرد، تهوع، ضعف، کمردرد، اختلالات تعادلی، تورم بینی یا گلو، یبوست، اسهال، سوء هاضمه، گلودرد و گر گرفتگی و سوزش، یا خارش پوست.

گزینه های درمانی تأیید نشده توسط FDA

عوامل درمانی زیر توسط FDA برای درمان MS تأیید نشده اند، اما پزشکان گاهی از آنها برای درمان MS استفاده می کنند.

آزاتیوپرین (ایموران)

آزاتیوپرین (Imuran, Promethes) داروی سرکوبگر سیستم ایمنی (خوراکی است و در دوز ۲ تا ۳ mg/kg در روز و جهت درمان MS پیش رونده ی ثانویه مصرف می شود). نتایج یک متا آنالیز از چند مطالعه ی

کوچک نشان می‌دهد که آزاتیوپرین نرخ عود را هم در MS عودکننده- بهبود یابنده و هم در MS پیش‌رونده‌ی ثانویه کاهش می‌دهد.

متوترکسات

متوترکسات (مثلاً Rheumatrex, DAVA) یک ایمنی فرو نشان خوراکی است که در اصل برای شیمی‌درمانی (به‌تنهایی یا در ترکیب با عوامل دیگر) استفاده می‌شد (و هنوز هم می‌شود). متوترکسات در بسیاری از سرطان‌ها مؤثر است. از متوترکسات همچنین برای درمان پسوریازیس شدید و رماتیسم مفاصل نیز استفاده می‌شود. نتایج یک مطالعه نشان داد، متوترکسات پیشرفت بدکاری اندام‌های فوقانی در بیماران دارای MS پیش‌رونده‌ی ثانویه را کند می‌کند. مطالعات بیشتری برای اثبات درجه‌ی تأثیر و ایمنی متوترکسات در MS لازم است. بیماران تحت درمان با متوترکسات بایستی برای مسمومیت سلول‌های کبدی تحت نظارت باشند.

سیکلوفسفامید

سیکلوفسفامید یک عامل اکلیل‌کننده‌ی سیتوتوکسیک بوده که به‌منظور کاهش تعداد عودها در بیماران دارای MS عودکننده- بهبود یابنده (هنگام

مصرف IFN β -1a مصرف می گردد. سیکلوفسفامید با اتصال به DNA در میتوز و تکثیر سلولی اختلال ایجاد می نماید.

عوامل اصلاح کننده ی بیماری که برای MS تأیید شده اند، زیست دسترسی محدودی در مغز یا نخاع داشته یا اصولاً فاقد آنمی باشند. برعکس آن سیکلوفسفامید به راحتی به سد خونی-مغزی و پارانشیم سیستم اعصاب مرکزی نفوذ می کند. سیکلوفسفامید برای درمان بیماران دارای MS در آزمایش های بالینی و طبابت بالینی (خارج از تأیید FDA) بیش از سی سال استفاده شده است. با این حال، درجه ی تأثیر داده ها برای این دارو متناقض هستند.

میکوفنولات موفتیل (سلسپت)

میکوفنولات موفتیل (MMF) یک داروی سرکوبگر سیستم ایمنی با مکانیزم مهار لنفوسیت های فعال شده، نسبتاً انتخابی است. این عامل در دوزهای ۵۰۰ یا ۱۰۰۰ mg به صورت خوراکی و دو بار در روز، به تنهایی یا در ترکیب با یک اینترفرون بتا برای بیمارانی با MS عود کننده- بهبود یابنده و پیش رونده ی ثانویه تجویز می شود. با این حال درجه تأثیر آن در MS هنوز مورد مناقشه است. در یک مطالعه ی مقدماتی، ترکیب MMF و IFN β -1a در ۱۳

بیماری که دارای MS عودکننده- بهبود یافته بودند به خوبی تحمل شد، اما نتایج درجه‌ی تأثیر، بعد از ۱۲ ماه درمان در مقایسه با دارونما از لحاظ آماری معنادار نبود. مصرف MMF نیازمند مطالعات بیشتر با حجم‌های نمونه‌ای بزرگ‌تر و دوره‌ی پایش بلندمدت‌تر در MS دارد.

کلادربین

کلادربین خوراکی یک نوکلئید پورین مقاوم در برابر آدنوزین دآمیناز است (که برای لنفوسیت‌ها نسبتاً انتخابی است). کلادربین میزان حملات یا پیش روی MS را تغییر نمی‌دهد، اما ضایعات مغزی را کاهش می‌دهد. در جولای ۲۰۱۰، FDA یک کاربرد داروی جدید (NDA) برای قرص‌های کلادربین از شرکت Merck KGaA را تأیید کرد؛ با این حال، در ژوئن ۲۰۱۱، این شرکت به خاطر افزایش خطر ابتلا به سرطان، تولید دارو برای MS را قطع کرد. ولی کماکان این دارو در روسیه و استرالیا با نام جدید Movectro به فروش می‌رسد. کلادربین به شکل تزریقی با نام Leustatin (Janssen) برای درمان سرطان استفاده می‌شود.

توسعه‌ی داروهای جدید در درمان MS

در اینجا به بحث و بررسی داروهای جدیدی خواهیم پرداخت که به درمان MS کمک کرده و هم‌اکنون در بوته‌ی آزمایش قرار دارند.

لاکوائینیمد

لاکوائینیمد (Active Biotech/Teva) یک عامل ترکیبی فعال خوراکی، کوچک مولکول و ضدالتهابی است که سیستم ایمنی را متأثر می‌کند. لاکوائینیمد جمعیت سلول‌های T را برای ارتقاء پاسخ سلول‌های T کمک‌کننده‌ی تنظیمی (Th2) به جای پاسخ سلول‌های متمرکز بر حمله‌ی Th1 را تغییر می‌دهد و ظاهراً این دارو سنتز مولکول‌های محافظ عصبی را افزایش می‌دهد.

در فاز سوم آزمایش آگرو که جدیداً تکمیل شده، در مجموع ۱۱۰۶ بیمار با MS عودکننده - بهبود یابنده به مدت ۲۴ ماه لاکوائینیمد (۰٫۶ mg) یا دارونما دریافت کردند. بیماران درمان شده با لاکوائینیمد یک کاهش آماری معنادار (۲۳٪) در (مقایسه با دارونما)، در نرخ عود سالانه را تجربه کردند. این دارو همچنین ریسک پیشرفت ناتوانی را به مقدار ۳۶٪ و آتروفی مغز را به میزان ۳۳٪ کاهش داده است.

در فاز سوم آزمایش ۲۴ ماهه‌ی براوو که جدیداً نیز تکمیل شده، لاگواینیمید (۰٫۶ mg) منجر به یک کاهش معنادار ۲۱٪ در نرخ عود سالانه ($P = 0.026$)، یک کاهش ۳۴٪ در خطر پیشرفت ناتوانی ($P = 0.044$) و یک کاهش ۲۸٪ در کاهش حجم مغز ($P < 0.0001$)، در مقایسه با دارونما در بیماران دارای MS عودکننده- بهبود یابنده، شد. بااین حال این نتایج بعد از تطبیق جهت به دقت آوردن تفاوت‌های ویژگی‌های دو MRI مبنا در دو گروه درمانی حاصل شده‌اند. بدون این تطبیق لاگواینیمید از لحاظ آماری نتوانست به نقطه‌ی پایانی اولیه‌ی این مطالعه در کاهش نرخ عود سالانه در مقایسه با دارونما برسد.

تریفلونومید (اوباژیو)

تریفلونومید (Aubagio, Sanofi/Genzyme)، متابولیت فعال لفلونوماید (Arava, Sanofi)، یک داروی تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی است که به صورت برگشت‌پذیری از سنتز مجدد پیریمیدین با بلاک کردن آنزیم متیو کندریال دی هیدروریت دِهیدروژناز (DHODH) جلوگیری می‌کند. با جلوگیری از DHODH و کاهش سنتز DNA، این دارو رشد سلول‌های B

و T را مهار می کند. تریفلونومید از سال ۱۹۹۸ به بعد برای درمان رماتیسم مفاصل استفاده می شود.

BG-12 (دی متیل فومارا)

BG-12 (Biogen Idec) یک تعدیل کننده ی سیستم ایمنی خوراکی با کاربرد صرفاً تحقیقاتی است که در حال حاضر در مرحله سوم توسعه به عنوان تک درمانی (تک دارو) برای MS (عود کننده-فروکش کننده) استفاده می شود. در سال ۲۰۰۸، BG-12 سریعاً برای MS مورد تأیید FDA قرار گرفت.

BG-12 در بیماران دارای MS عود کننده-فروکش کننده در آزمایش در حال انجام کُنفرم در حال تأیید ارزیابی است. در این آزمایش تصادفی دوسو کور با دارونمای کنترل شده که دو سال به طول می انجامد، بیماران یا با BG-12 خوراکی (۲۴۰ mg دو تا یا سه بار در روز) یا با گلاتیرامر استات SQ (Copaxone) درمان می شوند.

داکلیزامب (زناپاکس)

داکلیزامب (Zenapax, Roche) یک پادتن (آنتی‌بادی ضد رسپتور) سرکوبگر ایمنی IgG1 انسانی و مورد تأیید FDA است که خصوصاً به زیر واحد آلفای CD25 از گیرنده‌ی IL-2 با میل ترکیبی بالا در سطح لنفوسیت‌های فعال شده متصل می‌شود. گمان می‌رود درمان با اتصال انتخابی صورت می‌گیرد و از گیرنده‌ی IL-2 در سلول‌های فعال T بدون کاهش سلول‌های T جلوگیری کند. داکلیزامب به عنوان بخشی از درمان سرکوبگر سیستم ایمنی برای جلوگیری از پس زدن عضو بعد از پیوند کلیه استفاده می‌شود.

در مرحله‌ی ۲ آزمایش چویس، داکلیزامب SQ (۲ mg/kg هر دو هفته) در ترکیب با اینترفرون بتا یک کاهش ۷۲٪ (در مقایسه با اینترفرون بتا به تنهایی)، در تعداد یا بزرگ شدن ضایعات MS در بیماران دارای MS عودکننده‌ی فعال به دنبال داشت.

نتایج اولیه از مرحله‌ی b۲ آزمایش سلکت در آگوست ۲۰۱۱ اعلام گردید. سلکت برای مقایسه‌ی داکلیزامب SQ (۱۵۰ یا ۳۰۰ mg یک‌بار در ۴ هفته) به

مدت ۱۲ ماه به همراه دارونما در ۶۰۰ بیمار دارای MS عودکننده - بهبود یابنده طرح گردید. داکلیزامب به طور معناداری نرخ عود سالانه را تا ۵۴٪ در بخش ۱۵۰ mg و ۵۰٪ در بخش ۳۰۰ mg، در مقایسه با دارونما، کاهش داد. داکلیزامب همچنین نسبت بیمارانی که تا ۵۵٪ (۱۵۰ mg) و ۵۱٪ (۳۰۰ mg) عود داشتند را کاهش داد و ریسک پیشروی ثابت ناتوانی را تا ۵۷٪ (۱۵۰ mg) و ۴۳٪ (۳۰۰ mg) کم کرد.

آلمتوزوماب (کمپاث/لمترادا)

آلمتوزوماب (Campath/Lemtrada, Genzyme/Sanofi) یک پادتن ضد CD52 است. CD52 موکولی است که به وفور در سطح سلول های ایمنی یافت می شود. این دارو باعث تفکیک سریع و بلندمدت جمعیت لنفوسیت ها از جریان خون می شود و ممکن است اثرات محافظتی از اعصاب داشته باشد. نام تجاری Campath نشان دهنده ی تک درمانی بودن آن برای درمان لوسمی مزمن لنفوسیتی سلول های (B-CLL) B است. Campath در حال حاضر درحالی که توسعه بیشتر و تبدیل به Lemtrada است و انتظار می رود برای تصویب نهایی، احتمالاً در اوایل ۲۰۱۲، به تائید FDA و کشورهای اروپایی برسد.

تحلیل‌های بیشتر، به همراه مطالعات آزمایشگاهی موازی با آن‌ها، این موضوع را مطرح کردند که آلمتوزوماب نه تنها فعالیت بیماری را در نتیجه‌ی تأثیر کاهشی خود بر سلول‌های ایمنی کم می‌کند، بلکه دارای تأثیر حفاظتی از اعصاب هستند که احتمالاً به دلیل تحریک تولید فاکتورهای عصب‌گرا در سلول‌های T خود واکنش‌گر است. با این حال، در مقایسه با گروه اینترفرون، بیماران درمان شده با آلمتوزوماب افزایش میزان خود ایمنی را تجربه کردند، من جمله اختلالات تیروئیدی (به ترتیب ۲۳٪ در برابر ۳٪) و پورپورای کاهش پلاکت (ترومبوسیتوپنیک) ایمنی (به ترتیب ۳٪ در برابر ۱٪) ثابت می‌کند که درمان نادرست آلمتوزوماب با اثر بر سلول‌های ایمنی تأثیر عمیقی بر سیستم ایمنی و عملکرد آن دارد. بیماران تحت درمان با آلمتوزوماب همچنین عفونت‌های بیشتری نسبت به گروه اینترفرون بتا تجربه کردند (۳٪ در برابر ۱٪).

در مطالعه‌ای آلمتوزوماب (۱۲ mg در روزه مدت ۵ روز به صورت IV، به همراه استعمال دوم سه روزه در سال بعد) با (IFN β -1a) (۴۴ mcg SQ، سه بار در هفته) در ۵۸۱ بیماری که قبلاً درمانی دریافت نکرده بودند مقایسه

گردید. آلمتوزوماب یک کاهش ۵۵٪ در نرخ عود در مقایسه با اینترفرون در ۲ سال درمان نشان داد.

عوارض جانبی شایع مرتبط با آلمتوزوماب عبارت‌اند از واکنش‌های مرتبط با تزریق که عموماً از لحاظ شدت کم تا متوسط هستند و همچنین افزایش عفونت شایع‌ترین عفونت‌ها قسمت‌های بالایی دستگاه تنفس و مجاری ادراری را به همراه تب خال دهانی متأثر می‌سازد. این عفونت‌ها کلاً از لحاظ شدت کم تا متوسط هستند و هیچ کدام مرگ‌بار نیستند. ۱۸ درصد بیماران تحت درمان یک عارضه خود ایمنی مرتبط با تیروئید و ۰٫۸٪ ترومبوسیتوپنی خود ایمنی را تجربه کردند.

ریتوکسیماب (ریتوکسان)

ریتوکسیماب (Rituxan, Genentech) یک پادتن کایمیریک IgG1 انسانی/موشی است که از لحاظ ژنتیک مهندسی گردیده است و علیه آنتی ژن CD20، یک پروتئین تراغشایی آب‌گریز که در لنفوسیت‌های بالغ B یا پیش ساز B سل‌ها قرار دارد، استفاده می‌شود. CD20 مراحل اولیه در فرایند فعال‌سازی شروع و تفکیک چرخه‌ی سلولی را تنظیم می‌کند. دامین Fab

ریتوکسیماب به آنتی ژن CD20 در لنفوسیت های B متصل می گردد و دامین Fc عملکردهای اجرایی سیستم ایمنی را به خدمت می گیرد تا واسطه آنالیز سلول های B در محیط آزمایشگاهی شود.

تأثیرات فرسایش سلول های B با ریتوکسیماب در بیماران MS در مرحله ۲ یک مطالعه ی بالینی دوسوکور موردتحقیق قرار گرفت. تعداد ۱۰۴ بیمار دارای MS عودکننده-فروکش کننده به طور تصادفی برای دریافت ریتوکسیماب (۱۰۰۰ mg به صورت IV) یا دارونما انتخاب شده و به مدت ۴۸ هفته تحت نظارت قرار گرفتند. نقطه پایانی درجه ی تأثیر اولیه شمارش نهایی گادولینیوم اینهنسینگ (GdE) ضایعات در MRI مغز در هفته های ۱۲، ۱۶، ۲۰ و ۲۴ بود. نتایج بالینی شامل نسبت بیمارانی که عود را تجربه می کردند بود. بیماران درمان شده با ریتوکسیماب به طور معناداری شمارش GdE را در ضایعات مغزی در هرزمانی از ارزیابی، نسبت به بیماران گروه دارونما کاسته بودند و همچنین یک کاهش معنادار در تعداد نهایی ضایعات جدید GdE دیده شد. بیماران تحت درمان با این دارو در هفته ی ۲۴ (۱۴,۵٪) در برابر ۳,۳٪ (۳۴,۳٪) دریافت کننده ی دارونما) و در هفته ی ۴۸ (۲۰,۳٪) در برابر ۴۰٪ دریافت کننده ی دارونما) عود بیماری را تجربه کردند.

اُکرلی زوماب

اُکرلی زوماب (Roche/Biogen Idec) یک پادتن منوکلونال ضد CD20 انسانی است که لنفوسیت‌های B بالغ را هدف قرار می‌دهد. این پادتن بخصوص برای استفاده در بیماری‌های خود ایمن مانند MS، رماتیسم مفاصل و لوپوس اریتماتوس (زخم آکله) تولید می‌شود. با این حال در مارس ۲۰۱۰، Roche تولید اُکرلی زوماب برای درمان رماتیسم مفاصل و لوپوس را قطع کرد و علت آن را عفونت‌های جدی (و بعضاً مرگبار)، در آزمایش‌های بالینی ذکر کرد. تحقیقات در این زمینه در مورد MS ادامه یافت.

نتایج حاصل از مرحله‌ی دوم آزمایش اُکرلی زوماب در بیماران دارای MS عودکننده - بهبود یابنده در ۲۰۱۱ منتشر شد. در این مطالعه‌ی تصادفی دوسوکور با دارونمای کنترل‌شده، ۲۱۸ بزرگ‌سال بین ۱۸ تا ۵۵ ساله، دوز پایین (۶۰۰ mg) یا بالای (۲۰۰۰) اُکرلی زوماب، هر دو در دو دوز و در دو هفته‌ی جداگانه، یا (IFN β -1a) (30 mcg) یک‌بار در هفته به‌صورت درون عضلانی دریافت کردند. در هفته‌ی ۲۴، تعداد گادولینیوم اینهنسینگ (GdE) ضایعات مغزی در اُکرلی زوماب ۶۰۰ mg، ۸۹٪ کمتر از دارونما و ۹۶٪ کمتر از اُکرلی زوماب ۲۰۰۰ mg بود. هر دو دوز در کاستن تعداد

ضایعات مغزی مؤثرتر از (IFN β -1a) بودند. نرخ عود سالانه با دوز ۶۰۰ mg ۸۰٪ کمتر از دارونما و ۷۳٪ کمتر از دوز ۲۰۰۰ mg بود.

ایبودیلاست

شرکت Medici Nova Inc در سان دیگو حق ثبت اختراع آمریکا و تائید نشان تجاری برای ایبودیلاست خوراکی (MN-166) را چه به صورت تنهایی چه در ترکیب با دیگر داروها، برای درمان اشکال پیش‌رونده‌ی MS و یا درد عصبی، دریافت کرده است. آزمایش‌های بالینی کمی تأثیر مطلوب بر اندازه‌گیری‌های پیشرفت ناتوانی در بیماران دارای MS را نشان داده‌اند. مکانیسم عملکرد دارو شامل ممانعت از فعالیت لوکوترین، فسفودی استراز و نیتریک اکسید سنتاز است.

درمان باهدف قرار دادن کموکاین‌ها/گیرنده‌های کموکاین دخیل در MS

شواهد نشان می‌دهد که سطوح کموکاین و گیرنده‌های آن در بافت مغز، خون و مایع مغزی نخاعی در بیماران MS در مراحل مختلف افزایش می‌یابد. کموکاین‌ها در زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های Th، دارای توانایی جذب

سلول‌های التهابی به داخل سیستم اعصاب مرکزی رادارند که به سوء کارکرد شدید سیستم عصبی منجر خواهد شد؛ بنابراین شبکه‌ی کموکاین، تبدیل به یک هدف بالقوه برای درمان مؤثر MS می‌شود.

در مطالعات بالینی، برخی داروها که کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین مربوطه را هدف قرار می‌دهند (از طریق تنظیم پاسخ‌های ایمنی) در بیماران MS نتایج رضایت بخشی داشته‌اند. در وهله نخست، متیل پردنیزولون MP (یک داروی گلوکوکورتيكواستروئید)، نقش حیاتی در درمان بیماران MS ایفا می‌کند. این تأثیر اساساً به خاطر توانایی ضدالتهابی آن است. MP می‌تواند از فعالیت سلول‌های T جلوگیری کرده، محدودیت ژنتیکی طول عمر سلول‌های ایمنی را ارتقاء داده و مهاجرت آن‌ها به داخل CNS را کاهش دهد. توانایی مهاجرت سلول‌های T $CD4+CCR5+$ ، بعد از درمان با MP در مرحله‌ی فعال بیماری دچار اختلال می‌شود. میانگین سطح روبه کاهش CXCR3 لیگاند CXCL10 نیز بعد از تجویز داخل وریدی MP در سرم بیماران مشاهده شده است. ثانیاً، گلاتیرامر استات (GA)، (که سابقاً کوپلیمیر ۱ نامیده می‌شد) و به‌طور وسیعی برای درمان MS استفاده می‌شود از طریق افزایش سطوح بیان سایتوکاین‌های مرتبط با Th2 و CCR7، کاهش

سایتوکاین‌های مرتبط با Th1 و همچنین بیان CCR5, CXCR3 و CXCR6 در سلول‌های T عمل می‌کند. ثالثاً، ثابت شده $IFN-\beta$ دارویی مؤثر برای درمان RRMS است. مطالعات نشان می‌دهند که درمان با $IFN-\beta$ تواند بیان CCL3, CCL5 و CXCR3 را کاهش دهد، (این امر با سلول‌های Th1 مرتبط است). همچنین بیان CCR4 را افزایش می‌دهد. این گیرنده در بیماران MS اغلب توسط سلول‌های Th2 بیان می‌شود.

اگرچه داروهای مؤثری برای درمان MS ساخته شده، هنوز دستیابی به یک داروی مؤثر پایدار تک عاملی، برای سرکوب بیماری نیازمند مطالعات بیشتر است. به دلیل اینکه شبکه پیچیده‌ی کموکاین شامل لیگاندها و گیرنده‌های فراوانی بوده و کموکاین‌ها اغلب چندکاره هستند. برای تعیین دقیق نقش تنظیمی برخی گیرنده‌های کموکاین‌های خاص دخیل در MS، به تحقیقات بیشتری نیاز داریم.

منابع

1. Kasper, Dennis L., and Tinsley Randolph Harrison. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005.
2. Kasper, Dennis L., and Tinsley Randolph Harrison. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2015.
3. Khorramdelazad H, Bagheri V, Hassanshahi G, Zeinali M, Vakilian A. New insights into the role of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) in the pathophysiology of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2016 Jan 15;290:70-5.
4. Moghaddam AH, Iranmanesh F, Vakilian A, editors. *Epidemiology of multiple sclerosis in Rafsanjan: South of Iran*. *Multiple Sclerosis Journal*; 2013: SAGE publication LTD 1 Olivers Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, England.
5. Shafa MA, Vakilian A, Poorebrahimi A, Kahnali JA. Serum prolactin level in multiple sclerosis patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2006; 11(5):325-8.
6. Moghaddam AH, Iranmanesh F, Vakilian A, editors. *Serum Ca and P of patients with multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*; 2013 :SAGE publication

- LTD 1 Olivers Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, England. 20-162:(3)1708
7. Shafa M, Vakilian A, urerahimiPo A, Ahmadi KJ. Serum testosterone level study in Multiple Sclerosis patients. Iranian Journal Of Neurology Fall 2005-winter 2006, Volume 5, Number 15-16; Page(s) 25 To 32.
 8. Arababadi MK, Mosavi R, Khorramdelazad H, Yaghini N, Zarandi ER, Araste M, et al. Cytokine patterns after therapy with Avonex®, Rebif®, Betaferon® and CinnoVex™ in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iranian patients. Biomarkers in Medicine. 2010;4(5):755-9.
 9. Azin, H., Vazirinejad, R., Ahmadabadi, B. N., Khorramdelazad, H., Zarandi, E. R., Arababadi, M. K., ... & Hassanshahi, G. (2012). The SDF-1 3' A genetic variation of the chemokine SDF-1 α (CXCL12) in parallel with its increased circulating levels is associated with susceptibility to MS: a study on iranian multiple sclerosis patients. Journal of Molecular Neuroscience, 47(3), 431-436.
 10. Høglund RA, Maghazachi A. Multiple sclerosis and the role of immune cells. World journal of experimental medicine. 2014;4(3):27-37.
 11. Cheng W, Chen G. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Mediators of inflammation. 2014 Jan 2;2014.

12. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. PT. 2012 Mar;37(3):175-84.
13. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Sep 1;15(9):545-58.
14. Szczuciński A, Losy J. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Potential targets for new therapies. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007 Mar 1;115(3):137-46.
15. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. In *Mayo Clinic Proceedings* 2014 Feb 28 (Vol. 89, No. 2, pp. 225-240). Elsevier.
16. English C, Aloï JJ. New FDA-approved disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2015 Apr 1;37(4):691-715.
17. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annual review of immunology*. 2014 Mar 21;32:257-81.
18. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 Jan;21(1):22-34.
19. Quintana FJ, Perez-Sanchez S, Farez MF. Immunopathology of multiple sclerosis. *Medicina*. 2013 Dec;74(5):404-10.

-
20. Grigoriadis N, Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. European journal of neurology. 2015 Oct 1;22(S2):3-13.