



Assessing etiopathological factors underlying Multiple Sclerosis disease from epigenetics and psychological perspectives: A review study

Abstract

Article Info

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is referred to as the most prevalent autoimmune disease throughout the world. Besides it is also known as a chronic inflammatory disease which affects brain as well as spinal cord. Neurological and psychological symptoms (neuropsychotic) have been reported in more than 60% of MS patients that relates to medication as well as life quality. The depression particularly arises amongst afflicted individuals. The life-long epidemic of depression is estimated to affect around 50% of MS patients.

Methods: In the current review study, published research articles about the genetic, psychological and other environmental factors underlying MS manifestation were searched and investigated through reputed medical databases like NCBI, PubMed, MEDLINE etc.

Results: MS is an autoimmune disease whose sign and symptom include vision deficiency, fatigue, muscular system dysfunction and spasm in different levels. The severity of these symptoms are not equal in all patients and thus complicating the MS diagnosis.

Conclusion: MS is an inflammatory disease of the nervous system which is accompanied by the inflammation and destruction of myelin sheath. The immune system invades the central nervous system in this disease that is followed by destruction of neurons which leads to signaling disorder. Damages in axons are also another consequence of MS, which is the main cause of disabilities in the disease.

Keywords: Autoimmune disease, Multiple Sclerosis, Epigenetics, Psychological disorders

Authors:

Fatemeh Roshani¹

Ahmad Fazilat²

Tahereh Roshani³

Zahra Behgar⁴

Hosein Delavar Kasmaei^{5*}

Affiliations

1 Ph.D. Scholar in Molecular Genetics, Department of Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. Email: s.roshani2029@gmail.com ORCID 0000-0002-5761-8288

2 Ph.D. Biotechnology, Lecturer at University of Tehran, Iran. Email: ahmad-fazilat87@gmail.com ORCID 0000-0002-0698-5686

3 Assistant professor, College of Humanities, Payam Noor University, Tehran, Iran, Roshani.pnu.2022@gmail.com

4 M.Sc in Cellular and Molecular Biology, National Institute of Genetics Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran. Arezou.behgar@yahoo.com

5* Assistant professor in Neurology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Corresponding author: hd.kasmai@yahoo.com



بررسی عوامل بروز بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) از منظر اپی ژنتیک و روانشناسی: یک مطالعه مروری

چکیده

اطلاعات مقاله

فاطمه روشنی^۱
احمد فضیلت^۲
طاهره روشنی^۳
زهرا بهگر^۴
حسین دلاور کسمایی*^۵

مقدمه: بیماری ام اس شایع ترین بیماری خود ایمنی سیستم اعصاب مرکزی است. همچنین یک بیماری مزمن و التهابی است که مغز و نخاع را درگیر می کند. علائم عصبی و روانپزشکی در بیش از ۶۰ درصد بیماران مبتلا به ام اس گزارش شده است و با وابستگی به دارو و نوع کیفیت زندگی مرتبط است. به طور خاص، افسردگی شایع است. شیوع مادام العمر افسردگی در افراد مبتلا به ام اس به ۵۰ درصد تخمین زده می شود.

روش کار: در این مطالعه به مرور و بررسی پژوهش های انجام شده در زمینه عوامل ژنتیکی، عوامل روانشناختی و دیگر عوامل محیطی از طریق جستجو در دیتابیس های مثل NCBI، PubMed، MEDLINE و دیگر دیتابیس ها پرداخته شده است.

یافته ها: این بیماری یک بیماری خودایمنی است که از جمله علائم آن می توان به نقص بینایی، خستگی بیش از حد، اسپاسم و از کار افتادگی سیستم ماهیچه ای در سطوح متفاوت اشاره کرد. این علائم و شدت آنها در بیماران یکسان نمی باشد؛ این از جمله مواردی است که تشخیص بیماری را با مشکل مواجه می سازد.

بحث و نتیجه گیری: مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی در سیستم عصبی مرکزی است؛ که با التهاب و از بین رفتن غلاف چربی پوشاننده اعصاب بدن که میلین نامیده می شود، همراه است در این بیماری، سیستم ایمنی به غلاف میلین سیستم عصبی مرکزی حمله می کند و با عود بیماری رشته های نورونی تخریب می شوند و در پی آن سیستم اختلال سیگنال در سیستم عصبی ایجاد می گردد؛ و از دیگر ویژگی های مهم این بیماری تخریب آکسون هاست که عامل اصلی ناتوانی دائمی در این بیماری است.

واژگان کلیدی: بیماری خود ایمنی، مالتیپل اسکلروزیس، اپی ژنتیک، اختلالات روانی

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
ایمیل: ۲۰۲۹@gmail.com@s.roshani
۲. دکترای تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی، مدرس دانشگاه تهران.
ایمیل: ۸۷@gmail.com@ahmadfazilat
۳. استادیار دانشگاه پیام نور، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
Roshani.pnu@gmail.com@۲۰۲۲
۴. کارشناس ارشد سلولی مولکولی. پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.
Arezou.behgar@yahoo.com
- ۵ * متخصص نورولوژیست. استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)
hd.kasmai@yahoo.com

مقدمه

بیماری خود ایمنی بیماری است که توسط سیستم ایمنی بدن گسترش می‌یابد. زمانی که این سیستم در حال مبارزه با انواع بیماری‌هاست گاهی سلول‌های سالم بدن را به‌عنوان غریبه و عامل خارجی تشخیص داده و در نتیجه شروع به حمله به آن‌ها می‌کند بسته به نوع آن سلول یک بیماری خود ایمنی می‌تواند بر روی انواع بافت‌های بدن تأثیر بگذارد و نیز سبب رشد غیرطبیعی و تغییر در عملکرد آن بافت گردد (۱۶).

در حال حاضر، درمان بیماری‌های خود ایمنی بر تسکین علائم تمرکز دارند چون هنوز علت اصلی مشخص نشده و هیچ درمانی وجود ندارد. بیماری‌های خود ایمنی اغلب در خانواده‌ها دیده می‌شوند و ۷۵ درصد از کسانی که تحت تأثیرند، زنان هستند (۳۶).

بیماری مالتیپل اسکلروزیس نوعی اختلال شدید سیستم اعصاب مرکزی (CNS) می‌باشد که عمدتاً با مشخصات کاهش میلین، آسیب در آکسون‌ها و الیگودندروسیت‌ها و نقص پیشرونده نورولوژیکی، التهاب مزمن شناخته می‌شود. آغاز این بیماری اغلب در اوایل بزرگسالی رخ می‌دهد و به همین جهت MS به عنوان یک بیماری نورولوژیکی شایعی که افراد جوان را درگیر می‌کند شناخته می‌شود. این بیماری در زنان بیش از مردان شایع است (۴).

این بیماری دارای سبب‌شناسی ناشناخته‌ای است و به همین دلیل در زمره بیماری‌های پیچیده طبقه‌بندی می‌شود. از جمله علائم آن، می‌توان به ناتوانی در حرکت و احساس خستگی، ضعف خفیف تا فلج اندام‌ها، مشکلات دیداری (دوبینی)، خواب‌رفتگی اندام‌ها ناتوانی جنسی، اشکال در کنترل ادرار، اختلال اسفنگتری اشاره کرد. علت بیماری مالتیپل اسکلروزیس نامعلوم است ولی تعدادی لوکوس ژنی مرتبط با این بیماری معرفی شده است که به همراه فاکتورهای اپی ژنتیکی و عوامل محیطی در کسانی که استعداد ژنتیکی داشته باشند، موجب بروز بیماری می‌شود. به بیان دیگر مالتیپل اسکلروزیس نوعی بیماری مالتی فاکتوریال است. فاکتورهای ژنتیکی فرد را برای ابتلا به بیماری مستعد می‌کنند ولی عوامل محیطی منجر به بروز بیماری می‌شوند. ریسک ابتلا در فردی که نسبت نزدیک‌تری با بیمار داشته باشد بیشتر است. در دوقلوهای مونوزایگوتی که در ۱۰۰٪ محتوای ژنتیکی مشترک هستند، این ریسک ۲۵٪ و برای دوقلوهای دی‌زایگوتی ۵٪ است که نشان‌دهنده تأثیر سایر فاکتورها (اپی ژنتیک و محیط) علاوه بر ژنتیک در بروز بیماری است. مشابه سایر بیماری‌های خود ایمنی یک بیماری کمپلکس است و چندین ژن در آن دخیل است. از جمله عوامل محیطی ابتلا

به MS می‌توان کمبود ویتامین D، آلودگی‌های محیطی، استرس، وضعیت شغلی و غیره را نام برد (۱۷).

روش کار:

هدف از این پژوهش مروری، بررسی عوامل بروز بیماری مالتیپل اسکلروزیس و تأثیر عوامل اپی ژنتیک و همچنین اختلالات روانشناسی و روحی می‌باشد که با استفاده از بررسی چندین مطالعه به کمک استخراج مقالات مختلف در زمینه این بیماری و همچنین استفاده از دیتا بیس‌های موجود مثل NCBI، PubMed، MEDLINE و Goo- Scholar. خواهیم پرداخت.

یافته‌ها:

بیماری MS یک بیماری خودایمنی است که از جمله علائم آن می‌توان به نقص بینایی، خستگی بیش از حد، اسپاسم و از کار افتادگی سیستم ماهیچه‌ای در سطوح متفاوت اشاره کرد. این علائم و شدت آنها در بیماران یکسان نمی‌باشد، این از جمله مواردی است که تشخیص بیماری را با مشکل مواجه می‌سازد (۲۸).

دارای چهار زیرمجموعه است: MS دوره‌های بالینی بیماری

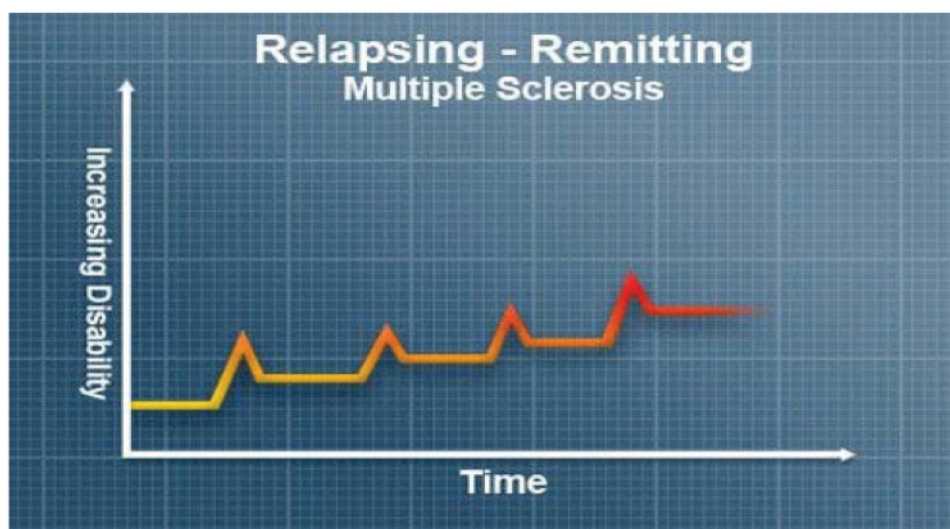
عودکننده - بهبود یابنده (Relapsing remitting MS)

پیشرونده اولیه (Primary progressive MS)

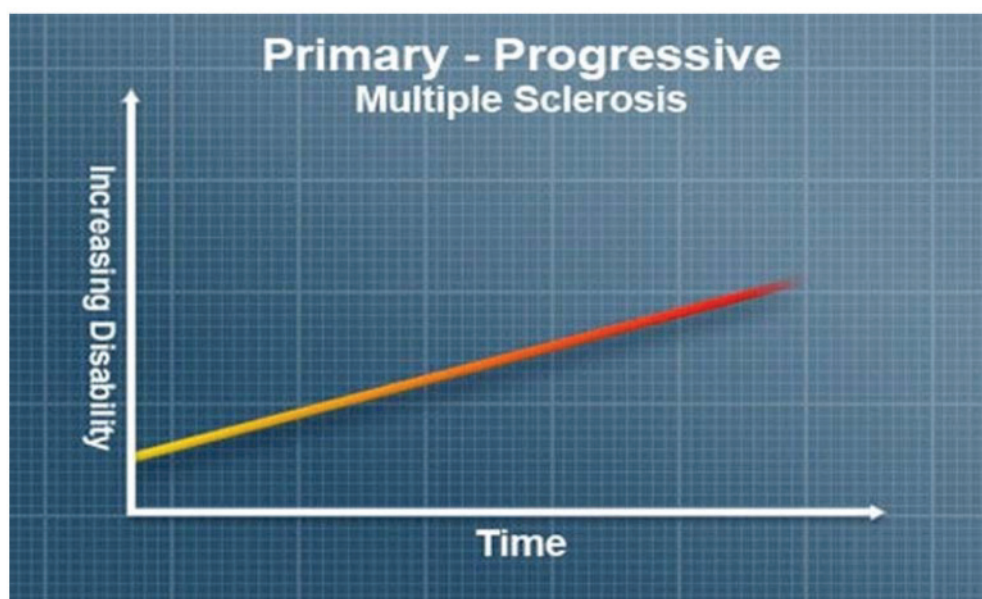
پیشرونده ثانویه (Secondary progressive MS)

پیشرونده - عودکننده (Progressive relapsing MS)

شایع‌ترین نوع بیماری مالتیپل اسکلروزیس، نوع عودکننده - فروکش کننده است. حدود ۷۵ درصد بیماران در ابتدای شروع بیماری‌شان در این نوع قرار می‌گیرند که در این نوع، بیماری به‌طور ناگهانی دچار حملاتی می‌شود که یک یا چند قسمت از بدنش را درگیر می‌سازد. سپس بیمار به‌طور کامل یا اینکه تا حدود زیادی بهبود می‌یابد و بیماری تا حمله بعدی که اتفاق بیفتد پیشرفت نمی‌کند. حمله بعدی می‌تواند خیلی زود و یا اینکه مدت‌ها بعد اتفاق بیفتد. خطرناک‌ترین نوع بیماری مالتیپل اسکلروزیس، نوع پیش‌رونده - اولیه است که حدود ۱۵ درصد بیماران مبتلابه مالتیپل اسکلروزیس به این نوع دچار هستند. بیماران مبتلابه نوع پیش‌رونده - اولیه به‌طور پیوسته حالشان بدتر می‌شود و در بین حملات، حالشان هیچ‌گونه بهبودی نمی‌یابد و یا اینکه بهبود اندکی دارند. چنین بیمارانی اغلب در طی پنج سال اول بروز بیماری‌شان دچار ناتوانی‌های شدیدی می‌شوند. در ادامه نمودار ۴ نوع این بیماری را مشاهده می‌کنید (۲۷، ۲۸)



شکل ۱- نمودار مربوط به مالتیپل اسکلروزیس در نوع عودکننده - فروکش کننده



شکل ۲- نمودار بیماری مالتیپل اسکلروزیس در نوع پیش‌رونده اولیه

با سیر پیش‌رونده آرام و تدریجی پس از یک الگوی عودکننده - پس‌رونده اولیه مشخص می‌شود. ۸۰ درصد موارد پس از ۲۵ سالگی رخ می‌دهد.

نوع پیش‌رونده - عودکننده

اماس پیش‌رونده - عودت کننده موجب می‌شود از زمان شروع بیماری فرد یک کاهش نورولوژیک ثابت را تجربه کند اما به این افراد حملات تحمیلی مشخصی نیز دست می‌دهد. این نادرترین نوع از انواع اماس است (۲۸).

نوع عودکننده - فروکش کننده :

حمله‌های غیرقابل پیش‌بینی پس از ماه‌ها تا سال‌ها دوره خاموشی نسبی (بهبودی) بدون هیچ نشانه جدیدی از فعال شدن بیماری، ویژگی زیرمجموعه عودت کننده - فروکش کننده به شمار می‌رود.

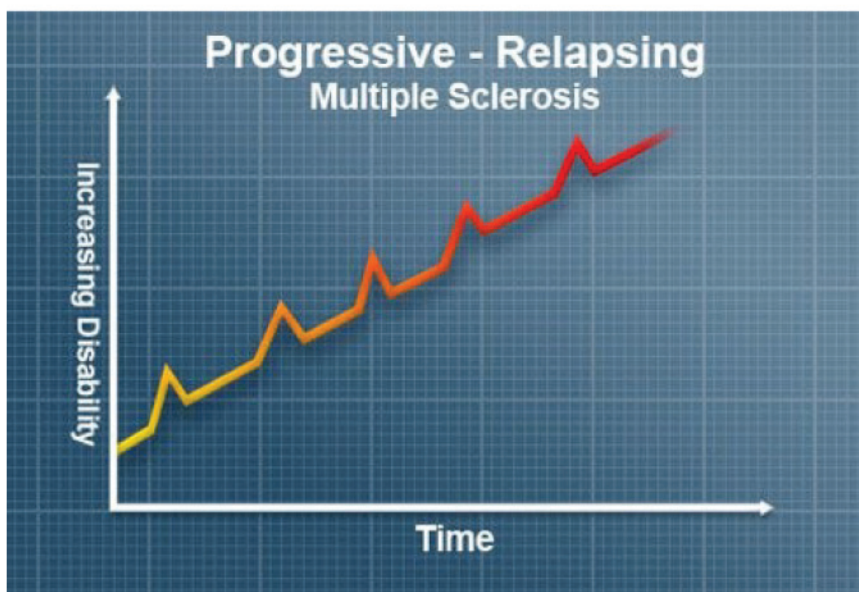
نوع پیش‌رونده - اولیه:

زیرمجموعه پیش‌رونده اولیه تقریباً در ۱۰ تا ۲۰٪ از افراد ظاهر می‌شود و بعد از علائم اولیه بهبودی حاصل نخواهد شد (۳۰).

نوع پیش‌رونده - ثانویه:



شکل ۳- نمودار بیماری مالتیپل اسکلروزیس در نوع پیش‌رونده ثانویه



شکل ۴- نمودار بیماری مالتیپل اسکلروزیس در نوع پیش‌رونده رونده- عودکننده

عوامل ایجادکننده بیماری: عوامل محیطی (اکتسابی):

تأثیر اختلافات طول جغرافیایی در شیوع MS برای مدت‌زمان طولانی شناخته شده است. در جمعیت‌هایی که دورتر از خط استوا زندگی می‌کنند، بیماری بسیار شایع‌تر است. عوامل بسیاری همراه با طول جغرافیایی در شیوع بیماری تأثیرگذار است، اما یکی از قوی‌ترین عوامل طول مدت و شدت مواجهه با نور خورشید است. مطالعات زیست‌محیطی به

همبستگی معکوس بین تابش نور خورشید و شیوع MS اشاره می‌نماید (۳۱).

مطالعات مختلف نشان داد که ویتامین D در متابولیسم استخوان، تنظیم، تکثیر و تمایز سلولی و همچنین تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارد، همچنین دارای اثرات مفیدی بر روی آنسفالومیلیت‌ها و عملکرد سلول‌های T است. همان‌طور که گفته شد پیش‌ساز ویتامین D در پوست بر اثر تابش خورشید ساخته می‌شود و بعد در کبد به 25-OH D_3

جمعیت غرب به عفونت EBV دچار شده‌اند. عفونت با EBV در کودکی یا نوجوانی در ۵۰٪ افراد اتفاق می‌افتد. تقریباً ۵٪ از بیماران مبتلابه ام‌اس حمله این بیماری را تقریباً در سن ۱۸ سالگی تجربه می‌کنند. اگر عفونت EBV در شروع بیماری ام‌اس نقش داشته باشد کودکان باید نشانه‌های سرولوژیکی از عفونت با این ویروس را نشان دهند. (۴۰)

از دیگر ویروس‌های احتمالی دخیل در مالتیپل اسکلروزیس می‌توان به ویروس واریسل‌زوستر (VSV) اشاره کرد.

عوامل عفونی زا:

عوامل عفونی زا و بیش از همه ویروس‌ها مظنونین مهم تحریک پاسخ خود ایمنی در افرادی هستند که به لحاظ ژنتیکی به ام‌اس حساس‌اند. دلایل متعددی درباره این ایده وجود دارند که از جمله تشابه ویروس به میلین است. برخی ویروس‌ها به‌طور قابل توجهی شبیه پروتئین میلین هستند و بنابراین ممکن است باعث اشتباه سیستم ایمنی شوند. (۳۲)

به‌طوری‌که سلول‌های T به‌جای آنتی‌ژن ویروسی به حمله خود به پروتئین‌های خودی ادامه می‌دهند. در این حالت بیش از یک آنتی‌ژن دخالت دارد که برخی از آن‌ها باعث تحریک بیماری می‌شوند و برخی به ادامه روند آن کمک می‌کنند.

البته با آنکه بسیاری از میکروارگانیسم‌های عفونی زا مورد بررسی قرار گرفته‌اند، هیچ عامل خاصی به‌عنوان عامل اصلی مسبب بیماری شناخته نشده است. شاید بیماران ام‌اس تحت تأثیر ارگانیسم‌های مختلف قرار گیرند و عفونت در برخی افراد و نه در همه منجر به ایجاد بیماری شود. (۳۹).

عوامل عصبی و روانپزشکی:

علائم عصبی و روانپزشکی در بیش از ۶۰ درصد بیماران مبتلا به ام‌اس گزارش شده است و با وابستگی به دارو و نوع کیفیت زندگی مرتبط است. به‌طور خاص، افسردگی شایع است. شیوع مادام‌العمر افسردگی در افراد مبتلا به ام‌اس به ۵۰ درصد تخمین زده می‌شود.

افراد مسن مبتلا به ام‌اس ناتوانی بیشتر و محدودیت‌های بیشتری را در فعالیت‌های روزمره زندگی خود تجربه می‌کنند و در مقایسه با هم‌تایان جوان خود احتمال بیشتری برای تجربه یک دوره بیماری پیشرونده دارند. در حالی که یافته‌های مربوط به رابطه بین سن و تغییر در علائم عصبی روانپزشکی متفاوت است، بیماری‌های عصبی روانپزشکی و افکار خودکشی همچنان در افراد مسن مبتلا به ام‌اس شایع هستند. علاوه بر این، مطالعات شیوع گزارش کرده‌اند که علائم افسردگی در ام‌اس، به‌ویژه در بیماران بالای ۴۴ سال کمتر درمان می‌شود.

عوامل زیادی در رابطه با علائم عصبی روانپزشکی در گروه

تبدیل می‌شود. سپس در بافت کلیه، پوست و سلول‌های ایمنی به فرم فعال ویتامین D در پوست و سلول‌های ایمنی به فرم فعال ویتامین D یعنی $1,25(OH)_2D_3$ یا کلسترول توسط آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز که محصول بیان ژن CY- $P27B1$ که در ناحیه کروموزومی ۳-۱۲q۱۳.۱ قرار دارد، تبدیل می‌گردد. (۳۲).

عوامل ژنتیکی:

بیماری MS یک بیماری چندعاملی است و نمی‌توان صرفاً بعنوان یک بیماری وراثتی طبقه بندی کنیم از طرفی نمی‌توان نقش ژنتیک را در ایجاد این بیماری نادیده گرفت، مثلاً از هر ۱۰۰ بیمار مبتلا ۱۵-۲۰٪ از آنها دارای سابقه خانوادگی از این بیماری هستند و این نرخ نشان دهنده این است که نمی‌توان این مسئله را تصادفی فرض کرد. (۳۳).

میزان شیوع این بیماری در برخی نژادها مثل نژاد سفیدپوستان آمریکا به خصوص آمریکای شمالی بیشتر از سیاه‌پوستان آن مناطق است مثلاً در برخی از نژادهای ژاپنی ها (Mongolian) ، چینی ها و سیاه‌پوستان آفریقایی نادر گزارش شده است و یا اینکه در برخی نژادها مثل Roma و Bantus اصلاً به این بیماری مبتلا نمی‌شوند. (۳۴).

مطالعات صورت گرفته روی دو قلوها نشان می‌دهد در دو فرد دو قلو هموزیگوت اگر یکی مبتلا به MS شود شانس ابتلا دیگری حدود ۳۰٪ است و اگر دو قلوهای دی‌زیگوت باشند خطر ابتلا برای دیگری ۳ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد. (۳۵)

احتمال ابتلای فرزندان زوج‌هایی که هر دو مبتلا به MS هستند دو برابر کسانی است که فقط یکی از والدین آن‌ها به این بیماری مبتلا است.

اغلب بیماری‌های اتوایمیون پلی ژنتیک هستند و ژن‌های متعددی در ایجاد آنها دخیل‌اند و معمولاً در افراد مبتلا به MS یک سری از فاکتورهای ژنتیکی وجود دارد که فرد را مستعد ابتلا به این بیماری می‌کند وجود دارد.

عوامل ویروسی:

تعداد زیادی از ویروس‌ها با ابتلای به MS ارتباط دارند، از جمله ویروس ایشیتین بار که باعث ابتلا به مونوکلئوز عفونی می‌شود. علائم حاد عفونت با EBV می‌تواند همراه با demyelination سیستم عصبی مرکزی باشد. اگرچه اغلب بیماران مبتلابه MS مدارک بالینی یا سرولوژی از مونونوکلئوز حاد ندارند پس تشخیص قطعی این مورد با مدارک سرولوژیکی از عفونت EBV بعید به نظر می‌رسد. (۳۹)

درحالی‌که همراهی EBV با بیماران ام‌اس از لحاظ آماری معنی‌دار است مفاهیم پاتوبیولوژیک نشان می‌دهد که ۹۰٪

تجربه می کنند. بیمارانی که علائم افسردگی دارند، پیش آگهی بدتری نسبت به بیمارانی دارند که علائم افسردگی ندارند MD. همچنین عامل مهمی است که باعث افزایش میزان خودکشی بیماران ام اس می شود. برخی از داروهای تعدیل کننده ایمنی برای ام اس مانند IFN- β نشان داده شده است که با MD مرتبط هستند. نشان داده شد که IFN- β کاهش می یابد.

میزان عود و تاخیر ناتوانی جسمی در RRMS و SPMS بیماران ام اس اغلب علائم افسردگی معمولی مانند درد، خستگی و اختلال شناختی را تجربه می کنند. تاکنون، پاتوژنز ژنتیکی رابطه بین MS و MD هنوز نامشخص است.

در چندین مطالعه، نشانگرهای زیستی -miRNA (microRNA NA) رایج MS و MD را مورد بررسی قرار گرفته شد. از آنجایی که MS و MD بسیاری از نشانگرهای زیستی -miRNA NA را به طور مشترک دارند، رابطه بین MD و MS از جنبه بیومارکرهای miRNA هم مورد تحقیق و بررسی بیشتر قرار خواهد گرفت.

اضطراب در ام اس

اختلالات اضطرابی در ۳۶ درصد از افراد مبتلا به ام اس رخ می دهد و ۳۴ تا ۷۰ درصد از افرادی که زود تشخیص داده شده اند، اضطراب را تجربه می کنند. با توجه به عوامل روانی-اجتماعی، افراد مبتلا به ام اس که از اضطراب رنج می برند، بیشتر زن هستند، طول مدت بیماری کمتری دارند، سطح ناتوانی کمتری دارند، سن شروع کمتری دارند و تشخیص میزان افسردگی مادام العمر با میزان بالاتر سوء مصرف مواد، استرس اجتماعی بیشتر، و حمایت اجتماعی محدود مرتبط هستند. پیامدهای اضطراب مشابه افسردگی است، به ویژه، کاهش کیفیت زندگی، ضعیف، و افزایش افکار خودکشی در فرد را شامل می شود.

دیگر علائم بیماری ام اس:

در طول بیماری شخص ممکن است یک و یا تمام علائم ذیل را با شدت‌های مختلف داشته باشد:

- مشکلات در بلع (۴۳)
- درد: دو نوع اصلی از درد که ممکن است در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس رخ دهد عبارت‌اند از:
 - ۱- درد عصبی (نوروپاتی) (۴۳)
 - ۲- درد عضلانی اسکلتی (۴۳)
- تغییرات در خلق و خوی
- اسپاسیتی: که افزایش غیرارادی تن عضلانی که منجر به اسپاسم و سفتی عضلانی می شود.
- لرزش

های سنی در ام اس با نتایج متناقض از جمله ناتوانی، تغییر در نگرش‌های شناختی، وضعیت ایمونوتراپی و وضعیت بیماری مورد بررسی قرار گرفته اند. با این حال، بسیاری از این مطالعات شامل اندازه‌های نمونه نسبتاً کوچک یا جمعیت‌های بیماران تا حد زیادی همگن بودند که ممکن است تعمیم‌پذیری را محدود کند، از ارزیابی دقیق تغییرات علائم افسردگی در طول عمر جلوگیری کند یا از تجزیه و تحلیل زیرگروه‌های مورد بررسی جالب MS مانند) گروه‌های نژادی/قومی مختلف (جلوگیری کند.

شیوع مادام العمر افسردگی در ام اس ۳۰ تا ۴۰ درصد است، هر دو علت بیولوژیکی و روانی پیشنهاد شده است. شواهدی پشتیبانی کننده از یک علت بیولوژیکی شامل درگیری ضایعات در فاسیکولوس کمانی چپ، لوب‌های تمپورال، تمپورال راست، مناطق پارا-ونتیکولار و لوب‌های پیشانی (فرون‌تال) است، شدت بیشتر درگیری ضایعات مغزی را نسبت به نخاع دارند. شواهد علت روانشناختی شامل این یافته است که افسردگی در MS به شدت بیماری ارتباطی ندارد و بیشتر با غیر قابل پیش بینی بودن و پیش آگهی پیش بینی نشده در MS مرتبط است، حمایت از این یافته این است که افسردگی در افراد مبتلا به دوره پیشرونده ام اس در مقایسه با دوره ی عود کننده- بهبود یابنده (RR MS) کمتر است.

برخی از افراد معتقدند که این به دلیل قاطعی است که با یک دوره پیشرونده همراه است زیرا سرزده و ناگهانی بودن بیماری و عدم اطمینان از دلایل پیش بینی کننده و شناخته شده افسردگی در ام اس هستند، سایر عوامل روانی-اجتماعی شناخته شده عبارتند از سن کمتر، تحصیلات پایین تر، مدت بیماری و حمایت اجتماعی محدود، پیامدهای مرتبط با افسردگی در ام اس شامل بدتر شدن علائم ام اس، مدیریت ضعیف بیماری، استفاده و وابستگی بیشتر از داروها، کاهش اشتغال، کاهش اثربخشی مداخلات، افزایش افکار و تلاش برای خودکشی و کاهش کیفیت زندگی است.

افسردگی اساسی (Major Depressive) یک اختلال خلقی جدی و بروز مشترک بسیاری از بیماری‌ها از جمله ام اس است. علائم MD ممکن است شامل احساس ناامیدی، خستگی، از دست دادن علاقه به فعالیت‌های عادی، اختلال در تمرکز، اختلالات خواب، افکار مکرر مرگ یا خودکشی و اضطراب باشد. تعداد افراد مبتلا به MD در طول زمان همچنان در حال افزایش است. MD را می توان با تست‌های روانشناختی تشخیص داد که می تواند شدت MD را با پرسیدن سوالات شخصی از شرکت کنندگان اندازه گیری کند. حدود نیمی از بیماران مبتلا به ام اس اختلالات افسردگی را

دیگر با علائم و نشانه‌های مشابه است. به این روش، تشخیص افتراقی گفته می‌شود. (۴۸)
احتمالاً پزشک شما با سؤال در مورد سوابق پزشکی و معاینه‌ی کامل فیزیکی فرایند تشخیص را آغاز می‌کند. سپس ممکن است موارد زیر را برای شما تجویز کند: آزمایش خون: به‌منظور کمک به رد احتمال عارضه‌های دیگر با علائم مشابه ام‌اس آزمایش‌های مخصوص برای تشخیص نشانه‌های بیماری ام‌اس، هم‌اکنون در دست طراحی بوده و ممکن است بتوانند به تشخیص این بیماری کمک شایانی بکنند (۴۸).

MRI: برای مشاهده پلاک‌ها در ۹۵٪ موارد مثبت است. پلاک‌ها بیشتر پیرامون بطن‌های مغزی دیده می‌شوند (۴۹).
CT-SCAN مغز: در آن ۲۰٪ موارد پلاک‌های MS را نشان می‌دهد.

آزمون‌های پتانسیل فراخوانده به‌ویژه برای عصب بینایی، امتحان چشم: یک سری از آزمایش‌های برای بینایی و ارزیابی نورون‌های شبکیه‌ای چشم، پونکسیون کمر (گرفتن مایع نخاعی): که در طی آن نمونه‌ی کوچکی از مایع نخاعی از درون کانال نخاعی برداشته شده و تحت آنالیز آزمایشگاهی قرار می‌گیرد. این نمونه می‌تواند موارد غیرعادی در مورد پادتن‌های مربوط به بیماری ام‌اس را مشخص کند. گرفتن مایع نخاعی همچنین می‌تواند احتمال وجود عارضه‌های دیگر با علائم مشابه به ام‌اس را رد کند. (۵۰)

درمان:

طی سال‌های متمادی مطالعات و تحقیقات بسیاری در مورد بیماری MS انجام گرفته است اما تاکنون دلیل اصلی این بیماری ناشناخته مانده است و تا زمانی که علت اصلی این بیماری کشف نشود نمی‌توان درمان قطعی و اساسی برای این بیماری در نظر گرفت، اما با توجه به اینکه مکانیسم اصلی آسیب‌های التهابی شناخته شده است می‌توان با کمک درمان‌های دارویی و توان‌بخشی تا حدودی علائم بیماری را کاهش داد، پیشرفت بیماری را کندتر کرد و کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشید (۵۱).

سازمان FDA یا همان Food and Drug Administration نوع فاکتور فارماکولوژی اصلی را برای این بیماری مورد تأیید قرار داده است که شامل:

Interferonbeta-1

Glatirameracetate (Copaxone)-2

Mitoxantrone (Novantrone)-3

4- natalizumab (Tysabri)

- سرگیجه
- از دست دادن حس شنوایی
- مشکلات مثانه و اختلال در اجابت مزاج
- مشکلات در تکلم، تغییرات در حالت تکلم، کشیدن کلمات
- افسردگی
- مشکلات جنسی: کم شدن میل جنسی و (ناتوانی جنسی در مردان ممکن است به‌صورت موقت تأثیرگذار باشد که نیاز به دارو و درمان خواهد داشت)
- اختلال شناختی
- خستگی از شایع‌ترین علائم در ام‌اس است. در برخی مطالعات گزارش شده است که ۹۵ درصد از افراد مبتلا به ام‌اس علائم خستگی دارند
- اغلب بیماران ام‌اس از دو نوع خستگی شکایت می‌کنند:

- خستگی حرکتی (فقدان قدرت عضلانی)
- عضلاتی که فعال‌ترند دچار ضعف می‌شوند، صحبت کردن بریده بریده و سخت می‌شود، انجام کارهای عادی روزمره مثلاً حتی گذاشتن یک پا جلوی پای دیگر مشکل می‌شود.
- خستگی شناختی (ذهنی)
- توانایی فکر کردن و تطبیق دهی سخت‌تر می‌شود چون مغز انرژی خود را از دست می‌دهد اشتباهات فرد زیاد می‌شود و حافظه و توانایی یادآوری و واژگان گزینی نیز ضعیف می‌شوند.
- انگیزه کاهش می‌یابد و اگر بیمار تمایل به خوابیدن هم نداشته باشد، میل شدید به استراحت دارد. این نوع خستگی منجر به تغییرات رفتاری می‌شود بطوریکه مانع از انجام فعالیت‌های خسته کننده خواهد شد. بهترین روش، استراحت کردن یا خوابیدن در محیط‌های ساکت و آرام است (۴۴).
- دلیل خستگی ناشی از ام‌اس هنوز مشخص نیست. اما تصور می‌شود مکانیسم‌های اصلی آن بدین گونه باشد:
- الف) ناهنجاری ساختاری در مغز که ناشی از دیمیلیناسیون (تخریب میلین) و فقدان اکسون (فیبرهای بلند عصبی) است.
- ب) فعالیت سیستم ایمنی در خود مغز و همچنین اختلالاتی در تولید هورمون غده هیپوفیز در مغز و اختلالاتی در کنترل قلب یا تغییرات شیمیایی در عضلات.

بحث و نتیجه گیری:

آزمایش مخصوصی برای تشخیص ام‌اس وجود ندارد و روش تشخیص آن به‌صورت رد کردن احتمال وجود عارضه‌های

است. این داروها به نوعی باعث کاهش تعداد و شدت حملات MS در حدود ۳/۲ بیماران می گردند و همچنین باعث کاهش تعداد مناطق جدید از بین رفتن میلین می شوند که با استفاده از MRI قابل مشاهده است (۵۴).

داروی ناتالیزوماب (Tysabri) یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی با چارچوب IgG۴ می باشد و با پیشگیری از اتصال لنفوسیت ها به سلول های اندوتلیال باعث پیشگیری از نفوذ لنفوسیت ها به سد خونی- مغزی و ورود آن ها به CNS می شود و میزان حملات را کاهش می دهد (۵۵).

میتوکسانترون (نووانترون) دارویی است که از مهاجرت لنفوسیت ها و مونوسیت ها جلوگیری می کند و باعث کاهش ترشح سایتوکاین های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز دهنده تومور و اینترلوکین ۲ و اینترفرون گاما می شود و همچنین از فعالیت B سل ها جلوگیری می کند و عملکرد سرکوبگرهای T سل ها را افزایش می دهد و همچنین مانع از بین رفتن میلین با واسطه ماکروفاژها می شود (۵۶).

درمان های علامتی

هدف از ای نوع درمان کاهش علامت های ناتوان کننده بیماری به منظور زندگی بهتر بیماران است، به طور مثال سفتی عضلانی با باکلوفن، خستگی بیمار با آمانتادین و درد و گزگز شدن اندام ها با کاربامازوپین لرزش بیمار با کلونازپام، اختلال عملکرد مثانه با اکسی بوتینین و افسردگی بیماران با فلوکسین، تسکین پیدا می کند. داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی شامل آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید و متوتروکسات هستند که در موارد MS با فرم پیش رونده مزمن بکار می روند (۵۷).

در این پژوهش به مرور و مطالعه عوامل اپی ژنتیکی دخیل در بیماری مالتیپل اسکلروزیس پرداخته شد، این بیماری یک بیماری التهابی در سیستم عصبی مرکزی است، و عواملی همچون ژنتیک، محیط زندگی، سبک و شیوه زندگی، اضطراب، استرس، اختلالات شناختی، موقعیت جغرافیایی، تغذیه و ... در

و اخیراً گروه پنجمی به نام Fingolimof که شامل Gilenya می شود. اما درمان هایی که برای این بیماری در نظر گرفته شده است در سه دسته قرار می گیرند:

- ۱- درمان در مرحله وقوع حملات حاد و شدید
- ۲- درمان پیشگیری کننده از بروز حملات MS
- ۳- درمان های علامتی

درمان در مرحله وقوع حملات حاد و شدید

شامل گلوکوکورتیکوئید داخل وریدی است که به بهبود حملات حاد بیماری سرعت می بخشد، گلوکوکورتیکوئیدها با کاهش شدت و کوتاه کردن مدت حملات مزایای کوتاه مدت بالینی دارند. در حملات بسیار شدید که به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ نمی دهد می توان از تعویض پلاسما استفاده کرد (۵۲).

درمان پیشگیری کننده از بروز حملات MS

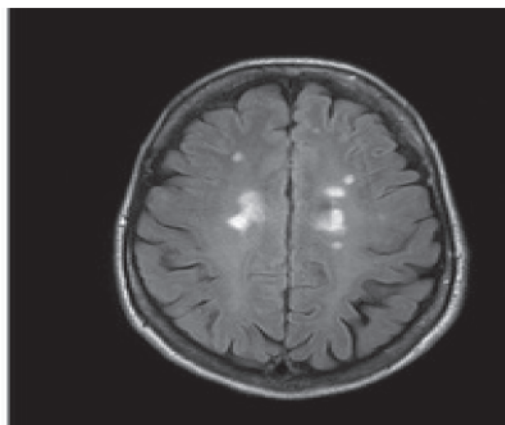
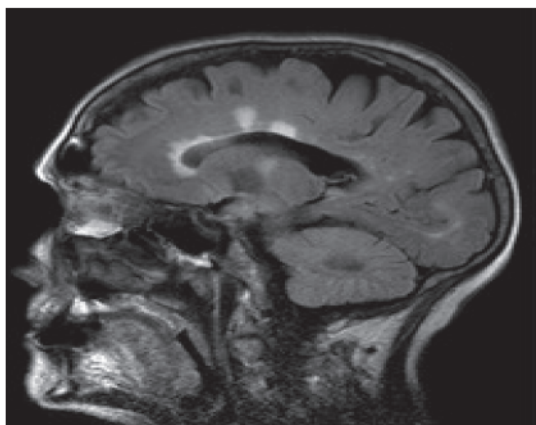
این درمان شامل داروهای دسته اینترفرون ها می شود که همگی برای کند کردن روند پیشرفت بیماری مورد استفاده قرار می گیرند. اینترفرون بتا (IFN-beta) برای اولین بار توسط FDA در سال ۱۹۹۳ برای درمان MS مورد تأیید قرار گرفت و این دسته از داروها میزان عودها را کاهش می دهند و از پیشرفت ناتوانی ها جلوگیری می کنند.

اثرات بالینی اینترفرون بتا بروی RRMS بیشتر از نوع SPMS است، مکانیسم اصلی اینکه چگونه اینترفرون بتا MS اثر می گذارد مشخص نیست اما مکانیسم جلوگیری از فعالیت T سل ها و همچنین کاهش فعالیت متالوپروتئینازها منطقی ترین مکانیسم شناخته شده است (۵۳).

محصولات اینترفرون بتا ۱ شامل: بتاسرون و اکس تاویا که به صورت ترکیبی به وسیله باکتری اشیرشیا کولای تولید می شوند.

اینترفرون بتا^۱ شامل: آونکس و ریپف است که به نوعی پپتیدهای ترکیبی هستند.

اینترفرون بتا^۲ که به نوعی از اینترفرون های دیگر متفاوت



immune thyroid disease. *Endocrinology and Metabolism*. 2016; 31(2): 213-22.

9. Parks CG, Miller FW, Pollard KM, Selmi C, Germolec D, Joyce K, et al. Expert panel workshop consensus statement on the role of the environment in the development of autoimmune disease. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15(8): 14269-97.

10. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017; 389(10086): 2328-37.

11. Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends in molecular medicine*. 2011; 17(12): 714-24.

12. Kutwin M, Sysa-Jędrzejowska A, Woźniacka A. Vitiligo and autoimmune diseases. *Przeгляд Dermatologiczny/Dermatology Review*. 2016; 103(5): 400-4.

13. Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67(5): 924-30.

14. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010; 464(7293): 1293.

15. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014; 311(15): 1547-55.

16. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018; 8(3): a028936.

17. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015; 15(9): 545.

18. Turner MR, Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015: jnnp-2014-308946.

19. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nature Reviews Neurology*. 2015; 11(3): 134.

20. Ebringer A. History of the Attempts to Find

ایجاد و همچنین تشدید این بیماری موثر می باشد. تاکنون درمان قطعی برای این بیماری ارائه نشده است، ولی درمان های برای پیشگیری از روند سعود این بیماری در دسترس می باشد.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله بدینوسیله اعلام می دارند که در تحقیق حاضر هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع

1. Nieuwenhuys R, Hans J, Nicholson C. *The central nervous system of vertebrates*: Springer; 2014.

2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015; 523(7560): 337.

3. DeZern AE, Petri M, Drachman DB, Kerr D, Hammond ER, Kowalski J, et al. High dose cyclophosphamide without stem cell rescue in 207 patients with aplastic anemia and other autoimmune diseases. *Medicine*. 2011; 90(2): 89.

4. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *The Lancet*. 2013; 382(9894): 819-31.

5. Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Mytilinaiou MG, Heneghan MA, Selmi C, et al. Twin studies in autoimmune disease: genetics, gender and environment. *Journal of autoimmunity*. 2012; 38(2-3): J156-J69.

6. Chen M, Daha MR, Kallenberg CG. The complement system in systemic autoimmune disease. *Journal of autoimmunity*. 2010; 34(3): J276-J86.

7. Farh KK-H, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015; 518(7539): 337.

8. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of auto-

- immunology. 2014; 32: 257-81.
30. Gjelstrup MC, Stilund M, Petersen T, Møller HJ, Petersen EL, Christensen T. Subsets of activated monocytes and markers of inflammation in incipient and progressed multiple sclerosis. *Immunology & Cell Biology*. 2018; 96(2): 160-74.
31. Tobin W, Weinshenker B, Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014.
32. Harandi AA, Harandi AA, Pakdaman H, Sahraian MA. Vitamin D and multiple sclerosis. *Iranian journal of neurology*. 2014; 13(1): 1.
33. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017; 13(1): 25.
34. Ascherio A, Munger KL, editors. *Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update*. Seminars in neurology; 2016: Thieme Medical Publishers.
35. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(7): 727-39.
36. Mirsattari S, Johnston J, McKenna R, Del Bigio M, Orr P, Ross R, et al. Aboriginals with multiple sclerosis HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2001; 56(3): 317-23.
37. Isobe N, Keshavan A, Gourraud P-A, Zhu AH, Datta E, Schlaeger R, et al. Association of HLA genetic risk burden with disease phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2016; 73(7): 795-802.
38. Hedström AK, Bomfim IL, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 82(10): 865-72.
39. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis the Origin of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis, Mad Cow Disease and Acinetobacter*: Springer; 2015. p. 9-14.
21. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2017.
22. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nature medicine*. 2002; 8(5): 500.
- 23.. Sievers C, Meira M, Hoffmann F, Fontoura P, Kappos L, Lindberg RL. Altered microRNA expression in B lymphocytes in multiple sclerosis: towards a better understanding of treatment effects. *Clinical immunology*. 2012; 144(1): 70-9.
24. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002; 104(3): 182-91.
25. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 2001; 22(2): 117-39.
26. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(3): 263-81.
27. Izadi S, Nikseresht A, Sharifian M, Sahraian MA, Jahromi AH, Aghighi M, et al. Significant increase in the prevalence of multiple sclerosis in iran in 2011. *Iranian journal of medical sciences*. 2014; 39(2): 152.
28. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-86.
29. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annual review of*