

نقش ویروس‌ها در تخریب سیستم اعصاب مرکزی و اثر آن بر بیماری مالتیپل اسکلروزیس

نادر هاشمی^۱، دکتر محسن سعیدی*^۲

۱- دانشجوی دکتری تخصصی زیست‌فناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران.

۲- استادیار، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis: MS) بیماری التهابی مزمن سیستم اعصاب مرکزی است. علت دقیق بیماری هنوز به‌خوبی شناخته نشده؛ ولی آنچه در این سال‌ها به‌اثبات رسیده واکنش سیستم ایمنی علیه پروتئین‌های موجود در غشای میلین خودی است. بعد از ناموفق بودن یافته‌های ژنتیکی برای توضیح دلیل غیریکسان بودن بروز بیماری در دو قلوهای همسان، مطالعات چند دهه گذشته برای یافتن نحوه شروع بیماری MS بیشتر بر روی نقش عوامل محیطی از جمله زندگی در عرض‌های جغرافیایی متفاوت، سطح ویتامین D، مصرف سیگار و شاید مهم‌تر از همه برخورد با ویروس‌های مختلف در افراد مستعد ابتلا ژنتیکی به MS؛ متمرکز شده است. شواهد زیادی از نقش گسترده ویروس‌ها به‌عنوان یک عامل خطرناک محیطی در آسیب‌زایی بیماری MS وجود دارد. بیشترین مطالعات بر نقش هرپس ویروس‌ها به‌خصوص اپشتین بار ویروس، هرپس ویروس انسانی ۶ و ویروس واریسلا زوستر به‌عنوان ویروس‌های شایع در جامعه انجام شده است. این مطالعه مروری بر نقش ویروس‌های مهم در بیماری‌زایی MS، مکانیسم‌های ویروس‌ها در ایجاد خودایمنی و آشنایی با مدل‌های حیوانی توسعه‌یافته برای شبیه‌سازی شروع بیماری MS با ویروس‌ها پرداخته است. با این‌که نتایج محققان شواهد قوی از وجود قطعات ویروسی یا آنتی‌بادی‌های ضدویروسی در پلاک‌های فعال افراد مبتلا به MS را نشان می‌دهد؛ ولی هنوز نمی‌توان با قطعیت بیان کرد که یک یا چند ویروس خاص به‌طور هم‌زمان باعث شروع بیماری می‌شوند و برای اثبات نقش ویروس‌ها مطالعات گسترده‌ای نیاز است.

کلید واژه‌ها: مالتیپل اسکلروزیس، عوامل محیطی، ویروس، میلین

* نویسنده مسؤول: دکتر محسن سعیدی، پست الکترونیکی saeedi.m50@gmail.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، تلفن ۰۱۷-۳۲۴۲۱۶۵۱ (داخلی ۳۰۹)، شماره ۳۲۴۰۲۲۵
وصول مقاله: ۱۳۹۵/۳/۲۲، اصلاح نهایی: ۱۳۹۵/۱۰/۱۵، پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۲۲

مقدمه

تحمیل پیدا می‌کنند؛ ولی در بیماری MS این تحمیل شکسته می‌شود. وقتی به دلایل مختلفی غشای میلین آسیب ببیند؛ پروتئین‌های تخریب شده میلین از مایع مغزی نخاعی به درون پلاسمای ترشح می‌شوند. لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌های خودی این پروتئین‌ها را به‌عنوان عوامل بیگانه شناخته و موردتهاجم قرار می‌دهند. در حالت طبیعی سلول‌های ایمنی کمی قادر به عبور از سد مغزی-نخاعی هستند. در بیماری MS با افزایش بروز سلکتین‌ها در سطح سلول‌های اپیتلیال سد مغزی-نخاعی و افزایش اینتگرین‌ها در سطح لنفوسیت‌ها، ارتشاح سلول‌های ایمنی به CNS زیاد شده و باعث آسیب بیشتر غشای میلین می‌شوند. سلول‌های T کمکی آنتی‌ژن‌های خودی سطح میلین را به‌عنوان بیگانه تلقی کرده و باعث فعال کردن واسطه‌های التهابی می‌شوند. سلول‌های TH1 و TH17 با ترشح سایتوکاین‌هایی مثل IL-2، عامل نکروزدهنده تومور و اینترفرون گاما باعث افزایش ضایعات عصبی می‌شود. از طرف دیگر سلول‌های TH1 فعال شده با افزایش بروز CD40 لیگاند باعث

مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis: MS) بیماری التهابی مزمن با تخریب پیش‌رونده غشای میلین است که اولین بار در حدود ۱۵۰ سال پیش توسط آقای شارکوت معرفی شد. این بیماری شایع‌ترین بیماری خودایمنی التهابی همراه با تخریب نورون در بین جوانان است و باعث فلج اعصاب محیطی، اختلال در بینایی و دیگر اختلالات مربوط به اعصاب می‌شود (۱). در حدود ۲/۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. میزان ابتلا در زنان نسبت به مردان ۲ الی ۳ برابر بیشتر است (۲). اوج بروز MS در سنین ۲۵ الی ۳۵ سال است و معمولاً بعد از ۵۰ سالگی بروز آن بسیار کم است (۳). بیماری با واکنش سیستم ایمنی فرد علیه آنتی‌ژن‌های خودی در میلین شروع شده و منجر به تخریب میلین و ایجاد اسکار و پلاک در سیستم عصبی مرکزی (Central Nerves System: CNS) می‌شود. اگرچه در شرایط طبیعی لنفوسیت‌های T و B در مغز استخوان، تیموس و اعضای لنفوی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی

دوقلوهای یکسان و تک‌تخمکی (۳۰-۲۵ درصد) در مقایسه با دوقلوهای دو تخمکی (۵-۲ درصد) است (۱۰). گرچه یافته‌های ژنتیکی می‌تواند بروز این بیماری را در اعضای فامیل معنی‌دار نشان دهد؛ ولی هنوز در توزیع متفاوت MS در مناطق جغرافیایی مختلف یا تغییر احتمال رخداد ابتلا به بیماری، بعد از مهاجرت به عرض‌های جغرافیایی متفاوت ناتوان است (۱۱). یافته‌های ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی هنوز نتوانسته به‌طور کامل اختلاف در بروز بیماری MS را در دوقلوهای یکسان توضیح دهد. بنابراین اهمیت عوامل ژنتیک در شیوع و شروع این بیماری همچنان جزو نکات مبهم و قابل مطالعه است (۱۲). بنابراین رابطه بین ژنتیک و خطر ابتلا به این بیماری یک رابطه خطی نیست (۱۲ و ۱۳).

عوامل محیطی: مطالعات بسیاری برای درک رابطه بین بیماری MS و شرایط جغرافیایی انجام شده است. بررسی‌ها نشان داده شیوع این بیماری در مناطق سرد و معتدل نسبت به مناطق گرم بیشتر است. همچنان که شیوع این بیماری در آمریکای شمالی و استرالیا نسبت به آسیا بالاتر است (۱۴). ویتامین D به‌عنوان یک تعدیل‌کننده قوی سیستم ایمنی شناخته می‌شود و بر روی مسیرهای پیش التهابی سیستم ایمنی و تعداد و عملکرد سیستم ایمنی اثر زیادی دارد. ویتامین D سلول‌های TH0 را به سمت تمایز به سلول‌های TH2 هدایت کرده و از تمایز به سمت سلول‌های TH1/TH17 ممانعت می‌کند و با افزایش سلول‌های دندریتیک که در تحمل نقش دارند؛ سیستم ایمنی را به سمت تعدیل و تحمل پیش می‌برد (۱۵ و ۱۶). بنابراین مصرف غذاهای حاوی مقادیر بالایی از ویتامین D و قرار گرفتن در معرض نور خورشید می‌تواند شیوع MS را کمتر کند (۱۳). خطر ابتلا به MS در افراد سیگاری ۱/۵ برابر افراد غیرسیگاری است (۱۷). سیگار موجب کاهش سلول‌های T تنظیم‌کننده شده و با وارد کردن فشارهای اکسیداتیو باعث افزایش سایتوکاین‌های التهابی در CNS و تخریب میلین می‌گردد (۱۸ و ۱۹).

ویروس‌ها: در سال ۱۹۶۸ آقای پیرماری زمانی که اولین بار بیماری MS را از لحاظ بالینی بیماری مستقلی نام‌گذاری کرد؛ آلودگی با میکروب یا میکروب‌های مختلف را در شروع بیماری MS با اهمیت تلقی کرد. این یافته در ادامه مطالعات به کشف اولین دارویی که توانست برای درمان MS تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا را بگیرد منتج شد. نام این دارو اینترفرون بتا نام داشت که یک دارو با فعالیت ضدویروسی بود (۱۳). از ویژگی‌های مهمی که ویروس‌ها برای دخالت در پاتوژنز MS دارند؛ مواردی از قبیل قابلیت سکونت در CNS، فعال و خاموش شدن دوره‌ای، توانایی ایجاد بیماری التهابی مزمن در CNS و در نهایت قابلیت تخریب میلین است (۲۰). به دلیل تنوع بالینی فراوان بیماری MS در بین افراد مختلف، پیشنهاد شده بیماری تنها با یک ویروس شروع نمی‌گردد؛ بلکه ممکن است چندین ویروس پیچیده در افراد مستعد ژنتیکی

فعال‌سازی تکثیر و ترشح آنتی‌بادی از سلول‌های B می‌شود. آنتی‌بادی‌ها با اتصال به آنتی‌ژن‌های سطح غشای میلین باعث فعال شدن کمپلمان و ماکروفاژها شده که به مرور زمان باعث آسیب سلول‌های عصبی و بروز اختلالات عصبی می‌شود (۵ و ۴). معمولاً از نظر بالینی بیماری با دوره‌های عودکننده - بهبودیابنده آغاز می‌شود و در ادامه روند بیماری زایی به مراحل اولیه پیش‌رونده، ثانویه پیش‌رونده و پیش‌رونده - عودکننده تقسیم می‌شود. تاکنون تحقیقات فراوانی برای ایجاد تحمل سیستم ایمنی برپایه آنتی‌ژن اصلی میلین در بیماران مبتلا به MS صورت گرفته (۶) و تعدادی از داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی برای درمان مرحله عودکننده - بهبودیابنده بیماری MS وجود دارد. هنوز برای مرحله پیش‌رونده MS درمان تعدیل‌کننده‌ای وجود ندارد (۷ و ۲). شواهدی از پیشرفت درمان بیماری‌های التهابی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال وجود دارد که امکان تعدیل سیستم ایمنی را در بیماران خودایمنی فراهم می‌کند (۸). با وجود رشد فزاینده علم و مطالعات گسترده‌ای که بر روی MS صورت گرفته؛ هنوز درک آشکاری از نحوه شروع این بیماری حاصل نشده است. با توجه به ابهامات زیادی که در نحوه شروع بیماری هنوز باقی است؛ بررسی و مطالعه نقش ژنتیک و عوامل محیطی از جمله مناطق جغرافیایی متفاوت، مصرف سیگار، سطح سرمی ویتامین D، اشعه ماوراء بنفش و میکروب‌ها به‌خصوص ویروس‌ها، در درک پاتوژنز بیماری MS کمک شایانی کرده است (۹).

جستجو در بانک‌های اطلاعاتی

در این مقاله مروری سیستماتیک، مقالات منتشر شده از Elsevier و Springer، Google Scholar، PubMed، Scopus ابتدای سال ۱۹۸۰ لغایت سال ۲۰۱۵ میلادی مورد جستجو قرار گرفت. جستجو با استفاده از کلیدواژه‌های Multiple Sclerosis، Autoimmune Disease و Viruses و نیز ترکیبی با عناوین Myelin Tropic Viruses، Autoimmune Diseases Models و Multiple Sclerosis Pathogenesis انجام شد. در این بررسی از مطالعات انجام شده روی بیماری مالتیپل اسکلروزیس استفاده گردید و معیارهای خروج مقالات شامل مقالات با عناوین تکراری و غیرمرتبط با بیماری‌های خودایمنی بود. در ابتدا ۹۴ عنوان مقاله یافت شد که ۶۲ عنوان مقاله در این مقاله مروری استفاده گردید.

عوامل مؤثر در بروز بیماری مالتیپل اسکلروزیس

عوامل ژنتیکی: عوامل ژنتیکی از جمله بارزترین شاخصه‌های مطالعاتی در افراد مبتلا به MS برای فهم علت بیماری است. یافته‌های ژنتیکی نشان می‌دهد که امکان دخالت چندین ژن از جمله چندین آلل از HLA تیپ ۲ به‌خصوص HLADQ و HLADR در بروز بیماری MS وجود دارد. نکته تامل برانگیز در ارتباط با نقش ژنتیک در بروز بیماری MS نسبت بالاتر هم‌زمانی شیوع MS در بین

مقایسه با آنتی ژن آغازی در شروع فرایند التهاب متفاوت است که در نتیجه تخریب پیش رونده سلول‌های خودی آنتی ژن‌های جدیدی ظاهر شده و اختصاصیت سیستم ایمنی علیه یک آنتی ژن شروع کننده به چندین آنتی ژن تغییر یافته است. هردو لنفوسیت B و T در گسترش اپی توپ نقش دارند. سلول‌های B علاوه بر این که می‌توانند مستقیماً علیه قطعات ویروسی در CNS آنتی بادی تولید کنند؛ با فاگوسیتوز ذرات ویروسی و پروتئولیز و پردازش ذرات ویروسی قطعات جدیدی از ویروس را به سلول‌های T عرضه می‌کنند و باعث گسترش بیشتر اپی توپ می‌شوند (۲۲ و ۲۸).

فعال سازی بای استاندر (Bystander activation): زمانی که عفونت‌های مزمن ویروسی به صورت مداوم در CNS حضور داشته باشند؛ الگوهای مولکولی خود را بروز می‌دهند که توسط سلول‌های سیستم ایمنی شناسایی شده و سیستم ایمنی برای حذف این پاتوژن لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن (APC) را فعال می‌کنند. لنفوسیت‌های فعال شده با آزادسازی سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی باعث به راه انداختن آبخاری از واسطه‌های التهابی در CNS می‌شوند که باعث آسیب گسترده به بافت‌های اطراف سلول‌های آلوده به ویروس می‌شوند از این سلول‌های تخریب شده نیز آنتی ژن‌های خودی رها شده و سیستم ایمنی بیشتر فعال می‌شود. سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن این آنتی ژن‌های خودی را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و باعث به راه انداختن واکنش‌های گسترده سیستم ایمنی و در نتیجه تخریب بافت اطراف سلول‌های آلوده به ویروس می‌شود. اگر فعال سازی بای استاندر در سلول‌های عصبی اتفاق بیفتد؛ سلول‌های میلین در اثر فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی دچار تخریب می‌شوند (۲۳ و ۲۹).

ویروس‌های دخیل در بروز بیماری MS

ویروس‌های شایع در بروز بیماری MS در جدول یک آمده است (۲۳).

ویروس اپشتین بار (Epstein-Barr virus): ویروس اپشتین بار در جامعه بسیار شایع است. به طوری که ۹۰ درصد کل مردم دنیا در طول زندگی شان با این ویروس آلوده می‌شوند. در مراحل اولیه عفونت این ویروس از طریق بزاق منتقل شده و از طریق گلیکوپروتئین GP35 خود و با اتصال به CD21 در سطح سلول‌های B به درون سلول‌های B بکر و سلول‌های دندریتیک فولیکولار در لوزه‌ها وارد می‌شود. این ویروس سلول‌های در حال استراحت را به سلول‌های فعال تبدیل می‌کند. بعد از ورود ویروس به درون سلول‌های B بکر پروتئین‌های نهفته خود به نام آنتی ژن‌های هسته‌ای اپشتین بار (EBV Nuclear Antigen) و پروتئین‌های نهفته غشایی را بیان می‌کند که سلول‌های بکر را به سمت ژرمینال سنتر و تبدیل به سلول B خاطره با عمر طولانی می‌کند یا این سلول‌ها در گردش خون شرکت کرده و دوباره به لوزه‌ها برمی‌گردند و به

نقش داشته باشند (۲۱). بدن منظور در اکثر تحقیقات برای یافتن ارتباط ویروس با بیماری MS به دنبال ویروس یا ذرات ویروسی مثل DNA یا RNA ویروس یا در جست‌وجوی پاسخ ایمنی و تولید آنتی بادی ایجاد شده علیه ذرات ویروسی در سرم یا پلاسما هستند (۲۲). مطالعات گسترده‌ای بر روی نقش ویروس‌های مختلف و چگونگی شروع بیماری MS انجام شده است. بیشترین مطالعات روی هرپس ویروس‌ها، ویروس‌های آنفلوانزا، پیکورونا ویروس‌ها، پارامیکسو ویروس‌ها، رترو ویروس‌ها و پولیو ویروس‌ها بوده است (۲۳). هر کدام از این خانواده ویروسی مکانیسم‌های مخصوص به خودی را برای شروع واکنش‌های خود ایمنی در افراد مبتلا به MS دارا هستند. از جمله این مکانیسم‌های ویروسی می‌توان به آلودگی مستقیم، تقلید مولکولی، گسترش آنتی ژنی، فعال سازی بای استاندر و رها شدن سوپر آنتی ژن‌ها از ویروس‌ها اشاره کرد (۲۴).

مکانیسم آسیب‌زایی مستقیم

ویروس‌ها بانفوذ مستقیم به سلول‌های عصبی در مغز باعث تخریب الیگودندروسیت‌ها و غشای میلین می‌شوند و به دنبال آن ارتشاح لنفوسیت‌های T و B برای از بین بردن این ویروس‌ها، سلول‌های آسیب دیده را هدف قرار داده و باعث تخریب بیشتر میلین می‌شود و جریانی از التهاب در درون مایع مغزی - نخاعی (Cerebrospinal Fluid: CSF) اتفاق می‌افتد (۲۵). یک نمونه از این ویروس‌ها JC ویروس است که قابلیت آسیب مستقیم به سلول‌های عصبی را دارد. حتی ویروس‌های نهفته و مزمن که در سلول‌های عصبی هستند نیز می‌توانند باعث تخریب مستقیم سلول‌های میلین گردند (۲۲).

تقلید مولکولی (Molecular mimicry) و واکنش متقاطع: در شرایطی

که پروتئین‌های ویروسی با پروتئین‌های خودی در توالی خود همولوژی داشته باشند یا حتی اگر دو پروتئین از نظر توالی همولوگ نباشند؛ ولی شباهت ساختاری داشته باشند؛ لنفوسیت‌های فعال شده علیه آنتی ژن ویروسی می‌توانند در تفکیک پروتئین‌های خودی از ویروسی دچار مشکل شوند و پروتئین‌های خودی را بیگانه تلقی کرده و واکنش دهند. تاکنون پروتئین‌های ویروسی زیادی شناخته شده‌اند که با پروتئین‌های خودی همولوژی بالایی دارند. این روش آسیب‌زایی در بیماری‌های خود ایمنی مثل آرتریت روماتوئید، دیابت و MS مشاهده شده است (۲۶ و ۲۷).

گسترش اپی توپ: واژه گسترش اپی توپ اولین بار به پاسخ

متفاوت سیستم ایمنی علیه یک شاخص آنتی ژنی ایجاد شده گفته شد. اکثر پروتئین‌ها شاخص‌های آنتی ژنی نهفته بسیاری در توالی یا ساختار خود دارند که در حالت معمول سیستم ایمنی قادر به شناسایی آن‌ها نیست؛ اما بعد از یک آسیب در معرض سیستم ایمنی قرار می‌گیرد. در آلودگی با ویروس‌ها، رد پیوند و یا بیماری‌های خود ایمنی اختصاصیت پاسخ ایمنی علیه آنتی ژن‌های خودی در

جدول ۱: ویروس‌های شایع در بروز بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) (۲۳)

ویروس‌ها	شواهد دخیل در بروز بیماری
اپشتین بار ویروس	شیوع بسیار بالا در کودکان و بزرگسالان مبتلا به MS خطر بالای بروز بیماری در افراد با سابقه مبتلا به عفونت مونونوکلئوز واکنش‌های ایمنی مرتبط با بیماری در اوایل بروز MS افزایش آنتی‌بادی‌های اختصاصی EBNA-1 قبل از بروز بیماری واکنش متقاطع سلول‌های T اختصاصی EBNA-1 با آنتی‌ژن‌های میلیونی وجود تعداد زیاد سلول‌های B آلوده با EBV در بافت‌های مغزی بیماران MS
هریس سیمپلکس ۶	جداسازی ویروس از خون، CSF و بافت مغزی وجود آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی در خون و CSF افزایش بار ویروسی مرتبط با وخیم‌تر شدن MS واکنش‌های ایمنی مرتبط با وخیم‌تر شدن MS
واریسلا زوستر	ابتلا به ویروس در اوایل کودکی در بیماران MS واکنش‌های ایمنی مرتبط با وخیم‌تر شدن MS جداشدن ژنوم ویروس از خون و مایع CSF بیماران مشاهده ویروس با میکروسکوپ الکترونی در مایع CSF بیماران
رتروویروس‌های اندوژن	جداسازی از خون و مایع CSF بیماران تولید پروتئین‌هایی با فعالیت سوپراآنتی‌ژنی و دخیل در بروز بیماری ویروس عامل تحریک نشانه‌های نورولوژیک حاد در موش‌ها
تورکوتو ویروس	جداسازی سلول‌های T گسترش یافته ضد موتیف‌های ویروسی از مایع CSF بیماران MS

متفاوت نمایش RDA که متدی برای تشخیص توالی اسید نوکلئیک بود؛ اولین شواهد مستقیم در دخالت این ویروس در بروز MS در سال ۱۹۹۵ را گزارش کردند. آنتی‌ژن ۶-HHV در پلاک‌های الیگودندروسیت افراد مبتلا به MS ظاهر می‌شود؛ ولی در افراد سالم یا بدون پلاک MS بروز نمی‌یابد. ۶-HHV در مغز انسان‌ها حضور دارد و در افراد مبتلا به MS میزان بروز آن بسیار بالاست. در مطالعات انجام شده روی سرم، تشخیص DNA ویروس بین صفر تا ۸۳ درصد در افراد مبتلا به MS و صفر تا ۵۳ درصد در افراد سالم بوده است و این میزان در CSF افراد مبتلا به MS صفر تا ۸۷ درصد و در افراد سالم صفر تا ۲۰ درصد گزارش شده است. از مدت‌ها قبل مشخص شده است که ویروس باعث برگشت بیماری یا حداقل باعث فعال شدن خود در هنگام عود بیماری می‌شود. در واقع بیش از یک سوم تمام برگشت‌های بیماری نقش پاتوژن‌های قابل انتقال مشخص شده است (۲۲). در مطالعه چاپنکو و همکاران بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به MS؛ در درصد قابل ملاحظه‌ای از بیماران هنگام عود بیماری، ویروس به شکل فعال وجود داشت (۳۲). در مطالعه انجام شده مسیبی و همکاران بر روی ۳۱ بیمار مبتلا به MS و ۶۰ فرد سالم؛ مشخص شد احتمال وقوع MS در افرادی که IgM ضد ۶-HHV آنها مثبت است؛ ۵ برابر بیشتر از افراد فاقد این نوع آنتی‌بادی است (۳۳). در مطالعه انجام شده شاه حسینی و همکاران بر روی اندازه‌گیری فراوانی هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ و ۲ در سرم ۵۰ بیمار مبتلا به MS و ۵۰ فرد سالم با استفاده از روش تکثیر هم‌دما به واسطه حلقه (LAMP)؛ در ۲۲ درصد نمونه مبتلا به MS از نظر این ویروس مثبت بودند. در حالی که در نمونه‌های شاهد

پلاسما سل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی تمایز پیدا می‌کنند. در آنجا ویروس پروتئین‌های فاز لیتیک خود را بیان کرده و از سلول B جدا شده و دیگر سلول‌ها یا میزبان دیگر را آلوده می‌کند. اولین شواهد از نقش ویروس EBV در پاتوژنز بیماری MS در سال ۱۹۷۹ توسط فریزر و همکاران گزارش شد. در این مطالعه لئوسیت‌های خون محیطی بیماران مبتلا به MS در آزمایشگاه گرایش زیادی برای تبدیل و ترانسفورماسیون خود به لئوسیت‌های B القاشده با اپشتین بار ویروس نشان دادند. در سال‌های بعد سومایا و همکاران گزارش دادند که بیماران MS تیترا بالاتری از ویروس EBV و آنتی‌بادی ضد EBV در سرم نسبت به گروه کنترل دارند (۲). EBV می‌تواند از طریق ورود به سلول B و با افزایش بیان بعضی گیرنده‌های انتقال پیام سلول B باعث طولانی کردن عمر این سلول‌های واکنش‌دهنده علیه پروتئین‌های خودی شود (۳۰). از دیگر مکانیسم‌های آسیب‌زایی ویروس می‌توان به کاهش سلول‌های B طبیعی به علت آلوده کردن مقادیر زیادی از سلول‌ها، افزایش اثر عرضه‌کنندگی سلول‌های B به خصوص عرضه آنتی‌ژن‌های خودی پروتئین‌های میلی‌ن و کریستالین برای سلول‌های T کمکی، افزایش فعالیت سیستم ایمنی ذاتی و افزایش گیرنده‌های کمک تحریکی سلول B برای افزایش فعالیت سلول B اشاره نمود. آلودگی با EBV لازمه پیشرفت بیماری MS است؛ ولی کافی نیست (۲ و ۱۶ و ۳۱).

ویروس هرپس انسانی (Human Herpesvirus): این ویروس در سال ۱۹۸۶ کشف شد و در مدت کوتاهی رابطه این ویروس و بیماری MS مورد توجه محققان قرار گرفت. محققین با استفاده از تکنیک

وجود دارد. سنسیتین باعث تحریک بیان بالاتر سایتوکاین‌ها و رها سازی اکسیژن‌های فعال در آستروسیت و در ادامه منتج به تخریب گستره الیگودندروسیت‌ها می‌شود (۲۵). همچنین این پروتئین از طریق تحریک ایمنی ذاتی و اتصال به گیرنده‌های TLR-4 تحریک و رها سازی سایتوکاین‌های التهابی را افزایش می‌دهد. نقش دیگر این پروتئین افزایش تولید استرس رتیکولوم اندوپلاسمیک در دندروسیت‌ها بوده و با بیان بالای ژن‌های HERV، التهابات درونی و شروع MS را تسریع می‌کند (۴۳).

ویروس سرخک و سرخچه: ویروس سرخک دارای ژنوم RNA با اندازه تقریباً بزرگ و دارای ۶ پروتئین اصلی است. در طول بیماری MS ویروس سرخک از طریق اعصاب بویایی به CSF نفوذ می‌کند. با ورود ویروس به CSF حمله‌های خفیفی ویروسی به غشای میلین اتفاق می‌افتد که باعث ورود لنفوسیت به CSF شده و این لنفوسیت‌ها از حالت G0 خارج و به فاز S می‌رسند که توأم با تکثیر این لنفوسیت‌ها و تولید آنتی‌بادی در CNS است و در نهایت ایجاد التهاب و تخریب نورونی می‌نماید (۴۴). هردو ویروس سرخک (پارامیکسو ویروس) و سرخچه (توگاو ویروس) قابلیت تخریب میلین را دارند. در گذشته این ویروس‌ها عوامل مهمی برای شروع بیماری MS محسوب می‌شدند؛ ولی نکته تأمل برانگیز این است که با تزریق واکسن سرخک تغییر عمده‌ای در رخداد بیماری MS تغییری ایجاد نشده است. افزایش سطح آنتی‌بادی ضد ویروس سرخچه در سرم و به مقدار بیشتر در CSF بیماران مبتلا به MS نسبت به گروه کنترل مشاهده شده است (۲۲ و ۴۵).

ویروس تور کوتنو (Torque Teno Virus): آلودگی با ژنوم این ویروس در بین نوجوانان و بزرگسالان شایع است. به دلیل این که از کشف این ویروس سال‌های زیادی نگذشته است؛ هنوز بیماری‌زایی آن به طور کامل روشن نیست. شواهدی وجود دارد که این ویروس در بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی و MS نقش دارد (۴۶). ویروس باعث ایجاد عفونت‌های حاد مجاری تنفسی در بین جوانان می‌شود؛ به خصوص در بین افرادی که سیستم ایمنی آنها مختل شده است. مطالعات بر روی این ویروس در آزمایشگاه ثابت کرد که قابلیت القا ترشح سایتوکاین‌های مداخله‌گر با اتصال به گیرنده‌های موجود در ایمنی ذاتی به خصوص Toll9 را دارد. به نظر می‌رسد CNS محل فعالیت این ویروس نیست و شواهد کمی از وجود این ویروس در مایع CSF وجود دارد. در موارد خاص که CNS آسیب ببیند؛ این ویروس به طور مستقیم یا غیرمستقیم با افزایش ترشح سایتوکاین‌های التهابی می‌تواند باعث تخریب میلین، التهاب یا آسیب آکسون‌ها شود (۴۷). این ویروس دارای موتیف پلی‌آرژنین خاصی است که لنفوسیت‌های TCD4 مثبت در بیماران مبتلا به MS این توالی را شناسایی کرده و ضد آن واکنش نشان می‌دهند. حتی گزارشی مبنی بر افزایش میزان تکثیر این ویروس در شرایطی که

هیچگونه آلودگی به ویروس هرپس سیمپلکس یافت نشد (۳۴). هرپس سیمپلکس ۱ و ۲ قادر به نفوذ به درون CNS و ایجاد بیماری‌های عودکننده - بهبودیابنده است؛ ولی قادر به تخریب میلین نیست و به نظر می‌رسد در آسیب‌زایی MS نقش کمتری داشته باشد (۳۵). یکی از مکانیسم‌های آسیب‌زایی ویروس تقلید مولکولی است. پروتئین U24 ویروس که یک پروتئین غشایی است در توالی آمینواسیدی خود با پروتئین اصلی میلین (Myelin Basic Protein) شباهت دارند. لنفوسیت‌های سیستم ایمنی در تفکیک آنتی‌ژن خودی از ویروس ناتوان مانده و واکنش متقاطع بین پروتئین ویروسی و پروتئین خودی رخ می‌دهد (۳۶). هرپس سیمپلکس ۱ از راه بوسیدن و هرپس سیمپلکس تیپ ۲ بیشتر از طریق جنسی منتقل می‌شود و قادر به نفوذ به درون CNS و ایجاد بیماری‌های عودکننده - بهبودیابنده مثل مننژیت است؛ ولی قادر به تخریب میلین نیست و به نظر می‌رسد در آسیب‌زایی MS نقش کمتری داشته باشد (۳۵ و ۳۷ و ۳۸).

ویروس واریسلا زوستر (Varicella Zoster Virus): عفونت اولیه با این ویروس ایجاد بیماری آبله‌مرغان و فعال‌سازی مجدد ویروس در ادامه زندگی باعث بیماری زونا می‌گردد. در کشورهای توسعه‌یافته تا سن ۱۵ سالگی تقریباً ۹۵ درصد جامعه مبتلا به VZV هستند. این ویروس به حالت نهفته در حسگرهای گانگلیا حضور دارد. در شرایط ضعف سیستم ایمنی، مثل شرایط استرس، ویروس دوباره فعال شده و ممکن است انسفالیت ایجاد کند (۳۹ و ۴۰). در مطالعات انجام گرفته برای یافتن ارتباطی بین VZV و بیماری MS نتایج متناقضی استخراج شده است. بعضاً ارتباطی بین MS و VZV به اثبات نرسیده و در بعضی گزارش‌ها میزان آنتی‌بادی ویروس و همچنین DNA در CSF بیماران ویروس MS بسیار بالاتر و معنی‌دار گزارش شده است (۴۱). در مطالعه انجام شده بر روی ۳۱۵۵۵۰ بیمار مبتلا به هرپس زوستر و ۹۴۶۶۵۰ فرد سالم، خطر ابتلا به بیماری MS در افراد مبتلا به هرپس زوستر در حدود ۳/۶۵ برابر بیشتر از افراد سالم بود (۴۲).

رترو ویروس‌های اندوژن (Endogenous Retroviruses): رترو ویروس‌های اندوژن میلیون‌ها سال قبل به ژنوم انسان وارد شدند و تقریباً ۸ درصد کل ژنوم انسان را شامل می‌شوند. فعالیت رونویسی معکوس و ذرات ویروسی در رده سلولی لپتومنژیال که از بیماران مبتلا به MS اخذ شده؛ به اثبات رسیده است. وجود رترو ویروس اندوژن انسانی (HERV-W) در بیماران مبتلا به MS بسیار شایع‌تر از افراد کنترل است و وجود RNA در CSF بیماران نیز به عنوان معیاری برای تشخیص زودرس بیماری MS پیشنهاد شده است. ژن‌های سازنده پوشش پروتئینی رترو ویروسی (HERV) به نام سنسیتین در افراد مبتلا به MS بیان بالاتری دارد. این پروتئین در آستروسیت‌ها، ماکروفاژهای پری‌واسکولار و میکروگلیاهای فعال

سلول همزمان با ویروس EBV آلوده شود؛ نیز وجود دارد (۴۸).
ویروس JC: ویروس JC در حدود ۸۰ درصد از افراد کل جامعه را در سراسر دنیا آلوده می‌کند. با این که ویروس قادر به تخریب گسترده میلین است؛ ولی پاسخ التهابی بسیار کمی ایجاد می‌کند. بنابراین ویروس JC نیز احتمالاً نقش کمی در بروز MS ایجاد می‌کند. ویروس با آلوده کردن الیگودندروسیت‌ها باعث شروع فعالیت آپوپتوزی در سلول‌های میلین شده و منتج به آپوپتوز میلین می‌شود (۲۰). سه ویژگی شاخص ویروس JC که بیانگر نقش احتمالی در آسیب‌زایی MS است؛ شامل قابلیت آلوده‌سازی سلول‌های گلیال در اعصاب، حالت نهفتگی و پایداری زیاد در CNS و قابلیت ایجاد بیماری لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیش رونده Leukoencephalopathy (Progressive Multifocal) است. در بعضی از بیماران MS تحت درمان با داروهای ناتالیزامب و اینترفرون بتا، به بیماری PML دچار شده‌اند. به نظر می‌رسد این ویروس از طریق مکانیسم بای‌استاندر باعث آسیب‌زایی در افراد مبتلابه MS می‌شود (۴۹).

سایتومگالو ویروس: معمولاً سایتومگالو ویروس ۶۰-۴۰ درصد افراد جامعه یا حتی در بعضی جوامع ۱۰۰ درصد افراد جامعه را آلوده کرده است. ویروس باعث نقص شنوایی مادرزادی و عقب‌افتادگی‌های ذهنی می‌شود. آلودگی با این ویروس همراه با بیماری‌های خودایمنی از جمله لوپوس اریتماتوی سیستمیک، دیابت ملیتوس تیپ ۱ و ۲، بیماری‌های التهاب روده و اسکروزیس سیستمیک می‌شود (۵۰). نشانه‌های آزمایشگاهی وجود ذره ویروس یا آنتی بادی علیه ویروس در بیماران مبتلابه MS یافت شده است. این ویروس با تداخل در عرضه آنتی‌ژن سلول‌های سیستم ایمنی و کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی از سیستم ایمنی فرار کند. سایتومگالو ویروس قابلیت نفوذ مستقیم یا غیرمستقیم به مایع مغزی نخاعی را داشته و باعث شروع واکنش ایمنی علیه پروتئین‌های میلین در اعصاب پیرامونی می‌شود. یکی از یافته‌های جالبی که بیانگر نقش ویروس سایتومگالو در آسیب‌زایی بیماری MS است؛ وجود همولوژی، بین توالی آمینواسیدی ۳۵ تا ۵۵ پروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG) و توالی پپتیدی ۹۸۱ تا ۱۰۰۳ کد شده از ژنوم این ویروس است که باعث ایجاد واکنش متقاطع و تقلید مولکولی در رت‌های لوپس می‌شود. حتی در مطالعات اپیدمیولوژی نیز نشان داده که میزان DNA ویروس و تیترا آنتی‌بادی IgG ضد ویروسی در بیماران مبتلابه MS بیشتر از افراد سالم بوده است (۵۱ و ۵۲). در گزارشی متناقض بیان شده که ویروس قابلیت تعدیل سیستم ایمنی را داشته و آلودگی با CMV باعث کاهش آسیب‌های ناشی از حملات خودایمنی در افراد مبتلابه MS می‌شود (۵۳).

به‌منظور درک بیشتر از مکانیسم آلودگی ویروسی و بروز بیماری MS نیاز به مدل‌های حیوانی مناسبی است. معمول‌ترین مدل

حیوانی برای بررسی بیماری MS انسفالومیلیت اتوایمیون آزمایشگاهی است. معمولاً این بیماری را در حیوانات با تزریق آنتی‌ژن میلین یا پپتیدهای میلین همراه با ادجوانت انجام می‌دهند. مشخصه بارز در این بیماری ارتشاح سلول‌های TH۱ اختصاصی میلین به درون CNS است (۵۴). این مدل برای مطالعه مکانیسم آسیب‌زایی سیستم ایمنی و سلول‌های ایمنی دخیل در پیشرفت MS بسیار مناسب است. با این وجود تضادهایی با بیماری MS در انسان دارد. در حیوانات برای ایمن کردن از پروتئین یا پپتیدهای مصنوعی استفاده می‌شود که به یک باره EAE رخ می‌دهد. در حالی که بیماری MS شروع آهسته، تدریجی و خودبه‌خودی دارد. مطالعه EAE بر روی موش‌های دارای ازدیاد نسل درون‌زاد صورت می‌گیرد. در حالی که MS در جمعیت هتروژن و بسیار متنوع ژنتیک انسانی رخ می‌دهد (۵۵). برای فهم بیشتر نقش ویروس‌ها در بیماری MS نیاز به مدل‌های دیگر حیوانی که بتوان با تلقیح ویروس علائمی شبیه به بیماری MS ایجاد شود؛ نیاز است. متأسفانه در حال حاضر مدل‌های حیوانی که با ویروس‌های انسانی نظیر EBV یا HHV-6 آلوده شوند؛ وجود ندارد.

ویروس TMEW (THEILER'S Murine Encephalomyelitis Virus): ویروس TMEW از خانواده پیکورونا ویروس بوده و پاتوژن طبیعی موش است. معمولاً سیستم گوارشی حیوانات را آلوده می‌کند و قابلیت آلوده‌سازی CNS و تخریب میلین را دارد. دو سویه از این ویروس وجود دارد. یکی از آنها قابلیت ایجاد انسفالیت حاد را دارد و گروه دیگر باعث تخریب پیش‌رونده میلین و مزمن می‌شود. گروه دوم برای مطالعه مدل بیماری MS بسیار مناسب است. تزریق داخل صفاقی ویروس باعث تخریب میلین در روز ۳۰ الی ۴۰ بعد از تلقیح می‌شود. بیماری تخریب پیش‌رونده میلین را بسیار آهسته‌تر از EAE ایجاد می‌کند؛ ولی پاسخ همورال در TMEW بسیار قوی‌تر از EAE است (۵۶ و ۵۷).

ویروس هپاتیت موشی: ذاتاً پاتوژن موش بوده و قادر به آلوده‌سازی سیستم تنفسی و گوارشی و اکثر رده‌های سلولی عصبی است. آلودگی با این ویروس باعث شروع پاسخ ایمنی ذاتی و التهاب با مشارکت اینترفرون، سلول‌های NK و میکروگلیاها می‌گردد. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده برای پاکسازی ویروسی موثر نیستند. عمل پاکسازی ویروس با آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها توسط سلول‌های ماکروفاژ و لنفوسیت‌های TCD8 مثبت صورت می‌گیرد (۵۸). همچنین در تلقیح این ویروس به درون مایع مغزی باعث ایجاد پاسخ قوی سیستم ایمنی علیه این ویروس در CNS و شروع التهاب می‌شود که باعث تخریب میلین، فلجی، آتاکسی و دیگر علائم آسیب عصبی در موش می‌شود (۵۷ و ۵۹).

ویروس SFV (Semliki Forest Virus): ویروسی متعلق به خانواده توگا ویروس است که باعث انسفالیت تخریب میلین و خودایمنی

شده است؛ ولی گاهی در حیوانات نوجوان و حتی مسن تر نیز بروز یافته است. حیوانات دارای JME دارای مناطق چندکانونی از تخریب میلین و الیگودندروسیت‌های فاقد آکسون هستند. ویروس JME می‌تواند به عنوان مدل با قابلیت آشکار ساز رخداد بیماری MS و دیگر بیماری‌های تخریب میلین در CNS، ارزش زیادی داشته باشد (۶۲و۵۵).

نتیجه‌گیری

عوامل محیطی به خصوص آلودگی با ویروس‌هایی که از شیوع بالاتری در بین افراد جامعه برخوردارند و قابلیت ایجاد آسیب به نورون‌ها را دارند؛ کاندیدهای ویژه‌ای برای بررسی‌های بیشتر در ارتباط با بیماری MS است. شاید تنها آلودگی با یک ویروس خاص باعث MS نشود؛ ولی قابلیت شروع و مستعد کردن فرد برای ابتلا به MS در افرادی که استعداد ژنتیکی بالاتری در ابتلا به MS دارند و همچنین بدتر کردن شرایط بیمار را بعد از ابتلا به بیماری فراهم می‌کند. بیشتر مطالعات در سال‌های اخیر بر روی خانواده هرپس ویروس‌ها تمرکز داشته‌اند. زیرا گروه‌هایی از این خانواده ویروسی در جامعه شیوع بالاتری داشته و قابلیت تخریب به نورون را دارند. القاء بیماری MS با ویروس‌ها از طریق مکانیسم‌های گوناگونی صورت می‌گیرد. چندین مدل حیوانی برای فهم بیشتر از مکانیسم بیماری‌زایی ویروس‌ها در بیماری MS توسعه یافته؛ ولی با این حال هنوز برای درک کامل پاتوژنز MS نیاز به مدل‌هایی حیوانی یا رده‌های سلولی آزمایشگاهی نزدیک به انسان وجود دارد. علی‌رغم شواهد موجود بر ارتباط بین ویروس و بیماری MS تا به حال هیچگونه ویروس منفردی که بتوان با قاطعیت گفت باعث بیماری MS می‌شود؛ به اثبات نرسیده است.

References

- Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol*. 2014 Jul-Aug; 33(4): 266-83. doi: 10.3109/08830185.2013.823422
- Pender MP, Burrows SR. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin Transl Immunology*. 2014 Oct; 3(10): e27. doi: 10.1038/cti.2014.25
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007 Apr; 61(4): 288-99.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep; 15(9): 545-58. doi: 10.1038/nri3871
- Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May; 29(2): 257-78. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.009
- Hashemi N, Yazdani Y. [Designing, Optimization and Construction of Myelin Basic Protein Coding Sequence Binding to the Immunogenic Subunit of Cholera Toxin]. *Medical Laboratory Journal*. 2014; 8(3): 8-14. [Article in Persian]
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006 Mar; 354(9):

سلول‌های B و T علیه میلین اعصاب می‌شود. در محیط زنده بعد از تلقیح ویروس به سلول‌های نورونی، این سلول‌ها به سرعت از تکثیر ویروس‌ها جلوگیری می‌کنند. در کشت سلولی آلودگی با این ویروس‌ها باعث آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها خواهد شد. مکانیسم تخریب سلول‌های الیگودندروسیت مستقیماً در ارتباط با سلول‌های TCD8 مثبت است. آنتی‌بادی‌های ضدویروسی آلودگی‌های سیستمیک را از بین برده و باعث کنترل آلودگی CNS می‌گردد؛ اما مستقیماً قادر به تخریب میلین نیست. اگرچه SFV به عنوان مدل مناسبی برای تخریب و تشکیل مجدد میلین مطرح است؛ ولی قادر به ایجاد بیماری بالینی شدیدی نیست. با این وجود برای پایش تاثیر داروهای سرکوب کننده ایمنی در آلودگی CNS با اهمیت است (۵۸). تلقیح این ویروس از طریق درون صفاقی ویروس را قادر می‌سازد که به درون مایع CSF وارد شود و باعث آلوده کردن نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها به غیر از آستروسیت‌ها گردد که در نهایت به تخریب میلین می‌انجامد (۶۰و۵۹).

ویروس (Neurotropic Strains Of The Canine Distemper Virus): این

ویروس دارای ژنوم RNA تک‌رشته‌ای بوده و باعث بیماری لکوانسفالیت تخریب میلین در سگ‌سانان می‌شود. CVD به صورت مداوم در CNS حضور دارد و منتج به جراحات‌های چندکانونی و تخریب میلین انتهایی شبیه به پلاک‌های آسیب‌دیده در بیماری MS می‌شود (۶۱و۵۹).

ویروس (Japanese MACAQUE Encephalomyelitis): در چند

سال اخیر گزارشی مبنی بر بیماری خودبه‌خودی CNS شبیه به MS در ماساکو ژاپن ارائه شد. نام این بیماری انسفالومیلیت ماساکو ژاپن (JME) نام دارد. عموماً بیماری در پریمات‌های جوان و بالغ دیده

942-55. doi: 10.1056/NEJMra052130

- Saeidi M, Masoud A, Shakiba Y, Hadjati J, Mohyeddin Bonab M, Nicknam MH, et al. Immunomodulatory effects of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on differentiation, maturation and endocytosis of monocyte-derived dendritic cells. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013 Mar; 12(1): 37-49. doi: 012.01/jjaai.3749
- Fragoso YD. Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2014; 72(11): 889-94. http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20140159
- Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2001 Sep; 15(3): 397-408.
- Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. 1995 Nov-Dec; 47(4-5): 425-48.
- Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, Khankhanian P, Khrebtukova I, Miller NA, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*. 2010 Apr; 464(7293): 1351-6. doi: 10.1038/nature08990
- Kakalacheva K, Lünemann JD. Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Lett*. 2011 Dec; 585(23): 3724-9. doi: 10.1016/j.febslet.2011.04.006

14. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct; 82(10): 1132-41. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432
15. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009 Nov; 183(9): 5458-67. doi: 10.4049/jimmunol.0803217
16. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun; 28(3): 206-19. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205
17. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Jan; 5(1): 13-22. doi: 10.1177/1756285611425694
18. Correale J, Farez M. Effects of Smoke Exposure on the Course of Multiple Sclerosis I. Role of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase (IDO) Activity (P04. 135). *Neurology*. 2013 Feb; 80(7): P04.135.
19. Gao Z, Nissen JC, Ji K, Tsirka SE. The experimental autoimmune encephalomyelitis disease course is modulated by nicotine and other cigarette smoke components. *PLoS One*. 2014 Sep; 9(9): e107979. doi: 10.1371/journal.pone.0107979
20. Pawate S, Sriram S. The role of infections in the pathogenesis and course of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010 Apr-Jun; 13(2): 80-86.
21. Krone B, Grange JM. Multiple sclerosis: are protective immune mechanisms compromised by a complex infectious background? *Autoimmune diseases*. 2010; 2011: Article ID 708750. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/708750>
22. Oskari Virtanen J, Jacobson S. Viruses and multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Aug; 11(5): 528-44.
23. Kakalacheva K, Münz C, Lünemann JD. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011; 1812(2): 132-40. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.012>
24. Steelman AJ. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation. *Front Immunol*. 2015; 6:520. doi: 10.3389/fimmu.2015.00520
25. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul; 25(4): 496-501. doi: 10.1097/BOR.0b013e328362004d
26. Chastain EM, Miller SD. Molecular mimicry as an inducing trigger for CNS autoimmune demyelinating disease. *Immunol Rev*. 2012 Jan; 245(1): 227-38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01076.x
27. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science*. 1985 Nov; 230(4729): 1043-5.
28. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002 Feb; 2(2): 85-95.
29. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan; 19(1): 80-94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006
30. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct; 1(1): 75-82.
31. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010 Sep; 5(3): 271-7. doi: 10.1007/s11481-010-9201-3
32. Chapenko S, Millers A, Nora Z, Logina I, Kukaine R, Murovska M. Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *J Med Virol*. 2003 Jan; 69(1): 111-7.
33. Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, Rafei M, Payani M, Mosayebi G. [Anti-human herpes virus-6 antibodies titer in patients with multiple sclerosis in Markazy Province]. *Arak Medical University Journal*. 2009; 12(2): 45-50. [Article in Persian]
34. Atefi A, Shahhosseiny M, Bidoki K, Mansouri R, Binesh F, Atefi A, et al. [Investigating the Relative Frequency of Infection with Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 in the Serum of Patients with Multiple Sclerosis via Using Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP)]. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences (JSSU)*. 2014; 21(6): 823-30. [Article in Persian]
35. Baringer JR. Herpes simplex infections of the nervous system. *Neurol Clin*. 2008 Aug; 26(3): 657-74. doi: 10.1016/j.ncl.2008.03.005
36. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec; 9: 127-33. doi: 10.1016/j.coviro.2014.09.016
37. Mofidi M, Saeedi M, Behnampoor N. [Sero-epidemiologic investigation of Herpes Simplex virus type II in Gorgan, 2005]. *Medical Laboratory Journal*. 2007; 1(2): 14-19. [Article in Persian]
38. Hedayat Mofidi M, Moradi A, Saeedi M, Behnampoor N, Arab Yara Mohammadi J. [Sero-epidemiological Study of Herpes simplex virus type 1 infections in outpatient population referred to clinical laboratories in Gorgan, IRAN 2006]. *Medical Laboratory Journal*. 2008; 2(1): 51-56. [Article in Persian]
39. Gildeen DH, Vafai A, Shtram Y, Becker Y, Devlin M, Wellish M. Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. *Nature*. 1983 Dec; 306(5942): 478-80.
40. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008 Mar; 63(3): 303-11. doi: 10.1002/ana.21316
41. Sotelo J, Ordoñez G, Pineda B, Flores J. The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Apr; 119: 44-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.020
42. Kang JH, Sheu JJ, Kao S, Lin HC. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. *J Infect Dis*. 2011 Jul; 204(2): 188-92. doi: 10.1093/infdis/jir239
43. Antony JM, Ellestad KK, Hammond R, Imaizumi K, Mallet F, Warren KG, et al. The human endogenous retrovirus envelope glycoprotein, syncytin-1, regulates neuroinflammation and its receptor expression in multiple sclerosis: a role for endoplasmic reticulum chaperones in astrocytes. *J Immunol*. 2007 Jul; 179(2): 1210-24.
44. Tucker WG, Andrew Paskauskas R. The MSMV hypothesis: measles virus and multiple sclerosis, etiology and treatment. *Med Hypotheses*. 2008 Nov; 71(5): 682-9. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.029
45. Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, Muche R, Richards G, Lehmensiek V, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One*. 2009 Nov;

- 4(11): e7638. doi: 10.1371/journal.pone.0007638
46. Komijani M, Bouzari M, Etemadifar M, Zarkesh-Esfahani H, Shaykh-Baygloo N, Ghazimorad A, et al. Torque teno mini virus infection and multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2011 Aug; 121(8): 437-41. doi: 10.3109/00207454.2011.569039
47. Mancuso R, Saresella M, Hernis A, Agostini S, Piancone F, Caputo D, et al. Torque teno virus (TTV) in multiple sclerosis patients with different patterns of disease. *J Med Virol*. 2013 Dec; 85(12): 2176-83. doi: 10.1002/jmv.23707
48. Borkosky SS, Whitley C, Kopp-Schneider A, Zur Hausen H, Vilies EM. Epstein-Barr virus stimulates torque teno virus replication: a possible relationship to multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(2): e32160. doi: 10.1371/journal.pone.0032160
49. Alvarez-Lafuente R, García-Montojo M, De Las Heras V, Bartolomé M, Arroyo R. JC virus in cerebrospinal fluid samples of multiple sclerosis patients at the first demyelinating event. *Mult Scler*. 2007 Jun; 13(5): 590-5. doi: 10.1177/1352458506073116
50. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun; 1108: 567-77.
51. Sanadgol N, Ramroodi N, Ahmadi GA, Komijani M, Moghtaderi A, Bouzari M, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *New Microbiol*. 2011 Jul; 34(3): 263-74.
52. Zheng MM, Zhang XH. Cross-reactivity between human cytomegalovirus peptide 981-1003 and myelin oligodendroglialglycoprotein peptide 35-55 in experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan; 443(3): 1118-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12
53. Zivadinov R, Nasuelli D, Tommasi MA, Serafin M, Bratina A, Ukmar M, et al. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients. *Neurol Res*. 2006 Apr; 28(3): 262-9.
54. Terry RL, Ifergan I, Miller SD. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice. *Methods Mol Biol*. 2016; 1304: 145-60. doi: 10.1007/7651_2014_88
55. Blair TC, Manoharan M, Rawlings-Rhea SD, Tagge I, Kohama SG, Hollister-Smith J, et al. Immunopathology of Japanese macaque encephalomyelitis is similar to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016 Feb; 291: 1-10. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.026
56. Oleszak EL, Chang JR, Friedman H, Katsetos CD, Platsoucas CD. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Jan; 17(1): 174-207.
57. Pachner AR. Experimental models of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun; 24(3): 291-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346c226
58. Kipp M, van der Star B, Vogel DY, Puentes F, van der Valk P, Baker D, Amor S. Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Jan; 1(1):15-28. doi: 10.1016/j.msard.2011.09.002
59. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Mestre L, Feliú A, Guaza C. Viral models of multiple sclerosis: neurodegeneration and demyelination in mice infected with Theiler's virus. *Prog Neurobiol*. 2013 Feb-Mar; 101-102: 46-64. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.11.003
60. van der Star BJ, Vogel DY, Kipp M, Puentes F, Baker D, Amor S. In vitro and in vivo models of multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Aug; 11(5): 570-88.
61. Lempp C, Spitzbarth I, Puff C, Cana A, Kegler K, Techangamsuwan S, et al. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*. 2014; 6(7): 2571-601. doi: 10.3390/v6072571
62. Axthelm MK, Bourdette DN, Marracci GH, Su W, Mullaney ET, Manoharan M, et al. Japanese macaque encephalomyelitis: a spontaneous multiple sclerosis-like disease in a nonhuman primate. *Ann Neurol*. 2011 Sep; 70(3): 362-73. doi: 10.1002/ana.22449

Review Article

Role of viruses in the destruction of the central nervous system and its impact on the multiple sclerosis

Hashemi N (M.Sc)¹, Saeidi M (Ph.D)*²

¹Ph.D Candidate in Medical Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ²Assistant Professor, Stem Cells Research Center, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory immune-mediated disease of the central nervous system. Despite extensive investigations, many aspects of etiology and pathophysiology remain unclear. In multiple sclerosis patients, immune system reacts against autologous proteins in the myelin membrane. Most evidences support the hypothesis that both genetic and environmental factors contribute to disease development. But after the failure of genetic findings to explain the reason for the unequal incidence of MS in identical twins, investigators focused further on environmental factors such as vitamin D deficiency, smoking, living in different latitudes and perhaps the most importantly the role of viruses in people whom are genetically susceptible to MS. There is increasing evidence that viruses may play important role in MS pathogenesis following environmental triggers. Recently, studies focused on the role of *herpes virus* family, especially *Epstein-Barr virus*, *human herpes virus 6* (HHV-6) and *Varicella Zoster virus*, as the virus is prevalent in society. This review mainly focused on the identification of important viruses with key role in MS the mechanism behind pathogenesis and describes the animal models of MS. The results of researches are shown strong evidence of the virus or antibodies to viral components in active plaques in MS affected patients, but still cannot be stated with certainty that one or more specific viruses are simultaneously trigger the disease. Further studies are required to prove the pathogenesis of viruses in MS.

Keywords: Multiple Sclerosis, Environmental factors, Virus, Myelin

* **Corresponding Author:** Saeidi M (Ph.D), E-mail: saeedi.m50@gmail.com

Received 11 Jun 2016

Revised 4 Jan 2017

Accepted 11 Jan 2017