

ترانه تتارچه، دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی
دکتر طاهره ناجی، دانشیار و مدیر گروه علوم پایه داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی

بررسی اثر مولکولی MS

نورون همچنان ادامه پیدا می کند و منجر به آسیب های نورولوژیکی پیشرونده می شود. در MS دمیلینه شدن اولین رخداد و تغییرات دمیلینه شدن رخ میدهد. برای عملکرد نرمال نورون ها تعامل اکسون - میلین ضروری است. اگرچه مکانیسم دقیق دمیلینه شدن مشخص نشده است اما مطالعات دلالت بر نقش سلول های T آنتی بادی اختصاصی میلین (OH, ROS, TNF-X, NO, 2, H2O2, O2-) دارد که باعث آسیب به میلین و الیگودندروسیت و اکسون می شود. (۳ و ۴)

دمیلینا سیون منجر به مختل شدن انتقال پیام عصبی می شود و متعاقب آن علائم بالینی بروز می کند. البته علائم بالینی به علت شدت و دمیلینه شدن در بین افراد مختلف بسیار هتروژن است و علائم آغازین MS از ضعف در اندام ها به خصوص اندام های تحتانی، اختلالات حسی، التهاب عصب بینایی، دوبینی، ناپایداری در گام برداشتن و آتا کسی است. شروع بیماری MS خلاصه مطالعات ضایعه MS و روند تشکیل آنها شامل یک سری تغییرات متوالی است.

در مراحل اولیه تشکیل ضایعات از دست دادن الیگودندروسیت ها در حضور میکروگلیا فعال شده مشاهده می شود و سلول های التهابی کمتری وجود دارد بعد از آن ماکروفاژها میلین های مرده و تخریب شده را فاگوسیت می کنند و همچنان سلول التهابی کمی وجود دارد. متعاقب خروج میلین از اکسون زمانی که ماکروفاژها معمولاً از لپید هستند و سطح آنها با ایمونوگلوبین پوشیده شده است. سلول های B و T فعال و پلازما سل ها و همینطور الیگودندروسیت تمایز یافته تعدادشان در ضایعات افزایش می یابد. مطالعات در ضایعات MS

مولتیپل اسکلروز (MS) بیماری التهابی ویرانگر میلین سیستم اعصاب مرکزی است. به این معنی که بر روی اعصاب تاثیر می گذارد و نتیجه آن عملکرد نامناسب سیستم ایمنی است (۱). دو فاز عمده در تشکیل وقایع ایمونو پاتولوژیکی در MS و CN نقش دارند که عبارت است از حساس شدن/فعال شدن سلول های T و اکشن دهنده ی خودی که به CNS تهاجم کرده و منجر به تخریب بافتی می شود. برای حساس شدن کارایی سلول های T در بافت های لنفاوی ثانویه و همچنین برای حفظ پاسخ ایمنی انسفالولیتوزنیک در CNS سلولهای عرضه کننده آنتی ژن APC3 تخصصی مانند سلول های دندریتیک لازم هستند. وفعال شدن و بلوغ این سلولها از طریق سیگنال خطر ۴ واسطه گری می شود و این سیگنال از میکروب ها یا بافت های آسیب دیده مشتق شده که برای شکستن عدم پاسخ ایمنی و گسترش پاسخ های اتوایمیون لازم هستند. فعال شدن سلولهای مقیم CNS برای تکامل و حفظ ضایعات التهابی EAE و MS ضروری است (۲)

تا قبل از قرن ۱۹ گزارشات معدودی از بیماریهای مشابه MS وجود دارد. در قرن ۱۳ گزارشی از یک بیماری ارائه شده که تا حدودی مشابه MS است. اولین بار در سال ۱۸۲۲ بیماری MS با معیارهای امروزی گزارش شده است. البته مشخص نشده است که آیا MS یک بیماری جدید است یا اینکه تحقیقات اخیر نشان دهنده افزایش شیوع این بیماری هستند. البته محققین معتقدند به وجود یک فاکتور محیطی آغاز گر که باعث افزایش شیوع این بیماری در قرن حاضر شده است. در ابتدا تصور می کردند که MS یک بیماری با واسطه سیستم ایمنی است اما در نیمه های ۱۹۹۰ این اندیشه دچار تزلزل شده است زیرا با وجود سرکوب ایمنی فرایند تخریب

تازه تشکیل شده مشخص کرد که فاگوسیتوز میلین مربوط به فعال شدن ماکروفاژ توسط سلول های (Th1(T helper) نیست بلکه این پاسخ طبیعی ماکروفاژ ها به حضور میلین های مرده و تخریب شده است و متعاقب آن پاسخ التهابی شکل می گیرد البته دلیل فعال شدن میکروگلیا و اپوپتوز الیگودندروسیت ها و سایر سلول ها سیستم اعصاب مرکزی تاکنون مشخص نشده است.(۵)

حساسیت ژنتیکی

نقش ژنتیک در MS با توجه به شیوع بیشتر آن در خانواده ها و مناطق بومی به ویژه در شمال اروپا در مقایسه با سایر گرو Oها (آفریقا و آسیا) بدون توجه به موقعیت جغرافیای آنها مورد توجه قرار گرفته و بررسی مسیرهای حسی و شنوایی در تشخیص بیماری یا ضایعات خاموش نیز کمک کننده است. همچنین معاینات نورولوژیکی برای بررسی هماهنگی، قدرت و انعطاف پذیری بیماران نیز صورت می گیرد. (۳و۵)

تحقیقات نشان می دهد که نقش ژنتیک در ابتلا به ام اس بیش از فاکتورهای محیطی می باشد، این تحقیقات نشان دهنده ی نقش ژنهای موجود بر روی کروموزوم 6P21 در ناحیه MHC هستند و این مسئول ۶۰-۱۰٪ خطر ابتلا به MS است (۶).

مشخص شده که ژن ها علاوه بر حساسیت به بیماری، بر شدت بیماری و سایر جنبه های فنوتیپ بالینی نیز تاثیر می گذارند. مطالعه دوقلوها در جت ثابت نیز بر نقش ژنتیکی تاکید کرد. در دوقلوهای همسان میزان ابتلا ۳۰-۲۰٪ است درحالیکه در دوقلوهای غیر همسان این میزان ۳-۲٪ است. البته این توارث از قوانین مندل پیروی نمی کند و شامل درگیری چندین ژن پلی مورفیک است که هر کدام اثر متفاوتی را بر روی خطر ابتلا به بیماری ایفا می کند. بعضی از این ژن ها شامل ژن هایی هستند که به صورت سوماتیک بازآرایی می شود.

و طیف وسیعی از گیرنده های سلول ایمنی را کد می کنند. همچنین ژن های درگیر در مکانیسم های تنظیمی بعد از نسخه برداری و ادغام توالی های رترو ویروسی را نیز شامل می شود. البته در ژن ها هتروژنیتی زیادی وجود دارد و آلل های گوناگون نیز در بروز MS تاثیر می گذارند. مهم ترین فاکتور ژنتیکی که بر حساسیت به MS تاثیر می گذارد ژن DRB1-HLA موجود بر کروموزوم ۶ است.

همراه بودن MS با ژن های HLA به خصوص الل BD 1R*1051 تقریبا در همه جمعیت ها مشاهده شده است و این ژن ها تعیین کننده حساسیت یا مقاومت به بیماری هستند درحالیکه الل 4/15 1RBD-ALH مقاومت به بیماری را نشان می دهد. (۳)

سایر ژن های موجود در کمپلکس HLA که در پاتوژنز MS نقش دارند عبارت از ژن TNF-X اجزای مختلف آبشار کمپلمان و گلیکو پروتین Oligodendroglial هستند، ژن های osteopontin و IL-6، در پاتوژنز مراحل حاد بیماری نقش ایفا می کنند. همچنین osteopontin در تبدیل فاز عود - بهبود به مرحله پیشرونده ثانویه نقش موثری ایفا می کند.(۷)

منابع:

- (1)MSSociety.org.uk
- (2) Sospedra M , Martin R : Immanology of multiple sclerosis .Annal Reviewof Immanology. 2005;23:683-747
- (3)Parnz M ,Garbe F ,Schnmidt ,Mildner A , Gatcher I .Innate immanty mediated by TLR 9 modalates pathogenicity inan animal model of multiple sclerosis . The Journal of clinical Investigation456-454: 116,2006 .
- (4)Stephen L. Hause R ,Jorge R, Oksener . The Nearbiology of Maltiple sclerosis : Genes , Inflanmation, and nearodegenatration . Nearon2006;52:61-76 .
- (5)Gilgun – Sherki Y , Melamed E ,Offen D ,Therole of effective antiioxidative stress in the path oogenesis of mattiple sclerosis : The need foxidant therapy . J nearol251:261-268 ;2014 .
- (6)Zavich R ,Mc cauley J ,Pericak – Vance M ,Haines J .Genetics and pathogenesis of mattiple sclerosis. seminars in Immanology21:328-333; 2002 .
- (7)Steinmanl .Multiple sclerosis : a two stage disease . nature publishing Group2:762-764;2011 .