

The Role of Infectious Agents in the Etiology of Multiple Sclerosis

Hamed Mir¹, Mirza Ali Mofazzal Jahromi^{2,3}, Mohammad Barati⁴, Amir Abdoli^{5,6*}

¹ Department of Biochemistry, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

² Department of Advanced Medical Sciences & Technologies, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

³ Research Center for Non-communicable Diseases, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

⁴ Infectious Diseases Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

⁶ Zoonoses Research Center, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is one of the most common chronic inflammatory diseases of central nervous system that causes the demyelination of the neurons. Although the main reason of this disease has been unknown yet, different factors including genetic and environmental factors and some infectious diseases can affect the etiology of MS.

Methods and Material: The present study is a review article obtained from searching in various databases such as Pubmed, Scopus, Google Scholar, Barakatks, SID, Magiran and relevant books in this field.

Results: Various studies have shown that infections agents, especially viruses, can cause chronic neurological disorders and play an important role in the etiology of MS with unknown mechanisms.

Discussion and Conclusion: Some indirect mechanisms proposed that infections can induce inflammatory responses in central nervous system and therefore, contribute to the etiology of MS.

Keywords: multiple sclerosis, Nervous system, Etiology, Infection, Virus.

*(Corresponding author) Amir Abdoli, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran. Email: a.abdoli25@gmail.com

نقش عوامل عفونی در اتیولوژی مولتیپل اسکلروزیس

حامد میر^۱، میرزاعلی مفضل جهرمی^{۲،۳}، محمد براتی^۴، امیر عبدلی^{۵*}

^۱ گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

^۲ گروه فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

^۳ مرکز تحقیقات بیماریهای غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

^۴ مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۵ گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

^۶ مرکز تحقیقات زئونوز، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

چکیده

مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس (MS) شایع‌ترین بیماری التهابی مزمن سیستم اعصاب مرکزی است که منجر به دمیالین شدن سلول‌های عصبی می‌شود. اگرچه عامل اصلی این بیماری به درستی مشخص نشده است، اما عوامل مختلفی مانند عوامل ژنتیکی، محیطی و ابتلا به برخی از عفونت‌ها می‌توانند در اتیولوژی این بیماری دخیل باشد.

مواد و روش‌ها: مقاله حاضر یک مقاله مروری است که با جستجو در پایگاه‌ها و بانک‌های اطلاعاتی معتبر شامل: Pubmed, SID, Magiran, Barakatks, Google Scholar, Scopus و کتاب‌های مربوطه در این زمینه به دست آمده است.

نتایج: مطالعات نشان داده است، عفونت‌های مختلف بخصوص ویروس‌ها می‌توانند منجر به بیماری‌های مزمن عصبی شده و در اتیولوژی MS نقش داشته باشند که مکانیسم‌های آن به درستی شناخته نشده است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد، عفونت‌ها با تاثیر بر سیستم ایمنی منجر به القاء پاسخ‌های التهابی در سیستم اعصاب مرکزی شده و از این طریق در اتیولوژی MS نقش داشته باشند.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، سیستم عصبی، اتیولوژی، عفونت، ویروس

مقدمه

در اتیولوژی این بیماری دخیل می‌باشند (۳). این بیماری در سنین

۲۰ تا ۴۰ سال و در زنان شایعتر از مردان است (۳).

علائم بیماری بسته به درگیری قسمت‌های مختلف دستگاه عصبی

مرکزی (CNS) و دستگاه عصبی محیطی (PNS) متفاوت است (۱-۲).

به دلیل اینکه در این بیماری عصب بینایی، ساقه مغز، مخچه و

نخاع بیشتر درگیر می‌شوند، تظاهرات بالینی ناشی از ضایعات در

این قسمت‌ها می‌باشد. شایعترین علائم در شروع بیماری عبارتند

از: ضعف دستگاه حرکتی، اختلال در دید، از دست دادن تعادل،

تغییر در پاسخهای عاطفی و اختلال در سیستم ادراری. این علائم

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی

مزمن سیستم اعصاب مرکزی است که منجر به دمیالین شدن

سلول‌های عصبی می‌شود (۱). شیوع تقریبی این بیماری بین ۵۰

تا ۳۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد و حدود ۳/۲ میلیون نفر در جهان

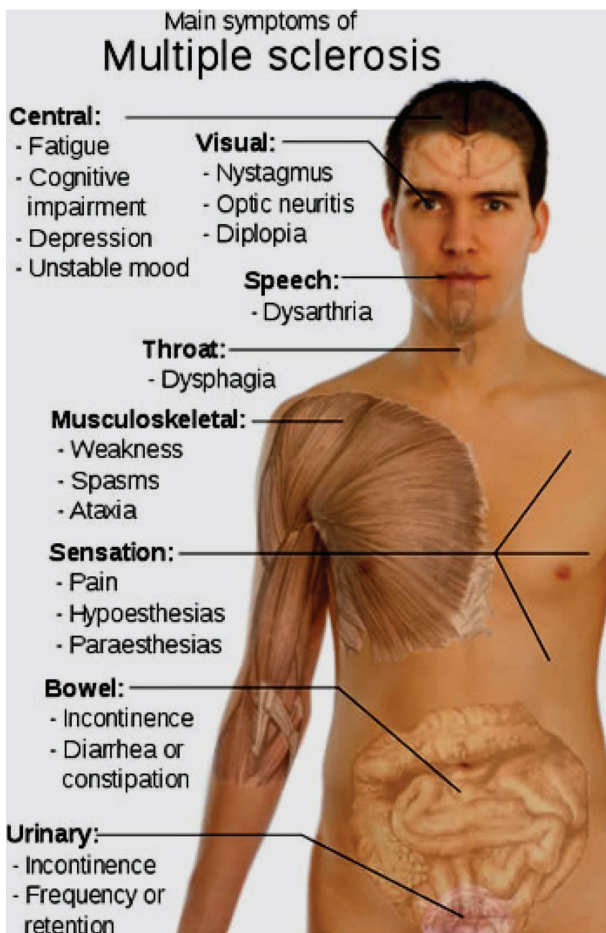
به آن مبتلا هستند (۲). در ایالات متحده در حدود ۴۰۰ هزار بیمار

MS وجود دارد و از این تعداد سالیانه نزدیک به ۳ هزار نفر جان

خود را از دست می‌دهند (۱). اگرچه اتیولوژی دقیق MS مشخص

نشده است اما عوامل ژنتیکی، محیطی و ابتلا به برخی از عفونت‌ها

* (نویسنده مسئول) امیر عبدلی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
آدرس الکترونیکی: a.abdoli25@gmail.com



شکل ۱- مهمترین علائم و عوارض مولتیپل اسکلروزیس.

مواد و روش‌ها

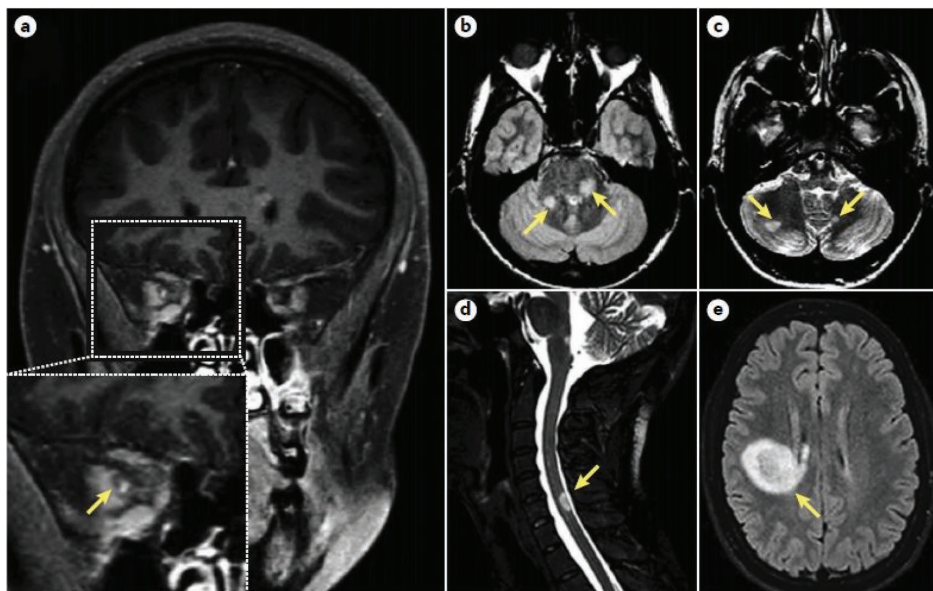
مقاله حاضر یک مقاله مروری است که با جستجو در پایگاه‌ها و منابع اطلاعاتی شامل: Pubmed, Scopus, Google Scholar, SID،

غالباً گذرا بوده و طی چند روز تا چند هفته از بین می‌روند، ولی با گذشت زمان این علائم ممکن است مستقر و ثابت شده و بیمار گاهی دچار مشکلات گفتاری، شناختی، خلقی و حافظه‌ای می‌گردد (۱-۲). هنوز علت قطعی بیماری مشخص نشده و در نتیجه یک درمان قاطع برای این بیماری وجود ندارد (جدول ۱ و شکل ۱). از مهمترین یافته‌های پاتولوژی MS تشکیل پلاک در نواحی سفید مغز است (شکل ۲)، این پلاک‌ها حاوی سلول‌های التهابی تک هسته‌ای (mononuclear inflammatory cell) هستند که به نواحی حاشیه عروق (perivascular spaces) ارتشاح یافته‌اند (۳-۶). یکی از دلایل ارتشاح سلول‌های التهابی، وجود عفونت فعال می‌باشد که خود منجر به جلب و تحریک لنفوسیت‌های T و B، پلاسما سل‌ها و ماکروفاژها شده، باعث واکنش‌های التهابی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌شود (۶-۷).

اگر چه اعتقاد بر این است که اولین عامل دمیلینه شدن رشته‌های عصبی واکنش‌های التهابی است، مطالعات نشان می‌دهد که تخریب رشته‌های میلین قبل از بروز التهاب رخ می‌دهد، بنابراین ممکن است تخریب درون زاد، ناشی از میکروگلیا یا استروسیت‌ها باشد (۷). یکی از مهمترین عوامل القا واکنش‌های التهابی در سیستم اعصاب مرکزی عوامل عفونی می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک نقش عوامل عفونی بخصوص عوامل ویروسی را در اتیولوژی MS نشان می‌دهد. همچنین شواهد بسیاری نقش ویروس‌ها را در دمیلینه شدن رشته‌های عصبی در مدل حیوانی نشان داده است (۷-۹). هدف از این مطالعه بررسی نقش عوامل عفونی در اتیولوژی مولتیپل اسکلروزیس می‌باشد.

جدول ۱- علائم اولیه مولتیپل اسکلروزیس.

Symptom	Percent of Cases	Symptom	Percent of Cases
Sensory loss	37	Lhermitte	3
Optic neuritis	36	Pain	3
Weakness	35	Dementia	2
Paresthesias	24	Visual loss	2
Diplopia	15	Facial palsy	1
Ataxia	11	Impotence	1
Vertigo	6	Myokymia	1
Paroxysmal attacks	4	Epilepsy	1
Bladder	4	Falling	1



شکل ۲- تشکیل پلاک در قسمت‌های مختلف مغز و نخاع در بیمار MS (۳).

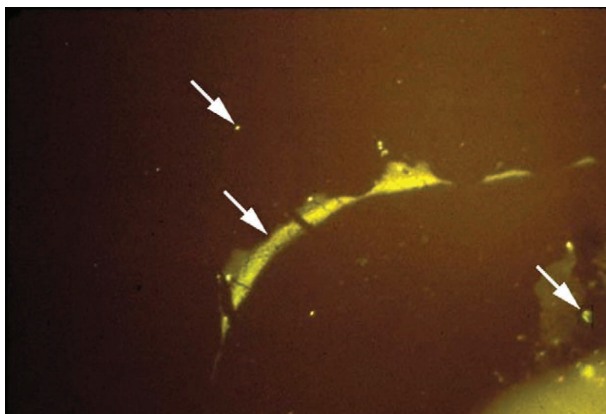
و ویروس‌ها (Lentiviruses) و ویروس انسفالومیلیت موشی (Murine Encephalomyelitis Virus) در مدل حیوانی مشاهده گردیده است (۷، ۱۱). مهمترین دلیلی که نقش عوامل عفونی را در اتیولوژی MS بیان می‌کند این است که در مغز و CSF بیش از ۹۰ درصد این بیماران میزان بالایی آنتی بادی IgG الیگوکلونال وجود دارد (شکل ۳). لازم به ذکر است که باندهای الیگوکلونال در ۹۰٪ بیماران با مولتیپل اسکلروزیس دیده می‌شود. همچنین در برخی از بیماری‌هایی که CNS را درگیر می‌نمایند، میزان بالایی از IgG الیگوکلونال در CSF مشاهده می‌شود (جدول ۲)، (۷، ۱۰). از سویی ریسک عود MS در هفته اول ابتلا به عفونت آنفلوآنزا به‌طور معنی‌داری افزایش

Magiran و Barakatks و همچنین کتاب‌های مربوطه در این زمینه نگاشته شده است.

نتایج

عوامل عفونی و بیماری‌های مزمن عصبی

مطالعات مختلفی که از ابتدای سال ۱۹۶۰ آغاز گردید، نشان می‌دهند که عفونت‌های مختلف می‌توانند منجر به بیماری‌های مزمن عصبی شوند، برای مثال نوکلئوکسپید ویروس سرخک در مغز و همچنین میزان بالایی از آنتی بادی ویروس سرخک در سرم و مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران مبتلا به Subacute sclerosing panencephalitis (بیماری التهابی مزمنی که ماده خاکستری و سفید مغز را درگیر می‌کند) جدا شد و در سالهای بعد نیز ویروس سرخک از کشت بافتی مغز این بیماران جدا گردید (۷). یافته‌های دیگر نقش پاپووا ویروس‌ها (papovavirus) را در اتیولوژی لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) نشان داد. این ویروس از الیگودندروسیت‌های بیماران مبتلا به PML جدا گردید. هر چند که JC ویروس در جوانان منجر به ایجاد تومور می‌شود اما در انسان باعث تخریب میلین می‌گردد (۷، ۱۰). برخی از ویروس‌ها ممکن است به صورت نهفته درآیند و پس از سالها مجدداً فعال شوند و منجر به دمیلینه شدن و تخریب اعصاب گردند که این امر در مورد کورونا ویروس‌ها (Coronaviruses)، لنتی



شکل ۳- پلاک مغزی در بیمار MS. آزمایش ایمونوفلورسانس مستقیم وجود آنتی بادی IgG الیگوکلونال را در ماده سفید مغز (فلش بالایی)، در نقطه اتصال پلاک (فلش میانی) و در سلول تک هسته‌ای (فلش پایینی) نشان می‌دهد (۱۰).

پنومونیه می تواند در شروع MS نقش داشته باشد (۹).

هرپس ویروس (Herpesvirus)

در دهه گذشته، ۲ نوع هرپس ویروس انسانی از بیماران MS جدا شده است، (Human Herpes Virus 6) HHV-6 عامل روزئولا اینفانتوم (Roseola) و ویروس اپشتین بار (EBV: Epstein-Barr virus) عامل مونونوکلئوز عفونی. این دو ویروس قادر به ایجاد عفونت نهفته می باشند که HHV-6 می تواند لنفوسیت T و EBV قادر به ایجاد عفونت در لنفوسیت B است (۷).

HHV-۶

در چندین مطالعه آنتی بادی اختصاصی و DNA این ویروس از بیماران MS جدا شده است (۷). همچنین در مطالعه ای DNA این ویروس اغلب در دوره تشدید علائم MS جدا شده است (۱۸)، در بررسی دیگری مشاهده شد که افزایش میزان HHV-6 IgG در دوره عود MS نسبت به فاز مزمن MS افزایش داشته است. در مطالعه فریدمن و همکاران ۸۰ درصد از بیماران MS دارای آنتی بادی HHV-6 IgM بودند، در حالیکه در گروه کنترل فقط ۱۹ درصد مثبت بودند (۱۹). همچنین آنتی ژن HHV-6 در الیگودندروسیت های مغز ۱۲ بیمار MS از ۱۵ بیمار بررسی شده، جدا گردید که بیشتر الیگودندروسیت های آلوده در نواحی پلاک های MS قرار داشتند (۲۰).

EBV

ویروس اپشتین بار یکی از ویروس هایی است که نقش آن در اتیولوژی چندین بیماری خودایمنی مشخص شده است، اولین بار آنتی بادی اختصاصی EBV از بیماران مبتلا به بیماری خودایمن لوپوس جدا گردید (۲۱). از مهمترین ریسک فاکتورهای است که بطور قوی مرتبط با MS می باشد، به دلیل اینکه ارتباط مثبتی بین EBV و ریسک بروز MS مشاهده شده است (۲۲). در مطالعه واندینگر و همکاران، تمام بیماران MS بررسی شده دارای آنتی بادی اختصاصی EBV بودند اما در گروه کنترل ۹۵-۸۶ درصد افراد دارای این آنتی بادی بودند (۲۳). در یک مطالعه آینده نگر که در سال ۲۰۰۲ در بین ۶۹۴۳۹ زن انجام شد، افزایش قابل توجه سطح آنتی بادی EBV قبل از آغاز بیماری MS مشاهده گردید (۲۴). در یک مطالعه آینده

جدول ۲- بیماری های که میزان IgG الیگوکلونال در CSF مشاهده می شود (۱۰).

Disease	Oligoclonal IgG
MS	Unknown
Subacute sclerosing panencephalitis	Measles virus
Chronic progressive rubella panencephalitis	Rubella virus
Mumps meningitis	Mumps virus
Neurosyphilis (active)	<i>Treponema pallidum</i>
Tuberculous meningitis	Unknown
CNS sarcoidosis	Unknown
Cryptococcal meningitis	Cryptococcus
Subacute carcinomatous corticocerebellar degeneration	Unknown

Table: Diseases in which the CSF has high concentrations of IgG and oligoclonal bands

می باید (۱۲) و بیماران MS در مقایسه با افراد سالم استعداد بیشتری برای ابتلا به عفونت ها دارند. عفونت ها میزان عود بیماری MS را بیشتر کرده، سبب کاهش کیفیت زندگی و افزایش هزینه های درمان می گردد (۱۳). بنابراین شناخت بهتر از رابطه MS و عوامل عفونی می تواند در شناخت بهتر بیماری و طراحی مطالعات دقیق تر و بررسی راهکارهای مراقبتی و شاید پیشگیرانه در آینده مفید باشد.

ارتباط بین میکروارگانیزم های مختلف و MS

کلامیدیا پنومونیه (*Chlamydia pneumoniae*)

یکی از میکروارگانیزم هایی که در سالهای اخیر تحقیقات زیادی پیرامون ارتباط آن با MS انجام شده، باکتری گرم منفی کلامیدیا پنومونیه می باشد. در چندین مطالعه DNA و آنتی بادی این ارگانیزم از CSF بیماران MS جدا شده است. مطالعه سریرمان (Srirman) و همکاران نشان داد که بیماران MS سه برابر بیشتر از گروه کنترل از نظر سرمی مبتلا به کلامیدیا پنومونیه می باشند (۱۴). نتایج بررسی دیگری نشان داد، شیوع آنتی بادی IgG کلامیدیا پنومونیه در CSF بیماران MS، ۳۱ درصد و در گروه کنترل فقط ۲ درصد می باشد، هرچند در این مطالعه بیماران MS دارای تیتراژی بالاتری از آنتی بادی کلامیدیا در CSF نسبت به گروه کنترل بودند اما ارتباط آنتی بادی با طول مدت بیماری، علائم و عوارض ناتوان کننده MS معنی دار نبود (۱۵). در چند مطالعه دیگر ارتباطی میان کلامیدیا و MS مشاهده نشده است (۱۶-۱۷). ارتباط معنی داری بین ابتلا به MS و مشاهده DNA کلامیدیا پنومونیه در مایع مغزی نخاعی بیماران MS وجود دارد (۱۴). در مجموع مطالعات مختلفی نشان داده اند که کلامیدیا

بیماران MS جدا نگردید (۲۸).

JC virus

این ویروس عامل فلج اطفال می‌باشد و تنها ویروسی است که نقش آن در دمیالینه شدن اعصاب به اثبات رسیده است (۷). کلیه به عنوان یکی از مکان‌های عفونت نهفته می‌باشد (۷). در مطالعه‌ای بر روی ۳۷ بیمار MS که سیکلوسپورین مصرف می‌کردند، DNA ویروس در ادرار ۳۰ بیمار MS (۸۱ درصد) شناسایی گردید، هر چند که این ویروس به طور متناوب در ادرار ۴۰ درصد از افراد جامعه مشاهده می‌گردد (۲۹). در مطالعه‌ای دیگر DNA ویروس در مایع مغزی نخاعی ۹ درصد از بیماران MS شناسایی گردید در حالیکه گروه کنترل از این نظر منفی بودند (۳۰). اگرچه که در مطالعه‌ای دیگر این ویروس در ادرار بیماران MS و گروه کنترل جدا نشد (۳۱).

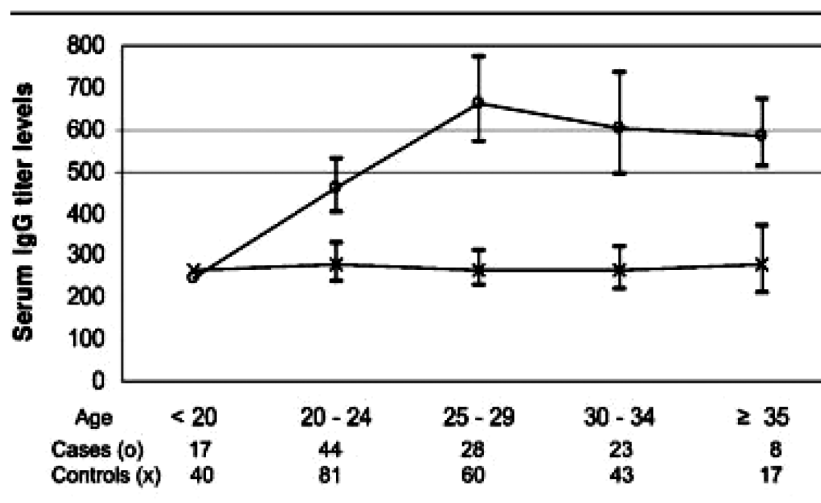
ویروس آبله مرغان (VZV: Varicella-Zoster Virus)

در چندین مطالعه DNA این ویروس در سلول‌های خونی و CSF بیماران MS در طی عود بیماری شناسایی شده است (۳۲-۳۳). در یک مطالعه جامع، سوتلو و همکاران (۲۰۰۸) ارتباط ویروس آبله مرغان را با MS در خون و CSF بیماران MS و گروه کنترل بررسی نمودند. نتایج میکروسکوپ الکترونی حضور فراوان این ویروس را در CSF بیماران MS در ابتدای فاز عود بیماری نشان داد اما این ویروس در فاز بهبودی (remission) این بیماران و گروه

نگر، مشخص شد که تیتراژ آنتی بادی EBV در بیماران MS با سن بیمار ارتباط دارد، در این بررسی افراد سالم قبل از سن ۲۰ سال وارد مطالعه شده و تا ۳۵ سالگی از نظر تیتراژ آنتی بادی EBV و ابتلا به MS پیگیری شدند، نتایج نشان داد در نمونه‌های خون که قبل از سن ۲۰ سال گرفته شده است، میانگین تیتراژ آنتی بادی EBV در افرادی که در آینده به MS مبتلا شدند برابر با تیتراژ آنتی بادی گروه کنترل است، در حالیکه تیتراژ آنتی بادی EBV در افراد سالم (گروه کنترل) طی دهه آینده بدون تغییر مانده بود، اما تیتراژ آنتی بادی در بیمارانی که به MS مبتلا شدند در سنین ۲۰ تا ۳۰ سال، ۱۵ بار بیشتر از گروه کنترل بود (شکل ۴).

کوروناویروس (Coronaviruse)

مطالعات در مدل حیوانی نشان می‌دهد کوروناویروس‌ها توانایی تخریب میلین رشته‌های عصبی را در مدل موشی دارند (۷). همچنین در چندین تحقیق این ویروس از مغز بیماران MS جدا شده است. مورای و همکاران توانستند RNA کوروناویروس را در نمونه بیوپسی مغز ۱۲ بیمار MS از ۲۲ بیمار بررسی شده جدا نمایند که ۲ بیمار در مرحله پیشرونده بیماری قرار داشتند و نمونه‌های گروه کنترل از این نظر منفی بود (۲۶). استوارت و همکاران (۱۹۹۲) در بررسی ۱۱ بیمار MS توانستند RNA کوروناویروس را از ۴ بیمار جدا نمایند اما نمونه‌های کنترل از این نظر منفی بود (۲۷). همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ انجام شد هیچ کوروناویروسی از نمونه‌های مغز



شکل ۴- تیتراژ آنتی بادی EBV IgG در سرم بیماران MS (خط بالا) و گروه کنترل (خط پایین) در سنین مختلف (۲۵).

بحث

بررسی‌های اپیدمیولوژیک، مشاهدات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که عوامل عفونی بخصوص ویروس‌ها قادرند در اتیولوژی MS نقش داشته باشند، که احتمالاً ناشی از تاثیر عفونت بر سیستم ایمنی و القاء پاسخ‌های التهابی در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد (۳۵).

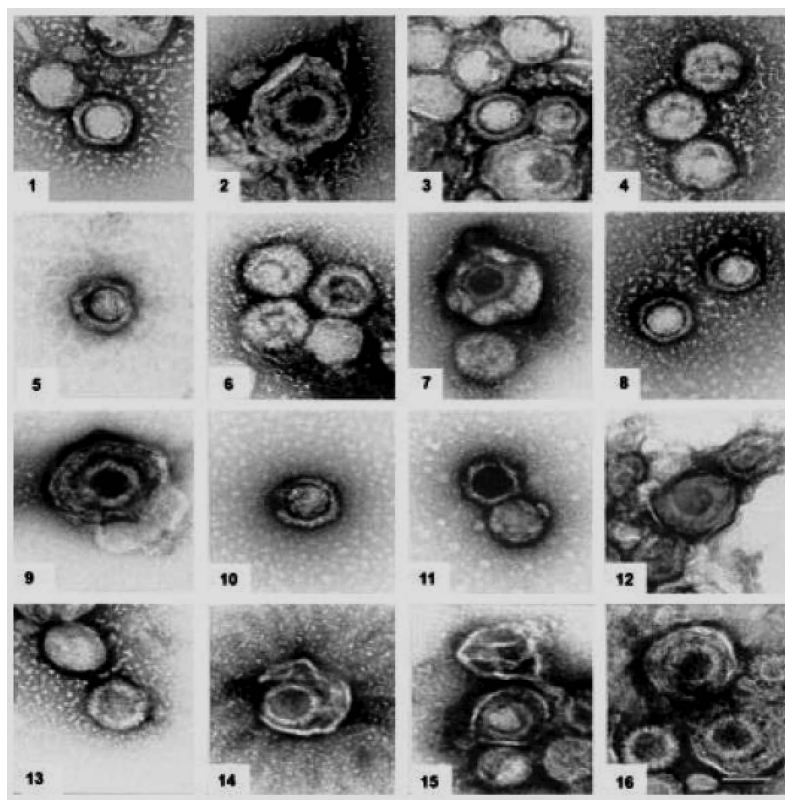
برخی عوامل عفونی همچون EBV در تمام طول عمر در سلول‌های B ساکن می‌شوند و ممکن است بدین صورت بر تعدیل پاسخهای ایمنی تاثیر گذاشته و با توجه به خود ایمن بودن بیماری MS، منطقی بنظر می‌رسد که این ویروس در پاتوژنز بیماری دخیل باشد (۳۵). بیماران مبتلا به MS توانایی کافی برای حذف عفونت‌های خاموش EBV از سیستم عصبی مرکزی را ندارند و این خود میتواند سبب تجمع سلولهای B آلوده شود (۲۲، ۳۶). با توجه به عرضه آنتی ژن توسط سلولهای B به سلولهای T و تولید آنتی بادیها و سایتوکاین‌ها، شواهد قوی پیشنهاد می‌کند که سلولهای B نقش مرکزی در آسیب‌زایی و پیشرفت MS دارند. حذف/کاهش سلولهای B با استفاده از Anti CD20 monoclonal antibody، سبب کاهش سیر

کنترل مشاهده نگردید (شکل ۵)، همچنین DNA ویروس در CSF و سلول‌های خون بیماران در طی عود بیماری جدا گردید اما در اکثر بیماران در طی فاز بهبودی مشاهده نشد. میانگین بار ویروس در CSF بیماران در فاز عود بیماری ۵۴۲ بار بیشتر از طی فاز بهبودی مشاهده گردید (جدول ۳). با توجه به نتایج به دست آمده، نویسندگان مقاله ویروس آبله مرغان را به عنوان یکی از عوامل مهم اتیولوژی MS معرفی نمودند (۳۴).

جدول ۳- مقایسه میانگین بار ویروس در سلول‌های خون بیماران MS: A. فاز عود بیماری، B: فاز بهبودی، C: گروه کنترل (۳۴).

Patients	VZV DNA (copies/ μ g DNA)	p^a
A: MS at relapse (n = 20)	2,529 $\pm$ 570	A/B = 0.000 A/C = 0.000
B: MS at Remission (n = 41)	20 $\pm$ 12	B/A = 0.000 B/C = 0.71
C: Control patients (n = 27)	271 $\pm$ 170	C/A = 0.000 C/B = 0.71

^aAnalysis of variance, Tukey's test.
VZV = varicella-zoster virus; MS = multiple sclerosis.



شکل ۵- تصاویر میکروسکپ الکترونی از CSF بیماران MS. ویروس آبله مرغان در CSF تمام بیماران در فاز عود بیماری مشاهده گردید (۳۴).

در تیموس بتوانند آنتی ژنهای خودی را در بافتها شناسایی نمایند، توسط سلولهای T تنظیمی سرکوب میشوند. بیشتر سلولهای T تنظیمی، نوعی از سلولهای T کمکی هستند که با ترشح اینترلوکین ۱۰ و TGF-B سبب تعدیل سلولها و پاسخ ایمنی می گردند. شروع پاسخهای ایمنی نیازمند عرضه آنتی ژن بیگانه، آنتی ژنهای تغییر شکل یافته و آنتی ژنهای مخفی به بافتهایی مانند مغز، بیضه و چشم همراه با ترشح سایتوکانهای التهابی و مولکولهای کمک محرک می باشند. همچنین سلولهای T تنظیمی بصورت اختصاصی آنتی ژنهای خودی را در بافتهای محیطی تشخیص میدهند. پژوهش ها نشان داده اند حذف سلولهای B سبب کاهش تحریک سلولهای T و کاهش پاسخ خود ایمنی می شود (۶).

بیماری در مراحل عود و بهبود بیماری میشود (۳۷). سلولهای T، بویژه سلولهای T کمکی، سلولهای اصلی در هدایت پاسخهای ایمنی هستند و در تیموس با سلولهای عرضه کننده آنتی ژن شامل سلولهای اپیتلیال، ماکروفاژ و سلولهای دندریتیک مواجه می شوند. این سلولهای عرضه کننده آنتی ژن، آنتی ژنهای خودی را به سلولهای T عرضه می نمایند. آن دسته از سلولهای T که بتوانند آنتی ژنهای خودی را تشخیص دهند در ابتدا گزینش مثبت میشوند و سپس از بین آنها سلولهایی که پاسخ قوی به آنتی ژنهای خودی میدهند بوسیله گزینش منفی آپوپتوز و حذف میگردند. بدین ترتیب سلولهای T که میتوانند به آنتی ژنهای خودی پاسخ داده و سبب خودایمنی شوند حذف میشوند. در صورتیکه سلولهای T بالغ شده

References

- 1- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
- 2- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
- 3- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nature Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43.
- 4- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.
- 5- Sorensen PS. Multiple sclerosis: pathophysiology revisited. *The Lancet Neurology*. 2005;4(1):9-10.
- 6- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545.
- 7- Murrell T, Harbige L, Robinson I. A review of the aetiology of multiple sclerosis: an ecological approach. *Annals of human biology*. 1991;18(2):95-112.
- 8- Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol*. 2014;33(4):266-83.
- 9- Saberi A, Akhondzadeh S, Kazemi S. Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review. *Acta neurologica Belgica*. 2018;118(3):361-377.
- 10- Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(3):195-202.
- 11- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*. 2007;61(4):288-99.
- 12- Ghaderi S, Berg-Hansen P, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Eldevik Håberg S. Influenza infection and Pandemrix® vaccination and risk of relapse among multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study in Norway. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S259.
- 13- Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Fisk JD, Evans C, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(11):1506-16.
- 14- Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1999 Jul;46(1):6-14.
- 15- Krametter D, Niederwieser G, Berghold A, Birnbaum G, Strasser-Fuchs S, Hartung HP, et al. Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis: humoral immune responses in serum and cerebrospinal fluid and correlation with disease activity marker. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001 Feb;7(1):13-8.
- 16- Hammerschlag MR, Ke Z, Lu F, Roblin P, Boman J, Kalman B. Is Chlamydia pneumoniae present in brain lesions of patients with multiple sclerosis? *Journal of clinical microbiology*. 2000 Nov;38(11):4274-6.
- 17- Tsai JC, Gilden DH. Chlamydia pneumoniae and multiple sclerosis: no significant association. *Trends in microbiology*. 2001 Apr;9(4):152-4.
- 18- Berti R, Brennan MB, Soldan SS, Ohayon JM, Casareto L, McFarland HF, et al. Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis (MS) exacerbations and correlation with parameters of MS disease progression. *Journal of neurovirology*. 2002 Jun;8(3):250-6.
- 19- Friedman JE, Lyons MJ, Cu G, Ablashi DV, Whitman JE, Edgar M, et al. The association of the human herpesvirus-6 and MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999 Oct;5(5):355-62.
- 20- Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America. 1995 Aug 1;92(16):7440-4.
- 21- Lünemann JD, Kamradt T, Martin R, Münz C. Epstein-Barr Virus: Environmental Trigger of Multiple Sclerosis? *Journal of Virology*. 2007;81(13):6777-84.
 - 22- Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3-13.
 - 23- Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenber P, Wagner H, et al. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):178-84.
 - 24- Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: A prospective study. *JAMA*. 2001;286(24):3083-8.
 - 25- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *Jama*. 2005 May 25;293(20):2496-500.
 - 26- Murray RS, Brown B, Brian D, Cabirac GF. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Annals of neurology*. 1992 May;31(5):525-33.
 - 27- Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology*. 1992;191(1):502-5.
 - 28- Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta neuropathologica*. 2001;101(6):601-4.
 - 29- GL, Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Baumhefner RW, Tourtellotte WW. Characterization of JC virus DNA amplified from urine of chronic progressive multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 1996;1(4):193-9.
 - 30- Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Singer EJ, Komoly S, et al. Influence of JC virus coding region genotype on risk of leukoencephalopathy. *Journal of neurovirology*. 2000;6(2):S101-8.
 - 31- Boerman R, Bax J, Beekhuis-Brussee J, Medaer R, Bollen L. JC virus and multiple sclerosis: a refutation? *Acta neurologica scandinavica*. 1993;87(5):353-5.
 - 32- Ordonez G, Pineda B, Garcia-Navarrete R, Sotelo J. Brief presence of varicella-zoster viral DNA in mononuclear cells during relapses of multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2004;61(4):529-32.
 - 33- Mancuso R, Delbue S, Borghi E, Pagani E, Calvo MG, Caputo D, et al. Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *Journal of medical virology*. 2007 Feb;79(2):192-9.
 - 34- Sotelo J, Martinez-Palomo A, Ordonez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2008 Mar;63(3):303-11.
 - 35- Granieri E, Casetta I, Tola MR, Ferrante P. Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001 Apr;22(2):179-85.
 - 36- Fernández-Menéndez S, Fernández-Morán M, Fernández-Vega I, Pérez-Álvarez A, Villafani-Echazú J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;361:213-9.
 - 37- Morandi E, Jagessar SA, 't Hart BA, Gran B. EBV Infection Empowers Human B Cells for Autoimmunity: Role of Autophagy and Relevance to Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology*. 2017;199(2):435-448.