Structural and Metabolic Biomarkers in Multiple Sclerosis

Zahra Behroozi[1, 2], Pezhman Atefimanesh[3], Fariba Karimzadeh[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **9 Oct 2017** ***Revised:*** **11 Jan 2018** ***Accepted*****: 31 Jan 2018**

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic progressive course of illness that leads to the widespread pathological processes of neurodegeneration, including neuroaxonal damage, apoptosis and gliosis. Due to complex mechanisms involve in the pathophysiology of MS, finding valid biomarkers is very difficult. However, finding the effective biomarkers that are more sensitive and be able to determine the level of activity and course of the disease is necessary. Today, several biomarkers with high efficacy have been introduced to design the initial therapy, to evaluate the response to drug treatments, and to identify early diagnosis and different stages of the disease. This study was aimed to review different known biomarkers to diagnose the MS. ***Conclusion:*** The complicity of MS and the important role of biomarkers in the diagnosis of MS focus lead to several studies to evaluate the most effective biomarkers. The findings indicate that the cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers are more valid compared to plasma biomarkers. CSF biomarkers are not influenced by the circadian rhythm and circulate in the subarachnoid space, which is in close proximity to sites of neuroinflammatory lesions in MS. Among structural biomarkers, magnetic resonance imaging is the most practicable methods for MS diagnosis.

Key words:

1. Multiple Sclerosis
2. Biomarkers
3. Spinal cord

***Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh

E-mail: *kaimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

نشانگرهای زیستی ساختاری و متابولیتی در مالتیپل اسکلروز

زهرا بهروزی[۱،۲]، پژمان عاطفی منش[۳]، فریبا کریم زاده[۳*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۳]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۷ مهر ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۲۱ دی ۱۳۹۶ **تاریخ پذیرش:** ۱۱ بهمن ۱۳۹۶

چکیده

مقدمه: مالتیپل اسکلروز یک دورهٔ مزمن پیشروندهٔ بیماری است که باعث گسترش مسیرهای پاتولوژیکی تخریب نورونی مانند آسیب نوروآکسونی، آپوپتوز و گلیوز می‌شود. به علت پیچیدگی مکانیسم‌های دخیل در پاتوفیزیولوژی بیماری مالتیپل اسکلروز یافتن نشانگرهای زیستی معتبر بسیار دشوار است. با این حال یافتن نشانگرهای زیستی مؤثر که از حساسیت بالایی برخوردار هستند و قادر به تعیین سطح فعالیت و دورهٔ بیماری باشد ضروری است. امروزه چندین نشانگر زیستی با تأثیر بالا در طراحی درمان اولیه، ارزیابی پاسخ به درمان‌های دارویی و تشخیص زودرس و تشخیص مراحل مختلف بیماری معرفی شده‌اند. هدف از این مطالعه مرور نشانگرهای زیستی مختلف شناخته شده در تشخیص مالتیپل اسکلروز است. ***نتیجه‌گیری:*** پیچیدگی بیماری مالتیپل اسکلروز و نقش مهم نشانگرهای زیستی در تشخیص بیماری مالتیپل اسکلروز منجر به تمرکز مطالعات مختلفی برای ارزیابی مؤثرترین نشانگرهای زیستی شده است. یافته‌ها حاکی از آنند که نشانگرهای زیستی مایع مغزی –نخاعی نسبت به نشانگرهای زیستی پلاسما معتبرترند. نشانگرهای زیستی مایع مغزی –نخاعی تحت تأثیر ریتم سیرکاردین قرار نمی‌گیرند و در فضای زیر عنکبوتیه در گردش هستند که در تماس نزدیک با آسیب‌های سیستم عصبی و التهابی در بیماری مالتیپل اسکلروز هستند. در میان نشانگرهای زیستی ساختاری، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی پرکاربردترین روش‌ها در تشخیص بیماری مالتیپل اسکلروز می‌باشد.

کلید واژه‌ها:

۱. مالتیپل اسکلروز
۲. نشانگرهای زیستی
۳. طناب نخاعی

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده

آدرس الکترونیکی: *kaimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

مقدمه

مالتیپل اسکلروز (MS)[1]، بیماری بسیار پیچیده با فنوتیپ‌های پاتولوژی و کلینیکی متفاوت که بین افراد جوان بالغ بسیار شایع است، براثر دمیلین شدن التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی به وجود می‌آید (۱). تغییرات ریخت‌شناسی[2] آن شامل از دست دادن میلین، تخریب آکسون و گلیوز است. آسیب‌های التهابی بیشتر با نفوذ گستردهٔ از واسطه‌گرهای سیستم التهابی مانند سلول‌های T، سلول‌های B، ماکروفاژ، میکروگلیا و همچنین محدودهٔ وسیعی سیاتوکین‌ها، کیموکاین‌ها، آنتی‌بادی‌ها و مواد سمی ایجاد می‌گردد (۲، ۱).

چهار نوع اصلی بیماری MS عبارتند از: نوع عود کننده -فروکش کننده یا (RRMS)[3] : شایع‌ترین نوع بیماری MS، نوع عود کننده -فروکش کننده می‌باشد که در آمریکای لاتین حدود ۵۰۰۰ نفر تخمین زده شده است (۳). حدود ۹۰-۸۰ درصد بیماران در ابتدای شروع بیماریشان در این نوع قرار می‌گیرند (۴). بیمار به طور ناگهانی دچار حملاتی می‌شود که یک یا چند قسمت از بدنش را درگیر می‌سازد. سپس بیمار به طور کامل یا تا حدود زیادی بهبود می‌یابد. در این مراحل بهبودی عملکرد حرکتی و آزمون‌های شناختی آن‌ها نزدیک به محدودهٔ طبیعی است (۵).

بیماری تا حملهٔ بعدی که اتفاق بیفتد پیشرفت نمی‌کند. حملهٔ بعدی می‌تواند خیلی زود و یا این که سال‌ها بعد اتفاق بیفتد. مبتلایان بعد از هر حملهٔ بیماری، یک دورهٔ آرام (فروکش)[4] در پی دارند مشکل چندانی در این دوره مشاهده نمی‌شود. حمله‌ها معمولاً غیرقابل پیش‌بینی‌اند و در طی آن‌ها ممکن است مشکلات قبلی مجدداً تکرار شود. هر حمله ممکن است برای ساعت‌ها، روزها، هفته‌ها و حتی ماه‌ها طول بکشد و می‌تواند بسیار خفیف یا بر عکس بسیار شدید باشد. مشخصهٔ بارز این نوع از MS بازیابی (بهتر شدن بیمار) در بعد از حملات است و اغلب MS نوع خوش‌خیم در این گروه قرار می‌گیرد (۶).

نوع پیشرونده -اولیه یا (PPMS)[5]: این نوع از MS با ایجاد ناتوانی‌ها در مرور زمان بدون عود حملهٔ مشخص، شناخته می‌شود. البته ممکن است برای مدت زمانی بهبود نسبی رخ دهد. اما در مجموع دورهٔ فروکش کننده در PPMS وجود ندارد. به طور میانگین ۱۵ درصد از مبتلایان به MS از نوع PPMS هستند (۶). در این مورد تعداد زن ها و مردان برابر است. عموماً در سنین ۴۰ سالگی تشخیص داده می‌شود.

نوع پیشرونده -ثانویه یا (SPMS)[6]: این نوع تصلب بافتی چندگانه با نوع RRMS شروع شده و با گذشت زمان، عود یا بهبودی مشخصی دیده نمی‌شود و بیمار شروع به بدتر شدن می‌کند. برخی اوقات ممکن است که فروکشی رخ دهد و یا عود مشخصی دیده شود اما بیماری با گذشت زمان شدت می‌یابد (۷). زمان شروع دورهٔ ثانویه در بیماران متفاوت می‌باشد. حدود ۱۰ درصد از مبتلایان به RRMS بعد از حدود ۱۰ سال از تشخیص بیماری به نوع SPMS تبدیل می‌شوند (۸).

نوع پیشرونده -عود کننده (PRMS)[7]: نوع نادری از MS با نام «پیشرونده -عود کننده» وجود دارد که تنها در ۵ درصد مردم رخ می‌دهد. افراد مبتلا به این بیماری از ابتدا شروع به وخیم‌تر شدن بیماری می‌کنند. که با حملات (علایم) واضحی به همراه دوره‌ای از بهبود حمله ادامه می‌دهند. در بعضی موارد حمله‌ها بهبودی ندارند (۷).

علایم بالینی MS

به دلیل تخریب سیستم عصبی، مبتلایان به MS دچار مشکلات جسمی، ذهنی و برخی مواقع مشکلات روانی می‌شوند (۹). وقفه در میلین‌دار شدن سیستم عصبی مرکزی که گاهی ممکن است سیستم عصبی محیطی نیز در امان نماند منجر به بروز علایم اولیه مانند موارد مانند ضعف یا کاهش مهارت و چابکی در یک یا چند اندام، اختلال حسی، از دست دادن بینایی یک چشم، دو چشم، بی‌ثباتی در راه رفتن و عدم تعادل می‌گردد (۷). علایم اولیه ممکن است شدید یا بی‌اهمیت به نظر رسد و بیمار به پزشک مراجعه نکند. اما در طولانی مدت علایم شدید و بدتر می‌شود مانند اختلال عملکرد مثانه، خستگی و حساسیت حرارتی در بسیاری از بیماران رخ می‌دهد. علایم کمکی شامل سندرم Lhermitte's (یک احساس مانند شوک الکتریکی در پایین ستون فقرات و به اندام توسط انحنای گردن برانگیخته می‌شود)، ضعف یا درد یکطرفه عضلات صورت، سرگیجه و اسپاسم تونیک کوتاه همراه با دمیلینه آکسون می‌باشد (۱۰). مشکلات شناختی به‌خصوص در موارد پیشرفته مانند از دست دادن حافظه، اختلال در توجه، مشکل در حل مشکلات، کندی پردازش اطلاعات و مشکلات در تغییر بین وظایف شناختی رایج است (۱۰). افسردگی توسط ۶۰ درصد از بیماران در طول دورهٔ بیماری تجربه می‌شود.

پاتوفیزیولوژی

سه ویژگی اصلی بیماری MS عبارت است از تشکیل ضایعات در سیستم اعصاب مرکزی)که پلاک‌ها نیز نامیده می‌شود)، تورم و تخریب غلاف میلین نورون‌ها. تعامل بین آکسون و میلین برای عملکرد نرمال نورونی، بقاء و تمایز اولیگودندروسیت‌ها و دوباره میلین‌دار شدن آکسون ضروری است (۱۱). فسفریلاسیون و فشردگی

[1] Multiple sclerosis
[2] Morphology
[3] Relapsing -remitting MS
[4] Remission
[5] Primary progressive MS
[6] Secondary progressive MS
[7] Progressive relapsing MS

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

نوروفیلامنت‌ها در بیماری MS یک شاخص پاتولوژی آکسون است (۱۲). به علاوه بسیاری معتقدند MS یک اختلال ایمنی با واسطه است که فاکتورهای ژنتیکی، محیطی و تعاملشان در پاتوبیولوژی MS سهم عمدهٔ دارند (۱۳).

طبق نظرات، حداقل بخشی از آسیب‌ها در نتیجهٔ حملهٔ سیستم ایمنی خودِ فرد به سیستم عصبی ایجاد می‌شوند. به عبارتی دیگر در بیماری MS الیگودندروسیت‌ها (سلول‌ها مسئول ساخت و حفظ میلین) از بین می‌روند. این امر منجر به نازک شدن یا از دست دادن کامل میلین و همزمان با پیشرفت بیماری باعث تجزیهٔ آکسون نورون‌ها می‌شود. با از بین رفتن میلین، نورون دیگر نمی‌تواند به طور مؤثر سیگنال‌های الکتریکی را هدایت کند. بازسازی میلین در مراحل اولیهٔ بیماری صورت می‌گیرد اما الیگودندروسیت‌ها نمی‌توانند غلاف میلین سلول را به طور کامل بازسازی کنند (۱۴). عامل دیگری که در ایجاد ضایعات دخیل است، افزایش غیرعادی تعداد آستروسیت‌ها به دنبال تخریب نورون‌های مجاور است (۱۵).

از دیگر نشانه‌های این بیماری، التهاب است. سلول‌های لنفوسیتی نوع T علاوه بر نقش مهم دفاعی در بدن می‌توانند موجب تشدید روند التهاب گردند (۱۶).

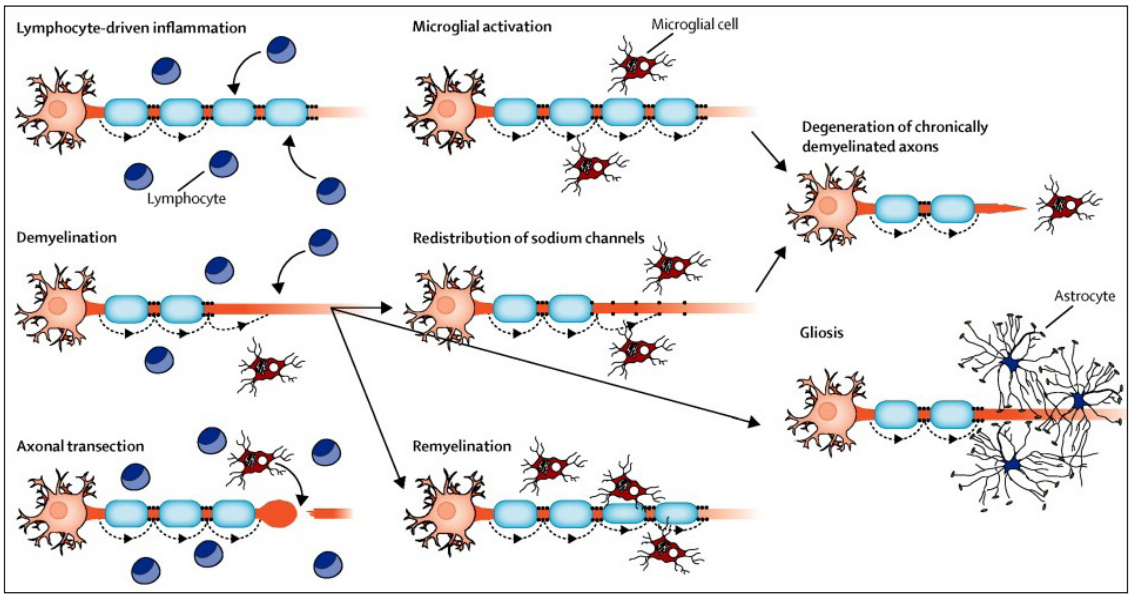
حمله به میلین باعث گسترش فرایندهای التهابی شده که خود می‌تواند تحریک سایر فاکتورهای ایمنی از جمله سایتوکین‌ها و آنتی‌بادی‌ها را به همراه داشته باشد. تجزیهٔ بیشتر سد خونی -مغزی، به نوبهٔ خود موجب آثار مخربی از قبیل تورم، فعالسازی ماکروفاژها (۱۷) و فعالسازی بیشتر سایتوکین‌ها و سایر پروتئین‌های مخرب می‌شود. سد خونی -مغزی بخشی از سیستم مویرگی است که گاه بر اثر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی آسیب می‌بیند و سلول‌های T از آن عبور کرده و بعد از بازسازی در مغز گرفتار و باعث پاسخ التهابی در مغز می‌شوند (۱۸، ۱۹).

تصویر ۱ الگویی از عوامل دخیل در بیماری‌زایی بیماری MS می‌باشد. همانگونه که در تصویر نمایان است، التهاب ناشی از لنفوسیت‌ها منجر به انسداد مسیر هدایت عصبی، تخریب میلین و قطعه قطعه شدن آکسون می‌گردد. از سوی دیگر فعال شدن میکروگلیاها می‌تواند در مکانیسم بازسازی و یا تخریب غلاف میلین دخیل باشد. همچنین بازگشت کانال‌های سدیمی در تنهٔ آکسونی می‌تواند به هدایت عصبی کمک شایانی نماید و در نهایت فعال شدن و تکثیر آستروسیت‌ها (گلیوز) می‌تواند سدی در برابر روند بازسازی باشد (۲۰).

تشخیص بیماری MS

تشخیص به‌ویژه در مراحل اولیهٔ آن دشوار است زیرا ممکن است علایم و نشانه‌ها مشابه با سایر مشکلات پزشکی باشند. معیار مک‌دونالد که بر شواهد بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیکی ضایعات در زمان‌ها و مناطق مختلف تأکید دارد، رایج‌ترین شیوهٔ تشخیص به شمار می‌رود (۲۱).

رایج‌ترین ابزارهای تشخیصی عبارت است از تصویربرداری سیستم عصبی، تجزیهٔ مایع مغزی -نخاعی (CSF)[8] و پتانسیل‌های برانگیخته با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)[9] مغز و ستون فقرات مناطق دمیلیناسیون (ضایعات یا پلاک‌ها) به خوبی نشان داده می‌شود.



تصویر ۱- الگویی از سیر پاتولوژیک در بیماری MS (۲۰).

[8] Cerebrospinal fluid
[9] Magnetic resonance imaging

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

یافته‌های ماکروسکوپی در بررسی‌های خارجی مغز مبتلایان به MS می‌تواند طبیعی یا دارای درجات متغیر از آتروفی باشد. پلاک‌ها در بیشتر سطح خارجی مسیرهای بینایی، ساقهٔ مغز و ستون فقرات قابل مشاهده هستند. در مغز آتروفیک، بطن جانبی به طور خاصی گشاد به نظر می‌رسد که به خاطر از دست دادن حجم زیادی از مادهٔ سفید هر دو نیمکره می‌باشد. حدود ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران دارای هیدروسفالی شدید هستند و پلاک‌های تازه به دلیل هایپرمی التهابی صورتی رنگ و گاهی رنگ سفید مایل به زرد دارند که به خاطر شکسته شدن لیپیدها هستند. پلاک‌های مزمن رنگ خاکستری -قهوی مایل به زرد دارند و با توجه به گلیوز مشخص می‌شود (۲۲).

در نیمکره‌های مغزی آسیب معمولاً به مادهٔ سفید اطراف بطن‌های جانبی را درگیر می‌کند و اغلب آسیب‌ها به طور پیوسته از لوب پیشانی به سمت لوب پس‌سری کشیده می‌شود.کناره‌های نواحی فاقد میلین در شروع فرایند محدب هستند و دمیلین شدن بعد از مدتی ساختار شبه انگشتی میابد که به انگشتان داوسون[10] مشهور است (۲۲) و یکی از موارد تشخیص این بیماری است (۲۳).

امروزه برای تشخیص بیماری MS از معاینهٔ بالینی MRI برای تجسم ضایعات و مایع مغزی -نخاعی استفاده می‌شد که شامل ارزیابی باندهای اولیگوکلونال IgG و شاخص‌های سدی است (۲۴). برای تشخیص درست بیماری بررسی گسترش ضایعات در زمان و فضای لازم است (۲۵).

نشانگر زیستی چیست؟

واژهٔ نشانگر زیستی یا بیومارکر[11] برای نخستین بار توسط مؤسسهٔ ملی بهداشت آمریکا در سال ۱۹۸۰ به کار برده شد (۲۶). نشانگرهای زیستی شاخص‌های قابل اندازه‌گیری از فرایندهای زیستی، پیشرفت بیماری یا اثرات مداخلات درمانی هستند. در گذشته بیشتر پروتئین‌های موجود در مایعات بدن هدف قرار می‌گرفتند ولی امروزه برخی از روش‌های تصویربرداری نظیر MRI به‌عنوان نشانگرهای زیستی ساختاری در ارزیابی‌های تشخیصی و درمانی بیماران مبتلا به MS محسوب می‌گردند (۲۷). در ادامه به معرفی انواع نشانگرهای زیستی معتبر در این حوزه خواهیم پرداخت.

نشانگرهای زیستی مایع مغزی -نخاعی

آنتی‌بادی‌های ضد میلین

بیماری MS یک اختلال دمیلین شدن است که اتوآنتی‌بادی‌های پروتئین‌های میلین مانند گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین یا (MOG)[12]، پروتئین اصلی میلین یا (MBP)[13] و گلیکوپروتئین همراه با میلین یا (MAG)[14] به‌عنوان نشانگر زیستی این نوع بیماری بررسی می‌شود. مطالعه روی مدل‌های حیوانی MS نشان داد که آنتی‌بادی ضد MOG دمیلین شدن سیستم عصبی را موجب و باعث عود بیماری می‌گردد (۲۸). همچنین آنتی‌بادی‌های ضد میلین در بیماران MS مشاهده گردید (۲۹).

قبل از تشخیص قطعی MS، بیماران اغلب اپیزودهای اولیه از علایم عصبی را نشان می‌دهند که سندرم ایزوله شدهٔ کلینیکی (CIS)[15] نامیده می‌شوند. وقتی این سندرم با آسیب سیستم عصبی مرکزی همراه و توسط تصویربرداری MRI تایید شد، نشان‌دهندهٔ این است که بیمار در معرض خطر بالای ابتلا به MS می‌باشد (۳۰، ۳۱). مکانسیم‌های ژنی مسئول تبدیل CIS به MS هنوز به طور قطعی شناخته نشده اما ممکن است شامل از دست دادن مداوم آکسون‌ها و تقویت دمیلین شدن التهابی در سیستم عصبی مرکزی باشد (۳۲). مکانیسم دیگر دمیلین شدن به واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی مانند آنتی‌بادی‌های ضد MBP و MOG صورت می‌گیرد که anti-MBP در اوایل بیماری MS حضور دارد. دیگر آنتی‌ژن هدف قوی برای آنتی‌بادی خود واکنشی[16] آنتی‌ژن MOG می‌باشد که مخصوص سیستم عصبی مرکزی است و منحصراً در سطح غلاف میلین و الیگودندروسیت‌ها قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های ضد MOG باعث دمیلین شدن در محیط بیرون و در مدل‌های حیوانی با بیماری MS می‌شود. نهایتاً کودکانی با سندرم CIS دارای تیتر بالایی از anti-MOG حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد هستند (۳۳). برخی از شاخص‌های تولید ضد MOG داخل نخاعی مانند شاخص rMOG[17] در بیماران بزرگسالان مخصوصاً در مراحل پیشرونده می‌توانند مورد استفاده قرار گیرد (۳۴).

همچنین افزایش سطح آنتی‌بادی‌های anti-MBP و anti- MOG سرمیس (۳۲) و مایع مغزی -نخاعی (۳۵) تبدیل و پیشرفت CIS را به MS پیشگویی می‌کند بدین ترتیب که نسبت آنتی‌بادی‌های IgM و IgG به MOG در بیمارانی با MS پیشرفته، افزایش می‌یابد.

اپستین بار آنتی‌ژن هسته‌ای[18] (EBNA) پروتئین ویروسی دیمری و چند منظورهٔ مرتبط با ویروس اپستین بار (EBV)[19] است (۳۶). این پروتئین تنها پروتئین از دسته پروتئین‌های اپسین -بار ویروسی است که در تمام بدخیمی‌های مرتبط با EBV یافت می‌شود (۳۷).

[10] Dawson's fingers
[11] Biomarker
[12] Myelin oligodendrocyte glycoprotein
[13] Myelin basic protein
[14] Myelin associated glycoprotein
[15] Clinically isolated syndrome
[16] Autoreactive antibodies
[17] Recombinant MOG
[18] Epstein-Barr nuclear antigen
[19] Epstein-Barr virus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

همچنین به نظر می‌رسد توالی ویژهٔ این پروتئین برای ایجاد ثبات در پروتئین، جلوگیری از تحلیل پروتئوزوم و همچنین اختلال در پردازش آنتی‌ژن مهم باشد (۳۸). این تنها پروتئین ویروسی است که در مرحلهٔ اول فاز تأخیری بیان می‌شود (۳۶). تیتر آنتی‌بادی به EBNA نشان داد که سطح آن در نمونه‌های با آنتی‌بادی anti-MOG مثبت، بسیار بیشتر است (۳۹). در نتیجه حضور آنتی‌بادی‌های anti-MOG در بیمارانی با MS در حال پیشرفت، رابطهٔ بین MOG و EBNA را نشان می‌دهند (۳۹).

پروتئین ۳-۳-۱۴

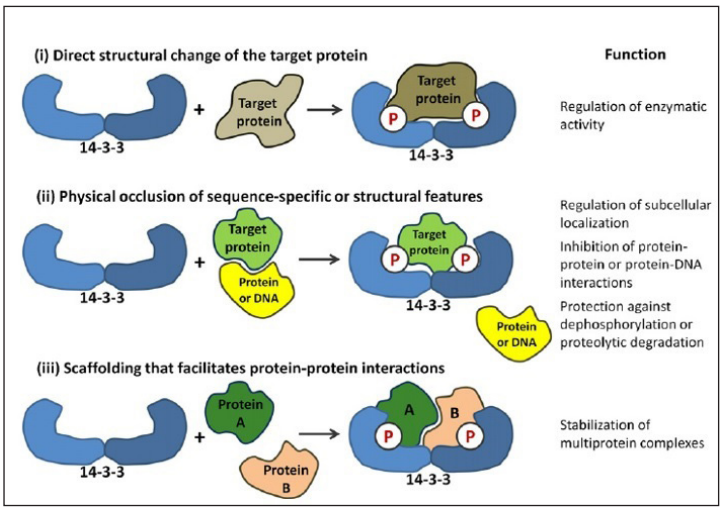
افزایش پروتئین ۳-۳-۱۴و پروتئین tau در مایع مغزی -نخاعی به‌عنوان نشانگر زیستی محیطی آسیب آکسون و پیش‌بینی پیشرفت بیماری است.

خانوادهٔ پروتئین ۳-۳-۱۴، پروتئین‌های آداپتوری هستند و در پستانداران ۷ ایزومر از آن وجود دارد (β, γ, ε, η, ζ, σ و τ/θ). مغز دارای بیشترین غلظت بافتی پروتئین ۳-۳-۱۴ است و در نورون‌ها، پروتئین نام برده در فرایندهای مختلف از جمله تمایز، مهاجرت، بقاء، رشد نورونی و تنظیم عملکرد کانال‌های یونی نقش دارد (۴۰) و جز یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های مهار کنندهٔ آپوپتوز به شمار می‌رود (۴۱). در برخی مطالعات نقش محافظت نورونی آن در بیماری‌های عصبی تایید شده (۴۰) و رد پای آن در تعدادی از اختلالات عصبی مشاهده شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهند که عملکرد پروتئین ۳-۳-۱۴ در تشکیل کمپلکس با سایر پروتئین‌های مؤثر در مسیر ساخت دوپامین نقشی حیاتی دارد و تخریب آن سبب کاهش ساخت آن می‌شود (۴۲، ۴۱). دوپامین یک انتقال‌دهندهٔ عصبی کاتکول آمینی است که به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی و برخی از مناطق محیطی از جمله سیستم قلبی و عروقی و سیستم کلیوی توزیع شده است. در مغز، دوپامین در کنترل حرکات، شناخت، احساسات، حافظه، ساز وکار پاداش و تنظیم ترشح پرولاکتین توسط غدهٔ هیپوفیز نقش دارد. در بسیاری از بیماری‌های روانی -شناختی از جمله اسکیزوفرنی، جنون، افسردگی و یا بیماری‌های عصبی مانند بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون و MS اختلالات انتقال دوپامین مشاهده می‌شود (۴۴، ۴۳).

افزایش سطح این پروتئین در سلول‌های گلیال مبتلایان به MS (۴۵) مخصوصاً در آستروسیت واکنشی حاصل از آسیب‌های دمیلینه شدن بیماری گزارش شده است. آستروسیت واکنشی، از طریق آزادسازی گلوتامات یا سایتوکاین‌های پیش التهابی باعث مرگ نورونی می‌شود. پروتئین ۳-۳-۱۴ممکن است با پایدارسازی شبکهٔ سیتواسکلیتی در آستروسیت‌های واکنشی در بیماری‌زایی MS دخالت کند (۴۶). برخی بررسی‌ها نشان دادند که ایزومر β, ε و ζ با ویمنتین و GFAP[20] در آستروسیت‌ها واکنش می‌دهد (۴۷) و برخی دیگر پروتئین γ ۳-۳-۱۴ را در مبتلایان به MS، به‌عنوان یک فاکتور محافظتی برای اولیگودندروسیت در برابر دمیلین شدن التهابی در نظر می‌گیرند (۴۸).

احتمالا آسیب آکسونی در اوایل تکامل MS رخ می‌دهد. در ۱۳ درصد از بیماران کاندید بیماری MS به دنبال اولین اختلال عصبی، پروتئین ۳-۳-۱۴ در مایع مغزی – نخاعیشان ظاهر شده است.

ارزیابی مثبت این پروتئین به‌عنوان یک نشانگر زیستی پیشگویی کنندهٔ بروز بیماری MS، میزان عود و افزایش ناتوانی می‌باشد. بنابراین تشخیص این پروتئین در مایع مغزی -نخاعی در علایم اولیهٔ نورولوژی نشان‌دهندهٔ علایم MS در کوتاه‌مدت است (۴۹). همچنین به‌عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی دهندهٔ مستقل برای عود اولیه و ناتوانی در کوتاه‌مدت مد نظر است.



تصویر ۲- مدل‌هایی از عملکرد پروتئین ۳-۳-۱۴ (۵۰).

[20] Glial fibrillary acidic protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

باند شدن پروتئین ۳-۳-۱۴ می‌تواند: ۱- یک تغییر ساختاری در پروتئین هدف ایجاد کند ۲- باعث ساخت یک ناحیهٔ خاص در پروتئین هدف شود و ۳- تعامل بین سایر پروتئین‌ها را تسهیل نماید (۵۰).

پروتئین Tau

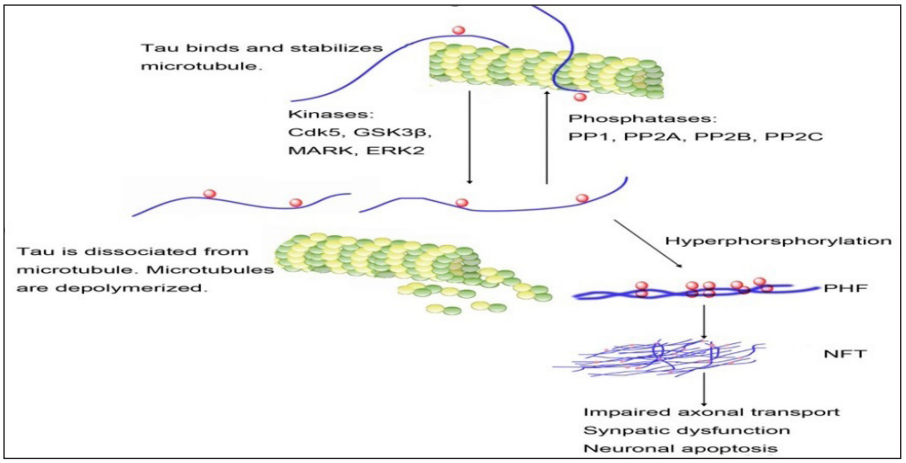
یافتن نشانگرهای زیستی تشخیصی برای آسیب‌های آکسونی در مراحل اولیهٔ بیماری بسیار حایز اهمیت است. پروتئین تاو در میکروتوبول آکسون قرار دارد و باعث پایداری و تداوم آن‌ها می‌شود و نوعی نشانگر زیستی برای نشان دادن فعالیت بیماری MS و آسیب آکسونی به شمار می‌آید. مطالعهٔ Terzi و همکاران در سال ۲۰۰۷ ارتباط معنی‌داری بین غلظت آن در مایع مغزی -نخاعی و پیش‌آگهی بالینی بیماری MS نشان دادند. افزایش سطح این پروتئین ممکن است به‌عنوان نشانگر زیستی اولیهٔ آسیب‌های آکسونی به شمار آمده و از تغییر غلظت آن برای مانیتور کردن درمان‌های بازدارندهٔ آسیب آکسونی استفاده شود (۵۱). افزایش آن در بیماران RRMS و RPMS بسیار مشهودتر است و می‌توانند به‌عنوان نشانگر زیستی برای تشخیص زیر مجموعه‌های بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۵۲). در حالی که Valis و همکاران معتقدند که پروتئین Tau ، فرم فسفریله شدهٔ آن و بتا آمیلوئید ۴۲ نمی‌توانند به‌عنوان نشانگر زیستی، مفید باشد (۵۳).

پروتئین‌های GFAP و NFL

پروتئین GFAP نوعی پروتئین سیتواسکلیتون حد واسط در سلول‌های گلیال و NFL[21] پروتئین سبک مختص فیلامنت‌های سلول‌های عصبی می‌باشد که همراه با سایر پروتئین سبک نوروفیلامنت مایع مغزی -نخاعی در فرایندهای پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی، آزاد می‌شوند. این دو به‌عنوان نشانگر زیستی بیماری MS در بسیاری از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. سطح GFAP و NFL با سن، میزان ناتوانی و پیشرفت بیماری ارتباط مثبتی دارد. در مطالعات انجام شده افزایش سطح GFAP در بیماران MS همیشه همراه با افزایش سطح پروتئین NFL نبوده است به همین علت پروتئین GFAP (نشانگر زیستی برای آستروگلیوز) برای نشان دادن پیشرفت بیماری، نشانگر زیستی معتبرتری است و شاید بتواند در درمان کلینیکی بیماری استفاده شود (۵۶، ۵۵). سطح آن با پیشرفت بیماری در همهٔ زیر مجموعهٔ این بیماری مرتبط است (۵۶). بالاترین میزان این پروتیئن در طول دورهٔ پیشروندهٔ ثانویه با یک همبستگی قوی با نقایص عصبی و یا گسترش وضعیت ناتوانی گزارش شده است. البته مطالعات نشان دادند که در عود بیماری، سطح NFL افزایش یافته (۵۶) و در طی بازگشت‌های حاد مقدار آن به ده برابر افزایش یافته است (۵۷). ارتباط مثبتی بین افزایش سطح آن با پیشرفت بیماری همراه با بازگشت فعال و بیماران که شرایط کلینیکی ثابتی دارند، گزارش شده است. در مبتلایان با برگشت بیماری ارتباطی بسیار قوی بین سطح NFL و افزایش تعداد سلول‌های التهابی وجود دارد (۵۶).

پروتئین سیستاتین C

پروتئین سیستاتین C متعلق به گروهی از مهارکننده‌های پروتئینازی است که با آمیلوئید بتا باند شده، رسوب و تجمع آن را کاهش می‌دهد. تقریباً در تمام بافت‌ها و مایعات بدن وجود دارد و عمدتاً به‌عنوان نشانگر زیستی برای عملکرد کلیه استفاده می‌شود (۵۸). امروزه نقش آن در بسیاری از بیماری‌ها با اختلالات تخریب نورونی مانند آلزایمر، پارکینسون گزارش شده است. کاهش آن باعث بد تنظیمی سیستم پروتئینازی شده و می‌تواند آغازگر آسیب میلین در بیماران MS شود (۵۹). در مطالعهٔ انسانی که در سال ۲۰۱۳ انجام شد سطح سیستاتین C در بیماران RRMS بسیار کاهش یافته و موجب آسیب شدید میلین و اثرات تخریب نورونی در سطح فعالیت



تصویر ۳- پروتئین Tau با باند شدن به میکروتوبول‌ها باعث پایداری آن‌ها و حفظ ساختار سلول عصبی می‌شوند. در شرایط پاتولوژیک ساختار میکروتوبول‌ها از هم پاشیده شده و به دنبال آن پروتئین تاو در سلول تجمع پیدا می‌کند. هایپرفسفریله شدن این پروتئین در برخی جایگاه‌ها باعث تخریب نورونی، از بین بردن انتقال آکسونی و اختلال در عملکرد سیناپسی می‌شود (۵۴).

[21] Neurofilament light protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

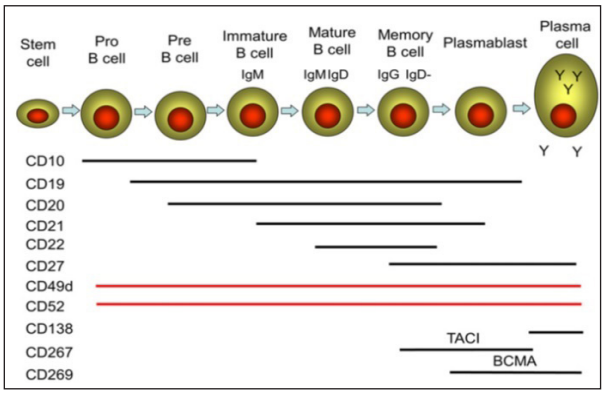
بالای بیماری می‌شود. در نتیجه تغییر سطح آن در مایع مغزی -نخاعی می‌تواند یک نشانگر زیستی برای تخریب نورونی در این بیماری باشد (۵۹).

لنفوسیت‌های B

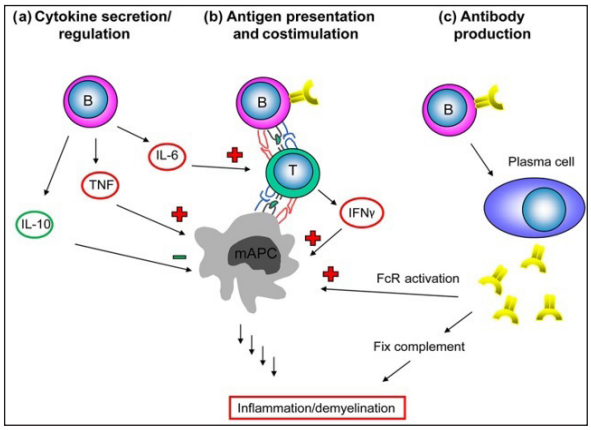
اگرچه بررسی‌ها، لنفوسیت T را به‌عنوان یکی از کلیدی‌ترین سلول واسطه‌گر آسیب‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی می‌دانند ولی لنفوسیت‌های B ممکن است یک نقش نسبتاً مهم هم به‌عنوان پیش‌سازهای سلول‌های ایمن‌ساز پلاسما و هم به‌عنوان سلول‌های ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن برای فعال شدن سلول‌های T ایفاء کنند. به دلیل اهمیت این سلول‌ها در بیماری MS امروزه تلاش می‌شود از درمان‌هایی استفاده شود که مستقیماً سلول‌های B یا مخصوصاً آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تخلیه کنندهٔ سلول‌های B را هدف قرار دهد. آنتی‌ژن CD20 لنفوسیت B یا CD20 یک فسفوپروتئین فعال گلیکوزیله شده است که هدف آنتی‌بادی‌های تخلیه کنندهٔ سلول B قرار می‌گیرد. همچنین یک مولکول سطحی است که بر روی سطح تمام سلول‌های B در فاز pro-B ، (CD117+ و CD45R+) قرار می‌گیرد و در تمام مراحل رشد سلول B به جز اولین و آخرین بیان می‌شود و می‌تواند سلول late pro-B را از طریق سلول‌های حافظه[22] ارائه دهد (۶۰) و تا زمان بلوغ سلول‌های B به طور مداوم غلظتش افزایش می‌یابد.

آزمایشات بالینی نشان داد که درمان علیه CD20 که باعث تخلیهٔ سلول‌های B نابالغ، بالغ و ذخیرهٔ سلول‌های پلاسمایی منفی CD20 می‌شوند سریعاً التهاب جدید را در آسیب سیستم عصبی مرکزی کاهش می‌دهد (۶۰). فعالیت سلول‌های B در فرم تولید باندهای الیگوکلونال، یافته‌های ایمونولوژی پایداری در بیماران MS ارائه می‌دهد. قابل ذکر است که شاخص‌های فعالیت سلول B در مایع مغزی -نخاعی بیماران مبتلا به MS می‌تواند برای پیش‌بینی تبدیل بیماری CIS به بیماری MS قطعی کلینیکی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین یافته‌های تصویربرداری MRI نشان داده است که این شاخص‌ها با شروع عود و پیشرفت ناتوانی بیماران در ارتباط است. علاوه بر این، عامل خطر ژنتیکی اصلی در MS با تولید OCB[23] همراه است لذا درمان‌های سلول‌های خاص که می‌تواند در بیماران مبتلا به MS مؤثر باشد، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آنتی ژن CD20 است که با هدف قرار دادن سلول B عمل می‌کند (۶۱).

علاوه بر نقش پیش التهابی، سلول‌های B می‌توانند به‌عنوان فاکتور ضد التهابی با تولید IL-10 ، IL-35 و مکانیسم‌های دیگر عمل نمایند (۶۲). ۸۵ درصد از بیماران MS در ابتدا به‌عنوان سندرم CIS شناخته می‌شوند و فقط حدود ۶۰ درصد از بیماران CIS رویدادهای دمیلینه شدن ثانویه در آن‌ها توسعه می‌یابد و بنابراین با CDMS تشخیص داده می‌شوند. عمل و هموستاز سلول‌های B درون سیستم عصبی مرکزی در توسعهٔ CDMS[24] نقش دارد. تعداد سلول‌های B در CSF و بیان زیر واحدهای گیرندهٔ VLA-4 آن‌ها در بیماران CIS شدیداً افزایش می‌یابند. وجود این گیرنده‌ها برای مهاجرت سلول‌های B از سد خونی -مغزی ضروری است. فعالیت غیر طبیعی سلول‌های B علاوه بر نشان دادن پیدایش اولیهٔ بیماری، در پیش‌بینی تغییر به CDMS بسیار مهم است (۶۱). سلول‌های لنفوسیت B با تمایز به سلول‌های پلاسمایی شروع به سنتز آنتی‌بادی‌هایی می‌کنند که در تخریب میلین نقش دارند. همچنین با ترشح فاکتورهای پیش التهابی و توسعهٔ التهاب سیستم عصبی باعث گسترش آسیب عصبی (۶۰) و از طرفی دیگر با آزادسازی fas و اتصال آن بر روی اولیگودندروسیت سبب القای آپوپتوز شده و موجب اختلال در ساخت میلین می‌شود (۶۴، ۶۳).



تصویر ۴- روند تمایز سلول‌های B و نشانگر زیستی‌های تشخیصی آن‌ها مانند BCMA: B cell maturation antigen (۶۵).



تصویر ۵- نقش سلول‌های B در ماتیپل اسکلروز. سلول‌های B به‌عنوان a- تولیدکنندهٔ قدرتمند سایتوکین تنظیمی است b- به‌عنوان سلول‌های ارائه دهندهٔ آنتی‌ژن یا (Antigen-presenting cells APCs) برای فعالیت سلول‌های T و c- پیش‌ساز سلول‌های پلاسمای ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی FcR گیرندهٔ (Fc)، IFN (اینترفرون گاما)، IL-6/10 (اینترلوکین ۶ یا ۱۰)، (Map myeloid APC) TNF (فاکتور نکروز تومری)- (۶۰).

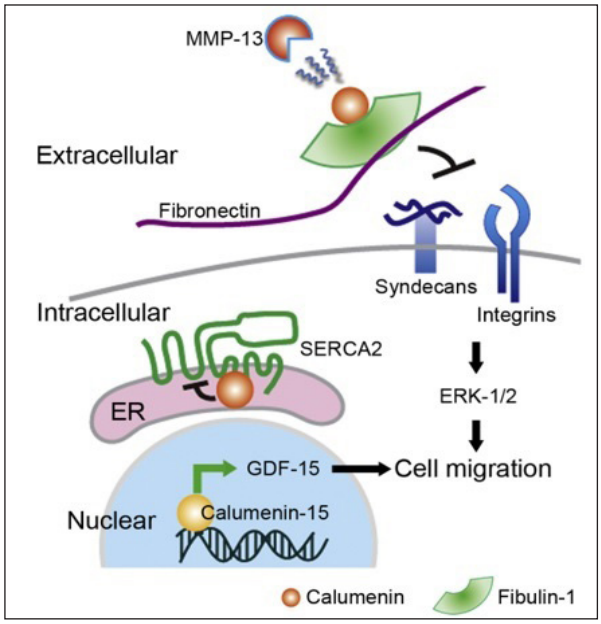
[22] Memory cells
[23] Oligoclonal bands
[24] Clinically definite MS

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

فیبولین ۱

پروتئین ماتریکس خارج سلولی است که در نورون‌ها شناسایی شده ولی میزان بیان آن در آستروسیت‌ها و میکروگلیاها خیلی کم است. این پروتئین می‌تواند به پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید متصل و عملکرد آن را متعادل کند (۶۶). در بیماران RRMS سطح فیبولین ۱ و آلفا یک کیموتروپین، آلفا یک ماکروگلوبولین به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد (۶۷) آلفا یک ماکروگلوبولین، مهارکنندهٔ عمومی متالوپروتئینازها است که سطح آزاد سرمی آن به‌عنوان نشانگر جایگزین فعالیت متالوپروتئیناز استفاده می‌شود (۶۷) بررسی‌ها نشان دادند که عدم تعادل بین سطح متالوپروتئینازها و مهارکننده‌های آن در بیماری‌زایی بیماری MS (۶۸) به‌ویژه در فرایند التهابی بیماری بسیار مؤثر است (۶۹). همچنین سطح متالوپروتئینازها در بیماران MS افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشته است (۷۰). مطالعات نشان داد که در بیماران MS یک قطعه حدود ۲۴ کیلو دالتون از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید کم شده است.

در مطالعه‌ای که پیوسته به مدت ۱۰ سال بیماران MS را پیگیری می‌کردند در دلیل کاهش سطح این پروتئین، فعالیت بتا سکرتاز در طول زمان کاهش می‌یابد (۷۱). این آنزیم یک پروتئیناز آسپارتیک اسید است که در تشکیل غلاف میلین در سلول‌های عصبی محیطی بسیار مهم است (۷۲).



تصویر ۶- در فضای خارجی سلولی فیبولین ۱ مستقیماً به فیبرونکتین متصل می‌شود. فیبرونکتین با اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی Integrin و Syndecan علاوه بر چسبیدن سلول‌ها با تأثیر بر روی برخی مسیرهای درون سلولی، باعث مهار مهاجرت سلولی می‌شود (۷۳).

جدول ۱- سایر نشانگرهای زیستی CSF به اختصار.

نشانگرهای زیستی ایمنوگلوبولین‌های CSF	
OCB IgM	به‌عنوان نشانگر زیستی پیش‌آگهی بد، در ارتباط با پیشرفت ناتوانی هم از نظر کمی و کیفی در نظر گرفته می‌شود (۷۴).
OCB IgG	حساسیت تشخیصی بالا ولی فاقد اختصاصیت هستند (۷۵). برخی مطالعات ارتباط بین شاخص IgG و تعداد OCB در مایع مغزی -نخاعی بیماران مبتلا به MS را تأیید نکردند (۷۶). تشخیص گروه‌های باند اولیگوکلونال IgG در مایع مغزی -نخاعی دارای ارزش بالقوهٔ مؤثر بر تصمیم‌گیری‌های بالینی است (۷۷).
Kappa Free Light Chains (KFLC)	افزایش سطح KFLC در CSF بیماران MS بسیار گزارش شده است. این نشانگر زیستی حساسیت کمی بالاتر و اختصاصیت کمی کمتر از OCB IgG دارد (۷۸). در حالی که ارزش تشخیصی بالایی به‌ویژه در بیماران MS و CIS دارد و نسبت به OCB نشانگر زیستی بهتری می‌باشد وکار با آن آسان‌تر و با ارزش‌تر است (۷۹).
آنژیوتانسینوژن (ANGT)	برای انتخابی بودن و حفظ سد مغزی -خونی مهم است. تولید آن توسط آستروسیت‌ها شروع می‌شود و بر سلول‌های اندوتلیالی سد مغزی اثر می‌گذارد. در بیماران SPMS افزایش ۳ برابری آن گزارش شده که می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی برای میزان گسترش MS در نظر گرفته شود. این افزایش در ۷۰ درصد از بیماران با RRMS قابل تشخیص است (۷۰، ۸۰).
Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)	کاهش بیان VEGF-A در سلول‌های CSF بیماران MS دیده شده است. در بیماران SPMS بیان ژن VEGF-A در نوتروفیل‌های خونی کاهش می‌یابد که باعث افتراق آن‌ها با RRMS و گروه کنترل می‌شود. در نتیجه نشانگر زیستی تشخیصی مناسبی برای SPMS می‌باشد (۸۱) و نقش مهمی در انتقال بیماری از مرحلهٔ RRMS به SPMS دارد (۸۱).
Vitamin D-binding protein (DBP)	افزایش پروتیئن باند شونده به ویتامین D در مایع مغزی -نخاعی می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی تشخیصی خاصی برای پیشرفت مالتیپل اسکلروز به کار گرفته شود (۸۲). در مطالعهٔ دیگر دو ایزوفرم از DBP و آپوپروتئین E به‌عنوان نشانگر زیستی جدید مورد بررسی قرار گرفت. شواهد نشان داد که آن‌ها می‌توانند در درمان، پیش‌آگهی و درک درستی از بیماری و کمک به پزشک در مدیریت روزانه بیماران مبتلا به MS مفید باشد. استفاده از DBP به‌عنوان یک پیش‌آگهی در MS ثبت شده است (۸۳).

نشانگرهای زیستی پلاسما و سرم

ویتامین D: ویتامین D بر عملکرد و تکامل مغز، تکثیر سلولی، آپوپتوز (۸۴) و عملکرد سلول‌های CD8+ T مؤثر است. این سلول‌ها در آسیب‌های بیماری MS در مرحلهٔ حاد و مزمن بسیار شایع است و باعث حمله به نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها شده و بیان اولیگوکلونال در آسیب‌های مغزی و مایع مغزی -نخاعی متعادل می‌کند. داشتن سطح سرمی پایین ویتامین D یک فاکتور خطر قوی برای فعالیت بلندمدت و پیشرفت بیماری است (۸۵). همچنین نشانگر زیستی‌ای برای پاسخ‌های درمانی است و در پاسخ دهنده‌های اینترفرون‌های بتا (IFN-B)[25] سطح آن بسیار زیاد افزایش می‌یابد. مطالعهٔ Stewart و همکاران نشان داد که بخشی از اثر درمانی IFN-B در مدت عود ممکن است بخاطر تولید بیشتر ویتامین D باشد (۸۶). کمبود آن می‌تواند یک فاکتور خطر و نشانگر زیستی تشخیصی برای بیماری MS باشد (۸۷، ۸۸) و این در حالی است که برخی مطالعات ارتباطی بین ویتامین D غذا و بروز بیماری MS یافت نشد (۸۹).

[25] Interferon beta

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

مکمل‌های ویتامین D برای بیماران MS مخصوصاً بیماران SPMS سودمند است (۸۲) و همچنین سطح بالای 25(OH)D[26] می‌تواند باعث کاهش آسیب آکسونی در بیماران MS گردد (۹۰).

میکرو RNA ها

Junker و همکاران (به نقل از Jagot) اولین تحلیل پروفایل میکرو RNA[27] را بر روی ضایعات مغزی بیمار MS در سال ۲۰۰۹ مورد بررسی قرار دادند (۹۱) miRNA . ها مولکول‌های غیر کدکنندهٔ هستند که بیان ژن را در سطح بعد از رونویسی (۹۲) و بیان پروتئین‌ها را با سرکوب عملکرد mRNA و یا تضعیف ترجمه در سطح بعد ترجمه تنظیم می‌کنند (۹۳). آن‌ها به ′3 ناحیهٔ غیر ترجمهٔ[28] mRNA هدف متصل و نقش آن را در ترجمه سرکوب می‌کند یا باعث تخریب آن‌ها از طریق دآدنیلاسیون[29] می‌شود (۹۴). بنابراین نقش مهمی در فرایندهای بیولوژیکی مانند توسعه، تکثیر، تمایز، آپوپتوز، آنکوژنزیز، متابولیسم، رگ‌زایی[30] و التهاب دارند. اختلال در عملکرد آن‌ها باعث بیماری‌هایی مانند سرطان و بیماران با تخریب نورونی مانند بیماری MS و بیماری‌های اتوایمنی می‌شوند (۹۳، ۹۲). در یک مقالهٔ سیستماتیک نشان داده شد که بسیاری از miRNAs که مورد بررسی قرار گرفته است در بیماران مبتلا به MS افزایش می‌یابد (۹۱).

علاوه بر این، اختلال در مایع خون مغزی در بیماران MS منجر به نفوذ قابل توجه‌ای از سلول‌های ایمنی در مغز، تسهیل انتقال miRNAs به محل التهاب مثل انتقال miRNAs بین سلول‌های ایمنی به سلول‌های گلیایی می‌شود (۹۴) .

چون میکرو RNA ها مولکول‌های پایداری هستند و کمتر تحت تأثیر تغییرات شیمیایی و تخریب آنزیم‌های RNAS قرار می‌گیرند از آن می‌توان در تشخیص زود هنگام، مانیتور کردن، پیشرفت و حتی تأثیر درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری MS استفاده کرد (۹۵، ۹۳).

آلفا دو ماکروگلوبولین

آلفا دو ماکروگلوبولین (A2MG)[31] مهارکنندهٔ عمومی متالوپروتئینازهاست. نوع سرمی آن به‌عنوان نشانگر جاگزین و قوی برای فعالیت متالوپروتئینازها استفاده می‌شود (۹۷). مطالعات نشان داد که A2MG و آلفا ۱ آنتی کیموترپسین به طور قابل توجهی در همهٔ فرم‌های بیماری MS در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. A2MG در پلاک‌های آمیلوئیدی بیماری آلزایمر نیز تشخیص داده شده است. متالوپروتئینازها واسطه‌گرهای بسیار مهم التهاب در بیماری MS هستند (۷۰).

[29] Deadenylation
[30] Angiogenesis
[31] Alpha-2-Macroglobulin

جدول ۲- تغییرات برخی از miRNA ها که به دنبال ابتلا به بیماری MS پدید آمده‌اند (۹۶).

نشانگر زیستی	عملکرد	میزان بیان	miRNA
خون		افزایش	miR-7-1-3p
سرم		کاهش	miR-15b
خون		کاهش	miR-20a-5p
خون	افزایش Th17 و Th1	افزایش	miR-21
خون		کاهش	miR-23a
خون	افزایش Th17	افزایش	miR-23b
خون	افزایش Th1	افزایش	miR-27b
پلاسما		افزایش	miR-92a-1
		افزایش	miR-124
		کاهش	miR-125a-5p
	افزایش Th1	افزایش	miR-128
پلاسما		افزایش	miR-145
	افزایش Th17	افزایش	miR-146a
پلاسما و مغز	افزایش Th17 و Th1	افزایش	miR-155
سرم		کاهش	miR-223
	افزایش Th17	افزایش	miR-326
	افزایش Th1	افزایش	miR-340
	افزایش Th17 و Th1	افزایش	let-7e

نتیجه‌گیری

نشانگرهای زیستی می‌توانند اطلاعات بیولوژی بسیاری در مورد علایم بیماری فراهم کند. کاربرد نشانگرهای زیستی خون محیطی و پلاسما به خاطر غیر تهاجمی بودن حائز اهمیت بود. ولی چون تحت تأثیر ریتم سرکاردین (۹۸)، عفونت‌ها و عملکرد کبد و کلیه قرار می‌گیرند استفاده از آن‌ها دارای محدودیت می‌باشد. مهم‌ترین مشکل، محدود بودن پاتولوژی بیماری به سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. جایی که التهاب CNS توسط سد خونی -مغزی از محیط اطراف جدا می‌شود. در نتیجه حوادث بیولوژیکی عمدتاً همراه با فعالیت التهابی است که در خون محیطی به راحتی قابل شناسایی نیستند. در نتیجه نشانگرهای زیستی سرمی برای فعالیت CNS ایزوله شده، حساسیت و اختصاصیت کمتری دارد چون تحت شرایط پاتولوژی و حوادث سیستمیک مانند عفونت ویروسی تغییر می‌کند. علی‌رغم تمام محدودیت‌ها می‌توانند در مورد کارآمدی درمان داروهایی که به صورت سیستمیک برای بیماران MS تجویز شده‌اند اطلاعات مفیدی در اختیار ما قرار دهد. همچنین نشانگرهای زیستی مایع مغزی -نخاعی اختصاصیت و حساسیت بالایی به شرایط پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی دارند. به دلیل محدود شدن این مایع به فضای زیر عنکبوتیه و اطراف قشر

[26] 25-hydroxyvitamin D
[27] miRNAs
[28] 3′ untranslated region

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

مغز، نخاع و سیستم بطنی مغز در تماس نزدیک به آسیب‌های التهابی می‌باشند. همچنین CSF مایع انتقالی دینامیک است که به طور فعال ترشح و جذب می‌شود و چون در ارتباط مستقیم با سیستم عصبی مرکزی هستند کمتر تحت تأثیر عملکرد کبد و کلیه قرار می‌گیرند و در نتیجه دقیقاً بازتاب دهندهٔ فعالیت فیزیولوژی و بیوشیمیایی مغز است هر چند ممکن است سطح برخی از ترکیبات CSF نیز تحت تأثیر ریتم سرکادین تغییر نماید (۹۹). انتقال لنفوسیت‌ها، سطوح سایتوکین‌ها و کیموکاین‌ها که شاخص التهاب‌های در حال پیشرفت CNS هستند امکان شناسایی آن‌ها در CSF هستند. به همین دلیل این مایع برای مانیتور کردن فرایند بیماری MS استفاده می‌شود. تنها محدودیت آن روش تهاجمی استخراج مایع است (۱۰۰) با این حال وجود نشانگرهای زیستی قوی در CSF موجب گردیده که همچنان مورد توجه واقع شوند.

از سوی دیگر MRI مغز و ستون فقرات به سبب نشان دادن مناطق دمیلیناسیون (ضایعات یا پلاک‌ها) در کلینیک هنوز به‌عنوان یکی از روش‌های معتبر در تشخیص بیماری MS بکار گرفته می‌شود. با توجه به عدم افتراق در طیفی از بیماری‌ها با آسیب‌های میلینی به نظر می‌رسد با بررسی همزمان با برخی نشانگرهای زیستی متابولیتی (CSF، سرم یا پلاسما) اختصاصی می‌توان به تشخیص قطعی رسید.

همچنین بررسی نشانگرهای زیستی می‌تواند روند اثر بخشی درمان را نیز روشن نماید. به طوری که با بررسی نشانگرهای زیستی تغییریافته قبل از درمان و مقایسهٔ آن‌ها پس از درمان از روند بهبودی اطمینان حاصل نمود. با این توضیحات به نظر می‌رسد نشانگرهای زیستی می‌توانند به تشخیص و درمان فردی کمک شایانی نمایند.

در این مطالعه به بررسی جداگانهٔ هر یک از نشانگرهای زیستی و ارتباط آن‌ها با انواع بیماری MS پرداخته نشده است لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی به دسته‌بندی انواع نشانگرهای زیستی اختصاصی در انواع بیماری MS تمرکز یابد.

منابع

1. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell–mediated autoimmune disease. Arch Neurol. 2004; 61(10): 1613-5.

2. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. J Neurol. 2005; 252(5): v3-v9.

3. Finkelsztejn A, Gabbai AA, Fragoso YD, Carrá A, Macías-Islas MA, Arcega-Revilla R, et al. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents. Arquivos De neuro-Psiquiatria. 2012; 70(10): 799-806.

4. Rodi M, Dimisianos N, de Lastic A-L, Sakellaraki P, Deraos G, Matsoukas J, et al. Regulatory cell populations in relapsing-remitting multiple sclerosis (rrms) patients: effect of disease activity and treatment regimens. Int J Mol Sci. 2016; 17(9): 1398. doi: 10.3390/ijms17091398.

5. Lesage E, Apps M, Hayter A, Beckmann C, Barnes D, Langdon D, et al. Cerebellar information processing in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Behav Neurol. 2010; 23(1-2): 39-49.

6. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Ann Indian Acad Neurol. 2009; 12(4): 226-30.

7. Hempel S, Graham GD, Fu N, Estrada E, Chen AY, Miake-Lye I, et al. A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis. Mult Scler. 2017; 23(4): 513-24.

8. Brochet B, Deloire MS, Perez P, Loock T, Baschet L, Debouverie M, et al. Double-blind controlled randomized trial of cyclophosphamide versus methylprednisolone in secondary progressive multiple sclerosis. Plos One. 2017; 12(1): e0168834.

9. Murray E, Buttner E, Price B. Depression and psychosis in neurological practice. Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta J Bradley's neurology in clinical practice Philadelphia. 6th ed. PA: Elsevier/Saunders ISBN. 2012: p. 1-4377.

10. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. JJ Neurol Neurosurg Psychiatr. 2003; 74(7): 872-7.

11. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron. 2006; 52(1): 61-76.

12. Petzold A, Gveric D, Groves M, Schmierer K, Grant D, Chapman M, et al. Phosphorylation and compactness of neurofilaments in multiple sclerosis: indicators of axonal pathology. Exp Neurol. 2008; 213(2): 326-35.

13. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2010; 6(3): 156-66.

14. Patel J, Balabanov R. Molecular mechanisms of oligodendrocyte injury in multiple sclerosis and

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

experimental autoimmune encephalomyelitis. Int J Mol Sci. 2012; 13(8): 10647-59.

15. Correale J, Farez MF. The role of astrocytes in multiple sclerosis progression. Front Neurol. 2015; 6: 180 doi: 10.3389/fneur.2015.00180 .

16. Constantinescu C, Gran B. The essential role of T cells in multiple sclerosis: a reappraisal. Biomed J. 2014; 37(2): 34-40.

17. Vogel DY, Vereyken EJ, Glim JE, Heijnen PD, Moeton M, van der Valk P, et al. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. J Neuroinflammation. 2013; 10(1): 35. doi: 10.1186/1742-2094-10-35.

18. Klotz L, Kuzmanov I, Hucke S, Gross CC, Posevitz V, Dreykluft A, et al. B7-H1 shapes T-cell–mediated brain endothelial cell dysfunction and regional encephalitogenicity in spontaneous CNS autoimmunity. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(41): E6182-E91.

19. W Kamphuis W, Derada Troletti C, Reijerkerk A, A Romero I, E de Vries H. The blood-brain barrier in multiple sclerosis: microRNAs as key regulators. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015; 14(2): 157-67.

20. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, De Stefano N, Golay X, Nicolay K, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. Lancet Neurol. 2014; 13(8): 807-22.

21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69(2): 292-302

22. Roncaroli F, Campus CC. Neuropathology of Multiple sclerosis. Adv Clin Neurosci Rehabil. 2005; 5(2): 16-22.

23. Obeidat AZ, Jacob C, Zabeti A. Concurrent dawson's fingers and area postrema lesion in a mixed neuroimmune disorder. Can J Neurol Sci. 2017; 44(4): 452-4.

24. Garcia MA, Blasco M. Confirming the MS diagnosis. Int MS J. 2007; 14(2): 58-63.

25. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnos tic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology. 2001; 50(1): 121-7.

26. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59(5): 491-4.

27. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis. Mol Diagn Ther. 2009; 13(4): 225-44

28. Storch MK, Stefferl A, Brehm U, Weissert R, Walls tröm E, Kerschensteiner M, et al. Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology. Brain Pathol. 1998; 8(4): 681-94.

29. Xiao B-G, Linington C, Link Hd. Antibodies to myelin-oligodendrocyte glycoprotein in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis and controls. J Neuroimmunol. 1991; 31(2): 91-6.

30. Sargento-Freitas J, Batista S, Macario C, Matias F, Sousa L. Clinical predictors of an optimal response to natalizumab in multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2013; 20(5): 659-62.

31. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-β in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2013; 9(9): 504-12.

32. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. N Engl J Med. 2003; 349(2): 139-45.

33. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Reddy Kalluri S, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. Ann Neurol. 2009; 66(6): 833-42.

34. Klawiter EC, Piccio L, Lyons J-A, Mikesell R, O'connor KC, Cross AH. Elevated intrathecal myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in multiple sclerosis. Arch Neurol. 2010; 67(9): 1102-8.

35. Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. Brain. 2004; 127(7): 1463-78.

36. Humme S, Reisbach G, Feederle R, Delecluse H-J, Bousset K, Hammerschmidt W, et al. The EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) enhances B cell immortalization several thousandfold. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(19): 10989-94.

37. Young LS, Rickinson AB. Epstein–Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer. 2004; 4(10): 757-68.

38. Levitskaya J, Coram M, Levitsky V, Imreh S. Inhibition of antigen processing by the internal repeat

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. Nature. 1995; 375(6533): 685-8.

39. Wang H, Munger K, Reindl M, O'reilly E, Levin L, Berger T, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults. Neurology. 2008; 71(15): 1142-6.

40. Escandón-Vargas K, Zorrilla-Vaca A, Corral-Prado RH. Positive 14-3-3 and tau proteins in a sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case and a brief perspective of prion diseases in Colombia. Biomédica. 2016; 36: 29-36.

41. Foote M, Zhou Y. 14-3-3 proteins in neurological disorders. Int J Biochem Mol Biol. 2012; 3(2): 152-64.

42. Vazifehkhah S, Karimzadeh F. Parkinson disease: from pathophysiology to the animal models. Shefaye Khatam. 2016; 4(3): 91-102.

43. Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine receptors and neurodegeneration. Aging Dis. 2015; 6(5): 349-68.

44. Haarmann AM, Jafarian M, Karimzadeh F, Gorji A. Modulatory effects of dopamine D. Basic Clin Neurosci. 2014; 5(4): 246-52.

45. Satoh J-i, Yamamura T, Arima K. The 14-3-3 protein ε isoform expressed in reactive astrocytes in demyelinating lesions of multiple sclerosis binds to vimentin and glial fibrillary acidic protein in cultured human astrocytes. Am J Pathol. 2004; 165(2): 577-92.

46. Shimada T, Fournier AE, Yamagata K. Neuroprotective function of 14-3-3 proteins in neurodegeneration. Biomed Res Int. 2013; 2013 doi: 10.1155/2013/564534.

47. Eliasson C, Sahlgren C, Berthold C-H, Stakeberg J, Celis JE, Betsholtz C, et al. Intermediate filament protein partnership in astrocytes. J Biol Chem. 1999; 274(34): 23996-4006.

48. Lee D-H, Steinacker P, Seubert S, Turnescu T, Melms A, Manzel A, et al. Role of glial 14-3-3 gamma protein in autoimmune demyelination. J Neuroinflammation. 2015; 12(1): 187. doi: 10.1186/s12974-015-0381-x.

49. Martínez–Yélamos A, Saiz A, Sanchez–Valle R, Casado V, Ramon J, Graus F, et al. 14-3-3 protein in the CSF as prognostic marker in early multiple sclerosis. Neurology. 2001; 57(4): 722-4.

50. Obsil T, Obsilova V. Structural basis of 14-3-3 protein functions. Semin Cell Dev Biol. 2011; 22(7): 663-72.

51. Terzi M, Birinci A, Cetinkaya E, Onar M. Cerebrospinal fluid total tau protein levels in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2007; 115(5): 325-30.

52. Kapaki E, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Kilidireas K. Increased cerebrospinal fluid tau protein in multiple sclerosis. Eur Neurol. 2000; 43(4): 228-32.

53. Valis M, Talab R, Stourac P, Andrys C, Masopust J. Tau protein, phosphorylated tau protein and beta-amyloid42 in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29(6): 971-6.

54. Duan Y, Dong S, Gu F, Hu Y, Zhao Z. Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: focusing on tau-mediated neurodegeneration. Transl Neurodegener. 2012; 1(1): 24 . doi: 10.1186/2047-9158-1-24.

55. Axelsson M, Malmeström C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. J Neurol. 2011; 258(5): 882-8.

56. Norgren N, Sundström P, Svenningsson A, Rosengren L, Stigbrand T, Gunnarsson M. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. Neurology. 2004; 63(9): 1586-90.

57. Malmeström C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. Neurology. 2003; 61(12): 1720-5.

58. Kaeser SA, Herzig MC, Coomaraswamy J, Kilger E, Selenica M-L, Winkler DT, et al. Cystatin C modulates cerebral β-amyloidosis. Nature Genet. 2007; 39(12): 1437-9.

59. Vranová HP, Sládková V, Mareš J, Hluštík P, Langová J, Kanovský P. Cystatin C as a Marker of Degeneration in Multiple Sclerosis (P03. 241). Neurology. 2013; 80(7): P03. 241-P03 .

60. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. Ther Adv Neurol Disord. 2013; 6(3): 161-73.

61. Disanto G, Morahan J, Barnett M, Giovannoni G, Ramagopalan S. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. Neurology. 2012; 78(11): 823-32

62. Krumbholz M, Meinl E. B cells in MS and

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

NMO: pathogenesis and therapy. Seminars in Immunopathology; 2014. Springer.

63. Hahne M, Renno T, Schroeter M, Irmler M, French L, Bornand T, et al. Activated B cells express functional Fas ligand. European Eur J Immunol. 1996; 26(3): 721-4.

64. D'souza SD, Bonetti B, Balasingam V, Cashman NR, Barker PA, Troutt AB, et al. Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. J Exp Med. 1996; 184(6): 2361-70.

65. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. EBioMedicine. 2017; 16: 41-50.

66. Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S. Fibulin-1 binds the amino-terminal head of β-amyloid precursor protein and modulates its physiological function. J Neurochem. 2001; 76(5): 1411-20.

67. Kanoh Y, Ohara T, Kanoh M, Akahoshi T. Serum matrix metalloproteinase-2 levels indicate blood–CSF barrier damage in patients with infectious meningitis. Inflammation. 2008; 31(2): 99-104.

68. Kouwenhoven M, Özenci V, Gomes A, Yarilin D, Giedraitis V, Press R, et al. Multiple sclerosis: elevated expression of matrix metalloproteinases in blood monocytes. J Autoimmun. 2001; 16(4): 463-70.

69. Fernandes KS, Brum DG, Sandrim VC, Guerreiro CT, Barreira AA, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinase-9 genotypes and haplotypes are associated with multiple sclerosis and with the degree of disability of the disease. J Neuroimmunol. 2009; 214(1): 128-31.

70. Ottervald J, Franzén B, Nilsson K, Andersson LI, Khademi M, Eriksson B, et al. Multiple sclerosis: Identification and clinical evaluation of novel CSF biomarkers. J Proteomics. 2010; 73(6): 1117-32.

71. Mattsson N, Axelsson M, Haghighi S, Malmeström C, Wu G, Anckarsäter R, et al. Reduced cerebrospinal fluid BACE1 activity in multiple sclerosis. Mult Scler. 2009; 15(4): 448-54.

72. Willem M, Garratt AN, Novak B, Citron M, Kaufmann S, Rittger A, et al. Control of peripheral nerve myelination by the ß-secretase BACE1. Science. 2006; 314(5799): 664-6.

73. Zheng P, Wang Q, Teng J, Chen J. Calumenin and fibulin-1 on tumor metastasis: Implications for pharmacology. Pharmacol Res. 2015; 99: 11-5.

74. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, Gambini M, Merelli E. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. J Neurol. 2008; 255(7): 1023-31.

75. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Ann Neurol. 2009; 65(6): 639-49.

76. Mareš J, Herzig R, Urbanek K, Sladkova V, Opavský R, Hluštík P, et al. Correlation of the IgG index and oligoclonal bands in the CSF of patients with multiple sclerosis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008; 152(2): 247-9.

77. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2013; 9(5): 267-76.

78. Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W. Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. J Neurol. 2008; 255(10): 1508-14.

79. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Aboulenein-Djamshidian F, Krugluger W, Deisenhammer F, et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. Mult Scler. 2016; 22(4): 502-10.

80. Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015; 28(3): 237-43.

81. Iacobaeus E, Amoudruz P, Ström M, Khademi M, Brundin L, Hillert J, et al. The expression of VEGF-A is down regulated in peripheral blood mononuclear cells of patients with secondary progressive multiple sclerosis. PLos One. 2011; 5(6): e19138.

82. Yang M, Qin Z, Zhu Y, Li Y, Qin Y, Jing Y, et al. Vitamin D-binding protein in cerebrospinal fluid is associated with multiple sclerosis progression. Molecular Neurobiology. 2013; 47(3): 946-56.

83. Perga S, Albo AG, Lis K, Minari N, Falvo S, Marnetto F, et al. Vitamin D binding protein isoforms and apolipoprotein E in cerebrospinal fluid as prognostic biomarkers of multiple sclerosis. Plos One. 2015; 10(6): e0129291.

84. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. J Neurol. 2009; 256(9): 1468-79.

85. Bowling AC. Optimal health with multiple sclerosis:

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]

a guide to integrating lifestyle, alternative, and conventional medicine. New York: Demos Medical Publishing. 2014.

86. Stewart N, Simpson S, van der Mei I, Ponsonby A-L, Blizzard L, Dwyer T, et al. Interferon-β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. Neurology. 2012; 79(3): 254-60.

87. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. Neurosciences (Riyadh). 2015; 20(4): 329-35.

88. Home C. The role of vitamin d in multiple sclerosis pathology and treatment: answers and opportunities. International Journal of MS Care. 2015; 17(2): 1-24.

89. Munger KL, Zhang S, O'reilly E, Hernan M, Olek M, Willett W, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004; 62(1): 60-5.

90. Sandberg L, Biström M, Salzer J, Vågberg M, Svenningsson A, Sundström P. Vitamin D and axonal injury in multiple sclerosis. Mult Scler. 2016; 22(8): 1027-31.

91. Jagot F, Davoust N. Is it worth considering circulating microRNAs in Multiple Sclerosis? Front Immunol. 2016; 7.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00129.

92. Vistbakka J, Hagman S, Elovaara I. Circulating MicroRNAs as biomarkers in chronic progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. Sage Publications Ltd 1 Olivers Yard, 55 City Road, London Ec1y 1sp, England. 2015.

93. Tufekci KU, Oner MG, Genc S, Genc K. MicroRNAs and multiple sclerosis. Autoimmune Diseases. 2011; 2011. doi.org/10.4061/2011/807426.

94. cd S, Hecker M, Zettl UK, Fuellen G, Taher L. Analysis of microRNA and Gene expression profiles in multiple sclerosis: integrating interaction data to uncover regulatory mechanisms. Sci Rep. 2016; 6: 1-14.

95. Quinn JF, Patel T, Wong D, Das S, Freedman JE, Laurent LC, et al. Extracellular RNAs: development as biomarkers of human disease. J Extracell Vesicles. 2015; 4(1): 27495.

96. Ma X, Zhou J, Zhong Y, Jiang L, Mu P, Li Y, et al. Expression, regulation and function of microRNAs in multiple sclerosis. Int J Med Sci. 2014; 11(8): 810-8.

97. Tchetverikov I, Lohmander L, Verzijl N, Huizinga T, TeKoppele J, Hanemaaijer R, et al. MMP protein and activity levels in synovial fluid from patients with joint injury, inflammatory arthritis, and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2005; 64(5): 694-8.

98. Perry MG, Kirwan J, Jessop D, Hunt L. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor α and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68(1): 63-8.

99. Slats D, AHR Claassen J, Jan Lammers G, J Melis R, M Verbeek M, Overeem S. Association between hypocretin-1 and amyloid-β42 cerebrospinal fluid levels in Alzheimer's disease and healthy controls. Curr Alzheimer Res. 2012; 9(10): 1119-25.

100. Tremlett H, Dai DL, Hollander Z, Kapanen A, Aziz T, Wilson-McManus JE, et al. Serum proteomics in multiple sclerosis disease progression. J Proteomics. 2015; 118: 2-11.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/shefa.6.2.94]