بیومارکرهای تشخیصی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

احد خلیل‌نژاد[۱]، حمید زاهدنسب[۲*]، هادی خدابنده‌لو[۳]، الهام محمودیان[۴]، طاهره آذر آبدار[۵]، محمد بالود[۲]، رضا وفایی[۶]، مرتضی حسین زاده[۷]

۱) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۲) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۳) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴) گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

۵) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۶) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۷) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: ۹۲/۳/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۳

چکیده

هم زمان با گسترش گزینه های درمانی برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس، نیاز روز افزونی برای یافتن بیومارکرهایی وجود دارد که از حساسیت بالاتری برخوردار بوده و می توانند میزان فعالیت و سیر بیماری را مشخص کنند. امروزه، بیومارکرهای مختلفی با دقت و قدرت انتخابی بالا در کمک به درمان اولیه، بررسی پاسخ به درمان های دارویی، تشخیص زودهنگام و نیز شناسایی مقاطع مختلف این بیماری به کار می رود. برای مثال، وجود باندهای الیگوکلونالدر مایع مغزی- نخاعی افراد مشکوک به مالتیپل اسکلروزیس در تشخیص زود هنگام بیماری، وجود آنتی بادی های ضد آکوپورین ۴ در افتراق بیماری نورومایلیت اُپتیکا از مالتیپل اسکلروزیس و نیز حضور آنتی بادی های خنثی کننده اینترفرون های بتای تزریقی به بیماران در شناسایی عدم پاسخ کافی به درمان، همگی نمونه هایی از فواید بیومارکرهایی است که تاکنون برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، هنوز بیومارکری کشف نشده که به وسیله آن تشخیص قطعی بیماری و روند پیشرفت آن داده شود. امید است که تکنیک های مولکولی بتوانند بیومارکرهایی با دقت و حساسیت بالاتری پیدا کرده و پزشکان را در تشخیص و درمان به موقع بیماری یاری نمایند.

واژه های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، بیومارکر، سیر بیماری، شاخص درمانی

*نویسنده مسئول: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

Email: hamid.6300@gmail.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس یکی از شایع ترین بیماری های سیستم عصبی مرکزی است که بیشتر در محدوده سنی۴۰-۲۰ سالگی بروز پیدا می کند. این بیماری تظاهرات بالینی متفاوتی داشته و هیچ گونه روش تشخیصی آزمایشگاهی قطعی برای آن وجود ندارد. امروزه، گروه زیادی از داروها با مکانیسم های مولکولی گوناگون در درمان مالتیپل اسکلروزیس به کار می رود که نقش به سزایی در کاهش عود بیماری، فعالیت MRI و جلوگیری از ناتوانی دائمی بیماران ایفا می کنند،(۱). با این حال، با وجود تمامی این استراتژی ها، گروه قابل توجهی از بیماران دچار عودهای مکرر و ناتوانی می شوند. اطلاعات دقیق و قطعی کمی پیش روی پزشکان قرار دارد تا دریابند در هر بیمار کدام گزینه درمانی از کارآمدی بالاتری برخوردار است. هم چنین، تاکنون دانشمندان، شاخص و اندیکاتوری برای ارزیابی دقیق میزان فعالیت بیماری و تعیین فاکتورهایی که نشان دهنده ناکارآمدی پاسخ به داروها باشد، ندارند. قطعاً با استفاده از بیومارکرهایی که میزان فعالیت بیماری را نشان می‌دهد، می توان از درمان های دارویی اختصاصی تر استفاده کرده و امکان ارزیابی پاسخ به درمان را فراهم آورد. جدول شماره ۱ اهمیت بیومارکرهایی را مشخص می کند که در بیماری مالتیپل اسکلروزیس نقش مهمی ایفا می کنند.

اهمیت بیومارکرها تنها به مواردی که اشاره شد، منتهی نمی شود، بلکه استفاده از بیومارکرهای مشخص و دقیقی که در فرایندهای پروتئومیکس شناسایی می شوند، نشان داده که یکسری از این پروتئین ها تنها در تیپ خاصی از بیماری مالتیپل اسکلروزیس بیان می شوند،(۲). لذا بیومارکرها توانایی افتراق انواع تیپ بیماری از یکدیگر را نیز دارند و از این رو ابزاری قدرتمند برای ارزیابی سیر بیماری محسوب می شوند.(۲)

دانشمندان، در استفاده از بیومارکرها، با چالش هایی روبرو هستند که به طور خلاصه در جدول شماره ۲ ذکر شده است. یکی از چالش های مهم تعیین دقیق فعالیت بیماری است. گاهی بیماران مبتلا به فرم عود کننده-بهبود شونده، تغییراتی دال بر فعالیت بیماری در MRI دارند، بدون آن که از نظر بالینی علائم جدیدی از بیماری در آن ها دیده شود و یا ممکن است در این افراد علائم بیماری به صورت اختلالات روحی و سایکوز و یا اختلالات شناختی بروز پیدا کرده و لذا مورد توجه قرار نگیرد. از طرف دیگر، در فاز پیشرونده ثانویه، علی رغم پیشرفت تدریجی ناتوانی، هیچ گونه علامتی از فعالیت التهابی در MRI دیده نمی شود و در ارزیابی فعالیت MRI، فاکتورهایی از قبیل حجم ضایعات T2، حفرات سیاه T1، آتروفی جسم سفید و خاکستری مغز، سیر بیماری را پیش بینی می کند،(۳). در مواردی هم عواملی مثل عفونت باعث تشدید علائم قبلی بیماری شده و اشتباهاً به عنوان عود بیماری تلقی می گردد، در صورتی که در واقع یک عود کاذب بوده است.

مطالعه بیومارکرها و نشانگرهای زیستی نیز به واسطه متغیرهای ایمونولوژیک و تغییرات نرمال معنی دار، با مشکلات خاصی همراه است،(۳). علاوه بر این، بسیاری از بیومارکرها، نشانگرهای غیراختصاصی التهاب سیستمیک بوده و ممکن است حتی در حضور اندک عفونتی متحمل تغییرات قابل توجهی شوند. از دیگر مشکلات موجود در تفسیر بیومارکرها در پاسخ به درمان، تفاوت های موجود در فرمولاسیون اینترفرون بتای مورد استفاده در مطالعات مختلف است که بر اساس شواهد موجود اثرات مختلفی را بر روی بیومارکرهای بیماری اعمال می کند.(۷-۵)

تاکنون، دانشمندان بیومارکرهای متعددی برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس بر شمرده اند که از جمله آن ها می توان به سایتوکاین ها، کموکاین ها، زیر مجموعه ای از سلول های سیستم ایمنی، مولکول های کمک کننده در تحریک و التهاب، مولکول های دخیل در چسبندگی عروقی، نفوذپذیری و آسیب نورونال و گلیال را نام برد. در جداول شماره ۳ تا ۸ به این بیومارکرها اشاره شده است.

۱- ایمونوپاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مطالعات مختلف روی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکروزیس، مؤید این مطلب است که در این بیماران جنبه های مختلف سیستم ایمنی فاقد عملکرد صحیح می باشد. به عنوان مثال، افزایش بیش از حد فعالیت تهاجمی Th1وTh17 (که عملکرد آن ها ترشح سایتوکاین های پیش التهابی است) و سلول های +T CD8 در ایمونوپاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس مطرح می باشد،(۸). هم چنین، به نظر می رسد که فعالیت سلول های T تنظیم کننده که در حالت طبیعی منجر به کنترل التهاب می شوند، در این بیماری کاهش می یابد،(۸،۹). علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که فعالیت سلول های B، آنتی بادی های مترشحه و سیستم کمپلمان در مبتلایان به مالتیپل اسکلرورزیس غیرطبیعی بوده و سلول های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول های کشنده طبیعی نیز عملکرد صحیح خود را از دست می دهند،(۸،۱۰). علاوه بر

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

این، دیده شده است که در بیماری مالتیپل اسکلروزیس، مولکول هایی که یکپارچگی سد خونی-مغزی را حفظ کرده و تهاجم سلول ها به سیستم عصبی مرکزی را کنترل می کنند، دچار اختلال می شوند.(۸)

۲- سایتوکاین ها

سایتوکاین ها روی عملکرد سیستم ایمنی، سیستم عروقی بدن و بافت های مختلف تأثیر می گذارند و به خاطر نقشی که در پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس دارند، به مقدار زیاد مورد مطالعه قرار گرفته اند. تغییر در الگوی ترشح سایتوکاینی(که اغلب توسط سلول های ایمنی ترشح می گردند) مشخصه ای است که می تواند در پیش بینی وضعیت بیماری به پزشک کمک کند. در جدول شماره ۳ برخی از سایتوکاین های درگیر در سیر بیماری مالتیپل اسکلروزیس آورده شده است. به طور معمول می توان سلول های T را از نظر فعالیت سایتوکاینی به ۴ زیر مجموعه تقسیم نمود:

Th1: فعالیت پیش التهابی به همراه ترشح اینترفرون گاما، اینترلوکین ۱۲و TNF-α

Th2: فعالیت تنظیم کنندگی سیستم ایمنی به همراه ترشح اینترلوکین های ۴ و ۱۰

Th17: ترشح اینترلوکین های التهابی۶ و۱۷

Treg: سلول های تنظیم کننده سیستم ایمنی به همراه تولید TGF-β

این چشم انداز ساده که البته ظاهری است، به دلیل وجود فاکتورهای ذیل، دچار پیچیدگی هایی می شود:

۱-وجود سلول های دیگری که زیر مجموعه ای از جمعیت سلول های +CD8 و+CD4 هستند.

۲-قابلیت زنده ماندن و پاسخ متفاوت در محیط های متفاوت

۳- میانکش پیچیده آن ها با دیگر سلول ها

۲-۱-اینترفرون گاما

تزریق اینترفرون گاما به بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس باعث بروز حمله می شود. تحقیقات نشان داده که قبل از عود بیماری سطح سرمی اینترفرون گاما افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند و مؤید این است که فعالیت و عود بیماری در ابتدای امر مربوط به فعالیت Th1 می باشد،(۱۳-۱۱). از طرفی دیگر، مشخص شده که اینترفرون بتا ترشح اینترفرون گاما از سلول های تک هسته‌ای خون محیطی را کاهش داده و موجب بهبود وضعیت بالینی بیمار می گردد.(۶)

بیمارانی که تحت درمان با داروی گلاتیرامر استات بوده و پاسخ مناسبی به آن نشان داده اند، نسبت به کسانی که این دارو را دریافت نکرده اند، سطح سرمی اینترفرون گامای کمتری داشته اند،(۱۴). دانشمندان کشف کرده اند که تولید سیستمیک اینترلوکین ۱۲ که ترشح اینترفرون گاما را تحریک کرده و سلول های طبیعی کشنده را فعال می سازد، با پیشرفت بیماری مرتبط بوده و در سرم بیماران افزایش می یابد.(۱۹-۱۵)

۲-۲-اینترلوکین های ۱۲، ۱۷ و ۲۳

اینترلوکین ۱۲ یک هترودایمر متشکل از دو زیر واحد به نام های P40 و P35 می باشد. زیر واحد P40 با زیر واحد P19 اینترلوکین ۲۳ کمپلکسی تشکیل می دهد که این کمپلکسن نیز به تشکیل زیر مجموعه منحصر به فرد اینترلوکین ۱۷ و تمایز سلول های Th17 کمک می کند.(۲۱)

همان طور که پیش تر اشاره گردید، پژوهشگران سطح سیستمیک اینترلوکین ۱۲ را با فعالیت بیماری و تغییرات MRI مرتبط دانسته اند،(۱۹-۱۵). دیده شده است که در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس که سطح کمتری از IL12 P35 mRNA دارند، درمان بیماری با اینترفرون بتا مؤثرتر است و این مارکر پیش آگهی را در ۸۱ درصد بیماران به درستی پیش بینی می کند،(۲۲). هم چنین، مشخص شده است که پس از درمان با گلاتیرامر استات، سطح اینترلوکین ۱۲ کاهش چشم گیری پیدا می کند.(۲۰)

میزان تولید اینترلوکین ۱۷ رابطه مستقیمی با فعالیت بیماری دارد و با درمان توسط اینترفرون بتا سطح آن کاهش می یابد،(۲۳،۲۴). نکته قابل تأمل این جاست؛ در بیمارانی که به تازگی بیماری مالتیپل اسکلروزیس در آن ها تشخیص داده شده، نسبت به آن دسته از بیمارانی که مدت های طولانی با این بیماری درگیر بوده اند، میزان تولید اینترلوکین ۱۷ از سطح بالاتری برخوردار است و این امر می تواند مبین این نکته باشد که میزان بالای اینترلوکین ۱۷ با فعالیت و شدت بیماری رابطه زیادی دارد. شایان ذکر است که فعالیت و شدت بیماری در مبتلایانی که مدت های طولانی درگیر مالتیپل اسکلروزیس هستند، به سطح تعادل می رسد،(۲۵). هم چنین، مشخص شده است؛ افرادی که به درمان با اینترفرون بتا پاسخ نمی دهند، دارای سطح سرمی بالایی از پروتئین IL-17F می باشند. این امر نشان می دهد،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

ناهمگونی موجود در ایمونوپاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس در بین مبتلایان به این بیماری باعث به وجود آمدن پیچیدگی های مذکور در درمان این افراد شده است.(۲۶)

تاکنون، بسیاری از مطالعات نشان داده اند که اینترلوکین ۱۲، ۱۷ و۲۳ نقش انکارناپذیری در فعالیت بیماری مالتیپل اسکلروزیس دارند، با وجود این، سگال و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که در بیماران مالتیپل اسکلروزیس، درمان با آنتی بادی های سنتتیک ضد زیر واحد P40 اینترلوکین ۱۲ و ۲۳، هیچ گونه تأثیری در روند بهبودی بیماران مبنی بر کم کردن فعالیت بیماری و MRI ندارد.(۲۷)

۲-۳-اینترلوکین ۱۰

اینترلوکین ۱۰ یک سایتوکاین تنظیمی است که توسط سلول های Th2 ترشح می شود. مطالعات نشان داده است که قبل از عود بیماری و فعالیت MRI، سطح سیستمیک اینترلوکین ۱۰ کاهش می یابد و هنگامی که فاز بهبودی بیماری شروع می شود، میزان آن به تدریج افزایش می یابد،(۱۹،۲۸،۲۹). هم چنین، مشاهده شده است که درمان با گلاتیرامر استات و اینترفرون بتا میزان اینترلوکین ۱۰ را در بیماران افزایش می دهد،(۳۰،۳۱). از سوی دیگر، مشخص شده است که سطوح پایین تر از سطح پایه اینترلوکین ۱۰، می تواند فاکتور خوبی برای پیش بینی پاسخ به درمان با اینترفرون بتا باشد،(۳۲). بیمارانی که پس از درمان با اینترفرون بتا هم چنان دچار عود بیماری و افزایش فعالیت در MRI هستند، دارای سطح سرمی پایینی از اینترلوکین ۱۰ می باشند،(۶). بررسی ها نشان می دهد، نسبت سطح اینترلوکین ۱۰ به ۱۲ با فعالیت بیماری مالتیپل اسکلروزیس در ارتباط بوده و هر چه این نسبت بالاتر رود، بیماران به درمان با اینترفرون بتا بهتر جواب می دهند.(۶)

۳-زیر مجموعه های لنفوسیت T

مارکرهای سطح سلولی به شناسایی انواع سلول ها و هم چنین وضعیت فعالیت آن ها در بیماری مالتیپل اسکلروزیس کمک می کنند که به طور خلاصه در جدول شماره ۴ شرح داده شده است. زیر مجموعه های سلول T انواع مختلفی از سایتوکاین ها را ترشح می کنند که از مدت ها پیش نقش آن ها در بیماری مالتیپل اسکلروزیس مورد بررسی قرار گرفته است. با پیشرفت علم ایمونولوژی، جمعیت های جدیدی از سلول های T در حال شناسایی است که امکان احاطه بیشتر را بر ایمونوپاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس فراهم می آورد.(۳۳)

۳-۱-زنجیره بتا گیرنده IFN-γ

مطالعات نشان داده است که افزایش بیان زنجیره بتا گیرنده اینترفرون گاما، باعث افزایش استعداد آپوپتوز در سلول های T فعال شده می شود. دیده شده است که در سلول های T بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، سطح بیان این زنجیره کم می شود. تزریق اینترفرون بتای به این بیماران باعث افزایش بیان زنجیره بتا گیرنده اینترفرون گاما شده و احتمالاً به موجب آن با افزایش آپوپتوز در سلول های T فعال شده، تعداد این سلول ها را کاهش داده و به روند درمان بیماری کمک می کند.(۳۳)

۳-۲-گیرنده اینترفرون آلفا-بتا

دیده شده است در افرادی که پیش از درمان با اینترفرون بتا، سطح پایینی ایزوفرم های گیرنده ۲ اینترفرون آلفا-بتا(IFNAR-2) دارند، احتمال تولید آنتی بادی های خنثی کننده علیه اینترفرون بتا در خونشان بیشتر است. هم چنین، درمان با اینترفرون بتا باعث کاهش بیان گیرنده های اینترفرون آلفا به وسیله اینترنالیزاسیون آن ها می شود. این نتایج نشان می دهد ایزوفرم های IFNAR-2 در پاسخ به درمان با اینترفرون بتا(از لحاظ میزان پاسخ و ماهیت آن) نقش دوگانه ای(آگونیست و آنتاگونیست) ایفا می کنند. در واقع، بیان IFNAR-2 طوری تنظیم می شود که حتی با وجود تحریک های مثل تزرریق اینترفرون بتا، وضعیت تعادل در بدن حفظ شود.(۳۴)

۳-۳-سلول CD8+ CD25+ FoxP3+

سلول های CD8+ CD25+ FoxP3+، نوعی سلول T تنظیمی هستند که روی سیستم ایمنی، سلول های دندریتیک و هم چنین سلول های T اثرات تنظیمی دارند. دیده شده است که در زمان عود بیماری مالتیپل اسکلروزیس، تعداد و فعالیت این سلول ها در سرم و مایع مغزی-نخاعی بیماران کاهش قابل توجهی دارد.(۳۵)

۳-۴-مولکول های کمک تحریکی

مولکول CD80 یک مولکول تحریکی برای Th1 می باشد و مولکول CD86 که خاصیت تنظیم کنندگی در سیستم ایمنی دارد. بررسی ها نشان داده است که در زمان فعالیت و عود بیماری مالتیپل اسکلروزیس میزان بیان مولکول CD80 به طور چشم گیری افزایش می یابد و این در حالی است که بیان مولکول CD86 کاهش می یابد. دیده شده است که تجویز اینترفرون بتا به بیماران، این تغییرات بالعکس شده، یعنی سطح CD80 کاهش و سطح CD86 افزایش یافته است.(۳۸-۳۶)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

مطالعات نشان می دهد طی درمان با اینترفرون بتا، میزان بیان سطحی مولکول CD40 تحریک می شود که با میزان و عود بیماری و EDSS که معیاری برای سنجش ناتوانی در بیماران مالتیپل اسکلروزیس می باشد، مرتبط است.(۳۹) هم چنین، پس از درمان با اینترفرون بتا، بیان PDL2 بر سطح مونوسیت ها تحریک می گردد و محققین به این نتیجه دست یافته اند که هر چه میزان این تحریک بیشتر باشد، امکان موفقیت مبنی بر پاسخ دهی به درمان بالاتر می رود.(۳۹)

۳-۵-مولکول های دخیل در آپوپتوز

مشخص شده است که مولکول های تحریک کننده آپوپتوز(PDL1 وPD1) نیز در مرحله بهبودی بیماری نسبت به مرحله حاد آن افزایش بیشتری دارند و احتمالاً این حالت با افزایش تولید اینترلوکین ۱۰ نیز در ارتباط است.(۴۰)

هم چنین، مطالعات نشان می دهد که سطوح بالای مولکول های FAS و FASL از طریق افزایش آپوپتوز در سلول های T فعال شده علیه میلین، می تواند با در میزان پیشرفت در ناتوانی دائم در بیماران رابطه عکس داشته باشد،(۴۱). علاوه بر این دیده شده است که در طول عود بیماری سطح سرمی FASL کاهش یافته، حال آن که سطح FAS افزایش چشم گیری پیدا می کند.(۴۲)

از دیگر مولکول های دخیل در پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس می توان به مولکول سوروایوین اشاره کرد که در سلول های T فعال شده علیه غلاف میلین، باعث مهار آپوپتوز می شود. طبق بررسی های صورت گرفته، سطح سرمی سوروایوین در بیماری افزایش می یابد و با تزریق اینترفرون به بیماران میزان آن رو به کاهش می گذارد.(۴۳،۴۴)

۳-۶-کانال های پتاسیمی

مشخص شده است که کانال های پتاسیمی مختلفی در فعال کردن سلول های T دخالت دارند. مطالعات نشان داده است که در فاز حاد بیماری مالتیپل اسکلروزیس بیان کانال پتاسیمی K2P5.1 در سلول های T به طور چشم گیری افزایش می یابد.(۴۵)

۴-سلول B و آنتی بادی ها

اگر چه نقش سلول های T در بیماری مالتیپل اسکلروزیس انکار ناپذیر است، اما در این میان، نقش سیستم ایمنی هومورال و آنتی بادی ها نیز در پاتوژنز این بیماری روز به روز روشن تر می شود که در(جدول شماره ۵) توضیح داده شده است.

۴-۱-آنتی بادی های ضد آکوپورین ٤

تفاوت های بالینی بین مالتیپل اسکلروزیس و بیماری نورومیلیت اُپتیکا(NMO) به حدی واضح است که کارشناسان NMO را یک بیماری کاملاً متفاوت با مالتیپل اسکلروزیس در نظر می گیرند. البته این نکته را باید یادآور شد که برخی بیماران علائم مشترک هر دو بیماری را دارند. در حال حاضر طیف وسیع تری از علائم بالینی NMO علاوه بر علائم قبلی(نوریت دو طرفه اپتیک، میلیت طولانی و هم زمان) در حال شناسایی است. هم چنین، آنتی بادی هایی که علیه آکوپورین ۴ (AQP4) در بیماری NMO سنتز می شوند، مبین این نکته هستند که دوره بالینی بیماری NMO از نظر آسیب طناب نخاعی، عصب بینایی، ایجاد ناتوانی زودهنگام و مرگ، در مقایسه با نوع کلاسیک مالتیپل اسکلروزیس متفاوت می باشد،(۴۶). دیده شده است که در۴۰-۲۰ درصد بیمارانی که دارای علائم بالینی NMO هستند، تشخیص بیماری با استفاده از آنتی بادی های معمول در سرم امکان پذیر نمی باشد و این آنتی بادی ها در سرم آن ها قابل ردیابی نیست. البته این به روش استفاده شده نیز می تواند بستگی داشته باشد.(۴۶،۴۷)

تا به امروز، درمان مؤثری برای بیماری NMO یافت نشده است و استراتژی های درمانی پیشنهادی برای NMO با درمان های متداول برای مالیتپل اسکروزیس متفاوت بوده و شامل پلاسمافرز، تخلیه سلول های B از سرم فرد بیمار به وسیله ریتوکسیماب(آنتی بادی های علیه CD2O)، سرکوب طولانی مدت سیستم ایمنی توسط کورتیکواستروئیدها، فرآورده های ایمونوگلوبینی، آزاتیوپرین و میتوکسانترون می باشد.(۴۶)

همان طور که پیش تر اشاره گردید، اینترفرون بتا دارویی مؤثر در درمان مالتیپل اسکلروزیس(بیماری شبه NMO) می باشد. ولی مطالعات نشان داده است که در افراد مبتلا به بیماری NMO که دارای آنتی بادی هایی علیه AQP4 می باشند، پس از درمان با اینترفرون بتا ممکن است بیماری تشدید یابد. بنا بر این، احتمالاً میزان آنتی بادی های سنتز شده علیه AQP4، می تواند معیار خوبی برای پاسخ به درمان در بیماری NMO باشد.(۴۸،۴۹)

در سال ۲۰۰۹، نیشیاما و همکاران موردی را گزارش کرده که بیش از ده سال قبل از بروز علائم بالینی NMO، آنتی بادی های مربوط به بیماری NMO را در بدن داشته است. این موضوع نشان می دهد که آنتی بادی های دخیل در پاتوژنز بیماری NMO، ممکن است مدت ها قبل از فعالیت بیماری، در بدن وجود داشته باشد،(۵۰). هم چنین،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

مواردی هم گزارش شده است که آنتی بادی های تولید شده علیه AQP4 بی آن که در سرم بیماران مبتلا به NMO وجود داشته باشند، در مایع مغزی-نخاعی آنان دیده شده اند،(۴۷،۵۱). البته باور عمومی بر این است که این رویداد بسیار نادر بوده و کمتر دیده می شود.

٤-۲-آنتی بادی های خنثی کننده

بر اساس شواهد موجود و نیز مطالعات انجام گرفته توسط پولمن و همکاران، در حال حاضر این گونه به نظر می رسد؛ در آن دسته از بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس که آنتی بادی های خنثی کننده(NAb) علیه اینترفرون بتا می سازند، احتمال فعالیت بالینی و رادیولوژیک بیشتر است،(۵۲). بنا بر این، یک تیم تخصصی باید دستورالعمل هایی را برای کنترل این آنتی بادی ها در بیمارانی که تحت درمان با اینترفرون قرار دارند، تعیین کرده و تیتر این آنتی بادی ها را در تصمیم گیری بالینی در مورد بیماران لحاظ کنند.(۵۲)

هم چنین، بر اساس شواهد موجود، بیمارانی که دارای آنتی بادی های خنثی کننده علیه داروی ناتالیزوماپ می باشند، ممکن است دچار عود بیماری شوند،(۵۳). اهمیت آنتی بادی هایی که به داروی گلاتیرامر استات متصل می شوند در درمان بیماران هنوز به طور کامل مشخص نشده است. هم چنین بعضی از تحقیقات حاکی از آن هستند که هر چه تیتر این نوع آنتی بادی ها کمتر باشد، نتیجه درمان با گلاتیرامر استات بهتر خواهد بود.(۵۳،۵۴)

٤-۳-سلول های +CD19 و+CD138

حضور سلول های B بالغ که به صورت +CD19 و+CD138 اندازه گیری می شوند، با فعالیت بیماری در ارتباط است.(۵۵)

٤-٤-آنتی بادی های ضد آنتی ژن های میلین

پروتئین بازی میلین(MBP) و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین(MOG) از پروتئین های مهم در ساختار غلاف میلین می باشند. مطالعات نشان داده است در آن دسته از بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس که دارای آنتی بادی های سرمی علیه MOG و MBP هستند، در مقایسه با بیمارانی که فاقد این نوع آنتی بادی ها می باشند، احتمال عود بیماری و تبدیل فرم CIS به مالتیپل اسکلروزیس قطعی، افزایش می یابد. مطالعات دیگری که در مورد آنتی بادی های ضد سایر آنتی ژن های میلین انجام شده، نتایج بحث برانگیزی به وجود آورده اند که تا به امروز قضاوت کلی در مورد آن مقدور نیست.(۵۸-۵۶)

با تحقیقاتی که توسط مِنگ و همکاران صورت گرفت، مشخص شد که، تنها در بیمارانی که فرم بیماری آن ها به صورت عود کننده-بهبود یابنده و یا پیشرونده ثانویه می باشد، آنتی بادی های علیه گالاکتوسربروزید سنتز می شود. در واقع، آن ها نتوانستند این نوع آنتی بادی ها را در افراد سالم ردیابی کنند. هم چنین، این دانشمندان گزارشی مبنی بر مادری بودن این آنتی بادی ها در سرم افراد CIS و بیماران با فرم پیشرونده اولیه ارائه کردند.(۵۹)

٤-۵-آنتی بادی ضد EBNA و پروتئین های شوک حرارتی

از دیگر بیومارکرها می توان به سطح سرمی آنتی بادی هایی اشاره کرد که علیه آنتی ژن های هسته ای ویروس اپشتاین-بار(EBNA) سنتز می شوند. بررسی ها نشان داده که سطح سرمی این آنتی بادی ها با فعالیت های MRI در مغز بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس رابطه مستقیم و معناداری دارد. البته بایستی خاطر نشان کرد که گروهی از مطالعات با این موضوع در تناقض بوده و حاکی از این هستند که مثلاً، رابطه خاصی بین آنتی بادی ضدEBNA1 و فعالیت بیماری وجود ندارد،(۶۰،۶۱). البته این تناقض های موجود بین یافته ها می تواند ناشی از تفاوت تعریف ما از کلماتی هم چون عود بیماری و یا فعالیت بیماری و MRI ، از نظر واژه شناسی بالینی باشد.

برای مثال، آنتی بادی هایی که علیه پروتئین های شوک حرارتی سنتز می شوند(مانند Anti-Hsp70)، در اشکال مختلف بیماری مالتیپل اسکلروزیس با هم تفاوت هایی دارند و این در حالی است که هنوز ارتباط روشنی بین این نوع آنتی بادی ها و فعالیت بیماری یافت نشده است،(۶۲). به نظر می رسد که یک گروه از رونوشت های شبه ایمونوگلوبین موجود در سطح مونوسیت ها یک نقش تنظیمی روی سلول T فعال شده ایفا می کند. یکی از این رونوشت ها، یک پروتئین سطح سلولی موسوم به ILT-3 می باشد که تحریک ایمنی را تنظیم می کند. این پروتئین در طی روند عود بیماری مالتیپل اسکلروزیس دچار تنظیم کاهشی شده و از نظر تئوری، اثرات تنظیمی را کاهش می دهد. با این وجود، در طی دوره بهبودی و یا درمان با اینترفرون بتا، بیان پروتئین ILT-3 به سطح اولیه خود باز می گردد.(۶۳)

٤-۵-آنتی بادی ضد اجزای سیستم کمپلمان

دیده شده است که در طول عود بیماری، آنتی بادی هایی علیه برخی تنظیم کننده های سیستم کمپلمان یعنی CD46 و CD59 سنتز می شود. با این حال، این آنتی بادی ها در حالت پایدار سنتز نمی شوند.(۶۴)

علاوه بر این مشاهده شده است که طی فاز حاد بیماری و نیز در مراحل پیشرونده آن، سطح سرمی فاکتور تنظیمی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

کمپلمان یعنی فاکتور H به طور موقت افزایش می یابد که این می تواند به عنوان علامتی برای شروع عود و پیشرفت بیماری باشد.(۶۵)

هم چنین، اجزای حاصل از تجزیه C_4، نشانگرهایی برای آنتی بادی های اتصالی به آنتی ژن های مختلف می باشند. مشخص شده است که در بیماری مالتیپل اسکلروزیس، یکی از اجزای ویژه C_4 با فعالیت بیماری در ارتباط می باشد.(۶۶)

۵-سلول های کشنده طبیعی

نتایج داروی آزمایشی داکلیزوماب که یک آنتی بادی علیه گیرنده اینترلوکین ۲ می باشد، نقش سلول های کشنده طبیعی را در خودایمنی دستگاه عصبی بیش از پیش برجسته کرده است،(۶۷). با وجود این که اکثر سلول های کشنده طبیعی فقط علیه سلول های فاقد مولکول MHC-I نقش سایتوتوکسیکی ایفا می کنند، به نظر می رسد که تعداد محدودی از این سلول ها(۱۰ درصد) که سلول های CD56 برایت هستند، با کشتن سلول های T فعال شده و سلول های دندریتیک نابالغ توسط کوآنزیم و پرفورین، یک نقش تنظیم کنندگی در سیستم ایمنی ایفا می کنند،(۶۷). مطالعات نشان داده که فعالیت بیماری و MRI باعث کاهش جمعیت سلول های کشنده طبیعی می شود. اگر چه هنوز به طور دقیق مشخص نشده که این امر گواه یک رابطه علت و معلولی است و یا پدیده مستقلی است که به موجب آن سلول ها از سیستم گردش خون مرکزی کم شده و به سیستم عصبی مرکزی می روند.(۱۰،۶۸)

مطالعات نشان می دهد که داروی داکلیزوماب میزان سلول های کشنده طبیعی CD56 برایت را افزایش می دهد که به موجب آن، سلول های T فعال شده علیه بدن، سرکوب می شوند و در نتیجه حال بیماران رو به بهبودی می رود.(۶۷،۶۹)

٦-سلول های دندریتیک و ماکروفاژها

مطالعات نشان داه اند که سلول های ایمنی ذاتی از قبیل ماکروفاژها و سلول های دندریتیک می توانند در پاتولوژی بیماری مالتیپل اسکلروزیس نقش داشته باشند.

٦-١-تولید TNF-α

همان طور که قبلاً اشاره گردید، سایتوکاین ها با نقش پر رنگ خود در پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس، توجه ویژه دانشمندان را به خود اختصاص داده اند. این سایتوکاین ها عمدتاً از سلول های سیستم ایمنی ذاتی از قبیل ماکروفاژها، میکروگلیا و سلول های دندریتیک مشتق می شوند.

تحقیقات نشان می دهد TNF-α تولید شده توسط سلول های دندریتیک و ماکروفاژها در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس نسبت به افراد سالم افزایش قابل ملاحظه ای نشان داده که این سطح افزایش با پیشرفت ناتوانی در بیمار مرتبط است،(۷۰،۷۱). نکته قابل توجه اینجاست که استراتژی های درمانی برای مهار کردن TNF-α نه تنها موجب توقف التهاب در بیماران نشده، بلکه موجب وخیم تر شدن وضعیت آن ها و ایجاد حملات جدید خصوصاً در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می شود.(۷۲،۷۳)

٦-٢-اُستئوپونتین

استئوپونتین(OPN) یکی دیگر از بیومارکرهای بیماری مالتیپل اسکلروزیس می باشد که توسط بسیاری از بافت ها و سلول ها از قبیل، فیبروبلاست ها، اُستئوبلاست ها، سلول های دندریتیک، ماکروفاژها و... سنتز می شود. ژن کدکننده این مولکول، به عنوان بارزترین ژن کننده سایتوکاین در لژیون های مربوط به بیماری مالتیپل اسکلرزیس مطرح می باشد و مشخص شده است که در فرم عود کننده-بهبود یابنده بیماری مالتیپل اسکلروزیس، ارتباط تنگاتنگی بین مولکول OPN و فعالیت بیماری وجود دارد.(۷۴)

٦-٣-میکرو RNA

از دیگر بیومارکرهای نسبتاً جدید، RNA های کوچکی موسوم به میکرو RNA (miRNAs) می باشد که به توالی مکمل خود در mRNA های سلولی متصل شده و باعث خاموش شدن گروهی از ژن ها می شوند. مطالعات نشان داده است تعدادی miRNA که در بیان CD47 در سطح سلول ها نقش دارند، از فاگوسیته شدن این سلول ها توسط ماکروفاژها جلوگیری می نمایند. هم چنین، دیده شده است که این miRNA ها در لژیون های مربوط به مغز بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس بیان متفاوتی دارند.(۷۵)

۷-مولکول های چسبنده و متالوپروتئینازهای ماتریکس سلولی

مولکول های چسبنده به همراه گیرنده های خود، به سلول های التهابی فعال کمک می کنند تا این سلول ها بتوانند به ارگان های هدف خود از جمله سیستم اعصاب مرکزی بروند. دسته ای از مولکول های چسبنده به همراه گیرنده های خود شناسایی شده اند که در نفوذ سلول های سیستم ایمنی به داخل سیستم اعصاب مرکزی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس نقش اساسی ایفا می کنند. در جدول شماره ۶ به صورت اجمالی به این مولکول ها اشاره شده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

۷-۱- sVCAM و VLA-4

شواهد حاکی از آن است که سلول های B و T پس از خروج از سیستم گردش خون، به کمک مولکول های سطحی خود از جمله VLA-4 و LFA-1 به گیرنده های VCAM و ICAM متصل شده و با چسبیدن به سلول های اندوتلیال، وارد ارگان مورد هدف خود می شوند. دیده شده است که طی درمان وابسته به دوز با اینترفرون بتا، سطح فرم محلول مولکول VCAM (که اصطلاحاً sVCAM گفته می شود) افزایش می یابد. این افزایش در sVCAM باعث کاهش فعالیت بیماری و MRI بیماران شده و نیز از پیشرفت ناتوانی طولانی مدت در بیماران ممانعت می کند،(۵،۶۷). پژوهشگران نشان داده اند که مولکول sVCAM، با توجه به داشتن قابلیت انحلال در خون، به سلول های T فعال شده می چسبد و مانع از اتصال این سلول ها به VCAM متصل به غشای سلول های اندوتلیال می شود. بدین طریق، sVCAM می تواند ورود سلول های T فعال شده به داخل سیستم ایمنی عصبی مرکزی را کاهش دهد،(۵). هم چنین، دیده شده است در بیمارانی که اینترفرون بتا دریافت می کنند، بیان مولکول VLA-4 در سطح سلول های آن T کاهش می یابد و کاهش بیان این مولکول باعث کاهش چشم گیر پیشرفت ناتوانی در بیماران می شود.(۷۴)

از دیگر مولکول های چسبنده داخل سلولی LFA-1 می باشد که در طی دوره عود و فعالیت بیماری افزایش می یابد،(۷۷). نکته قابل توجه این است که سطح sVCAM و LFA-1 طی دوره درمان با داروی ناتالیزوماب کاهش می یابد و در مبتلایانی که علیه این دارو آنتی بادی های خنثی کننده سنتز می کنند، سطح این دو مولکول پس از مدتی دوباره افزایش می یابد.(۷۸)

۷-۲-ماتریکس متالوپروتئینازهای ۸ و ۹

ماتریکس متالوپروتئینازها، گروهی از آنزیم های پروتئولیتیک هستند که ماتریکس خارج سلولی را حل کرده و به کمک لکوسیت ها می شتابند تا طی التهاب بتوانند از خلال بافت ها مهاجرت کنند. از جمله این آنزیم ها MMP-9می باشد. بررسی ها نشان داده است که در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، طی التهاب و عود بیماری سطح سرمی آنزیم MMP-9 افزایش یافته و به موازات آن سطح مولکول TIMP-1 (که مهارکننده این آنزیم می باشد) کاهش می یابد،(۷۹،۸۰). هم چنین، مطالعات نشان داده است که در سرم افراد تحت درمان با اینترفرون بتا، سطح MMP-9 پایین می آید که به کاهش فعالیت بیماری کمک می کند.(۸۱)

علاوه بر MMP-9، برخی از مطالعات حاکی از این است که سطح بیان MMP-8 نیز در طی دوره عود بیماری در سرم افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس افزایش چشم گیری پیدا می کند. البته اطلاعات کافی در این زمینه موجود نمی باشد. شاید مطالعات آتی بتواند نقش این مولکول را در پاتوژنز بیماری بیش از پیش آشکار کند.(۱۵)

۸-کموکاین ها و گیرنده های آن ها

کموکاین ها به همراه لیگاندهای خود به گروهی از زیر مجموعه های سلول های سیستم ایمنی برای مهاجرت به محل التهاب کمک می کنند. لیستی از کموکاین ها در جدول شماره ۶ آمده است.

تحقیقات پژوهشگران نشان می دهد که در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس سطح سرمی CXCL8، CXCR3، CCL5 و IP-10 در طی عود بیماری افزایش قابل توجهی پیدا می کنند. این در حالی است که سطح CCL2 (که MCP-1 نیز گفته می شود) طی دوره عود، در سرم افراد کاهش می یابد.(۸۴-۸۲)

مطالعات نشان داه است که در طول درمان با اینترفرون بتا، سطح سرمی CCL2 و CXCL10 افزایش می یابد ولی در حضور آنتی بادی های خنثی کننده که علیه اینترفرون بتا سنتز می شوند، سطح سرمی آن ها کاهش می یابد. با این حال، هنوز ارتباط CCL2 و CXCL10 با فعالیت بیماری مشخص نشده است.(۸۵)

بررسی ها نشان داده است که در زنان مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، سطح سرمی اینترلوکین ۸ طی سه ماهه اول حاملگی، مارکر خوبی برای پیش بینی عود بیماری در دوره پس از زایمان می باشد.(۸۶)

مطالعات نشان می دهد که سطح سرمی سلول های T که گیرنده کموکاین CXCR3 را بر روی خود بیان می کنند، با آسیب های سیستم اعصاب مرکزی و هم چنین تغییرات و فعالیت MRI در ارتباط می باشد.(۸۷،۸۸)

مطالعات حاکی از این است که در طول فعالیت بیماری مالتیپل اسکلروزیس، سطح سرمی CXC13 (که همان کموکاین مربوط به سلول های B است) بالا رفته و ظاهراً تحت تأثیر درمان با اینترفرون بتا و گلاتیرامر استات نیز قرار نمی گیرد.(۸۹)

مونوسیت های بیان کننده CCR5 نیز ارتباط معنی داری با فعالیت بیماری دارند، اگر چه که این ارتباط بسیار کم است.(۹۰)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

هم چنین، بیان گیرنده کموکاین CX3R1 مربوط به سلول های کشنده طبیعی، در طی عود بیماری مالتیپل اسکلروزیس کاهش می یابد.(۹۱،۹۲)

طبق بررسی های انجام گرفته بر روی پلی مورفیسم ژنتیکی در ژن CCL5، ارتباط گروهی از SNP ها نیز با فعالیت بیماری و تغییرات MRI نشان داده شد.(۹۲)

۹-دیگر مارکرها

تاکنون بر روی چندین بیومارکر دیگر نیز در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مطالعه صورت گرفته که در جدول شماره ۷ و ۸ به صورت اجمالی آورده شده است.

۹-۱-پروتئین A مقاومتی میکسوویروس

پروتئین A مقاومتی میکسوویروس در خون توسط انواع متفاوتی از سلول ها در پاسخ به اینترفرون های تیپ ۱ (اینترفرون آلفا و اینترفرون گاما) تولید می شود. در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، کاهش سطح mRNA این پروتئین(قبل از هرگونه اقدام درمانی) با فعالیت بیماری و نیز در سطح MRI با بیماری مرتبط بوده و می تواند مستقل از این که تعداد لژیون ها در مغز چقدر باشد، پیش بینی کننده میزان عود بیماری باشد.(۹۳)

علاوه بر این، یکی از بیومارکرهایی که می تواند پاسخ به درمان با اینترفرون بتا را پیش بینی کند، القای بیان پروتئین A مقاومت میکسوویروس پس از مواجهه با اینترفرون بتا(در طول درمان با اینترفرون بتا) می باشد،(۹۴). این پروتئین می تواند به طور غیرمستقیم معیاری برای اینترفرون بتا قابل دسترسی در محیط زیستی به کار رود. به این صورت که هر چه بیماران تیتر بالاتری از آنتی بادی های خنثی کننده علیه اینترفرون بتا داشته باشند، سطح پروتئین A مقاومتی میکسوویروس پایین آمده و ریسک عودهای بعدی افزایش می یابد.(۹۵)

۹-۲-ویتامین D

مطالعات اخیر بیانگر نقش خاص ویتامین D در بیماری مالتیپل اسکلروزیس می باشند. دیده شده است که هر چقدر میزان مولکول حد واسط ویتامین D، یعنی مولکول ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در خون بالاتر باشد، ریسک عود بیماری در ۶ ماهه آینده کمتر خواهد بود.(۹۶)

۹-۳-فاکتورهای رشد و فاکتورهای نوروتروفیک

طی روند ترمیم بافتی، سلول های ایمنی فاکتورهای نوروتروفیک مشتق شده از مغز را می سازند. اینترفرون بتا و گلاتیرامر استات محرکی برای تولید این فاکتور از مونوسیت ها می باشند. به دنبال آسیب بافتی در سیستم اعصاب مرکزی، این فاکتور می تواند در بهبود ترمیم این بافت ها نقش مهمی ایفا کند. در مجموع هر چه سطح این فاکتور در خون بیشتر باشد، در بهبودی پس از عود نقش پر رنگ تری دارد.(۹۹-۹۷)

دیگر فاکتورهای رشد نظیر فاکتورهای گلیالی مشتق از مغز، فاکتور رشد عصبی و نوروتروفین های ۳ و ۴ با بهبود پس از عود بیماری در ارتباط هستند،(۹۷). مطالعات نشان داده است که سطوح سرمی اسیداوریک(جمع کننده محصولات نیتریک اسید)، در طی بیماری کاهش یافته و با بهبودی آن دوباره به حالت اولیه بر می‌گردد.(۱۰۱،۱۰۰)

۹-٤-پنتوزیدین

پنتوزیدین یکی از محصولات انتهایی گلیکاسیون است که طی آسیب بافتی حاصل از اکسیداسیون و التهاب به وجود آمده و در بیماری های مختلف در سرم افراد بیمار تجمع می یابد. نتایج حاصل از بررسی ها نشان می دهد که سطح سرمی این مولکول رابطه مستقیمی با میزان ناتوانی در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس دارد. هر چند که هنوز شواهدی مبنی بر مرتبط بودن آن با میزان عود بیماری پیدا نشده است.(۱۰۲)

۹-۵- نئوپترین

نئوپترین یکی از محصولات کاتابویسم گوانوزین تری فسفات است که توسط ماکروفاژهای تحریک شده سنتز و به عنوان یکی از مارکرهای فعالیت التهابی شناخته می شود. مشاهده شده است که در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس از نوع پیشرونده اولیه، نسبت پایداری نئوپترین به کرآتینین ادرار با پایداری بیماری در دوره درمان با اینترفرون بتا مرتبط می باشد.(۱۰۳)

۹-٦-مارکرهای ژنتیکی

امروزه در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، از مارکرهای ژنتیکی نیز برای پیش بینی آینده بیماری استفاده می شود. هم چنین، این مارکرها ابزار قدرتمندی در مبحث فارماکوژنتیک اینترفرون بتا می باشند.(۱۰۴)

۱۰-مارکرهای مایع مغزی-نخاعی

۱۰-۱-باندهای الیگوکلونال

باندهای الیگوکلونال یکی از بیومارکرهایی است که بیشترین کاربرد بالینی را در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس دارد. بدون در نظر گرفتن نتایج MRI برای تشخیص بیماری، وجود باندهای الیگوکلونال در مایع مغزیی-نخاعی از نظرکلینیکی شانس فرد مبتلا به CIS برای تبدیل شدن به RRMS را افزایش می دهد،(۱۰۵). بیماران فاقد باندهای الیگوکلونال، دوره بیماری ملایم تری نسبت به بیمارانی دارند که در مایع مغزی-نخاعی خود دارای این باندها می باشند،(۱۰۵). باید خاطر نشان کرد که بعضی از روش های جداسازی باندهای

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

الیگوکلونال از مایع مغزی- نخاعی نسبت به سایر روش ها از دقت و حساسیت بیشتری برخوردارند. تا جایی که حساسیت برخی از آن ها تا ۹۰ درصد نیز می رسد،(۱۰۵). از این رو، نتایج حاصل از بررسی باندهای الیگوکلونال در مایع مغزی-نخاعی به عنوان یک روش اساسی مورد استفاده می باشد.

شایان ذکر است که فقدان باندهای الیگوکلونال در مایع مغزی-نخاعی بیماران مشکوک به مالتیپل اسکلروزیس به معنای عدم ابتلا به بیماری نیست. علاوه بر این، باندهای الیگوکلونال ممکن است با مقادیر یا فراوانی کمتر در دیگر بیماری هایی که علائمی شبیه مالتیپل اسکلروزیس دارند، نظیر بیماری های التهابی مغز و نئوپلاستیک یافت شوند. باندهای الیگوکلونال در مایع مغزی- نخاعی مبتلایان به بیماری مالتیپل اسکلروزیس در تمام طول مدت بیماری به صورت پایدار یافت می شود و این در حالی است که در دیگر بیماری ها به صورت گذرا و موقتی است.(۱۰۵)

شواهد گویای این نکته است که وجود باندهای الیگوکلونال IgM در مایع مغزی-نخاعی با پیشرفت ناتوانی در بیماران رابطه مستقیمی دارد،(۱۰۶). گزارشات نشان می دهد که باندهای الیگوکلونال در اشک افراد مبتلا به CIS با دقتی نزدیک به ۱۰۰ درصد قابل ردیابی است. با این حال، دقت آن از دقت باندهای الیگوکلونال مایع مغزی- نخاعی کمتر است.(۱۰۷)

۱۰-۲-آنتی بادی های مایع مغزی-نخاعی

مشخص شده است که فعالیت MRI در مغز بیماران مالتیپل اسکلروزیس با حضور سلول های B بالغ یا پلاسما بلاست های $CD19^+$ و$CD138^+$ در مایع مغزی-نخاعی آنان ارتباط دارد.(۵۵)

هم چنین به نظر می رسد، مقادیر بالای زنجیره سبک آزاد کاپا نیز در مایع مغزی-نخاعی با فعالیت MRI و فعالیت بالینی بیماری در ارتباط باشد.(۱۰۸،۱۰۹)

آنتی بادی هایی که علیه میلین و دیگر ترکیبات لیپیدی سیستم اعصاب مرکزی نظیر سولفاتید، گانگلیوزید و غیره سنتز می شوند، در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس قابل ردیابی هستند و شدت این پاسخ ها می تواند پاسخ های MRI در فاز دوم DNA واکسیناسیون را پیش بینی کند که با کاهش پاسخ های آنتی بادی های موجود در مایع مغزی-نخاعی به میلین همراه می باشد.(۱۱۰،۱۱۱)

این گونه به نظر می رسد که سیستم ایمنی هومورال در مایع مغزی-نخاعی نقش مهمی در پیشرفت بیماری مالتیپل اسکلروزیس دارد. زیرا، در بیماران مبتلا به فرم پیشرونده مالتیپل اسکلروزیس، فعالیت دراز مدت سلول های B در بافت اکتوپیک لنف مننژ با آسیب ماده خاکستری در ارتباط می باشد.(۱۱۲)

۱۰-۳-سایتوکاین ها و کموکاین های مایع مغزی-نخاعی

مطالعات نشان داده است که در طول دوره فعالیت بیماری مالتیپل اسکلروزیس، در مایع مغزی-نخاعی بیماران، سطح سرمی زیر واحد ۴۰ اینترلوکین ۱۲ به همراه اینترلوکین ۶ افزایش معنی داری پیدا می کند.(۱۷،۱۱۳)

پس از درمان با اینترفرون بتا، سطح اینترلوکین ۱۰ نیز در مایع مغزی-نخاعی افزایش می یابد و سطح آن با پاسخ کلینیکی مرتبط می باشد،(۳۱). سلول های تک هسته ای نیز که ترشح اینترلوکین ۱۷ را بر عهده دارند، در طی عود بیماری در مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس افزایش می یابند،(۲۴). از دیگر مولکول ها می توان به TNF-α و استئوپونتین اشاره کرد که علاوه بر افزایش در سطح سرم، در مایع مغزی- نخاعی بیماران نیز بالا می روند و سطح آن ها به ترتیب با ناتوانی و فعالیت بیماری در ارتباط می باشد،(۷۰،۷۱،۱۱۴)

این فرضیه مطرح است که سطح اینترلوکین ۶ در مایع مغزی-نخاعی مبتلایان به بیماری NMO می تواند با ناتوانی، عود بیماری و فعالیت بیماری مرتبط باشد.(۱۱۵)

درصد لنفوسیت های نابالغی که ICAM-3 را در مایع مغزی- نخاعی بیان می کنند، در طی بیماری بالا می روند،(۱۱۶). افزایش سطوح sICAM و sVCAM در طی فعالیت بیماری، نشان دهنده نوعی ارتباط معکوس با فاصله لژیون های فعال از سطح ونتریکولار می باشد.(۱۱۷)

سطح کموکاین CXCL12 (که نوعی لیگاند CXCR5 است) در مایع مغزی-نخاعی بیماران با فعالیت بیماری مرتبط بوده و پس از درمان با متیل پردنیزلون و ناتالیزوماب کاهش می یابد،(۱۱۸،۱۱۹). در واقع، در طول فعالیت بیماری، سطوح CXCL12 به همراه IP-10 در مایع مغزی-نخاعی بیماران بالا می رود.

مطالعات بیانگر این مطلب است که سطح پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ها یعنی CCL2 در بیماران کاهش می یابد،(۸۳،۱۱۳،۱۱۸). هم چنین، سطح CCL5 در مایع مغزی-نخاعی در طول عود بیماری افزایش و در فاز بهبودی روند کاهشی دارد.(۱۲۰)

۱۰-٤-نشانگرهای آسیب بافتی

تاکنون، چندین نشانگر آسیب بافتی و ترمیم نیز در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

شناسایی شده است. نیتریت، نیترات و محصولات حاصل از تجزیه نیتریک اکسید در زمان عود بیماری در مایع مغزی-نخاعی این بیماران افزایش می یابد که در طول مدت عود نیز با اندازه لژیون ها در ارتباط می باشند،(۱۲۱،۱۲۲). مطالعات نشان داده است در آن دسته از بیماران CIS که دارای تیتر بالاتری از کیتیناز ۳ شبه ۱ هستند، تعداد لژیون ها و نیز میزان ناتوانی نسبت به دیگر بیماران بیشتر است و این می تواند گویای قطعی تر شدن ریسک ابتلای این افراد به بیماری مالتیپل اسکلروزیس باشد.(۱۲۳)

۱۰-۵-فاکتورهای نوروتروفیک و فاکتورهای ترمیم

ترشح فاکتورهای نوروتروفیک در ترمیم آسیب های بعد از التهاب نقش زیادی دارند،(۹). سطح مولکول های چسبنده سلول های نورونال(N-CAM) به همراه فاکتورهای نروتروفیک مژگانی(CNTF) در زمان عود بیماری در سرم افراد بیمار بالا می رود که با بهبودی بالینی مرتبط می باشد.(۱۲۴)

هم چنین، در طول دوره فعال بیماری، افزایش سطوح پروتئین S-100 در مایع مغزی-نخاعی حاکی از فعال سازی گلیال می باشد و با گذشت زمان سطوح گلیال فیبریلاری پروتئین اسیدی نیز به همراه ناتوانی پیشرونده افزایش می یابد.(۱۲۵،۱۲۶)

پروتئین Tau و زنجیره سبک و سنگین نوروفیلامان ها، از جمله نشانگرهای غیر اختصاصی موجود در مایع مغزی-نخاعی می باشند که در آسیب های نورونال طی دوره فعال بیماری، یافت می شوند،(۱۲۷،۱۲۸). زنجیره سبک نوروفیلامان یک پروتئین ساختاری درون سلولی بوده که در هنگام آسیب نورونی رها می شود و سطح آن در طی عود بیماری در مایع مغزی-نخاعی افزایش می یابد که این افزایش با بازده عملکردی دراز مدت در ارتباط می باشد.(۱۲۹)

هم چنین، سطوح بیشتر زنجیره سنگین نوروفیلامان در مایع مغزی-نخاعی، احتمال تبدیل افراد CIS را به بیمارانی با مالتیپل اسکلروزیس قطعی افزایش داده و نیز پیش بینی کننده بروز ناتوانی بیشتر در آینده است،(۱۲۷،۱۲۹،۱۳۰)

۱۰-۶-سایر بیومارکرهای مایع مغزی-نخاعی

تحقیقات نشان داده است؛ در مایع مغزی-نخاعی بیمارانی که فرم بیماری آن ها به شکل عود کننده-بهبود یابنده است، میزان مولکول N-استیل آسپارتات بیشتر از کسانی است که فرم بیماری آن ها به شکل پیشرونده ثانویه می باشد. شایان ذکر است که این مولکول نیز با فعالیت بیماری ارتباط تنگاتنگی دارد.(۱۳۱)

مطالعات نشان داده است که سطوح پروتئین بازی میلین موجود در مایع مغزی-نخاعی با فروپاشی میلین فعال مرتبط می باشد. با این وجود، تاکنون، هیچ گونه ارتباط اختصاصی بین این موضوع و بیماری مالتیپل اسکلروزیس وجود ندارد و به طور هماهنگ همراه با بهبودی بالینی به دنبال درمان با داروی متیل پردنیزولون کاهش می یابد.(۱۳۲،۱۳۳)

علاوه بر این، در مایع-مغزی نخاعی بیماران مبتلا به فرم پیشرونده ثانویه، کاهش اختصاصی سطوح پروتئین ترانس ممبران نورونال Bri 2-23 دیده می شود که این موضوع با سنجش های بالینی عملکرد مخچه ای و شناختی در ارتباط است.(۱۳۴)

تحقیقات نشان داده است که میزان بیان پروتئین فتوئین A (که یک مهارکننده پروتئاز تنظیم کننده سیستم ایمنی می باشد) در مایع مغزی-نخاعی مبتلایان به فرم پیشرونده ثانویه(نه در نوع پیشرونده اولیه و نه در فرم عود کننده-بهبود یابنده) به طور اختصاصی افزایش می یابد.(۱۳۴)

علاوه بر این، قبلاً تصور می شد پروتئین نوگو A محلول به عنوان یک عامل مهاری در رشد بیش از حد نورونی آکسون ها، می تواند بیومارکر خوب و مناسبی برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس باشد که بعدها با مطالعات بیشتر مشخص گردید که این تصور نادرست است،(۱۳۵،۱۳۶)

نتیجه گیری

بیومارکرهایی که اخیراً در مورد آن ها بحث شد به حل دشواری ها و ناهمگونی های پاتوفیزیولوژی بیماری مالتیپل اسکلروزیس کمک شایانی کرده اند و می توانند راه گشایی برای بهبود ابزارهای بالینی برای محققین و پزشکان باشند که در جدول شماره ۹ به اختصار به آن ها اشاره شده است. این بیومارکرها به عنوان شاخص فعالیت بیماری می توانند در پیش بینی روند بیماری، پاسخ دارویی به گزینه های درمانی متفاوت و نیز انتخاب بهترین دارو برای بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مفید باشند. امروزه با پیشرفت های اخیر تکنیک MRI، پزشکان قادرند که نتایج داروهای مصرفی بیماران را ردیابی کنند. به عنوان مثال، بالا رفتن میواینوزیتول در مغز بیماران باعث عملکرد نامناسب در تشخیص و شناخت در آینده مرتبط است،(۳،۱۳۷). امروزه بیومارکرهای شناخته شده و معتبر، ابزار قدرتمندی هستند که با ردیابی آنتی بادی های ضد آکوپورین ۴ در سرم افراد مشکوک در جهت تشخیص بیماری NMO از مالتیپل اسکلروزیس به کار می روند. هم چنین، ردیابی آنتی بادی های خنثی کننده اینترفرون بتا شاخص خوبی برای نشان

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

دادن ناکارآمدی این دارو است برای کسانی که علیه این گزینه درمانی مقاومت از خود نشان می دهند،(۱۴۲-۱۳۸،۸،۱۰،۶۲). لیستی از بیومارکرهای افتراقی در جدول شماره ۱۰ آورده شده است. امید است با پیشرفت در علوم بیولوژی ملوکولی و پروتئومیکس بتوان بیومارکرهایی را شناسایی و یا طراحی نمود که با صحت و دقت بالاتری در تشخیص بیماری به پزشکان کمک کرده و آنان را در تجویز داروهایی با کارآمدی بالاتر یاری رسانند.

جدول شماره ۱. اهمیت بیومارکرها در MS

دوره بالینی بسیار متغیر
مکانیسم های هتروژن بیماری
غیراختصاصی بودن مارکرهای بیماری
متغیر بودن مارکرها در بین افراد و حتی در یک فرد
پاسخ های متفاوت به درمان
Diagnosis of exclusion without gold standard(numerous mimics)
Frequent subclinical disease activity
ارتباط جزئی خصوصیات MRI و میزان(سرعت) عود با نتایج طولانی مدت
درمان های هتروژن با مکانیسم عمل متفاوت

جدول شماره ۲. چالش های روبرو در کشف و اعتبار بیومارکرها

تشخیص دقیق و سریع(مثال CSI، RRMS و نه MS)
پیشگویی خطر کوتاه مدت فعالیت بالینی بیماری(عود، فعالیت MRI، تبدیل به RRMS)
ارزیابی فعالیت ساب کلینیکال بیماری
پیشگویی دوره بالینی طولانی مدت بیماری(تبدیل به SPMS، accumulation of fixed disability)
Surrogate outcome for clinical trials
ارتباط با زیر نوع های مختلف بیماری
پیشگویی پاسخ به گزینه های مختلف درمان
ارزیابی مقاومت به درمان

جدول شماره ۳. بیومارکرهای سرمی دخیل در فعالیت بیماری مالتیپل اسکلروزیس

بیومارکر(سایتوکاین ها)	نمونه	ارتباط	رفرانس
TNF-α	سرم و CSF	عود(+)، ناتوانی(+)	(۷۰،۷۱)
IL-۱۰	سرم و CSF	عود(−)، پاسخ به درمان	(۷،۱۸،۳۱)
IL-۱۲	سرم و CSF	عود(+)	(۱۵-۱۸)
IL-۱۷	سرم و CSF	عود(+)، پاسخ به درمان	(۲۳،۲۵،۲۶)
IFN-γ	سرم و CSF	عود(+)، پاسخ به درمان	(۷،۱۲،۱۴)
استئوپونتین	CSF	فعالیت بیماری(+)	(۱۱۴)
IL-۶	CSF	شدت NMO (+)	(۱۱۴،۱۱۵)

IFN=interferon
IL=interleukin
TNF=tumor necrosis factor

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

جدول شماره ۴. مارکرهای سطح سلول

بیومارکر	ارتباط	رفرانس
سلول‌های K2P5.1+T	عود	(۴۵)
گیرنده IFN-γβ	عود، پاسخ به درمان	(۳۳)
گیرنده IFN-γ ۲	پاسخ به درمان	(۳۴)
CD56bright NK cells	عود	(۱۰،۶۸)
سلول های CD8+CD25+FoxP3+Treg	عود	(۳۵)
Fas/FasL	عود، ناتوانی	(۴۱،۴۲)
CD80	عود	(۳۶-۳۸)
CD86	عود، پاسخ به درمان	(۳۶-۳۹)
CD40	پاسخ به درمان	(۳۹)
PD1/PDL1	عود	(۴۰)
PDL2	پاسخ به درمان	(۳۹)
سورویوین	عود، پاسخ به درمان	(۴۳)

IFN=interferon.
Ig=immunoglobulin
IL=interleukin
NK=natural killer
PD=programmed cell death
PDL=programmed cell death ligand

جدول شماره ۵. بیومارکرهای هومورال و آنتی بادی ها

بیومارکر	ارتباط	رفرنس
OCB (CSF)	تبدیل به RRMS (+)، عود(+)، ناتوانی(IgM)	(۱۰۵،۱۰۶)
آنتی بادی (NMO) آکواپورین ۴	نوع NMO بیماری(+)	(۴۶)
آنتی بادی های خنثی کننده IFN-β	عود(+)، پاسخ به درمان	(۵۲)
سلول های B CD19+CD138+ موجود در سرم و CSF	عود(+)	(۵۵)
آنتی بادی هایMOG/MBP	عود(+)، تبدیل به RRMS	(۵۶)
آنتی بادی های CD46/59	عود(+)	(۶۴)
فاکتور H کمپلمان	عود(+)، ناتوانی	(۶۵)
قطعه C4	فعالیت بیماری(+)	(۶۶)
EBNA IgG	فعالیت بیماری(+)	(۶۰)
زنجیر سبک کاپا Ig(CSF)	عود(+)	(۷۶)

C=complement
Ig=immunoglobulin
MOG=myelin oligodendrocyte glycoprotein
MBP=myelin basic protein
NMO=neuromyelitisoptica

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

OCB=oligoclonal bands
RRMS=relapsing remitting multiple sclerosis

جدول شماره ۶. بیومارکرهای مرتبط با چسبندگی و مهاجرت

بیومارکر	ارتباط	رفرانس
sVCAM	عود(−)، پاسخ به درمان	(۷،۷۶،۱۱۷)
LFA1	عود(+)	(۷۷)
VLA4	عود(+)، پاسخ به درمان، ناتوانی(+)	(۷۶)
MMP9	عود(+)، پاسخ به درمان	(۱۹،۷۹،۸۱)
TIMP1	عود(−)	(۸۰)
MMP-8	عود(+)	(۱۹)
IL-8	عود	(۸۶)
IP-10	عود(+)	(۸۲)
CXCL8	عود(+)	(۸۲)
CCL2	عود(−)	(۳۲،۸۲)
CCL5	عود(+)	(۸۳،۱۲۰)
CXCR3	عود(+)	(۸۷،۸۸)
CXCL13	فعالیت بیماری(+)، پاسخ به درمان	(۸۹،۱۱۸،۱۱۹)
CCR5	عود	(۹۰)
CX3CR1	عود(−)	(۹۱)
ICAM (CSF)	عود(+)	(۱۱۶،۱۱۷)
CXCL12 (CSF)	عود	(۱۱۸)
NCAM (CSF)	عود	(۱۲۴)

CSF=cerebrospinal fluid
ICAM=intercellular adhesion molecule
IL=interleukin
LFA=leukocyte function-associated antigen
MMP=matrix metalloprotease
NCAM=neural cell adhesion molecule
TIMP=tissue inhibitor of metalloprotease
VCAM=vascular cell adhesion molecule
VLA=very late antigen

جدول شماره ۷. بیومارکرهای آسیب بافتی و ترمیم

بیومارکر	ارتباط	رفرانس
زنجیره های نوروفیلامنت(CSF)	عود(+)، تبدیل به RRMS، ناتوانی	(۱۲۸،۱۳۰)
GFAP (CSF)	ناتوانی(+)	(۱۲۶)
S100 (CSF)	عود(+)	(۱۲۵)
NAA (CSF)	فعالیت بیماری(+)	(۱۳۱)
محصولات نیتریک اکسید(CSF)	عود(+)	(۱۲۱،۱۲۲)
پنتوزیدین	ناتوانی	(۱۰۲)
BDNF	بهبود عود(+)، پاسخ به درمان	(۹۷-۹۹)
CNTF (CSF)	عود	(۱۲۴)
GDNF	بهبود عود(+)	(۹۹)
NGF	بهبود عود(+)	(۹۹)
NT3	بهبود عود(+)	(۹۹)
NT4	بهبود عود(+)	(۹۹)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

CNTF=ciliaryneurotrophic factor
CSF=cerebrospinal fluid
Ig=immunoglobulin
GDNF=Glial Derived Neurotrophic Factor
GFAP=glial fibrillary acidic protein
NGF=Neural Growth Factor
NT=Neurotrophin
RRMS=relapsing remitting multiple sclerosis

جدول شماره ۸ . سایر بیومارکرها

بیومارکر	ارتباط	رفرانس
پروتئین A مقاوم میکزوویروس	عود(−)، پاسخ به درمان(+)	(۹۳-۹۵)
میواینوزیتول	اختلال شناختی	(۱۳۷)
Bri2-23 (CSF)	ناتوانی(+)	(۱۳۴)
فتوئین(CSF)	SPMS فعال(+)	(۱۳۴)
ILT3	عود(−)	(۶۳)

ILT=immunoglobulin-like transcript

جدول شماره ۹. بیومارکرهایی که اخیراً شناسایی شده اند

مارکر	عملکرد	رفرانس
OCB در اشک	مطابق با OCB داخل غلافی	(۱۰۷)
K2P5.1	کانال پتاسیمی که سلول‌های T را تحت تأثیر قرار می‌دهد	(۴۵)
CCL2	کموکاین	(۸۵،۱۱۹)
CXCL10	کموکاین	(۸۵،۱۱۹)
IL-8	کموکاین	(۸۶)
قطعه C4 کمپلمان	مارکر فعالیت کمپلمان	(۶۶)
فاکتور تنظیمی H کمپلمان	مارکر فعالیت کمپلمان	(۶۳)
miRNAs تغییر دهنده بیان CD47	حساسیت به فاگوسیتوز توسط ماکروفاژ را تغییر می‌دهد	(۷۵)
MMP-8	مهاجرت سلول التهابی از طریق بافت را تحت تأثیر قرار می دهد	(۱۹)
CD56bright NK cells	فعالیت سلول های T فعال شده را تنظیم می کند	(۱۰،۶۷،۶۸)
۲۵- هیدروکسی ویتامین D	دارای اثرات تنظیم کننده فعالیت سیستم ایمنی	(۹۶)
نئوپترین ادرار	مارکر فعالیت ماکروفاژ	(۱۰۳)
ILT3	کاهش فعالیت سیستم ایمنی	(۶۳)
میواینوزیتول	مارکر MR یکپارچگی بافت	(۱۳۷)
Bri2-23	پروتئین نورونی	(۱۳۴)
فتوئین A	مهار کننده پروتئاز تنظیم کننده فعالیت سیستم ایمنی	(۱۳۴)
پنتوزیدین	مارکر آسیب و التهاب بافتی	(۱۰۲)
گیرنده لپتین	مسیرهای متابولیک و ایمنی	(۱۴۳)

IL=interleukin
ILT=immunoglobulin-like transcript
OCB=oligoclonal bands
MMP=matrix metalloprotease

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

جدول شماره ۱۰. بیومارکرهای مرتبط با مراحل مختلف بیماری و فنوتیپ های بالینی

بیومارکر	CIS	RRMS	SPMS	PPMS	NMO
CSF OCB	RRMS را پیشگویی می‌کند	حضور در ۹۰٪	---	شیوع کمتر	شیوع کمتر
در سلول های +CD19 B	رایج	رایج	فقدان	فقدان	---
CD39+ Treg	---	کاهش یافته	نرمال	---	---
CXCL3	افزایش یافته	افزایش یافته	نرمال	نرمال	---
BDNF (CSF)	---	بالاترین	افزایش یافته	کاهش یافته	---
فتوئین A	---	---	SPMS فعال	---	---
زنجیرهای نوروفیلامنت(CSF)	RRMS را پیشگویی می‌کند	---	---	---	---
NAA (CSF)	---	افزایش یافته	کم	---	---
پروتئین اتصالی به ویتامین D	---	بالا	---	پایین	---
نئوپترین ادرار	---	---	---	بالا اگر پایدار باشد	---
Jagged-1 (CSF)	---	نرمال	---	بالا	---
آنتی‌بادی ضد آکواپورین ۴	در LETM، NMO را پیشگویی می کند، ON شدید یا دوطرفه	فقدان	---	---	حضور در ۸۰-۶۰٪

BDNF=brain derived neurotrophic factor
CIS=clinically isolated syndrome
CSF=cerebrospinal fluid
LETM=longitudinally extensive transverse myelitis
NMO=neuromyelitisoptica
OCB=oligoclonal bands
ON=optic neuritis
PPMS=primary progressive multiple sclerosis
RRMS=relapsing remitting multiple sclerosis
SPMS=secondary progressive multiple sclerosis
Treg=regulatory T cells

References

1-Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. Lancet Neurol 2010;9:727-39.
2-Stoop MP, Singh V, Dekker LJ, Titulaer MK, Stingl C, Burgers PC, et al. Proteomics comparison of cerebrospinal fluid of relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. PLoS One 2010;5:e12442.
3-Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging 2010;31:770-88.
4-Krakauer M, Sorensen PS, Khademi M, Olsson T, Sellebjerg F. Dynamic T-lymphocyte chemokine receptor expression induced by interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Scand J Immunol 2006; 64:155-63.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

5-Graber J, Zhan M, Ford D, Kursch F, Francis G, Bever C, et al. Interferon-beta-1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: implications for its mode of action in multiple sclerosis. J Neuroimunol 2005;161:169-76.
6-Graber JJ, Ford D, Zhan M, Francis G, Panitch H, Dhib-Jalbut S. Cytokine changes during interferon-beta therapy in multiple sclerosis: correlations with interferon dose and MRI response. J Neuroimmunol 2007;-185:168-74.
7-Sega S, Wraber B, Mesec A, Horvat A, Ihan A. IFN-beta1a and IFN-beta1b have different patterns of influence on cytokines. Clin Neurol Neurosurg 2004;106:255-8.
8-Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. Neurology 2007;68:S13-21.
9-Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Protective autoimmunity in the nervous system. Pharmacol Ther 2009;121:147-59.
10-De Jager PL, Rossin E, Pyne S, Tamayo P, Ottoboni L, Viglietta V, et al. Cytometric profiling in multiple sclerosis uncovers patient population structure and a reduction of CD8low cells. Brain 2008;131:1701-11.
11-Becher B, Giacomini PS, Pelletier D, McCrea E, Prat A, Antel JP. Interferon-gamma secretion by peripheral blood T-cell subsets in multiple sclerosis: correlation with disease phase and interferon-beta therapy. Ann Neurol 1999;45:247-50.
12-Beck J, Rondot P, Catinot L, Falcoff E, Kirchner H, Wietzerbin J. Increased production of interferon gamma and tumor necrosis factor precedes clinical manifestation in multiple sclerosis: do cytokines trigger off exacerbations? Acta Neurol Scand 1988;78:318-23.
13-Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. Lancet 1987;1:893-5.
14-Valenzuela RM, Costello K, Chen M, Said A, Johnson KP, Dhib-Jalbut S. Clinical response to glatiramer acetate correlates with modulation of IFN-gamma and IL-4 expression in multiple sclerosis. Mult Scler 2007;13:754-62.
15-Alexander JS, Harris MK, Wells SR, Mills G, Chalamidas K, Ganta VC, et al. Alterations in serum MMP-8, MMP-9, IL-12p40 and IL-23 in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1b. Mult Scler 2010;16:801-9.
16-Comabella M, Balashov K, Issazadeh S, Smith D, Weiner HL, Khoury SJ. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. J Clin Invest 1998;102:671-8.
17-Fassbender K, Ragoschke A, Rossol S, Schwartz A, Mielke O, Paulig A, et al. Increased release of interleukin-12p40 in MS: association with intracerebral inflammation. Neurology 1998;51:753-8.
18-Makhlouf K, Weiner HL, Khoury SJ. Increased percentage of IL-12+ monocytes in the blood correlates with the presence of active MRI lesions in MS. J Neuroimmunol 2001;119:145-9.
19-van Boxel-Dezaire AH, Hoff SC, van Oosten BW, Verweij CL, Drager AM, Ader HJ, et al. Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. Ann Neurol 1999;45:695-703.
20-Losy J, Michalowska-Wender G, Wender M. Interleukin 12 and interleukin 10 are affected differentially by treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate (Copaxone). Folia Neuropathol 2002; 40:173-5.
21-Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity 2000;13: 715-25.
22-van Boxel-Dezaire AH, van Trigt-Hoff SC, Killestein J, Schrijver HM, van Houwelingen JC, Polman CH, et al. Contrasting responses to interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: does baseline interleukin-12p35 messenger RNA predict the efficacy of treatment? Ann Neurol 2000;48:313-22.
23-Durelli L, Conti L ,Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. Ann Neurol 2009;65:499-509.
24-Matusevicius D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. Mult Scler 1999;5:101-4.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

25-Graber JJ, Allie SR, Mullen KM, Jones MV ,Wang T, Krishnan C, et al. Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2008; 196:124-32.
26-Axtell RC, de Jong BA, Boniface K, van der Voort LF, Bhat R, De Sarno P, et al .T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. Nat Med 2010;16:406-12.
27-Segal BM CC, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH, et al. Repeated subcutaneous infections of IL-12/23 p40 neutralizing antibody, ustekinumab, in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled randomized, dose-ranging study. Lancet Neurol 2008;7:796–804.
28-Petereit HF, Pukrop R, Fazekas F, Bamborschke SU, Ropele S, Kolmel HW, et al. Low interleukin-10 production is associated with higher disability and MRI lesion load in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;206:209-14.
29- Waubant E, Gee L, Bacchetti P, Sloan R, Cotleur A, Rudick R, et al. Relationship between serum levels of IL-10, MRI activity and interferon beta-1a therapy in patients with relapsing remitting MS. J Neuroimmunol 2001;112:139-45.
30-Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1) Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. J Neuroimmunol 1998;92:113-21.
31-Rudick RA, Ransohoff RM, Lee JC, Peppler R, Yu M, Mathisen PM, et al. In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1294-300.
32-Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The interleukin-10 levels as a potential indicator of positive response to interferon beta treatment of multiple sclerosis patients. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:644-7.
33-Ahn J, Feng X, Patel N, Dhawan N, Reder AT. Abnormal levels of interferon-gamma receptors in active multiple sclerosis are normalized by IFN-beta therapy: implications for control of apoptosis. Front Biosci 2004;9:1547-55.
34-Gilli F, Valentino P, Caldano M, Granieri L, Capobianco M, Malucchi S, et al. Expression and regulation of IFNalpha/beta receptor in IFNbeta-treated patients with multiple sclerosis. Neurology 2008; 71:1940-7.
35-Correale J, Villa A. Role of CD8+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010;67: 625-38.
36-Anderson DE, Sharpe AH, Hafler DA. The B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmune disease of the central nervous system. Curr Opin Immunol 1999; 11:677-83.
37- Boylan MT, Crockard AD, McDonnell GV, Armstrong MA, Hawkins SA. CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) expression in multiple sclerosis patients: clinical subtype specific variation in peripheral monocytes and B cells and lack of modulation by high dose methylprednisolone. J Neurol Sci 1999;167:79-89.
38-Genc K, Dona DL, Reder AT. Increased CD80(+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b therapy. J Clin Invest 1997;99:2664-71.
39-Wiesemann E, Deb M, Trebst C, Hemmer B, Stangel M, Windhagen A. Effects of interferon-beta on co-signaling molecules: upregulation of CD4 ,٠CD86 and PD-L2 on monocytes in relation to clinical response to interferon-beta treatment in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:166-76.
40-Trabattoni D, Saresella M, Pacei M, Marventano I, Mendozzi L, Rovaris M, et al. Costimulatory pathways in multiple sclerosis: distinctive expression of PD-1 and PD-L1 in patients with different patterns of disease. J Immunol 2009;183:4984-93.
41-Lopatinskaya L, Zwemmer J, Uitdehaag B, Lucas K, Polman C, Nagelkerken L. Mediators of apoptosis Fas and FasL predict disability progression in multiple sclerosis over a period of 10 years. Mult Scler 2006; 12:704-9.
42-Lopatinskaya L, van Boxel-Dezaire AH, Barkhof F, Polman CH, Lucas CJ, Nagelkerken L. The development of clinical activity in relapsing-remitting MS is associated with a decrease of FasL mRNA and an increase of Fas mRNA in peripheral blood. J Neuroimmunol 2003;138:123-31.
43-Sharief MK, Noori MA, Douglas MR, Semra YK. Upregulated survivin expres-

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

sion in activated T lymphocytes correlates with disease activity in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2002;9:503-10.
44- Sharief MK, Semra YK. Down-regulation of survivin expression in T lymphocytes after interferon beta-1a treatment in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2002;59:1115-21.
45-Bittner S, Bobak N, Herrmann AM, Gobel K, Meuth P, Hohn KG, et al. Upregulation of K2P5.1 potassium channels in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010;68:58-69.
46-Cree B. Neuromyelitis optica: diagnosis, pathogenesis, and treatment. Curr Neurol Neurosci Rep 2008;8:427-33.
47-Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, Bergamaschi R, Rommer PS, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. J Neuroinflammation 2010;7:52.
48-Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. Neurology 2010;75:1423-7.
49-Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. Eur J Neurol 2010;17:672-6.
50-Nishiyama S, Ito T, Misu T, Takahashi T, Kikuchi A, Suzuki N, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. Neurology 2009;72:1960-1.
51-Klawiter EC, Alvarez E, 3rd, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. Neurology 2009;72:1101-3.
52-Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010;9:740-50.
53-Cohen BA, Oger J, Gagnon A, Giovannoni G. The implications of immunogenicity for protein-based multiple sclerosis therapies. J Neurol Sci 2008;275:7-17.
54-Karussis D, Teitelbaum D, Sicsic C, Brenner T. Long-term treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate: natural history of the subtypes of anti-glatiramer acetate antibodies and their correlation with clinical efficacy. J Neuroimmunol 2010; 220:125-30.
55-Kuenz B, Lutterotti A, Ehling R, Gneiss C, Haemmerle M, Rainer C, et al. Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. PLoS One 2008;3:e2559.
56-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;349:139-45.
57-Kuhle J, Pohl C, Mehling M, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. N Engl J Med 2007;356:371-8.
58-Tomassini V, De Giglio L, Reindl M, Russo P, Pestalozza I, Pantano P, et al. Anti-myelin antibodies predict the clinical outcome after a first episode suggestive of MS. Mult Scler 2007;13:1086-94.
59-Menge T, Lalive PH, von Budingen HC, Cree B, Hauser SL, Genain CP .Antibody responses against galactocerebroside are potential stage-specific biomarkers in multiple sclerosis. J Allergy Clin Immunol 2005;116:453-9.
60-Farrell RA, Antony D, Wall GR, Clark DA, Fisniku L, Swanton J, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. Neurology 2009;73:32-8.
61- Ingram G, Bugert JJ, Loveless S, Robertson NP. Anti-EBNA-1 IgG is not a reliable marker of multiple sclerosis clinical disease activity. Eur J Neurol 2010;17: 1386-9.
62-Quintana FJ, Farez MF, Viglietta V, Iglesias AH, Merbl Y, Izquierdo G, et al. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:18889-94.
63-Jensen MA, Yanowitch RN, Reder AT, White DM, Arnason BG. Immunoglobulin-like transcript 3, an inhibitor of T cell activation, is reduced on blood monocytes during multiple sclerosis relapses and is induced by interferon beta-1b. Mult Scler 2010; 16:30-8.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

64-Pinter C, Beltrami S, Caputo D, Ferrante P, Clivio A. Presence of autoantibodies against complement regulatory proteins in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurovirol 2000;6:S42-6.
65-Ingram G, Hakobyan S, Hirst CL, Harris CL, Pickersgill TP, Cossburn MD, et al. Complement regulator factor H as a serum biomarker of multiple sclerosis disease state. Brain 2010;133:1602-11.
66- Sawai S, Umemura H, Mori M, Satoh M, Hayakawa S, Kodera Y, et al. Serum levels of complement C4 fragments correlate with disease activity in multiple sclerosis: proteomic analysis. J Neuroimmunol 2010;218:112-5.
67-Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scrivner S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. Proc Natl Cad Sci USA 2006;103:5941-6.
68-Kastrukoff LF, Lau A, Wee R, Zecchini D, White R, Paty DW. Clinical relapses of multiple sclerosis are associated with 'novel' valleys in natural killer cell functional activity. J Neuroimmunol 2003; 145:103-14.
69-Martin JF, Perry JS, Jakhete NR, Wang X, Bielekova B. An IL-2 paradox: blocking CD25 on T cells induces IL-2-driven activation of CD56(bright) NK cells. J Immunol 2010;185:1311-20.
70- Maimone D, Gregory S, Arnason BG, Reder AT. Cytokine levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 1991; 32:67-74.
71-Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. N Engl J Med 1991;325:467-72.
72-TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. [Clinical Trial Clinical Trial, Phase II Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't] 1999.
73- Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. Neurology 2001;57:1885-8.
74-Vogt MH, Floris S, Killestein J, Knol DL, Smits M, Barkhof F, et al. Osteopontin levels and increased disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol 2004;155:155-60.
75-Junker A, Krumbholz M, Eisele S, Mohan H, Augstein F, Bittner R, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. Brain 2009;132:3342-52.
76- Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Hanninen A, Eralinna JP, Panelius M. Downregulation of VLA-4 on T cells as a marker of long term treatment response to interferon beta-1a in MS. J Neuroimmunol 2005;167:175-82.
77- Eikelenboom MJ, Killestein J, Izeboud T, Kalkers NF, Baars PA, van Lier RA, et al. Expression of adhesion molecules on peripheral lymphocytes predicts future lesion development in MS. J Neuroimmunol 2005;158:222-30.
78- Millonig A, Hegen H, Di Pauli F, Ehling R, Gneiss C, Hoelzl M, et al. Natalizumab treatment reduces endothelial activity in MS patients. J Neuroimmunol 2010;227:190-4.
79- Waubant E, Goodkin D, Bostrom A, Bacchetti P, Hietpas J, Lindberg R, et al. IFNbeta lowers MMP-9/TIMP-1 ratio, which predicts new enhancing lesions in patients with SPMS. Neurology 2003;60:52-7.
80- Waubant E, Goodkin DE, Gee L, Bacchetti P, Sloan R, Stewart T, et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1999;53:1397-401.
81- Trojano M, Avolio C, Liuzzi GM, Ruggieri M, Defazio G, Liguori M, et al. Changes of serum sICAM-1 and MMP-9 induced by rIFNbeta-1b treatment in relapsing-remitting MS. Neurology 1999;53: 1402-8.
82- Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease. Eur J Neurol 2005;12:49-54.
83- Franciotta D, Martino G, Zardini E, Furlan R, Bergamaschi R, Andreoni L, et al. Serum and CSF levels of MCP-1 and IP-10 in multiple sclerosis patients with acute and stable disease and undergoing immunomodulatory therapies. J Neuroimmunol 2001;-115:192-8.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

84- Putheti P, Morris M, Stawiarz L, Teleshova N, Kivisakk P, Pashenkov M, et al. Multiple sclerosis: a study of chemokine receptors and regulatory T cells in relation to MRI variables. Eur J Neurol 2003; 10:529-35.
85- Sellebjerg F, Krakauer M, Hesse D, Ryder LP, Alsing I, Jensen PE, et al. Identification of new sensitive biomarkers for the in vivo response to interferon-beta treatment in multiple sclerosis using DNA-array evaluation. Eur J Neurol 2009; 16:1291-8.
86- Neuteboom RF, Verbraak E, Voerman JS ,van Meurs M, Steegers EA, de Groot CJ, et al. First trimester interleukin 8 levels are associated with postpartum relapse in multiple sclerosis. Mult Scler 2009;15: 1356-8.
87-Fox RJ, Kivisakk P, Fisher E, Tucky B, Lee JC, Rudick RA, et al. Multiple sclerosis: chemokine receptor expression on circulating lymphocytes in correlation with radiographic measures of tissue injury. Mult Scler 2008;14:1036-43.
88-Mahad DJ, Lawry J, Howell SJ, Woodroofe MN .Longitudinal study of chemokine receptor expression on peripheral lymphocytes in multiple sclerosis: CXCR3 up-regulation is associated with relapse. Mult Scler 2003;9:189-98.
89-Festa ED, Hankiewicz K, Kim S, Skurnick J, Wolansky LJ, Cook SD, et al. Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15:1271-9.
90-Sellebjerg F, Kristiansen TB, Wittenhagen P, Garred P, Eugen-Olsen J, Frederiksen JL, et al. Chemokine receptor CCR5 in interferon-treated multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2007;115:413-8.
91-Infante-Duarte C, Weber A, Kratzschmar J, Prozorovski T, Pikol S, Hamann I, et al. Frequency of blood CX3CR1-positive natural killer cells correlates with disease activity in multiple sclerosis patients. Faseb J 2005;19:1902-4.
92-Van Veen T, Nielsen J ,Berkhof J, Barkhof F, Kamphorst W, Bo L, et al. CCL5 and CCR5 genotypes modify clinical, radiological and pathological features of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2007;190:157-64.
93- Van der Voort LF, Vennegoor A, Visser A, Knol DL, Uitdehaag BM, Barkhof F, et al. Spontaneous MxA mRNA level predicts relapses in patients with recently diagnosed MS. Neurology 2010;75:1228-33.
94-Hesse D, Sellebjerg F, Sorensen PS. Absence of MxA induction by interferon beta in patients with MS reflects complete loss of bioactivity. Neurology 2009;73:372-7.
95-Malucchi S, Gilli F, Caldano M, Marnetto F, Valentino P, Granieri L, et al. Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. Neurology 2008;70:1119-27.
96-Simpson S, Jr., Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010;68:193-203.
97- Caggiula M, Batocchi AP, Frisullo G, Angelucci F, Patanella AK, Sancricca C, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. Scand J Immunol 2005;62:176-82.
98- Chen M, Valenzuela RM, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. J Neurol Sci 2003;215:37-44.
99- Lalive PH, Kantengwa S, Benkhoucha M, Juillard C, Chofflon M. Interferon-beta induces brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells of multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol 2008;197:147-51.
100- Drulovic J, Dujmovic I, Stojsavljevic N, Mesaros S, Andjelkovic S, Miljkovic D, et al. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. J Neurol 2001; 248:121-6.
101- Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Sotgiu A, Fois ML, Arru G, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. Neurol Sci 2002; 23:183-8.
102- Sternberg Z, Hennies C, Sternberg D, Bistulfi GL, Kazim L, Benedict RH, et al. Plasma pentosidine: a potential biomarker in the management of multiple sclerosis. Mult Scler 2011;17:157-63.
103- Rejdak K, Leary SM, Petzold A, Thompson AJ, Miller DH, Giovannoni G. Urinary neopterin and nitric oxide metabolites as markers of interferon beta-1a

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

activity in primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2010;16:1066-72.
104- Habek M, Borovecki F, Brinar VV. Genomics in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:621-4.
105- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol 2006;180: 17-28.
106- Mandrioli J, Sola P, Bedin R, Gambini M, Merelli E. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis .Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. J Neurol 2008;255:1023-31.
107- Calais G, Forzy G, Crinquette C, Mackowiak A, de Seze J, Blanc F, et al. Tear analysis in clinically isolated syndrome as new multiple sclerosis criterion. Mult Scler 2010;16:87-92.
108- Rinker JR, 2nd, Trinkaus K, Cross AH. Elevated CSF free kappa light chains correlate with disability prognosis in multiple sclerosis. Neurology 2006 10;67: 1288-90.
109-Rudick RA, Medendorp SV, Namey M, Boyle S, Fischer J. Multiple sclerosis progression in a natural history study: predictive value of cerebrospinal fluid free kappa light chains. Mult Scler 1995;1:150-5.
110-Garren H, Robinson WH, Krasulova E, Havrdova E, Nadj C, Selmaj K, et al. Phase 2 trial of a DNA vaccine encoding myelin basic protein for multiple sclerosis .Ann Neurol 2008;63:611-20.
111-Kanter JL, Narayana S, Ho PP, Catz I, Warren KG, Sobel RA, et al. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. Nat Med 2006;12:138-43.
112-Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain 2007;130:1089-104.
113-Malmestrom C, Andersson BA, Haghighi S, Lycke J. IL-6 and CCL2 levels in CSF are associated with the clinical course of MS: implications for their possible immunopathogenic roles. J Neuroimmunol 2006;175:176-82.
114-Chowdhury SA, Lin J, Sadiq SA. Specificity and correlation with disease activity of cerebrospinal fluid osteopontin levels in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2008;65:232-5.
115-Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. Mult Scler 2010;16:1443-52.
116- Kraus J, Oschmann P, Engelhardt B, Stolz E, Kuehne BS, Laske C, et al. CD4-5RA+ ICAM-3+ lymphocytes in cerebrospinal fluid and blood as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2000;102:326-32.
117-Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A, Baudewig J, Felgenhauer K. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis. Ann Neurol 1997;41:326-33.
118-Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisakk P, Ransohoff RM, et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. Brain 2006;129:200-11.
119- Sellebjerg F, Bornsen L, Khademi M, Krakauer M, Olsson T, Frederiksen JL, et al. Increased cerebrospinal fluid concen-trations of the chemokine CXCL13 in acti-ve MS. Neurology 2009;73:2003-10.
120- Szczucinski A, Losy J. CCL5, CXCL10 and CXCL11 chemokines in patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuroimmunomodulation 2011;18:67-72.
121- Rejdak K, Eikelenboom MJ, Petzold A, Thompson EJ, Stelmasiak Z, Lazeron RH ,et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. Neurology 2004; 63:1439-45.
122- Sellebjerg F, Giovannoni G, Hand A, Madsen HO, Jensen CV, Garred P. Cerebrospinal fluid levels of nitric oxide metabolites predict response to methylprednisolone treatment in multiple sclerosis and optic neuritis. J Neuroimmunol 2002; 125:198-203.
123- Comabella M, Fernandez M, Martin R, Rivera-Vallve S, Borras E, Chiva C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

levels are associated with conversion to multiple sclerosis. Brain 2010;133:1082-93.
124-Massaro AR. Are there indicators of remyelination in blood or CSF of multiple sclerosis patients? Mult Scler 1998;4:228-31.
125-Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. Acta Neurol Scand 1995; 92:247-51.
126-Malmestrom C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. Neurology 2003;61:1720-5.
127-Brettschneider J, Maier M, Arda S, Claus A, Sussmuth SD, Kassubek J, et al. Tau protein level in cerebrospinal fluid is increased in patients with early multiple sclerosis. Mult Scler 2005;11:261-5.
128-Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:402-4.
129-Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. Mult Scler . 2010;16:287-92.
130-Petzold A, Eikelenboom MJ, Keir G, Grant D, Lazeron RH, Polman CH, et al. Axonal damage accumulates in the progressive phase of multiple sclerosis: three year follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:206-11.
131- Teunissen CE, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2005;4:32-41.
132-Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, Lamers K, Scheltens P, van Geel WJ, et al. A correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. Neurology 1992;42:63-7.
133-Lamers KJ, de Reus HP, Jongen PJ. Myelin basic protein in CSF as indicator of disease activity in multiple sclerosis. Mult Scler 1998;4:124-6.
134- Harris VK, Diamanduros A, Good P, Zakin E, Chalivendra V, Sadiq SA. Bri2-23 is a potential cerebrospinal fluid biomarker in multiple sclerosis. Neurobiol Dis 2010; 40:331-9.
135-Jurewicz A, Matysiak M, Raine CS, Selmaj K. Soluble Nogo-A, an inhibitor of axonal regeneration, as a biomarker for multiple sclerosis. Neurology 2007;68:283-7.
136- Lindsey JW, Crawford MP, Hatfield LM. Soluble Nogo-A in CSF is not a useful biomarker for multiple sclerosis. Neurology 2008;71:35-7.
137-Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miller DH, Cipolotti L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:955-8.
138-Baranzini SE, Mousavi P, Rio J, Caillier SJ, Stillman A, Villoslada P, et al. Transcription-based prediction of response to IFNbeta using supervised computational methods. PLoS Biol 2005;3:e2.
139-Furlan R, Rovaris M, Martinelli Boneschi F, Khademi M, Bergami A, Gironi M, et al. Immunological patterns identifying disease course and evolution in multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol 2005; 165:192-200.
140-Reder AT, Velichko S, Yamaguchi KD, Hamamcioglu K, Ku K, Beekman J, et al. IFN-beta1b induces transient and variable gene expression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients independent of neutralizing antibodies or changes in IFN receptor RNA expression. J Interferon Cytokine Res 2008;28:317-31.
141-Vandenbroeck K, Comabella M. Single-nucleotide polymorphisms in response to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. J Interferon Cytokine Res 2010; 30:727-32.
142- Wiesemann E, Deb M, Hemmer B, Radeke HH, Windhagen A. Early identification of interferon-beta responders by ex vivo testing in patients with multiple sclerosis. Clin Immunol 2008;128:306-13.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]

Diagnostic Biomarkers in Multiple Sclerosis

Khalilnezhad A[1], Zahednasab H[2], Khodabandehloo H[3], Mahmoudian E[4], Azar-Abdar T[5], Balood M[2], Vafaee R[6], Hoseinzadeh M[7]*

(Received: 1June, 2013 Accepted: 28August, 2013)

Abstract

As therapeutic options develop for the treatment of multiple sclerosis (MS), there is an increasing necessity to find biomarkers with high sensitivity and being useful to detect the activity and disease course. Such biomarkers with high selectivity and accuracy can be used to evaluate therapeutic responsiveness, early diagnosis, and early treatment and to show the stage of the disease. For instance, presence of oligoclonal bands within CSF of MS-CIS, anti-aquaporin 4 for differentiation of MS disease from Neuromyelitis Optica, presence of neutralizing antibodies against interferon-beta in serum samples of MS patients to assess responders vs. nonresponders, are the benefits of biomarkers in disease study. Despite the above advantages, there is no given biomarker to definitely diagnosis the MS disease. The emergence of advanced molecular techniques opened a new horizon to find more sensitive and selective biomarkers to diagnosis the disease at early stages.

Keyword: Multiple sclerosis, biomarkers, disease course, therapeutic indices

1. Dept of Immunology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
3. Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Dept of Cellular & Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Madani University, Tabriz, Iran
5. Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
6. Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciencse, Tehran, Iran
7. Dept of Immunology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**Corresponding author*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-03]