

صلى الله عليه وسلم



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از  
پایان نامه کارشناسی ارشد

آقای حمید زاهد نسب رشته بیوشیمی بالینی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « شناسایی وجود احتمالی پلی مورفیسم شایع پروموتر ژن NF-κB1 در بیماران مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس » در تاریخ ۱۳۹۱/۱۲/۱۴ ارائه کردند.  
بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

(استاد راهنما)

دکترسید علیرضا مصباح نمین

(استاد مشاور)

دکتر محمد علی صحرائیان

(استاد ناظر)

دکتر محمد تقی اکبری

(استاد ناظر)

دکتر سید احمد آل یاسین

(نماینده تحصیلات تکمیلی)

دکتر محمد تقی خانی

# آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

## دانشگاه تربیت مدرس

**مقدمه:** با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عنوان پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

**ماده ۱-** حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

**ماده ۲-** انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

**تبصره:** در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

**ماده ۳-** انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

**ماده ۴-** ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

**ماده ۵-** این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب حمید زاهد نسب دانشجوی رشته بیوشیمی بالینی ورودی سال تحصیلی ۹۰-۸۹ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا  
تاریخ  
۹۱/۱۲/۱۴  
حمید زاهد نسب

## آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

"کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته **بیوشیمی بالینی** است که در سال **۱۳۹۱** در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر **سید علیرضا مصباح نمین**، مشاوره دکتر **محمد علی صحرائیان** از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

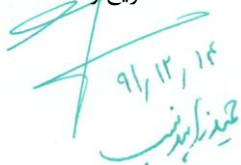
ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب **حمید زاهدنسب** دانشجوی رشته **بیوشیمی بالینی** مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا

  
۹۱/۱۳/۱۴  
حمید زاهدنسب



دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی بالینی

عنوان

شناسائی وجود احتمالی پلی مورفیسم شایع پروموتور ژن NF- $\kappa$ B1 در  
بیماران مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس

نگارش

حمید زاهد نسب

استاد راهنما

دکترسید علیرضا مصباح نمین

استاد مشاور

دکتر محمد علی صحرائیان

زمستان ۱۳۹۱

حقیقت آن که نه در خورد او ست جان عزیز

ولیک در خور امکان و اقتدار من است

تقدیم

به همه ی آن کسان که در طول این راه همراه بودند...

# شکر و قدردانی

پاس بیکران برهدلی و همراهی و همگامی پدر و مادرم که همیشه پشتیبان من بوده اند.

مشکرمی کنم از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر سید علیرضا مصباح نمین که

**"از آفتاب آموخته است که بی دریغ باشد"**

در طی این مرحله همواره از ایشان آموختم و کار در کنار ایشان بیه افتخار من بوده است.

همچنین از همه دوستان عزیزم، دانشجویان یوشیمی بالینی و رودی ۸۹ به خاطر صداقت شان و هدلی شان در تمام این مدت  
سپاسگزارم.

## چکیده

بیماری مالتیپل اسکلروزیس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مربوط به سیستم اعصاب مرکزی است که توسط واکنش‌های خود ایمنی که علیه غلاف میلین صورت می‌گیرد، واسطه‌گری می‌شود. تصور می‌شود که دو عامل ژنتیک و محیط در بیماری‌زایی این بیماری نقش ایفا کنند. NF- $\kappa$ B یکی از مهم‌ترین مولکول‌هایی است که گویا عملکرد سیستم ایمنی را تنظیم می‌کند. حذف و اضافه شدن چهار باز ATG که در موقعیت ۹۴- منطقه پروموتری ژن NF- $\kappa$ B1 واقع شده یکی از شناخته شده‌ترین پلی مورفیسم‌هایی است که تاکنون با بیماری‌های خود ایمنی زیادی از جمله لوپوس اریتروماتوز ارتباط از خود نشان داده است. فرضیه این طرح بر این موضوع استوار شد که احتمالاً این پلی مورفیسم با بیماری مالتیپل اسکلروزیس در ارتباط است. در این مطالعه ۲۰۰ نفر از افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس که از لحاظ سن و جنس با هم‌پایه تعداد نفر افراد سالم مطابقت داشتند بوسیله روش PCR-RFLP مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات بدست آمده هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری در فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد مبتلا به بیماری با افراد سالم نشان نداد. مطالعه صورت گرفته بیانگر این مطلب است که این پلی مورفیسم با بیماری مالتیپل اسکلروزیس در ارتباط نیست.

کلید واژه‌ها: مالتیپل اسکلروزیس، NF- $\kappa$ B، پلی مورفیسم



## فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....	۱
۱-۱. معرفی اجمالی بیماری مالتیپل اسکلروزیس .....	۲
۲-۱. نقش عوامل عفونی در بیماری زایی مالتیپل اسکلروزیس .....	۴
۱-۲-۱. ویروس (EBV).....	۵
۲-۲-۱. ویروس هرپس انسانی تیپ ۶.....	۵
۳-۱. نقش عوامل غیر عفونی در بیماری زایی مالتیپل اسکلروزیس .....	۸
۱-۳-۱. ویتامین D.....	۸
۲-۳-۱. مصرف سیگار.....	۹
۴-۱. ژنتیک مالتیپل اسکلروزیس .....	۱۰
۵-۱. نقش سیستم ایمنی در بیماری زایی مالتیپل اسکلروزیس .....	۱۲
۶-۱. خصوصیات و ویژگی های NF-κB .....	۱۳
۷-۱. فرضیه ارتباط پلی مورفیسم ATTG واقع در موقعیت 94- پروموتور ژن NF-κB1 با بیماری مالتیپل اسکلروزیس .....	۱۴
۸-۱. اهداف اصلی طرح پژوهشی حاضر .....	۱۴
فصل دوم: مواد و روش ها.....	۱۶
۱-۲. بافرها و محلول ها .....	۱۶
۲-۲. تهیه نمونه خون .....	۱۷
۳-۲. استخراج DNA .....	۱۸
۴-۲. مراحل استخراج .....	۱۸
۵-۲. تعیین کیفیت DNA .....	۱۹
۱-۵-۲. زل آگارز.....	۱۹

۶-۲	مواد و وسایل لازم	۱۹
۷-۲	روش کار	۲۰
۱-۷-۲	اسپکتروفوتومتری	۲۰
۸-۲	طراحی پرایمرها	۲۱
۱-۸-۲	آماده کردن پرایمرها	۲۱
۹-۲	واکنش های PCR	۲۱
۱۰-۲	آنزیم برشگر و محدود کننده	۲۳
۱۱-۲	تعیین ژنوتیپ برای ژن NF-kB1 واقع در موقعیت ۹۴- پروموتور ژن NF-kB1 (rs28362491) با استفاده از روش PCR-RFLP	۲۳
۱-۲	هضم آنزیمی	۲۳
۲-۲	بردن محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲٪	۲۴
۱-۲-۲	طرز تهیه ژل آگارز ۲٪	۲۴
۳-۲	رنگ آمیزی DNA با اتیدیوم برماید	۲۵
۴-۲	آنالیز آماری	۲۵
۲۷	<b>فصل سوم: نتایج و یافته‌ها</b>	
۱-۳	نتایج نمونه گیری و اطلاعات بیماران	۲۷
۲-۳	نتایج استخراج DNA	۲۸
۳-۳	نتایج PCR نمونه ها	۲۸
۴-۳	آنالیز های آماری	۳۰
۱-۴-۳	بررسی تعادل هاردی-واینبرگ برای ناحیه (rs28362491) در دو گروه بیمار و سالم	۳۰
۲-۴-۳	بررسی فراوانی آللی و ژنوتیپی به همراه بررسی ارتباط آنها با بیماری به روش Logistic Regression	۳۰

فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها	۳۳
۱-۴. بحث	۳۳
۲-۴. عوامل ژنتیکی	۳۴
۳-۴. عوامل محیطی	۳۵
۳-۴-۱-۳-۴. EBV ویروس	۳۵
۳-۴-۲-۳-۴. کمبود ویتامین D	۳۵
۴-۴. دلایل احتمالی انحراف از تعادل هاردی-واینبرگ در نتایج این پژوهش	۳۶
۵-۴. پیشنهادها	۳۷
فهرست منابع	۳۹
چکیده انگلیسی	۴۳

## فهرست جداول

- جدول ۱-۲. مواد لازم برای PCR ..... ۲۲
- جدول ۲-۲. برنامه PCR ..... ۲۲
- جدول ۳-۲. هضم آنزیمی محصول rs28362491 (PCR.SNP) توسط آنزیم محدود کننده Van91I در دمای ۳۷ درجه ..... ۲۴
- جدول ۱-۳. جدول مربوط به بیماران و افراد سالم به همراه ویژگی های کلینیکی آنها ..... ۲۷
- جدول ۲-۳. فراوانی آللی و ژنوتیپی rs28362491 و تعادل هاردی- واینبرگ در افراد سالم و بیمار ..... ۳۰
- جدول ۳-۳. فراوانی ژنوتیپی و آللی در بیماران و افراد سالم و بررسی ارتباط آنها با بیماری ..... ۳۱

## فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱. طبقه بندی اشکال مختلف بیماری مالتیپل اسکروزیس ..... ۴
- شکل ۱-۲. ریسک فاکتورهایی که بیشترین مطالعات بر روی آن‌ها صورت گرفته است ..... ۱۱
- شکل ۱-۳. نشان دهنده DNA استخراج شده ..... ۲۸
- شکل ۲-۳. نتایج PCR نمونه‌ها، ladder100 در سمت راست دیده می‌شود ..... ۲۸
- شکل ۳-۳. الگوی برش آنزیمی Van9II ..... ۲۹

# فصل اول

---

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

## ۱-۱. معرفی اجمالی بیماری مالتیپل اسکلروزیس

بیماری مالتیپل اسکلروزیس<sup>۱</sup> یکی از بیماری‌های خود ایمنی<sup>۲</sup> است که سیستم اعصاب مرکزی یعنی مغز و نخاع را درگیر می‌کند. این بیماری بیش‌تر افرادی را درگیر می‌کند که در رده سنی ۲۰ تا ۴۰ سال هستند و در زنان حدود دو برابر شایع‌تر از مردان است [۱]. در این بیماری عمدتاً "بخش ماده سفید مغز و نخاع دچار آسیب شده، پلاک‌هایی بر اثر از بین رفتن غلاف میلین آکسون سلول‌های عصبی به وجود می‌آید. این پدیده در پی ارتشاح لنفوسیت‌ها و عبور آن‌ها از سد خونی-مغزی<sup>۳</sup> رخ می‌دهد و با از بین رفتن الیگودندروسیت‌ها<sup>۴</sup> همراه می‌باشد [۲]. علائم بالینی بیماری در افراد مختلف، بسته به موقعیت و وسعت التهاب در مغز و نخاع طیف گسترده‌ای از مشکلات بینایی از قبیل تاری در دید و دوبینی، بی‌اختیاری ادراری، لرزش در بدن، خستگی مزمن تا ناتوانی کامل حرکتی در مراحل پیشرفته بیماری را شامل می‌شود [۳].

علت اساسی بیماری تاکنون ناشناخته مانده اما نکته حائز اهمیت، دخالت مشخص سلول‌های سیستم ایمنی، به خصوص سلول‌های T کمکی<sup>۵</sup> CD4<sup>+</sup> در پیشرفت بیماری است [۴]. شروع بیماری اغلب با شکست در سد خونی-مغزی و حمله سلول‌های سیستم ایمنی به غلاف میلین آکسون‌ها مقارن است [۳]. مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده که از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در ایران ۵۲ به این بیماری مبتلا می‌شوند و زنان ۳/۱۲ بیش از مردان استعداد ابتلا به این بیماری را دارند [۵]. این بیماری به سه فرم غالب دیده می‌شود که در ذیل بدان‌ها اشاره شده است:

---

<sup>1</sup> Multiple Sclerosis

<sup>2</sup> Autoimmune Disease

<sup>3</sup> Blood Brain Barrier

<sup>4</sup> Oligodendrocytes

<sup>5</sup> T-helper cells

۱- شکل عود کننده- بهبود یابنده<sup>۱</sup>: در این شکل از بیماری که در حدود ۸۵ درصد بیماران دیده می‌شود سیر بیماری به صورت حملات دوره‌ای است که در فواصل هر دوره یک بهبود نسبی و بعضاً "کاملی" دیده می‌شود. در این شکل از بیماری، ضایعات به وجود آمده اغلب برگشت پذیرند و با تجویز داروهایی از قبیل اینترفرون بتا و کورتیکواستروئیدی تا حد زیادی می‌توان از حملات بعدی جلوگیری نمود [۶].

۲- شکل پیشرونده ثانویه<sup>۲</sup>: حدود نیمی از بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس که فرم عود کننده- بهبود یابنده را از خود نشان می‌دهند، بعد از گذشت حدود یک دهه از تشخیص بیماری خود وارد فاز جدیدی از بیماری می‌شوند که به پیشرونده ثانویه نامیده می‌شود. در این فرم از بیماری ناتوانی‌های بیمار رفته رفته افزایش پیدا کرده و ضایعات وارده به مغز و نخاع برگشت ناپذیر می‌شوند [۷]. در این فرم از بیماری داروهای نامبرده شده تا حد قابل توجهی کارایی لازم را از خود نشان نمی‌دهند.

۳- شکل پیشرونده اولیه<sup>۳</sup>: تنها حدود ۱۵ درصد از بیماران این فرم از بیماری را از خود نشان می‌دهند. در این فرم، از ابتدای تشخیص، بیماری سیری صعودی داشته و ناتوانی بیمار به طور تدریجی بیشتر می‌گردد و بروز حملات یا وجود ندارد و یا بسیار نادر است. برای بهبود علائم در این بیماری از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی استفاده می‌شود [۸]. برای روشن تر شدن مطلب، اشکال بیماری به صورت شماتیک در زیر آورده شده است.

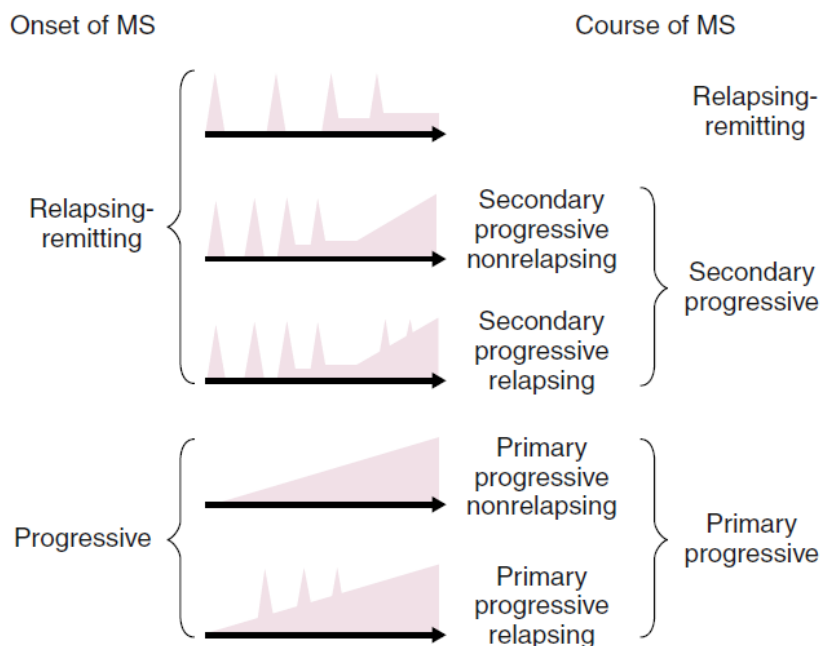
---

<sup>1</sup> Relapsing-Remitting

<sup>2</sup> Secondary Progressive

<sup>3</sup> Primary Progressive





شکل ۱-۱. طبقه بندی اشکال مختلف بیماری مالتیپل اسکلروزیس

تا به امروز علت اصلی بیماری مالتیپل اسکلروزیس ناشناخته باقی مانده است. مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده که هر دو عامل ژنتیک و محیط توأمان باعث به وجود آمدن بیماری می‌شوند. عوامل محیطی خود به دو دسته عوامل عفونی و غیر عفونی و عوامل ژنتیکی نیز به دو دسته ژن‌های مربوط به HLA و ژن‌های غیر مرتبط با HLA که اصطلاحاً non-HLA گفته می‌شوند، طبقه بندی می‌شوند. در ادامه به طور مبسوط به این عوامل پرداخته می‌شود.

## ۱-۲. نقش عوامل عفونی در بیماری‌زایی مالتیپل اسکلروزیس

از همان روزهای نخستین کشف بیماری مالتیپل اسکلروزیس فرضیه دخیل بودن عوامل عفونی در بیماری‌زایی آن مطرح گردید. این فرضیه تا آنجا پیش رفت که منجر به تجویز داروی اینترفرون بتا شد که خاصیت ضد ویروسی داشت و دارای تاییدیه از FDA بود. پی‌یر ماری دانشجوی اسبق جین مارتین شارکوت (کسی که اولین بار ماهیت کلینیکی بیماری مالتیپل اسکلروزیس را در سال

۱۸۶۸ شرح داد [۹]، عنوان کرد که احتمال دارد یک پاتوژن یا مجموعه ای از آنها مسئول ایجاد بیماری باشند [۱۰]. این فرضیه هنگامی ارائه شد که میکروبیولوژی در دوران طلایی خود به سر می برد و بسیاری از عوامل عفونی بیماری‌ها روز به روز توسط دانشمندانی همچون لویی پاستور و رابرت کخ کشف می‌شد. تا به امروز تحقیقات فراوانی بر روی انواع مختلفی از عوامل عفونی و نقش احتمالی آنها در بیماری مالتیپل اسکروزیس انجام شده است. در اینجا مرور مختصری بر آن دسته از عوامل عفونی داریم که بیشترین مطالعات طی سال‌های اخیر بر روی آنها شده است.

### ۱-۲-۱. ویروس (EBV)<sup>۱</sup>

درمیان تمام پاتوژن‌هایی که تاکنون بررسی شده از جمله ویروس آبله مرغان (VZV)، رترو ویروس‌های انسانی، کلامیدیا، هرپس ویروس‌ها، دیگر باکتری‌ها و دیگر عوامل عفونی، هیچ پاتوژنی به اندازه ویروس EBV در رابطه با این بیماری مورد مطالعه قرار نگرفته است. تقریباً تمام افرادی که مبتلا به مالتیپل اسکروزیس هستند (>۹۹٪) تست سرولوژی آنها برای EBV مثبت است در حالی که ۹۴٪ افراد سالم که از لحاظ سن و جنس با بیماران تطابق داشتند سرولوژی آنها نیز برای این ویروس مثبت است [۱۱].

تحقیقات نشان داده که مالتیپل اسکروزیس در بزرگسالانی که تست سرولوژی آنها برای EBV منفی است بسیار نادر است [۱۱، ۱۲]. در واقع افرادی که تیتر بالاتری از آنتی‌بادی‌های ضد EBV در سرم خود دارند (نسبت به افرادی که تیتر پایین تری دارند) ریسک بالاتری برای ابتلا به بیماری دارند [۱۳، ۱۴]. تیتر آنتی‌بادی‌های پلاسمایی که علیه آنتی ژن ۱ هسته ای ویروس EBV موسوم به EBNA1، تولید شده چندین سال قبل از اینکه علائم بیماری در شخص پدیدار شود بالا می‌رود. به علاوه کسانی که سابقه بیماری مونونوکلئوز عفونی<sup>۲</sup> داشته اند از ریسک بالاتری به ابتلا به مالتیپل اسکروزیس برخوردار هستند [۱۳، ۱۴]. یک مطالعه متا آنالیز که توسط Thacker و همکارانش

<sup>۱</sup> Epstein-Barr Virus

<sup>۲</sup> Infectious Mononucleosis

صورت پذیرفته نشان داده است که بعد از ابتلای افراد به مونونوکلئوز عفونی ریسک ابتلای آنها به مالتیپل اسکلروزیس قویاً<sup>۱</sup> افزایش می یابد (OR=2.3) [۱۲].

در موارد مربوط به اطفال، قضیه تا حدی با بزرگسالان متفاوت است. در واقع ارتباط بین عفونت EBV و ریسک ابتلا به بیماری تا حدی در اطفال کم‌رنگ‌تر می‌شود. در مطالعه‌ای که در آمریکای شمالی صورت گرفت معلوم شد که تنها ۸۶٪ از اطفالی که به مالتیپل اسکلروزیس دچار بودند در سرم آنها EBV وجود داشته در حالی که این رقم برای افراد نرمال فقط ۶۴٪ بوده است [۱۵]. توجیهی که برای مطلب فوق می توان ذکر کرد این است که تشخیص مالتیپل اسکلروزیس در اطفال مشکل است و هنوز نقاط مبهمی در مورد نوزولوژی<sup>۱</sup> این بیماری در این گروه وجود دارد. پیگیری شرح حال اطفالی که مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس هستند و تست سرمی منفی برای EBV دارند و نیز دنبال کردن این موضوع که آیا این افراد در بزرگسالی هم علائم معمول بیماری را از خود نشان می‌دهند می‌تواند به روشن تر شدن موضوع کمک شایانی بکند.

فرضیه مشهوری که برای نقش EBV در بیماری‌زایی مالتیپل اسکلروزیس مطرح می‌کنند این است که همیشه درصدی از لنفوسیت‌ها طی تکامل خود، توانایی این را دارند که علیه بسیاری از آنتی ژن‌های خودی بدن اتوآنتی بادی سنتز کرده و به آنها آسیب برسانند. این لنفوسیت‌ها به طور معمول در بدن طی یکسری وقایع مولکولی دچار آنرژی شده<sup>۲</sup> و حذف می‌گردند. حال اگر به هرعلتی ویروس EBV بتواند قبل از حذف این لنفوسیت‌ها خود را به لنفوسیت B ای برساند که علیه میلین به صورت خود به خود فعال شده<sup>۳</sup> و با ورود خود به آن باعث نامیرا شدن آن گردد، باعث می‌شود که این لنفوسیت‌ها به صورت دائمی سنتز آنتی بادی‌هایی علیه میلین را شروع کنند و باعث پیدایش علائم بعدی بشوند [۱۶].

در کل تحقیقات همگی از ارتباط قوی این ویروس با بیماری مالتیپل اسکلروزیس خبر می‌دهند ولی تاکنون دانشمندان موفق نشده‌اند که نشان دهند که چگونه این ویروس می‌تواند باعث بیماری

---

<sup>1</sup> Nosology

<sup>2</sup> Anergy

<sup>3</sup> Auto-reactive

زایی این بیماری شود. تحقیقات بیشتری با امکانات بهتری لازم است تا بتواند نقش احتمالی این ویروس در بیماری را مشخص کند.

## ۱-۲-۲. ویروس هرپس انسانی تیپ ۶

از دیگر ویروس‌هایی که تصور می‌شود رابطه قوی با بیماری زایی مالتیپل اسکلروزیس داشته باشد ویروس هرپس انسانی تیپ ۶ می‌باشد (HHV-6). از مشخصات این ویروس دارا بودن فاز نهفتگی<sup>۱</sup> و فعال شونده<sup>۲</sup> است که شباهت زیادی به فاز عود کننده- بهبود یافته در بیماری مالتیپل اسکلروزیس دارد. این ویروس پتانسیل تهاجم به سلول‌های عصبی را نیز داشته و برخی گزارشات نشان داده که می‌تواند الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های میکروگلیایی را آلوده سازد [۱۷]. مطالعه دیگری نشان داد که این ویروس می‌تواند در بافت سیستم اعصاب مرکزی سال‌ها به صورت نهفته تکثیر یابد بدون اینکه هیچ علامت کلینیکی از خود بروز دهد [۱۸]. خصوصیتی که باعث شده فرضیه‌ی دخیل بودن این ویروس در بیماری زایی مالتیپل اسکلروزیس قوی‌تر گرداند. توانایی این ویروس در آلوده کردن لنفوسیت‌های T است و اینکه عفونت اولیه توسط این ویروس می‌تواند باعث بروز یکسری علائم نورولوژیک از قبیل آنسفالیت و صرع شود [۱۹]. مطالعات متعددی که طی ۱۵ سال انجام شده نشان داده است که HHV-6 با مالتیپل اسکلروزیس رابطه‌ی معناداری دارد. دانشمندان تاکنون توانسته‌اند که این ویروس را در سرم، مایع مغزی- نخاعی، بافت مغز و از همه مهم‌تر در lesion‌هایی که در مغز و نخاع بیماران است شناسایی کنند [۲۰-۲۲]. البته گزارشاتی هم وجود دارد که حاکی از عدم وجود این ویروس در مایع مغزی نخاعی و بافت مغز بیماران است [۲۳].

در کنار همه اثرات مخربی که ویروس HHV-6 بر روی سلول‌ها دارد، مکانیسم فرضی دیگری که برای بیماری زایی HHV-6 در مالتیپل اسکلروزیس مطرح است بحث تقلید مولکولی<sup>۳</sup> آنتی ژن‌های ویروس از پروتئین بازی میلین<sup>۴</sup> است که به صورت MBP نشان داده می‌شود. تصور می‌شود که MBP

<sup>1</sup> Latency

<sup>2</sup> Reactivation

<sup>3</sup> Molecular Mimicry

<sup>4</sup> Myelin Basic Protein