بسم الله الرحمن الرحيم

مدیریت تحصیلات تکمیلی

دانشکده علوم پایه

گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته

زیست شناسی– ژنتیک

بررسی میزان بیان و پلی مورفیسم ژن *SOCS1* در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس استان سیستان و بلوچستان

اساتید راهنما

دکتر عباس نیک روش

دکتر مهرداد بهمنش

اساتید مشاور

دکتر حسین کمال الدینی

مهندس ناهید رخشی

تهیه و تدوین

مجید پهلوان کاخکی

دی ماه ۱۳۹۱

تقدیم با بوسه بر دستان **پدرم**:

به او که قطره قطره مرکب قلمم یادگار عرق جبین اوست؛

تقدیم به **مادرم**:

آنکه آفتاب مهرش در آستانه قلبم، همچنان پابرجاست و هرگز غروب نخواهد کرد.

تقدیم به **خواهرانم**:

که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من است.

سپاسگزاری:

باکدامین کلام می توان وجودی راسپاس گفت که دانای پنهان است و زبان در برابرش قاصر

اوکه الطاف مهربانش در راه رسیدن به کمال هر جنبنده ای رامی نوازد

خدا راسپاس

برخودلازم می دانم تااززحمات ارزشمند افرادی تشکر کنم که یاری آنان راه رفته راآسان و مشکلات رابه موفقیت تبدیل کرد

دکتر عباس نیک روش که هدایت وحمایت اوبرایم بی پایان و ناگفتنی بود

دکتر مهرداد بهمنش که انگیزه و امید قدم گذاشتن در این راه بود

سرکار خانم مهندس ناهید رخشی که مادرانه پناه روزها و لحظات سخت کار بود

دکتر حسین کمال الدینی که راه رسیدن به کمال انسانی رانشانم داد

سرکار خانم قیمی ریاست محترم آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی (ره) که باحمایتش به ما آرامش بخشید

سرکار خانم زینب شیروانی که مهربانانه درکنارمان تاآخرین قدم ایستاد

سرکار خانم مریم حیدری در معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی زابل و **انجمن ام اس جنوب شرق** و بخصوص **جناب آقای دررانی** و تمامی افرادیکه در این طرح شرکت کردند و باز هم بخصوص **یاران محترم ام اس استان سیستان و بلوچستان** که باتمام رنج هایشان امیدوارانه درکنارمان بودند.

سپاس

چکیده

بیماری ام اس یک بیماری التهابی با منشا خودایمنی در سیستم اعصاب مرکزی بدن است. با وجود تلاش های محققان مختلف در حوزه های متفاوت علوم پزشکی هنوز علت بروز این بیماری پیچیده ناشناخته باقی مانده است. اکثر مطالعات انجام شده در این حوزه بر نقش توام ژنتیک و محیط در کنار هم در بروز این بیماری دلالت دارند. میزان شیوع این بیماری در قسمت های مختلف دنیا متفاوت است و کشور ایران با بررسی های انجام شده در ناحیه با شیوع کم این بیماری قرار دارد. اما متاسفانه در طی سال های اخیر نرخ ابتلا به این بیماری در ایران و نیز سایر نقاط جهان بشدت در حال افزایش است به گونه ای که پیش بینی می‌شود تا چند سال آینده ایران به کشوری با نرخ متوسط ابتلا به بیماری ام اس تبدیل شود. پژوهش های انجام شده در حوزه ژنتیک بیماری ام اس نشان دهند این موضوع است که ژن های مختلفی در ژنوم انسان باعث افزایش استعداد ابتلا افراد، به این بیماری می‌شوند. یکی از ژن هایی که اخیرا ارتباط آن با بیماری ام اس تایید شده است، ژن *SOCS1* می‌باشد. نقش این ژن در سلول، سرکوب کنندگی سیگنال دهی سیتوکین ها می باشد. سیتوکین ها از عوامل اصلی ایجاد التهاب در پلاک های مغزی بیماران ام اس می باشند که نقش خود را ازطریق سلول های مختلف سیستم ایمنی بازی می‌کنند. با توجه به اهمیت و ضرورت مطالعه بیماران ام اس، در این پژوهش به بررسی میزان بیان و پلی مورفیسم ژن *SOCS1* در بیماران مبتلا به ام اس در جمعیت استان سیستان و بلوچستان پرداخته شد. جمعیت استان سیستان و بلوچستان با پشتوانه قومیتی خاص خود و همچنین با توجه به محیط ویژه آب و هوایی خود الگوی مناسبی برای مطالعات علت شناسی بیماری ام اس است. در این پژوهش، ابتدا با انجام مطالعات اپیدمیولوژیک در منطقه، بیماران ام اس مورد شناسایی قرار گرفتند. سپس با اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران، به میزان ۵ میلی لیتر خونگیری صورت گرفت. در ادامه، برای بررسی پلی مورفیسم ژن *SOCS1*، DNA از خون استخراج و با روش PCR-RFLP مورد آنالیز قرار داده شد. علاوه بر این به منظور بررسی میزان بیان ژن *SOCS1* از خون گرفته شده RNA نیز استخراج گردید و با روش Real Time PCR مورد بررسی واقع شد. نتایج نشان داد که بین آلل خطر در پلی مورفیسم rs243324 این ژن با استعداد ابتلا به بیماری ام اس در جمعیت مورد مطالعه ما ارتباط معنی داری وجود ندارد. درحالیکه، بیان ژن *SOCS1* در بیماران مبتلا به ام اس در مقایسه با گروه کنترل سالم به میزان چند برابر بالاتر است که تایید کننده نقش حفاظتی این ژن در برابر سیگنال دهی سیتوکن ها در بیماری ام اس می‌باشد.

واژگان کلیدی: بیماری ام اس، پلی مورفیسم، بررسی بیان ژن، سرکوب کننده سیگنال دهی سیتوکین ها

فهرست مطالب

۱ فصل اول: مقدمه و کلیات ۲

۱-۱ مقدمه ۲

۱-۲ علائم و مشکلات شایع در ام اس ۳

۱-۳ سبب شناسی ام اس ۵

۱-۳-۱ نظریه ویروس ۶

۱-۳-۲ نظریه خودایمنی ۶

۱-۴ انواع ام اس ۷

۱-۴-۱ ام اس عود کننده –بهبود پذیر (RR-MS) ۷

۱-۴-۲ ام اس پیشرونده اولیه (PP-MS) ۸

۱-۴-۳ ام اس تشدید شونده پیشرونده (PR-MS) ۹

۱-۴-۴ ام اس پیشرونده ثانویه (SP-MS) ۹

۱-۵ اپیدمیولوژی ام اس ۱۰

۱-۶ بیماریزایی ام اس ۱۲

۱-۷ ژنتیک ام اس ۱۴

۱-۸ روش وراثت در ام اس ۱۷

۱-۹ انتقال پدری و مادری ۱۷

۱-۱۰ فاکتورهای محیطی و ام اس ۱۸

۱-۱۱ سیتوکین ها ۲۰

۱-۱۲ پروتئین های SOCS: تنظیم کننده منفی سیگنال دهی سیتوکین ۲۱

۱-۱۲-۱ ژن *SOCS1* ۲۴

۱-۱۲-۲ مکانیسم عملکرد *SOCS1* ۲۶

۱-۱۲-۳ mRNA های *SOCS* در پاسخ به تحریک با سیتوکین القا میشوند ۲۸

۱-۱۲-۴ تنظیم اعضای خانواده SOCS ۳۰

۱-۱۲-۵ اثرات فیزیولوژیک *SOCS1* ۳۱

۱-۱۲-۶ *SOCS1* در بیماریهای دمیلینه و ام اس ۳۴

۱-۱۳ بررسی ژنوتیپها با استفاده از پتانسیل SNP ها ۳۵

۱-۱۴ بررسی بیان ژن ها با استفاده از Real Time PCR ۳۶

۱-۱۴-۱ مقدمه ای بر استخراج RNA و سنتز cDNA ۳۷
۱-۱۴-۲ اصولی برای انجامReal-Time PCR ۳۸
۱-۱۴-۳ شناسایی محصولات در دستگاه Real Time RT-PCR ۴۰
۱-۱۴-۴ آنالیز منحنی ذوب برای تعیین اختصاصی بودن محصولات ۴۱
۱-۱۴-۵ رسم منحنی استاندارد ۴۲
۱-۱۴-۶ آنالیز دادههای کمی Real Time PCR ۴۴
۱-۱۵ اصولی برای طراحی پرایمرها ۴۴
۲ فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده ۴۷
۲-۱ ام اس و مطالعات آن ۴۷
۲-۲ شناسایی ژن *SOCS1* ۴۸
۲-۳ ژنوتایپینگ ژن های کاندید برای ام اس ۴۹
۲-۴ ژنوتایپینگ ژن *SOCS1* ۵۱
۲-۵ بررسی میزان بیان ژن های مرتبط با ام اس ۵۱
۲-۶ بررسی بیان ژن *SOCS1* ۵۴
۳ فصل سوم: مواد و روش ها ۵۹
۳-۱ مواد، وسایل، بافرها و محلول ها ۵۹
۳-۱-۱ ساخت محلول EDTA (0.5 M , PH=8) ۵۹
۳-۱-۲ ساخت بافر A ۵۹
۳-۱-۳ ساخت محلول شماره یک ۶۰
۳-۱-۴ ساخت محلول شماره دو ۶۰
۳-۱-۵ بافر الکتروفورز TBE (5X) در حجم ۱ لیتر ۶۱
۳-۱-۶ بافر الکتروفورز TAE (50 X) در حجم ۱ لیتر ۶۱
۳-۱-۷ تهیه استوک آکریل آمید: بیس آکریل آمید ۶۲
۳-۱-۸ روش تهیه آب تیمار شده با DEPC ۶۲
۳-۱-۹ روش تهیه محلول رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید ۶۳
۳-۱-۱۰ آنزیم ها ۶۳
۳-۱-۱۱ الیگونوکلئوتیدها ۶۴
۳-۱-۱۲ سایر مواد ۶۵

۳-۱-۱۳ وسایل ۶۵
۳-۲ روش ها ۶۵
۳-۲-۱ جمع آوری نمونه های خون ۶۵
۳-۲-۲ استخراج DNA از خون تام ۶۶
۳-۲-۳ کیفیت و کمیت سنجی DNA استخراج شده ۶۷
۳-۲-۴ تعیین ژنوتیپ برای اسنیپ SNP rs243324 ..... ۶۸
۳-۲-۵ پرایمرها ۶۹
۳-۲-۶ واکنش های PCR ۶۹
۳-۲-۷ هضم آنزیمی ۷۱
۳-۲-۸ ژل پلی آکریل آمید ۱۲ درصد ۷۲
۳-۲-۹ استخراج RNA از خون تام ۷۳
۳-۲-۱۰ بررسی کمی و کیفی RNA استخراج شده ۷۶
۳-۲-۱۱ سنتز cDNA ۷۶
۳-۳ انجام Real Time PCR برای ژن *GAPDH* و *SOCS1* دراین مطالعه ۷۸
۳-۴ بررسی های آماری داده ها ۸۰
۴ فصل چهارم: نتایج و بحث ۸۲
۴-۱ نمونه گیری و اطلاعات بیماران ۸۲
۴-۲ نتایج استخراج DNA ژنومی ۸۴
۴-۳ نتایج تعیین ژنوتیپ ها ۸۴
۴-۳-۱ PCR شیب دمایی ۸۴
۴-۳-۲ هضم آنزیمی با استفاده از آنزیم محدودالاثر ۸۶
۴-۳-۳ تایید نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ ۸۷
۴-۳-۴ آنالیز آماری ۸۸
۴-۴ نتایج استخراج RNA ۹۶
۴-۵ نتایج ساخت cDNA ۹۶
۴-۶ نتایج حاصل از بهینه سازی واکنش Real Time PCR برای ژن *GAPDH* ۹۷
۴-۶-۱ تکثیر ژن *GAPDH* ۹۷
۴-۶-۲ منحنی ذوب و پیک ذوب ژن *GAPDH* ۹۹
۴-۶-۳ منحنی استاندارد برای ژن *GAPDH* ۱۰۱

۴-۷ نتایج حاصل از بهینه سازی واکنش Real Time PCR برای ژن *SOCS1* ۱۰۲
۴-۷-۱ تکثیر ژن *SOCS1* ۱۰۲
۴-۷-۲ منحنی ذوب و پیک ذوب ژن *SOCS1* ۱۰۳
۴-۷-۳ بررسی اختصاصیت محصول Real Time PCR ژن *SOCS1* ۱۰۶
۴-۷-۴ منحنی استاندارد برای ژن *SOCS1* ۱۰۸
۴-۷-۵ درصد کارایی تکثیر *SOCS1* ۱۰۸
۴-۷-۶ نتایج آماری به دست آمده از بیان ژن *SOCS1* ۱۰۸
۴-۸ بحث ۱۱۲
۴-۹ پیشنهادات ۱۱۸
۵ منابع ۱۲۰

فهرست جداول

جدول ۱-۳: توالی پرایمرهای طراحی شده در بررسی ژنوتیپ و بررسی بیان ژن *SOCS1*..... ۶۴
جدول ۲-۳: مواد لازم برای PCR..... ۷۰
جدول ۳-۳: برنامه PCR شیب دمایی برای تکثیر قطعه حاصل از پرایمر..... ۷۱
جدول ۴-۳: هضم آنزیمی محصولات PCR توسط آنزیم محدود کننده *Bsn*I..... ۷۲
جدول ۵-۳: مواد و میزان مورد نیاز برای یک واکنش در Real-Time PCR..... ۷۸
جدول ۶-۳: مراحل، دما و زمان مربوطه در یک واکنش Real-Time PCR برای ژن *GAPDH*..... ۷۹
جدول ۷-۳: مراحل ، دما و زمان مربوطه در یک واکنش Real-Time PCR برای ژن *SOCS1*..... ۷۹
جدول ۱-۴: شرایط هضم آنزیمی با آنزیم *Bsn*I..... ۸۶
جدول ۲-۴: فراوانی (درصد) ژنوتیپی، آللی و نتایج بررسی تعادل هاردی– واینبرگ..... ۸۹
جدول ۳-۴: نتایج آنالیز آماری ژنوتیپی کای مربع برای دو گروه بیمار و کنترل..... ۹۲
جدول ۴-۴: نتایج آنالیز آماری آللی کای مربع برای دو گروه بیمار و کنترل..... ۹۳
جدول ۵-۴: نتایج آنالیز آماری ژنوتیپی کای مربع برای زنان در دو گروه بیمار و کنترل..... ۹۴
جدول ۶-۴: نتایج آنالیز آماری ژنوتیپی کای مربع برای مردان در دو گروه بیمار و کنترل..... ۹۵
جدول ۷-۴: اطلاعات آنالیز آماری..... ۱۰۹
جدول ۸-۴: آزمون leven برای برابری واریانس ها و آزمون t-test برای برابری میانگین ΔCt..... ۱۰۹
جدول ۹-۴: تست آماری ANOVA نتایج حاصل از آزمون t-test را تایید می‌کند..... ۱۱۰

فهرست شکل ها

شکل ۱-۱: ازبین رفتن میلین در بیماری ام اس ۳
شکل ۱-۲: دیاگرام مشکلات ناشی از ام اس در فرد بیمار ۵
شکل ۱-۳: دیاگرامی شماتیک از نقش عوامل مختلف درگیر در ایجاد بیماری های پیچیده ازجمله ام اس..... ۷
شکل ۱-۴: ام اس عود کننده – بهبود پذیر..... ۸
شکل ۱-۵: ام اس پیشرونده اولیه..... ۸
شکل ۱-۶: ام اس تشدید شونده پیشرونده ۹
شکل ۱-۷: ام اس پیشرونده ثانویه..... ۱۰
شکل ۱-۸: شیوع جغرافیایی ام اس در اروپا..... ۱۱
شکل ۱-۹: شیوع جغرافیایی ام اس در سرتاسر جهان ۱۲
شکل ۱-۱۰: ام اس و دمیلیناسیون ۱۴
شکل ۱-۱۱: میزان خطر ابتلا به ام اس برای اجزاء آللی لوکوس HLA-DRB..... ۱۶
شکل ۱-۱۲: نحوه مهار و مکانیسم عمل پروتئین های SOCS..... ۲۲
شکل ۱-۱۳: مکانیسم مولکولی چگونگی مهار سیگنال دهی سیتوکین ها توسط پروتئین های SOCS..... ۲۴
شکل ۱-۱۴: ژن *SOCS1*..... ۲۵
شکل ۱-۱۵: اسامی و دومین های ساختاری پروتئین های خانواده SOCS..... ۲۶
شکل ۱-۱۶: ساختار دومین های SOCS1. ..... ۲۸
شکل ۱-۱۷: SOCS1 و تنظیم سلول های T..... ۳۳
شکل ۱-۱۸: نقش های ممکن پروتئین های SOCS در تمایز سلول های T..... ۳۴
شکل ۱-۱۹: آنالیز منحنی ذوب..... ۴۲
شکل ۱-۲۰: ایجاد منحنی استاندارد برای ارزیابی بهینه سازی واکنش..... ۴۳
شکل ۱-۲: مراحل موجود در آنالیزهای ژنومیک عملکردی..... ۴۸
شکل ۱-۴: چند نمونه از DNA استخراج شده..... ۸۴
شکل ۲-۴: PCR شیب دمایی ۸۵
شکل ۳-۴: محصول PCR با پرایمرهای Mismatch..... ۸۵
شکل ۴-۴: نمایی شماتیک از طراحی پرایمر و توالی تکثیری ۸۶
شکل ۵-۴: نتایج هضم آنزیمی با آنزیم *Bsn*I برای اسنیپ rs243324. ..... ۸۷
شکل ۶-۴: هضم آنزیمی با استفاده از آنزیم *Hinf*I به منظور تایید نتایج حاصل از هضم آنزیمی با *Bsn*I... ۸۸
شکل ۷-۴: چند نمونه از RNA های استخراج شده..... ۹۶
شکل ۸-۴: نتیجه انجام PCR برای تایید موفقیت آمیز بودن سنتز cDNA..... ۹۷
شکل ۹-۴: منحنی تکثیر ژن *GAPDH*..... ۹۸
شکل ۱۰-۴: منحنی ذوب محصول ژن *GAPDH* ۹۹
شکل ۱۱-۴: پیک ذوب محصول ژن *GAPDH*..... ۱۰۰

شکل ۴-۱۲: منحنی استاندارد ژن *GAPDH* ۱۰۱
شکل ۴-۱۳: منحنی تکثیر ژن *SOCS1* ۱۰۲
شکل ۴-۱۴: منحنی ذوب محصول ژن *SOCS1* ۱۰۴
شکل ۴-۱۵: پیک ذوب محصول ژن *SOCS1* ۱۰۵
شکل ۴-۱۶: ژل الکتروفورز محصول ژن *SOCS1* ۱۰۶
شکل ۴-۱۷: توالی mRNA ژن *SOCS1* و محل هضم آنزیمی با *Bsn*I ۱۰۷
شکل ۴-۱۸: هضم آنزیمی محصول PCR ژن *SOCS1* ۱۰۷
شکل ۴-۱۹: منحنی استاندارد ژن *SOCS1* ۱۰۸

فهرست نمودارها

نمودار ۴-۱: فراوانی (درصد) subtype های مختلف بیماران ام اس شرکت کننده در مطالعه..... ۸۳
نمودار ۴-۲: فراوانی (درصد) مردان و زنان شرکت کننده در مطالعه در دو گروه بیمار و کنترل..... ۸۳
نمودار ۴-۳: فراوانی ژنوتیپی (درصد) برای اسنیپ rs243324 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۰
نمودار ۴-۴: فراوانی آللی (درصد) برای اسنیپ rs243324 در دو گروه سالم و بیمار..... ۹۰
نمودار ۴-۵: درصد فراوانی آلل T (خطر) برای اسنیپ rs243324 در زیرگروه های مختلف بیماران..... ۹۱
نمودار ۴-۶: درصد فراوانی آلل C (محافظ) برای اسنیپ rs243324 در زیرگروه های مختلف بیماران..... ۹۱
نمودار ۴-۷: نمودار مقایسه میانگین ΔCT در دو جمعیت سالم و بیمار..... ۱۱۰
نمودار ۴-۸: نمودار درصد نمونه های بیماری که دارای Ct بالاتری از میانگین Ct کنترل هستند..... ۱۱۱

فصل اول

مقدمه و کلیات

۱ فصل اول: مقدمه و کلیات

۱-۱ مقدمه

بیماری مالتیپل اسکروزیس[1] (ام اس) نوعی بیماری التهابی مزمن در سیستم عصبی مرکزی است. مالتیپل اسکلروزیس تا قبل از آنکه برای اولین بار در سال ۱۸۶۸ شناسایی شود، بعنوان یک وضعیت ناتوان کننده که بالغین جوان را در اوایل زندگی درگیر می‌کرد تعریف شده بود، که در حال حاضر نیز این بیماری شایعترین اختلال نورولوژیکی در بین بالغین جوان می‌باشد (Farley 2004). ام اس در حقیقت یک اختلال مزمن است که به سیستم عصبی مرکزی[2] که شامل مغز، نخاع و اعصاب بینایی است حمله می‌کند. رشته های عصبی توسط بافت چربی بنام میلین[3] احاطه می‌شوند که علاوه بر نقش محافظتی رشته های عصبی، در انتقال سریع پیام و عملکرد صحیح نورون ها نقش دارد. جایی که میلین در اطراف سیستم عصبی مرکزی از بین برود، پلاکها یا آسیب هایی ایجاد می‌شود که اسکلروزیس[4] (سخت شدگی یا سفت شدگی بافتی) نامیده می‌شوند (شکل ۱-۱). این آسیبها با انتقال عادی پالسهای الکتریکی در طول اعصاب مداخله می‌کنند (Barcellos *et al.*, 2002). علت این بیماری ناشناخته بوده و مطالعات گسترده انجام شده در این زمینه هنوز پاسخ قطعی برای سبب شناسی این بیماری ندارند. ام اس در سنین ۲۰ تا ۴۰ سال شایع تر است و در زنان تقریباً ۲ تا ۳ برابر مردان بروز می‌نماید (Milo and Kahana 2010). بطور خلاصه می توان گفت، ام اس یک بیماری التهابی دمیلینه شدن و تخریب اعصاب سیستم عصبی مرکزی با

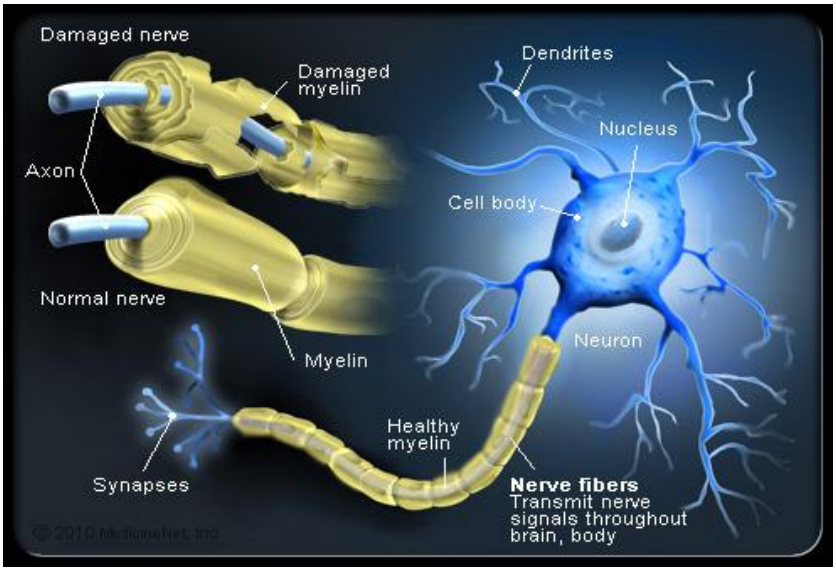
[1] Multiple Sclerosis (MS)

[2] Central Nervous System (CNS)

[3] Myelin

[4] Sclerosis

سبب شناسی ناشناخته است. این عقیده وجـود دارد کـه ام اس از ارتباطـات پیچیـده ی محـیط و فاکتورهای ژنتیکی ایجاد می‌شود (Cohen 2012). عامل اصلی ایجاد ام اس شـناخته نشـده اسـت، اغلب محققان معتقدند که ام اس یک بیماری خود ایمنی است. بطور معمول سیستم ایمنی از بدن در برابر حمله ی مهاجمان خارجی مانند ویروس ها و باکتری‌ها دفاع مـی‌کنـد، در ام اس سیسـتم ایمنی بدن به خود حمله می‌کند که در این مورد غلاف میلین است. اما اینکه چرا سیسـتم ایمنـی بصورت غیرنرمال رفتار می‌کند شناخته نشده است.



شکل ۱-۱: از بین رفتن میلین در بیماری ام اس (قابل دسترسی در

(*http://multiplesclerosisinfo.tehcarblogz.com*

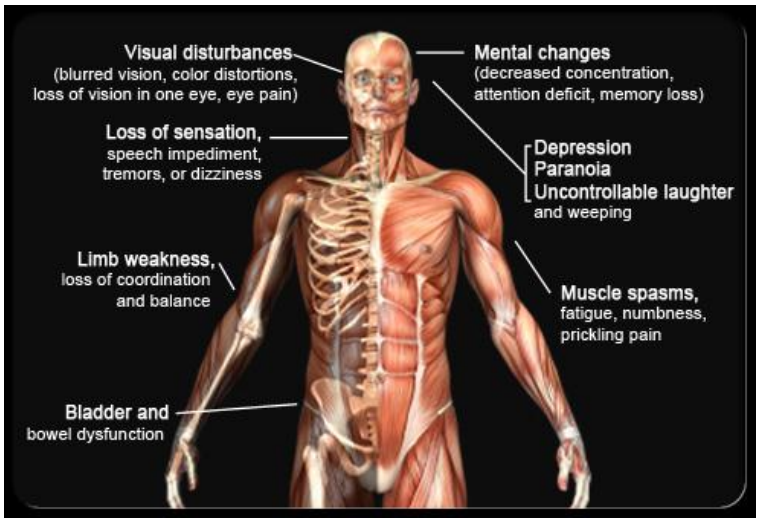
۱-۲ علائم و مشکلات شایع در ام اس

تظاهرات و سیر بیماری ام اس از شخصی به شخص دیگر و حتی در یک فـرد متفـاوت اسـت. نـوع این علائم و چگونگی پیشرفت آنها نیز بستگی به محل پلاکها در دستگاه عصبی مرکزی بیمـار دارد (Poser *et al.*, 1983). آسیب میلین مربوط به اعصابی که پیام عصبی را بـه ماهیچـه‌هـا مـی‌برنـد، باعث ایجاد علائم حرکتی می‌شود ولی درگیری اعصابی که باعـث انتقـال حـس مـی‌شـوند، سـبب اختلال حواس مربوطه می‌شود. علائم معمولاً با خستگی غیر قابل توضیح شروع شده و به دنبال آن

ضعف کلی بدن ایجاد می‌شود (Krupp *et al.*, 1988). البته این ضعف ممکن است فقط در یک پا و یا یک دست رخ دهد. بعضی از بیماران دچار تاری دید و یا دید دوگانه (دو بینی) می‌شوند (Rae-Grant *et al.*, 1999). چشم‌ها نیز معمولا اولین و شایع‌ترین عضو درگیر هستند، قدرت بینایی نیز معمولا در اشخاصی که درگیری چشمی داشته‌اند تا حدی کاهش می‌یابد. اندام‌های دست و پا نیز ممکن است دچار مشکلات حسی و حرکتی شوند مثل احساس کرختی، به خواب رفتگی یا سوزن سوزن شدن، اشکال در راه رفتن و حرکات ارادی دیگر. گوش‌ها گاهی دچار مشکلاتی نظیر وزوز یا کاهش شنوایی می‌شوند.

احساس نیاز مکرر به دفع ادرار، بند آمدن ادرار، بی‌اختیاری در دفع ادرار و بالاخره کاهش میل و توانایی جنسی از مشکلاتی هستند که در دستگاه ادراری-تناسلی بیماران به وجود می‌آیند (Miller *et al.*, 1965). از دست دادن تعادل هنگام راه رفتن خصوصا در تاریکی ممکن است به خاطر درگیری مخچه باشد. به جز این موارد می‌توان به مشکلاتی نظیر عدم تمرکز حواس و گاهی بی‌حواسی، اضطراب، افسردگی، احساس درد در ماهیچه‌ها، اشکال در سخن گفتن، اشکال در اجابت مزاج اشاره کرد. گروهی از عوامل می‌توانند زمینه ساز ایجاد مشکلات جدید باشند که از آنها می‌توان به گرما و رطوبت، ورزش‌هایی که حرارت بدن را بالا می‌برند، تب و مهمتر از همه اینها فشار روحی و عصبی، که آنرا استرس روانی می‌گویند اشاره کرد. اما در برخی افراد تنها یک علامت از علایم فوق و نه در یک زمان مشاهده می‌شود. سهم هر یک از اختلالات ذکر شده به این صورت است: اختلالات حسی اعضای بدن تقریبا ۳۰ درصد، از دست دادن دید یا کم شدن قدرت بینایی تقریبا ۱۵ درصد، اختلال حاد یا نیمه حاد اعضاء حرکتی تقریبا ۱۳ درصد، دوبینی ۴ درصد و مشکلات راه رفتن ۵ درصد. حدوداً ۵۰ درصد بیماران مبتلا به ام اس به نوعی دچار مشکلات مربوط به فعالیت‌های سطح بالای مغزی اعم از حافظه، یادگیری، حساب و کتاب، تفکر منطقی، حل مساله و غیره که تحت عنوان فعالیت‌های شناختی نامیده می‌شوند، قرار می‌گیرند. شیوه بروز

این اختلالات متفاوت می‌باشد که در بخش انواع ام اس ذکر می‌شود (Oger 2006).



شکل ۲-۱: دیاگرام مشکلات ناشی از ام اس در فرد بیمار (قابل دسترس در *http://www.rxlist.com*)

۳-۱ سبب شناسی[1] ام اس

با وجود اینکه پژوهش‌های زیادی در مورد ام اس انجام گرفته است، هنوز علت آن بدرستی شناخته نشده است. نظر اکثریت بر این است که عوامل زیادی می‌تواند سبب بروز ام اس گردند (Laplaud and Confavreux 2006). داشتن سابقه بیماری در خانواده، خطر بروز بیماری را افزایش می‌دهد. همچنین برخی عوامل محیطی نامعلوم، ممکن است سیستم ایمنی را درگیر کرده و به سیستم عصبی مرکزی حمله ور شوند (شکل ۳-۱). علت اصلی ام اس هنوز مشخص نیست ولی یافته‌های علمی حاکی از وجود یک عامل عفونت زا در بدن است. دو نظریه در بروز ام اس مطرح است:

۱- نظریه ویروس

۲- نظریه خودایمنی

[1] Etiology

۱-۳-۱ نظریه ویروس

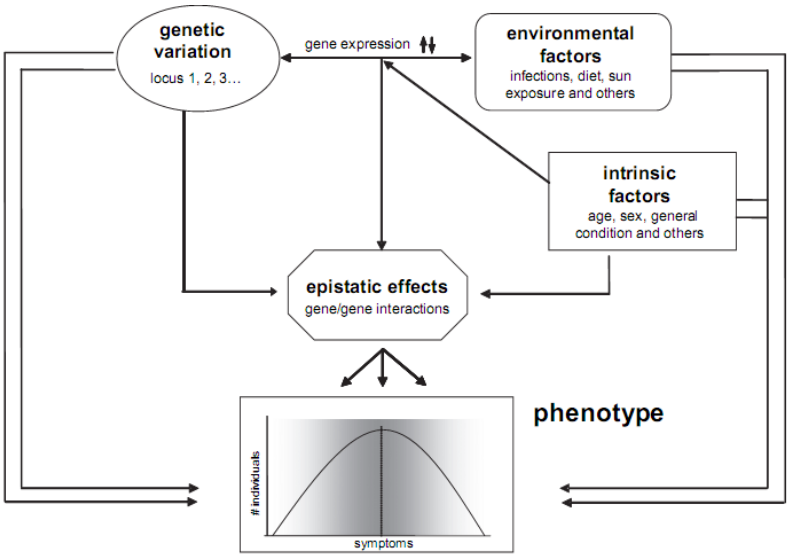
این نظریه بر این باور است که عوامل عفونی می‌توانند سبب بروز ام اس شوند. ویروس‌های متعددی در سیستم اعصاب مرکزی بیماران مبتلا به ام اس پیدا شده است. مسئله قابل توجه در این تئوری این است که قرارگیری در معرض ویروس ممکن است یک وضعیت ایمونوپاتولوژیک ایجاد کند که منجر به ام اس شود. عفونت همچنین می‌تواند سبب عود بیماری شود. جالب است که ابتلا به بعضی از ویروس‌ها نظیر فلج اطفال و سرخک در سنین بالاتر بطور شایعی منجر به بروز عوارض عصبی می‌گردد (Owens *et al.*, 2011). این نظریه بر این باور است که ویروس‌ها می توانند براه اندازنده[1] بیماری ام اس در اشخاصی باشند که زمینه و بستر ژنتیکی آماده ای برای این بیماری دارند.

۱-۳-۲ نظریه خودایمنی

در این نظریه اعتقاد براین است که بعضی مواد (به احتمال زیاد ویروس و یا سلول‌های T فعال شده توسط ویروس) از سد خونی– مغزی[2] گذشته و باعث تخریب میلین می‌شوند و موادی که از خرابی میلین باقی می‌مانند، بصورت آنتی ژن عمل کرده و باعث تحریک سیستم ایمنی بدن در مغز و نقاط دیگر می‌شوند (Mcfarland and Martin 2007). به هر صورت تحریک این سیستم‌ها باعث پیدایش آنتی بادی‌های متعددی می‌گردد و این آنتی بادی‌ها سبب تخریب میلین در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. مهمترین عاملی که فرضیه خودایمنی را تایید می‌کند بالا رفتن گاما گلوبین در مایع مغزی نخاعی بیمار می‌باشد.

[1] Triger

[2] Blood Brain Barrier (BBB)



شکل ۳-۱: دیاگرامی شماتیک از نقش عوامل مختلف درگیر در ایجاد بیماری‌های پیچیده از جمله ام اس. عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی در کنار هم در استعداد ابتلا به ام اس نقش بازی می‌کنند. عوامل محیطی می توانند بیرونی و یا درونی باشند (Owens *et al.*, 2011).

۱-۴ انواع ام اس

چهار فنوتیپ بالینی برای ام اس وجود دارد که شامل موارد ذیل می‌باشند:

۱-۴-۱ ام اس عود کننده –بهبود پذیر (RR-MS[1])

اغلب افراد مبتلا به ام اس، نوع RR-MS را دارند که این میزان تقریبا ۸۰ درصد می‌باشد. همانطور که در شکل ۴-۱ مشاهده می‌شود، در این فرم اشخاص مبتلا یکسری دوره‌های متناوب از عود بیماری که به صورت دوره ای با بهبودی کامل یا جزیی دنبال می‌شود را نشان می‌دهند (Farley 2004). این افراد در طی یک دوره زمانی تقریبا ۱۰ تا ۲۵ ساله به نوع دیگری از ام اس به نام SP-MS یا ام اس پیشرونده ثانویه تبدیل می‌شوند. این نوع از لحاظ عود وبهبود یافتن بیماری طولانی تر نیست ولی طبقه بندی آن از لحاظ پیشرفت علایم بیماری صورت می‌گیرد .

[1] Relapsing Remitting MS