مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و هشتم/شماره ۱۰۸/مرداد ۱۳۸۹
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۲۳

نقش عوامل عفونی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

دکتر سید حمید زرکش اصفهانی[۱]، حمید زاهد نسب[۲]، محمد رضا جبل عاملی[۲]، آرش بابایی[۳]، احسان بهرامی[۴]

خلاصه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis یا MS) بیماری ناتوان کننده‌ای است که سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند. از خصوصیات بارز این بیماری فعالیت سیستم ایمنی علیه غلاف میلین (Myelin sheath) سلول‌های عصبی بخش ماده سفید مغز و نخاع و ایجاد التهاب است. شواهد اپیدمیولوژی و نیز غلظت بالای ایمونوگلوبولین G (Immunoglobulin G یا IgG) در مغز و مایع مغزی- نخاعی (Cerebrospinal fluid یا CSF) بیماران مبین نقش عوامل عفونی در ایجاد این بیماری است. این مقاله به مرور عوامل ویروسی و باکتریایی می‌پردازد که تاکنون بیشترین مطالعات سبب شناسی (Etiology) بیماری را به خود اختصاص داده‌اند.

واژگان کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، میلین، ایمونوگلوبولین G، عوامل عفونی.

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis یا MS) سیستم اعصاب مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از خصوصیات بارز این بیماری می‌توان به از بین رفتن غشای میلین سلول‌های عصبی در مغز و نخاع افراد بیمار اشاره نمود. این بیماری بیشتر در افراد جوان و میان‌سال با بازه‌ی سنی بین ۲۰ تا ۴۰ سال شایع‌تر است (۱). طی این بیماری، بخش ماده‌ی 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 (Blood-Brain Barrier یا BBB) رخ می‌دهد و با از بین رفتن الیگودندروسیت‌ها (Oligodendrocyte) همراه می‌باشد (۱). اثرات شاخص پاتولوژیک بیماری شامل پلاک‌های ایجاد شده در مغز و نخاع بر اثر از بین رفتن میلین، تورم (Inflation) و شکست در سد خونی- مغزی است (۲). علایم بالینی بیماری در افراد مختلف، بسته به موقعیت و وسعت التهاب در مغز و نخاع، طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی از مشکلات بینایی تا ناتوانی کامل حرکتی را شامل می‌شود (۳). علت اساسی بیماری تا کنون ناشناخته مانده اما نکته‌ی حائز اهمیت، دخالت مشخص سلول‌های سیستم ایمنی، به خصوص سلول‌های T کمکی ($CD4^+$)، در پیشرفت بیماری است (۴). شروع بیماری اغلب با شکست در سد خونی- مغزی و حمله‌ی سلول‌های سیستم ایمنی به غلاف میلین آکسون‌ها مقارن است (۵). مطالعات اپیدمیولوژیک مؤید نقش هر دو عامل ژنتیک و محیط در ایجاد و پیشرفت بیماری می‌باشد؛ به همین دلیل بررسی نقش عوامل عفونی به عنوان فاکتورهای محیطی از این منظر حائز اهمیت است (۶).

[۱] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشجوی کارشناسی، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۴] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید حمید زرکش اصفهانی، استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
Email: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

www.mui.ac.ir

۱- مروری بر نقش عوامل عفونی در انسفالیت‌ها

بسیاری از پژوهش‌های صورت گرفته در دهه‌ی ۱۹۶۰، نقش ویروس‌ها را در ایجاد بیماری‌های مزمن عصبی تأیید کرد. به عنوان مثال، نوکلئوکپسید (Nucleocapsid) پارامیکسو ویروس (Paramyxo Virus) از مغز بیماران مبتلا به Subacute sclerosing encephalitis جدا شد. طی این بیماری، بخش‌های سفید و خاکستری مغز دچار التهاب می‌شود. در گروه دیگری از مبتلایان به این بیماری نیز تیتر بالای آنتی‌بادی علیه ویروس سرخک، به طور چشم‌گیری قابل تشخیص بود (۷). مثال قابل توجه دیگری از انسفالیت‌ها، بیماری Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) است که توسط JC Virus ایجاد می‌شود. این بیماری یک بیماری کشنده است که باعث از بین رفتن میلین، جنون پیش رونده‌ی سریع و اختلال حرکتی می‌شود. طی مطالعات پیمایشی، JC Virus از الیگودندروسیت‌های بیماران مبتلا به دست آمد (۸). این ویروس در موش‌ها موجب ایجاد تومورهای مغزی می‌گردد (۹).

۱-۱- نقش ویروس‌ها در انسفالومیلیت‌های انسانی و حیوانی

ویروس‌های مختلفی در ایجاد انسفالومیلیت‌ها نقش دارند که از آن‌ها در تحقیقات آزمایشگاهی استفاده می‌شود. نمونه‌ای که بیشترین تحقیقات را به خود معطوف نموده، ویروس موش‌های تیلر (Theiler's murine encephalomyelitis virus) است که برای عفونی کردن و تحقیقات بر روی نژادهای خاصی از موش‌ها به کار گرفته می‌شود. این ویروس موجب انسفالومیلیت در موش‌ها می‌شود (۱۰). از جمله ویروس‌های دیگری که موجب از بین رفتن میلین در سلول‌های عصبی می‌شوند، ویروس‌های JHM و MHV-4 از خانواده Corona virusها قابل ذکر است که در موش‌های میزبان باعث از بین رفتن میلین می‌شود. همچنین Canine distemper virus در سگ‌ها و Caprine arthritis encephalitis virus در بزها تظاهرات بالینی مشابهی ایجاد می‌کند و هر یک از این ویروس‌ها می‌تواند موجب یک عفونت پایدار در میزبان خود شود. این ویروس‌ها می‌توانند طی دوره‌های طولانی به تکثیر خود در بدن ادامه دهند، بدون این که میزبان خود را از پای در آورند (۱۱).

گروهی از محققین بر این باورند که بیش از یک ویروس در ایجاد بیماری مالتیپل اسکلروزیس دخیل است؛ آنان درجات مختلفی از التهاب و زوال غلاف میلین در این بیماران را دلیل مدعای خود مطرح می‌کنند (۹). هر چند در مقابل نیز مثال‌هایی از عفونت‌های درگیر کننده‌ی سیستم عصبی مرکزی وجود دارد که با وجود درجات مختلف تظاهرات بالینی، تنها توسط یک عامل عفونی ایجاد می‌شود. از مثال‌های بارز این دسته، بیماری سفلیس عصبی است که به فرم‌های مختلفی از قبیل General paresis، Tabes dorsalis، Meningovascular syphilis، Syphilitic optic atrophy و Syphilitic gumma بروز می‌یابد. تمامی فرم‌های مختلف این بیماری تنها توسط تریپونماپالیدیوم به وجود می‌آید. به علاوه میکروارگانیسم‌های دیگری نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و قارچ‌های مختلف نیز می‌توانند منجر به امراض سیستم عصبی مرکزی به صورت‌های مختلف گردند (۹). به نظر می‌رسد در بیماری MS تنها یک عامل نقش داشته باشد که این عامل به احتمال زیاد یک ویروس است. این ویروس می‌بایست یک حالت

www.mui.ac.ir

نهفته و خاموش در مغز داشته باشد که طی آن، بیان ژن‌های آن بسیار محدود است؛ ولی به دلایلی که هنوز آشکار نشده است، یک مرتبه بر اثر تأثیر برخی عواملی، ژن‌های خود را بیان کرده، تظاهرات بالینی خود را بروز دهد (۹).

۲- مشاهدات مؤید نقش عوامل عفونی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

۲-۱- حضور ایمونوگلوبولین در مغز و مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به MS

مهم‌ترین مدرکی که شاهد ارتباط معنی‌دار بیماری MS با عوامل عفونی است، تیتر بالای ایمونوگلوبولین G در مایع مغزی- نخاعی ۹۰ درصد از بیماران مبتلا به MS است که به صورت باندهای الیگوکلونال (Oligoclonal bands) در تکنیک الکتروفورز پروتئین (Protein electrophoresis) ظاهر می‌شوند. هرچند تیتر بالای IgG در مایع مغزی- نخاعی، منحصر به بیماران مبتلا به MS نیست، با این حال این پدیده تنها در تعداد محدودی از انسفالیت‌ها با منشأ عفونی مشاهده گردیده است. از سوی دیگر، مطالعات پروتئومیکس (Proteomics) این آنتی‌بادی‌ها مبین این مطلب است که کلونیزاسیون آن‌ها علیه خود بیماری صورت می‌گیرد (۱۲)؛ شاهد این مدعا، تیتر بالای IgG در بیماران مبتلا به منتژیت کریپتوکوکال (Cryptococcal meningitis) است. بررسی‌های پروتئومیکس مشخص نمود که این IgG تنها علیه کریپتوکوکوس سنتز شده، علیه عامل عفونی دیگری نمی‌باشد (۱۳). همچنین در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به Subacute sclerosing encephalitis مشخص گردید که تیتر بالای IgG در مایع مغزی- نخاعی بیماران، تنها علیه ویروس سرخک سنتز شده، علیه Mump virus و Herpes simplex virus واکنشی بروز نمی‌دهد (۱۳). بر همین اساس، این فرضیه که به احتمال زیاد غلظت بالای IgG در مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به MS مربوط به عامل خود بیماری باشد، بسیار تقویت می‌گردد (۹).

۲-۲- مطالعات اپیدمیولوژی

بررسی‌های اپیدمیولوژیک به ارائه‌ی دو فرضیه‌ی شیوع (Prevalence theory) و پولیو (Polio theory) در رابطه با بیماری منجر شده است. طبق فرضیه‌ی شیوع، پراکنش مبتلایان به بیماری در مناطقی که عامل بیماری شایع‌تر است، فراوانی بیشتری دارد. در مقابل، فرضیه‌ی پولیو مواجهه‌ی سیستم ایمنی با آنتی‌بادی‌های مادری و عامل بیماری در دوران جنینی و خردسالی را عامل مقاومت در مقابل بیماری در بزرگسالی بیان می‌دارد. این در حالی است که چنانچه سیستم ایمنی فرد در اوایل زندگی هیچ مواجهه‌ای با عامل بیماری نداشته باشد، نخستین برخورد او با عامل بیماری در سن بلوغ و دوران بزرگسالی به عفونت سیستم عصبی مرکزی و در نهایت ابتلای فرد به بیماری MS منجر خواهد شد (۱۴).

۲-۳- مطالعات ژنتیک

مطالعات ژنتیک زیادی بر روی خانواده‌هایی که حداقل یکی از افراد آن‌ها دارای بیماری MS باشد، صورت پذیرفته است (۱۵). طبق این مطالعات در دوقلوهای همسان، در صورت ابتلای یکی به بیماری احتمال ابتلای دیگری تنها در حدود ۳۰ درصد می‌باشد که این امر به خوبی بیانگر محدود نبودن عامل بیماری به مشخصه‌های ژنتیک است (۱۷، ۱۶). ریسک نابرابر ابتلا به MS در بین دوقلوهای همسان بهترین شاهد بر این ادعا است که این بیماری به

www.mui.ac.ir

احتمال زیاد توسط فاکتورهای محیطی به وجود می‌آید. این در حالی است که نباید نقش به سزای ژن‌های MHC را در افزایش استعداد ابتلا به بیماری از نظر دور داشت (۱۸).

۲-۴- شناسایی برخی از عوامل عفونی در مغز و مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به MS

تا کنون تلاش دانشمندان برای جداسازی یک عامل پاتوژن از مغز بیماران مبتلا به MS و اثبات این که این عامل عفونی به طور اختصاصی در روند بیماری دخیل است، بی‌نتیجه مانده است (۱۹). اما آنچه مسلم است، وجود تیتر بالای ایمونوگلوبین‌ها در مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به MS می‌باشد که مربوط به طیف به نسبت محدودی از عوامل عفونی و پاتوژن‌هاست (۲۰). ما در این مقاله به بررسی پاتوژن‌هایی پرداخته‌ایم که بیشترین ارجاعات در خصوص علت بیماری MS به آن‌ها صورت پذیرفته است.

۲-۴-۱- کلامیدیا پنومونیه (Chlamydia pneumoniae)

باکتری کلامیدیا پنومونیه از باکتری‌های گرم منفی و درون سلولی اجباری است که به طور معمول باعث عفونت‌های تنفسی می‌شود؛ البته این باکتری در امراض دیگری همچون آترواسکلروز (Atherosclerosis)، آسم (Asthma)، آرتریت (Arthritis) و انسفالیت (Encephalitis) نیز نقش دارد. ارتباط احتمالی این باکتری با بیماری MS در سال‌های اخیر با انتشار گزارش موردی (Case report) مردی ۲۴ ساله با علائم شدیدی از MS مطرح شد (۲۱). این مرد با وجود این که تحت درمان دارویی با کورتیکواستروئید و اینترفرون بتا بود، وضعیت بدتری پیدا کرد. با استفاده از تکنیک PCR و کشت CSF مایع مغزی- نخاعی بیمار مشاهده شد که باکتری کلامیدیا پنومونیه به سیستم اعصاب مرکزی او راه یافته است. نکته‌ی جالب این بود که درمان با آنتی‌بیوتیک حال او را بهتر کرد و علائم نورولوژیکی که پیشتر در او نمایان بود، رو به بهبودی نهاد. این گزارش قابل توجه باعث شد که آنالیز بیماران از طریق سه تکنیک کشت میکروبی، PCR مایع مغزی- نخاعی و ELISA انجام پذیرد (۲۲). در کشت CSF، در ۶۴ درصد از بیماران و ۱۱ درصد از گروه شاهد نتایج مثبت مشاهده شد. در روش PCR این نتایج برای ۹۷ درصد از بیماران و ۱۸ از درصد گروه شاهد صدق می‌کرد؛ در نهایت در بررسی‌های ELISA مشخص گردید که ۸۶ درصد از بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد *کلامیدیا پنومونیه* هستند (۲۳). اگر چه شواهد محکمی از حضور این باکتری در CSF بیماران مبتلا به MS وجود دارد ولی تحقیقات انجام شده برای شناسایی DNA این باکتری در ضایعات (Lesion) بررسی شده با بیوپسی و اتوپسی بیماران تا کنون با شکست مواجه شده است (۲۴). نکته‌ی قابل تأمل این است که در برخی مناطق جغرافیایی، بعضی از بیماران مبتلا به MS دارای عفونت‌های مزمن *C. pnemonia* در CNS خود هستند که نقش و تأثیر آن در بیماری هنوز نامشخص و سؤال برانگیز است. این باکتری هنگام ورود به بدن میزبان در وهله‌ی اول ماکروفاژها را آلوده می‌کند و آلوده سازی CNS در مرحله‌ی بعدی صورت می‌پذیرد که با عود بیماری MS همزمان است (۱۹).

۲-۴-۲- اسینتو باکتر (Acinetobacter)

اسینتو باکتر، باکتری گرم منفی بی‌هوازی است که به شکل کوکوباسیل دیده می‌شود و نقش عمده‌ای در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی دارد. این باکتری طیف

www.mui.ac.ir

عفونت‌زایی وسیع و گسترده‌ای دارد و اغلب قسمت‌های فوقانی دستگاه تنفسی، دستگاه گردش خون و دستگاه ادراری را درگیر می‌کند (۳۰-۲۵). علاوه بر این، گزارش‌ها حاکی از آن است که این باکتری می‌تواند به سیستم اعصاب مرکزی نیز راه پیدا کند (۳۱). یکی از عللی که توجه دانشمندان را به ارتباط این باکتری و بیماری MS معطوف کرد، وجود تشابهات و توالی‌های مشترکی بود که از آنالیز میلین مدل‌های حیوانی، نظیر خوکچه‌ی هندی، و پروتئین مشتق شده از اسینتو باکتر به دست آمد (۳۲). در مطالعه‌ای که بر روی ۲۶ نفر از بیماران مبتلا به MS در انگلستان صورت گرفت، سطح آنتی‌بادی‌هایی علیه ۵ سویه از سویه‌های *اسینتو باکتر* از طریق تکنیک ELISA مورد سنجش قرار گرفت. در این تحقیق، ۲۰ بیمار دچار Cerebrovascular accidents و ۲۵ فرد سالم حضور داشتند. مطالعه نشان داد که سطح آنتی‌بادی از کلاس‌های IgA، IgG و IgM در بیماران مبتلا به MS به طور چشم‌گیری نسبت به دو گروه دیگر بالاتر است. در میان ۵ سویه‌ی مورد مطالعه، سوش‌های Acinetobacter 11171، Acinetobacter calacoaceti و Acinetobacter lwoffi بیشترین تیتر آنتی‌بادی را به خود اختصاص داد، به طوری که سطح آنتی‌بادی‌هایی سنتز شده علیه آن‌ها بالاتر از ۱:۶۴۰۰ بود (۳۳).

۲-۴-۲ *Borrelia burgdorferi*

B. burgdorferi باکتری اسپیروکت شکلی است که جانوران کوچک جثه‌ی مختلفی مأمن آن است. گرچه این باکتری در خود میزبان ایجاد بیماری نمی‌کند ولی اگر به انسان منتقل گردد، سبب بیماری لایم (Lyme Disease) می‌شود که بر اثر واکنش‌های ایمونولوژیکی است که بدن در برابر این باکتری از خود بروز می‌دهد (۳۷-۳۴).این باکتری می‌تواند پوست، اعصاب محیطی، قلب و مفاصل را درگیر نماید. همچنین این باکتری می‌تواند با گذر از سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی، بیان فعال کننده‌های پلاسمینوژن و گیرنده‌های آن و متالوپروتئیناز ماتریکسی (MMPs) را القا نماید؛ این سیستم فیبرینولیتیک (Fibrinolytic system) می‌تواند آبشاری از واکنش‌ها را فعال و راه اندازی کند که در نهایت به تخریب اتصالات محکم مغزی (Tight junctions) می‌انجامد. بدین ترتیب این باکتری به سیستم اعصاب مرکزی حمله کرده، آن را آلوده می‌سازد (۳۸). در مطالعات سرواپیدمیولوژی که توسط Chmielewska-Badora و همکاران صورت گرفت، ۱۰ نفر از ۲۶ تن (۳۸ درصد) بیمار مبتلا به MS، در سرم خود دارای آنتی‌بادی B. burgdorferi بودند؛ در حالی که این نتیجه برای تنها ۱۴۹ نفر از ۷۴۳ تن (۲۰ درصد) از افراد دچار بیماری‌های عصبی دیگر صدق می‌کرد (P = ۰/۰۴۲) (۳۹).

۲-۴-۴ *Human Herpes virus-6*

HHV-6 برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ از بیمارانی که به ایدز و بیماری شبه لنفوما مبتلا بودند و داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی دریافت می‌کردند، جدا شد (۴۰). HHV-6 به صورت هماتوتروپیک (Hematotropic) یا هرپس ویروس بتا (β-Herpesvirus) طبقه‌بندی می‌شود. توالی ژنومی این ویروس‌ها با Cytomegalovirus حدود ۶۷ درصد هم‌خوانی دارد (۴۱). این ویروس به طور معمول در دوران ۶ تا ۱۲ ماهگی افراد را آلوده می‌کند (۴۲). این ویروس را عامل بیماری Exanthum subitum می‌دانند. تظاهرات بالینی این بیماری به صورت تب و

www.mui.ac.ir

در بعضی موارد به صورت عوارض نورولوژیک مانند انسفالیت و منتژیت بروز می‌یابد (۴۵-۴۳). مطالعات بسیاری که در زمینه‌ی ارتباط این ویروس با بیماری MS صورت گرفته است، نظریه‌ی ارتباط HHV-6 با بیماری MS را به قوت تأیید می‌کند. پنج دلیل اصلی در این ارتباط ذکر شده است؛ اول آن که برخورد اولیه با این ویروس و آلوده شدن توسط آن در دوران نوزادی، با فرضیه‌ی معروف اپیدمیولوژیک در معرض قرار گرفتن با عوامل میکروبی و رابطه‌ی آن با ابتلا به MS در دوران بلوغ مطابقت کامل دارد. دوم این که ثابت شده است، HHV-6 می‌تواند انواع مختلفی از سلول‌ها در سیستم اعصاب مرکزی، اعم از لنفوسیت‌ها و سلول‌های گلیال را آلوده سازد (۴۶). سوم آن که هرپس ویروس‌ها تمایل و گرایش شدیدی نسبت به سلول‌های عصبی و آلوده سازی آن‌ها داشته، اغلب در بیماری‌های عصبی مربوط به سیستم اعصاب مرکزی دخیل هستند. چهارم، مطابقت پراکنش شیوع و حضور این ویروس در سرم افراد در سرتاسر جهان و پراکنش شیوع بیماری MS در دنیاست. و در نهایت این که، هرپس ویروس‌ها قادرند آلوده سازی‌های پایدار و نهفته‌ای در سیستم اعصاب مرکزی ایجاد نمایند و حالت نهفتگی آن‌ها بر اثر عواملی همچون استرس و دیگر عوامل عفونی، به صورت بارز در می‌آید. مشابه همین حالت، در عوامل تشدید کننده‌ی بیماری MS مشاهده می‌شود (۴۷). در مطالعه‌ای جهت شناخت و بررسی ارتباط میان HHV-6 و بیماری MS مشاهده گردید که تیتر آنتی‌بادی‌های IgG علیه ویروس HHV-6 در سرم بیماران مبتلا به MS، که فرم بیماری آن‌ها به صورت عود کننده- بهبود شونده است، نسبت به گروه بیماران مبتلا به MS با فرم مزمن پیش‌رونده، گروه افراد سالم و بیماران مبتلا به سایر امراض عصبی مربوط به دستگاه عصبی مرکزی بالاتر می‌باشد (۴۸). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Friedman و همکاران در راستای شناخت ارتباط این ویروس با بیماری MS انجام شد، تیتر بالای آنتی‌بادی IgG، که علیه ویروس HHV-6 سنتز شده بود، در ۲۱ نفر از ۲۵ نفر (۸۰ درصد) بیمار مبتلا به MS به دست آمد؛ در حالی که این تیتر بالای آنتی‌بادی تنها در ۳ نفر از ۱۴ بیمار مبتلا به بیماری‌های خود ایمن دیگر مشاهده گردید (۴۹). در مطالعات که توسط Sola و همکاران (۵۰) و Soldan و همکاران (۵۱) معلوم گردید که DNA مربوط به ژنوم این ویروس و آنتی‌بادی‌های سنتز شده علیه HHV-6 در بیماران مبتلا به MS نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر است. و در نهایت با ردیابی میزان بیان ژن‌های مربوط به HHV-6 در سلول‌های الیگودندروسیت و پلاک‌های موجود در مغز بیماران مبتلا به MS معلوم گردید که میزان بیان این ژن‌ها در بیماران مبتلا به MS نسبت به گروه شاهد بالاتر است (۵۳-۵۲).

۵-۴-۲. *Epstein Barr Virus*

EBV در میان ویروس‌های هرپس گاما، بیشترین مطالعات را در زمینه‌ی ارتباط ویروس‌ها با بیماری MS به خود اختصاص داده است. به عقیده‌ی محققین این زمینه، ویروس EBV کاندید مناسبی برای توجیه اتیولوژی بیماری مالتیپل اسکلروزیس به حساب می‌آید (۵۴). EBV، ویروس هرپس انسانی-۴ (HHV-4) نیز نامیده می‌شود و دارای DNA دو رشته‌ای محصور شده در کپسید خود می‌باشد. در مطالعات سرواپیدمیولوژیک مشخص شده است که بیش از ۹۰ درصد انسان‌های بالغ به این ویروس

www.mui.ac.ir

آلوده‌اند (۵۵). البته ذکر این نکته ضروری است که آلوده شدن توسط این ویروس لزوماً منجر به بروز بیماری نمی‌گردد؛ بلکه این ویروس نیز می‌تواند همانند دیگر ویروس‌های هرپس دوران نهفتگی در ژنوم سلول‌های انسانی داشته باشد (۵۶). این ویروس در وهله‌ی اول تمایل زیادی برای آلوده سازی لنفوسیت‌های B از طریق اتصال به گیرنده‌ی CD21 و استفاده از MHC-II به عنوان کمک گیرنده دارد (۵۷). آلودگی به این ویروس هنگامی که EBV در فاز بیماری ظاهر گردد، به بروز منونوکلئوز عفونی (Infectious Mononucleosis) منجر می‌شود. همچنین این ویروس می‌تواند باعث عوارض نورولوژیکی مانند از بین رفتن میلین سلول‌های عصبی در CNS افراد آلوده شود (۵۸، ۹). تمامی بیماران مبتلا به MS دارای آنتی‌بادی‌هایی علیه EBV هستند؛ در حالی که تنها ۹۵-۸۶ درصد از افراد گروه شاهد دارای چنین خصوصیتی هستند. این که آلودگی به این ویروس شرط لازم جهت به وجود آمدن بیماری MS است و یا این که یکی از پیامدهای بیماری MS، عفونت به این نوع ویروس می‌باشد، مسأله‌ای است که تا کنون بی‌جواب مانده است (۵۹). با بررسی نمونه‌های سرمی بیماران مبتلا به MS مشخص گردید که سرم آن‌ها دارای دو نوع آنتی‌ژن خاص می‌باشد. یکی آنتی‌ژن هسته‌ای ویروس EBV، که به EBNA-1 شهرت دارد و دیگری آنتی‌ژن کپسید ویروس که به آن VCA گفته می‌شود. همچنین مطالعات نشان داد که فعالیت زیاد آنتی‌ژن EBNA-1، ریسک ابتلا به MS را در افراد افزایش می‌دهد؛ در حالی که آنتی‌ژن VCA نقشی در ایجاد بیماری MS و گسترش آن ندارد (۶۰). طبق مطالعه‌ای دیگر، وجود آنتی‌بادی‌های سنتز شده علیه آنتی‌ژن EBNA-1 در سرم ۸۵ درصد از بیماران مبتلا به MS تأیید گردید؛ در حالی که این آنتی‌بادی‌ها تنها در ۱۳ درصد از بیمارانی که فقط به EBV آلوده بودند و MS نداشتند، مشاهده شد (۶۱). طبق بررسی‌های مولکولی محققان به این نتیجه رسیده‌اند که EBV ممکن است از طریق تقلید مولکولی (Molecular Mimicry) باعث ایجاد MS در افراد گردد. تحقیقات آن‌ها نشان داد که آنتی‌ژن EBNA-1 ویروس EBV هم‌خوانی زیادی با پروتئین بازی میلین در انسان دارد (۶۰).

۶-۴-۲. *JC virus*

Polyoma JC virus عامل بیماری PML، نوعی بیماری از بین برنده‌ی میلین در سیستم عصبی انسان، است. این بیماری تا کنون تنها بیماری عصبی شناخته شده‌ای است که علت آن را می‌توان به طور قطع به JC virus نسبت داد. تنها قسمت شناخته شده‌ی بدن برای آلوده سازی توسط این ویروس، کلیه‌ها است که ویروس می‌تواند با ورود به آن‌ها یک عفونت نهفته ایجاد نماید (۶۲). در مطالعه‌ای که بر روی ادرار ۳۷ تن از بیماران مبتلا به MS دریافت کننده‌ی داروی سایکلوسپورین (Cyclosporine) انجام شد، DNA ویروس JC در نمونه‌ی ادراری ۳۰ نفر (۸۱ درصد) از بیماران از طریق تکنیک PCR شناسایی گردید (۶۳). با این حال، ذکر این نکته ضروری است که این ویروس در ادرار ۴۰ درصد از افراد جامعه نیز دیده می‌شود (۶۴). همچنین DNA ژنومی ویروس JC در مایع مغزی- نخاعی ۹ درصد از بیماران مبتلا به MS شناسایی گردید؛ در حالی که DNA این ویروس تا کنون در هیچ یک از بیماران مبتلا به دیگر امراض عصبی و همچنین گروه شاهد شناسایی نشده است (۶۵).

www.mui.ac.ir

۷-۴-۲- رتروویروس‌ها (Retroviruses)

ژنوم رتروویروس‌ها متشکل از RNA می‌باشد؛ ویروس به منظور آلوده سازی و بیماری‌زایی، این RNA را به DNA تبدیل کرده، وارد ژنوم میزبان می‌نماید. ژنوم ویروس در پی تقسیم سلول‌های زایشی، سلول‌های نسل بعد را آلوده می‌سازد و به این ترتیب ویروس انتقال می‌یابد (۶۶). فعالیت آنزیم‌های ترانس کریپتاز معکوس، که خاص این دسته از ویروس‌ها هستند، در بافت‌ها و سلول‌های افراد مبتلا به MS شناسایی شده است. همچنین حضور توالی‌های ژنومی این دسته از ویروس‌ها در مایع مغزی- نخاعی و سرم بیماران مبتلا به MS گزارش شده است (۶۸-۶۷). محققان معتقدند که این نوع ویروس نقش مهمی در بیماری MS ایفا می‌کند و از این روست که به آن لقب رتروویروس وابسته به مالتیپل اسکلروزیس (MSRV یا MS–associated retrovirus) اطلاق کرده‌اند (۶۹). گروهی از دانشمندان بر این باورند که احتمال همکاری ویروس EBV و رتروویروس‌ها در پیدایش حملات و حادتر شدن بیماری MS وجود دارد (۷۰). این گروه قابلیت هرپس ویروس‌ها در ترانس اکتیواسیون (Transactivation) رتروویروس‌ها را شاهد مدعای خود می‌دانند (۷۱).

۸-۴-۲- کرونا ویروس‌ها (Coronaviruses)

کرونا ویروس‌ها که در خانواده‌ی Coronaviridae قرار می‌گیرند، ویروس‌هایی با ژنوم RNA تک رشته‌ای هستند که طول ژنوم آن‌ها به ۲۹ تا ۳۲ کیلو باز می‌رسد؛ این دسته از جمله مهم‌ترین عوامل بیماری در انسان‌ها و حیوانات به حساب می‌آیند. عفونت دستگاه تنفسی، التهابات گوارشی، هپاتیت و بیماری‌های عصبی از جمله امراضی است که به وسیله این ویروس ها ایجاد می‌شود. بیماری‌های SARS یا Sever acute respiratory syndrome و التهاب صفاق در گربه بیماری‌هایی است که این ویروس با واسطه‌ی سیستم ایمنی ایجاد می‌کند (۷۵-۷۲). با استفاده از تکنیک in –situ hybridization، Murray و همکاران RNA کرونا ویروس را در مغز ۱۲ نفر از ۲۲ بیمار مبتلا به MS شناسایی کردند؛ در حالی که در گروه شاهد موردی یافت نشد (۷۶). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Stewart و همکاران صورت گرفت، در میان گروه هدف که شامل ۱۱ بیمار مبتلا به MS، ۶ بیمار مبتلا به امراض عصبی دیگر و ۵ نفر سالم بود، کروناویروس 229E در ۴ نفر از بیماران مبتلا به MS شناسایی گردید؛ در حالی که در دو گروه دیگر هیچ موردی یافت نشد (۷۷).

۹-۴-۲. Human Parvovirus B19

Parvovirus B19 انسانی (PVB19) عامل بیماری Erythma infectiosum است (۷۸) که باعث اختلال موقت و گاهی پایدار در عملکرد سیستم ایمنی می‌شود. آلوده شدن با PVB19 می‌تواند با بیماری‌های مزمنی که با واسطه‌ی سیستم ایمنی رخ می‌دهد، نظیر آرتریت روماتوئید، بیماری لایم و بیماری SLE، ارتباط داشته باشد (۷۹). این ویروس همچنین می‌تواند سیستم اعصاب مرکزی را مورد هجوم قرار داده، آلوده سازد که این آلوده سازی ممکن است به آنسفالیت و منتژیت در افراد آلوده بیانجامد (۸۱-۸۰). در مطالعه‌ی Nakashima و همکاران، ۴ گروه برای شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد PVB19، که از کلاس‌های IgG و IgM است، انتخاب شدند؛ همچنین آن‌ها برای شناسایی DNA این ویروس در CSF بیماران از تکنیک PCR بهره گرفتند.

www.mui.ac.ir

جدول ۱. یافته‌ها بررسی مقایسه‌ای آنتی‌بادی‌های ضد PVB19 در ۴ گروه از افراد (۸۲)

	بیماران مبتلا به MS در مرحله relapse	بیماران مبتلا به MS در مرحله remission	بیماران مبتلا به دیگر بیماری‌های عصبی	گروه شاهد
Anti IgG	۱۸/۲۸	۱۰/۱۰	۱۷/۳۸	۲۰/۵۰
Anti IgM	۰	۰	-	-
Detection of virus DNA	۰	۰	-	-

گروه یک شامل ۲۸ نفر از بیماران مبتلا به MS در مرحله‌ی Relapse بیماری بود، گروه دو شامل ۱۰ تن از در مرحله Remission بیماری بود، گروه سه ۳۸ نفر از بیماران مبتلا به دیگر امراض عصبی را در بر می‌گرفت و گروه چهار یا گروه شاهد متشکل از ۵۰ نفر افراد سالم بود. آنتی‌بادی‌های ضد PVB19، که از کلاس IgG بودند، در ۱۸ نفر از بیماران گروه یک، ۱۰ نفر از بیماران گروه دو، ۱۷ نفر از بیماران گروه سه و ۲۰ نفر از گروه شاهد شناسایی گردید. این در حالی بود که تلاش برای شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM ضد ویروس PVB19 تنها بر روی گروه‌های یک و دو مورد آزمایش بی‌نتیجه ماند. تست PCR نیز که برای شناسایی DNA ویروس در مایع مغزی-نخاعی بیماران گروه یک به کار برده شد، منفی بود (۸۲). نتایج در جدول ۱ خلاصه شده است.

نتیجه‌گیری

اگر چه ما در این مقاله شواهدی ارائه کردیم که نشان می‌دهد عوامل عفونی نقش بسیار قابل توجهی در اتیولوژی بیماری MS بر عهده دارند، اما بایستی خاطر نشان کرد که تا به امروز هیچ یک از محققین نتوانسته‌اند ویروس یا باکتری خاصی را تنها و به قطع یقین در اتیولوژی بیماری MS دخیل بدانند. این که آیا عوامل عفونی خود به طور مستقیم در به وجود آمدن بیماری MS نقش دارند و یا این که این عوامل تنها عوامل کمک کننده و تشدید کننده‌ی این بیماری هستند، مسأله‌ای است که جواب آن تا به امروز روشن نشده است. محققین سعی دارند با استفاده از تکنیک‌های جدید بتوانند عامل بیماری را تشخیص داده، گام مهمی در درمان این بیماری ناعلاج عصبی بر دارند.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر با حمایت مدیریت محترم تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان انجام گردیده است. نویسندگان از آن مدیریت و مسؤولان محترم دانشگاه اصفهان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. Lancet 1994; 343(8892): 271-5.
2. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nat Rev Neurosci 2002; 3(4): 291-301.
3. Steinman L, Zamvil S. Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 2003; 3(6): 483-92.
4. Lassmann H, Ransohoff RM. The CD4-Th1 model for multiple sclerosis: a critical [correction

www.mui.ac.ir

of crucial] re-appraisal. Trends Immunol 2004; 25(3): 132-7.
5. Gay D, Esiri M. Blood-brain barrier damage in acute multiple sclerosis plaques. An immunocytological study. Brain 1991; 114(Pt 1B): 557-72.
6. HogancampWE, Rodriguez M, Weinshenker BG. The epidemiology of multiple sclerosis. Mayo Clinic proceedings 1997; 72(9): 871-8.
7. Bouteille M, Fontaine C, Vedrenne C, Delarue J. Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions: étude anatomo-clinique et ultrastructurale. Rev Neurol (Paris) 1965; 113: 454-8.
8. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1971; 1(7712): 1257-60.
9. Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2005; 4(3): 195-202.
10. Lipton HL, Dal Canto MC. Theiler's virus-induced demyelination: prevention by immunosuppression. Science 1976; 192(4234): 62-4.
11. Schlitt BP, Felrice M, Jelachich ML, Lipton HL. Apoptotic cells, including macrophages, are prominent in Theiler's virus-induced inflammatory, demyelinating lesions. J Virol 2003; 77(7): 4383-8.
12. Vandvik B, Norrby E, Nordal HJ, Degre M. Oligoclonal measles virus-specific IgG antibodies isolated from cerebrospinal fluids, brain extracts, and sera from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. Scand J Immunol 1976; 5(8): 979-92.
13. Porter KG, Sinnamon DG, Gillies RR. Cryptococcus neoformans-specific oligoclonal immunoglobulins in cerebrospinal fluid in cryptococcal meningitis. Lancet 1977; 1(8024): 1262.
14. Nathanson N, Miller A. Epidemiology of multiple sclerosis: critique of the evidence for a viral etiology. Am J Epidemiol 1978; 107(6): 451-61.
15. Mackar RP. The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. Ann Intern Med 1950; 33(2): 298-320.
16. Spielman RS, Nathanson N. The genetics of susceptibility to multiple sclerosis. Epidemiol Rev 1982; 4: 45-65.
17. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(22): 12877-82.
18. Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Sotgiu A, Castiglia P, Solinas G et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. Eur J Neurol 2002; 9(4): 329-41.
19. Steiner I, Nisipianu P, Wirguin I. Infection and the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2001; 1(3): 271-6.
20. Gessain A. Virological aspects of tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy and HTLV-I infection. J Neurovirol 1996; 2(5): 299-306.
21. Sriram S, Mitchell W, Stratton C. Multiple sclerosis associated with Chlamydia pneumoniae infection of the CNS. Neurology 1998; 50(2): 571-2.
22. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. Ann Neurol 1999; 46(1): 6-14.
23. Layh-Schmitt G, Bendl C, Hildt U, Dong-Si T, Juttler E, Schnitzler P et al. Evidence for infection with Chlamydia pneumoniae in a subgroup of patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 2000; 47(5): 652-5.
24. Ke Z, Lu F, Roblin P, Boman J, Hammerschlag MR, Kalman B. Lack of detectable Chlamydia pneumoniae in brain lesions of patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 2000; 48(3): 400.
25. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of Acinetobacter in critically ill patients. Crit Care Med 1999; 27(9): 1794-9.
26. Buxton AE, Anderson RL, Werdegar D, Atlas E. Nosocomial respiratory tract infection and colonization with Acinetobacter calcoaceticus. Epidemiologic characteristics. Am J Med 1978; 65(3): 507-13.
27. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial Acinetobacter baumannii infections: microbiological and clinical epidemiology. Ann Intern Med 1998; 129(3):182-189.
28. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired Acinetobacter baumannii infection in a teaching hospital. J Hosp Infect 2003; 54(1): 39-45.
29. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002; 8(11): 687-93.
30. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. Medicine (Baltimore) 1995; 74(6): 340-9.
31. Chen HP, Lai CH, Chan YJ, Chen TL, Liu CY, Fung CP, et al. Clinical significance of Acinetobacter species isolated from cerebrospinal fluid. Scand J Infect Dis 2005; 37(9): 669-75.
32. Wilson C, Pirt SJ, Cunningham P, Thorpe C, Ettelaie C. Bovine spongiform encephalopathy. Environ Health Perspect 1997; 105(11): 1172-4.
33. Hughes LE, Bonell S, Natt RS, Wilson C, Tiwa-

www.mui.ac.ir

na H, Ebringer A, et al. Antibody responses to Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa in multiple sclerosis: prospects for diagnosis using the myelin-acinetobacter-neurofilament antibody index. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(6): 1181-8.
34. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216(4552): 1317-9.
35. Steere AC. Lyme Disease. N Engl J Med 2001; 345(2): 115-25.
36. Wooten RM, Weis JJ. Host-pathogen interactions promoting inflammatory Lyme arthritis: use of mouse models for dissection of disease processes. Curr Opin Microbiol 2001; 4(3): 274-9.
37. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989; 321(9): 586-96.
38. Grab DJ, Perides G, Dumler JS, Kim KJ, Park J, Kim YV, et al. Borrelia burgdorferi, host-derived proteases, and the blood-brain barrier. Infect Immun 2005; 73(2): 1014-22.
39. Chmielewska-Badora J, Cisak E, Dutkiewicz J. Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. Ann Agric Environ Med 2000; 7(2): 141-3.
40. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 1986; 234 (4776): 596-601.
41. Lawrence GL, Chee M, Craxton MA, Gompels UA, Honess RW, Barrell BG. Human herpesvirus 6 is closely related to human cytomegalovirus. J Virol 1990; 64(1): 287-99.
42. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, Shiraki K, Yamanishi K, Takahashi M, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. J Clin Microbiol 1989; 27(4): 651-3.
43. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. N Engl J Med 1994; 331(7): 432-8.
44. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet 1988; 1(8594): 1065-7.
45. Yoshikawa T, Asano Y. Central nervous system complications in human herpesvirus-6 infection. Brain Dev 2000; 22(5): 307-14.
46. He J, McCarthy M, Zhou Y, Chandran B, Wood C. Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6. J Virol 1996; 70(2): 1296-300.
47. Wilborn F, Schmidt CA, Brinkmann V, Jendroska K, Oettle H, Siegert W. A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease. J Neuroimmunol 1994; 49(1-2): 213-4.
48. Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. Nat Med 1997; 3(12): 1394-7.
49. Friedman JE, Lyons MJ, Cu G, Ablashl DV, Whitman JE, Edgar M, et al. The association of the human herpesvirus-6 and MS. Mult Scler 1999; 5(5): 355-62.
50. Sola P, Merelli E, Marasca R, Poggi M, Luppi M, Montorsi M, et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: survey of anti-HHV-6 antibodies by immunofluorescence analysis and of viral sequences by polymerase chain reaction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56(8): 917-9.
51. Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. Nat Med 1997; 3(12): 1394-7.
52. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92(16): 7440-4.
53. Blumberg BM, Mock DJ, Powers JM, Ito M, Assouline JG, Baker JV, et al. The HHV6 paradox: ubiquitous commensal or insidious pathogen? A two-step in situ PCR approach. J Clin Virol 2000; 16(3): 159-78.
54. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW, Ench Y. Increased prevalence and titres of Epstein-Barr virus antibodies in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 1985; 17(4): 371-7.
55. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 34(1): 27-53.
56. Steiner I. Human herpes viruses latent infection in the nervous system. Immunol Rev 1996; 152: 157-73.
57. Leight ER, Sugden B. EBNA-1: a protein pivotal to latent infection by Epstein-Barr virus. Rev Med Virol 2000; 10(2): 83-100.
58. Corssmit EP, Leverstein-van Hall MA, Portegies P, Bakker P. Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. J Neurovirol 1997; 3(6): 460-4.
59. Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenberg P, Wagner H, et al. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr

www.mui.ac.ir

virus reactivation in MS. Neurology 2000; 55(2): 178-84.
60. Sundstrom P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nystrom L, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. Neurology 2004; 62(12): 2277-82.
61. Bray PF, Luka J, Bray PF, Culp KW, Schlight JP. Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. Neurology 1992; 42(9): 1798-804.
62. Boerman RH, Bax JJ, Beekhuis-Brussee JA, Medaer R, Bollen LE. JC virus and multiple sclerosis: a refutation? Acta Neurol Scand 1993; 87(5): 353-5.
63. Stoner GL, Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Baumhefner RW, Tourtellotte WW. Characterization of JC virus DNA amplified from urine of chronic progressive multiple sclerosis patients. Mult Scler 1996; 1(4): 193-9.
64. Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Singer EJ, Komoly S, et al. Influence of JC virus coding region genotype on risk of multiple sclerosis and progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2000; 6(Suppl 2): S101-S108.
65. Ferrante P, Omodeo-Zorini E, Caldarelli-Stefano R, Mediati M, Fainardi E, Granieri E, et al. Detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. Mult Scler 1998; 4(2): 49-54.
66. Lower R, Lower J, Kurth R. The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(11): 5177-84.
67. Perron H, Garson JA, Bedin F, Beseme F, Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(14): 7583-8.
68. Garson JA, Tuke PW, Giraud P, Paranhos-Baccala G, Perron H. Detection of virion-associated MSRV-RNA in serum of patients with multiple sclerosis. Lancet 1998; 351(9095): 33.
69. Conrad B, Weissmahr RN, Boni J, Arcari R, Schupbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. Cell 1997; 90(2): 303-3.
70. Haahr S, Munch M. The association between multiple sclerosis and infection with Epstein-Barr virus and retrovirus. J Neurovirol 2000; 6(Suppl 2): S76-S79.
71. Israel S, Mendelovitz M, Honigman A. Transactivation of human T-cell leukemia virus type 1 by herpes simplex virus type 1. Virus Genes 1995; 9(3): 269-76.
72. Groot-Mijnes JD, van Dun JM, van der Most RG, de Groot RJ. Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. J Virol 2005; 79(2): 1036-44.
73. Kahn JS. The widening scope of coronaviruses. Curr Opin Pediatr 2006; 18(1): 42-7.
74. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. J Gen Virol 1988; 69(Pt 12): 2939-52.
75. Wege H, Siddell S, ter M, V. The biology and pathogenesis of coronaviruses. Curr Top Microbiol Immunol 1982; 99: 165-200.
76. Murray RS, Brown B, Brian D, Cabirac GF. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. Ann Neurol 1992; 31(5): 525-33.
77. Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. Virology 1992; 191(1): 502-5.
78. Anderson LJ, Gillespie SM, Torok TJ, Hurwitz ES, Tsou CJ, Gary GW. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19. Behring Inst Mitt 1990; (85): 60-3.
79. Fawaz-Estrup F. Human parvovirus infection: rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, ANA positivity, and possible onset of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1996; 23(7): 1180-5.
80. Watanabe T, Satoh M, Oda Y. Human parvovirus B19 encephalopathy. Arch Dis Child 1994; 70(1): 71.
81. Okumura A, Ichikawa T. Aseptic meningitis caused by human parvovirus B19. Arch Dis Child 1993; 68(6): 784-5.
82. Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. Human parvovirus B19 infection in multiple sclerosis. Eur Neurol 1999; 42(1): 36-40.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School **Review Article**

Vol 28, No 108, August 2010 Received: 23.10.2009 Accepted: 14.7.2010

The Role of Infectious Agents in Etiology of Multiple Sclerosis

Sayyed Hamid Zarkesh-Esfahani PhD[1], Hamid Zahed Nasab[2], Mohammad Reza Jabalameli[2], Arash Babaei[3], Ehsan Bahrami[4]

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system. In this disease, the immune system attacks myelin sheath in the areas of the brain and spinal cord known as the white matter. Despite extensive researches, the etiology of disease is still unknown. Epidemiological evidences and high levels of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of patients suggest a role for infectious disease in the etiology of multiple sclerosis. In this paper, we review the recent findings regarding the most extensively studied bacteria and viruses in the etiology of multiple sclerosis.

Keywords: Multiple Sclerosis, Myelin, Immunoglobulin G, Infectious agents.

[1] Assistant Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
[2] BSc Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
[3] PhD Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
[4] MSc Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Sayyed Hamid Zarkesh-Esfahani PhD, Email: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

www.mui.ac.ir