

## بررسی سطح سرمی OX40 در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا در مقایسه با افراد سالم

پریا علی دادیانی<sup>۱</sup>، ناهید اسکندری<sup>۲</sup>، منصور صالحی<sup>۳</sup>، وحید شایگان‌نژاد<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** نورومیلیت اپتیکا (Neuromyelitis optica یا NMO)، نوعی بیماری خودایمنی التهابی عصبی مرکزی محسوب می‌شود. شاخصه‌ی اصلی این بیماری، حضور اتوانتی‌بادی آکوآپورین ۴ (AQP4) در بیشتر بیماران است. نقش لنفوسیت‌های T در پاتوژنز این بیماری نامشخص می‌باشد. پروتئین OX40 (CD134) از خانواده‌ی گیرنده‌ی فاکتور نکروز دهنده‌ی توموری (Tumor necrosis factor یا TNF) است و بر روی سلول‌های T فعال شده بیان می‌شود. بیان این گیرنده در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی افزایش می‌یابد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین سطح سرمی OX40 در بیماران مبتلا به NMO و گروه شاهد بود.

**روش‌ها:** نمونه‌های این مطالعه از ۱۹ بیمار مبتلا به NMO و ۱۹ فرد سالم به عنوان گروه شاهد تشکیل شد. اندازه‌گیری سطح سرمی پروتئین OX40 نیز با استفاده از روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) انجام گرفت.

**یافته‌ها:** سطح سرمی OX40 تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه بیمار و شاهد نشان نداد ( $P = ۰/۳۷۸$ ). همچنین، سطح سرمی این پروتئین در زنان مبتلا به بیماری NMO در مقایسه با مردان کمتر بود ( $P = ۰/۴۷۰$ ). در بیمارانی که سطح سرمی آنتی‌بادی AQP4 بالاتری داشتند، افزایش بیشتری در مقدار OX40 مشاهده گردید ( $P = ۰/۴۱۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** سطح سرمی OX40، نمی‌تواند به عنوان نشانگری برای تشخیص یا درمان بیماران مبتلا به NMO باشد.

**واژگان کلیدی:** نورومیلیت اپتیکا، OX40، خودایمنی

**ارجاع:** علی دادیانی پریا، اسکندری ناهید، صالحی منصور، شایگان‌نژاد وحید. بررسی سطح سرمی OX40 در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا در

مقایسه با افراد سالم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۶): ۶۶۲-۶۵۷

## مقدمه

نورومیلیت اپتیکا (Neuromyelitis optica یا NMO) یا سندرم دوپیک (Devic)، نوعی بیماری التهابی عصبی مرکزی کمیابی است که به طور عمده بر میلین (Transverse myelitis) نخاع و عصب بینایی تأثیر می‌گذارد و در موارد نادر، می‌تواند منجر به مرگ شود (۱-۲). این بیماری بیشتر افراد ۳۰ تا ۵۰ ساله را درگیر می‌کند و در زنان شیوع بیشتری دارد (۳). میزان واگیری و ابتلا به این بیماری در آمریکا در سال ۲۰۱۲ حدود ۴ تا ۶ هزار نفر گزارش شده است (۴). با توجه به بررسی‌های صورت گرفته، موارد ابتلا به این بیماری در اصفهان، تاکنون حدود ۷۵ نفر در مراجعه به مراکز درمانی برآورد شده است (۴).

ژنتیک (از جمله ژن‌های HLA) و محیط در بروز این بیماری نقش تعیین کننده‌ای را ایفا می‌کند. از شاخص‌های محیطی که می‌تواند در بروز NMO مؤثر باشد، در درجه‌ی اول می‌توان عفونت‌های باکتریایی، قارچی و ویروسی را نام برد (۵). از عوامل تشخیصی و اساسی در تأیید این بیماری، می‌توان به وجود ضایعات در MRI (Magnetic resonance imaging) نخاع در محل سه مهره یا بیشتر و همچنین، وجود اتوانتی‌بادی آکوآپورین ۴ (AQP4) در سرم بیماران مبتلا اشاره کرد. سرم اکثر بیماران (حدود ۷۵ درصد) از نظر اتوانتی‌بادی AQP4 (NMO-IgG)، مثبت است. اتوانتی‌بادی AQP-4 با اتصال به AQP-4 سطح سلول‌های آستروسیت، باعث تحریک تقسیم ایمنی همورال و در نتیجه، تولید اتوانتی‌بادی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

NMO-IgG (anti-AQP4) می‌شود (۷-۶، ۴).

نتایج مطالعات نشان داده است که سلول‌های T نیز نقش مهمی در پاتوژنز بیماری NMO ایفا می‌کنند. بدیهی است که حضور لئوسیت‌های T جهت تعویض کلاس آنتی‌بادی Immunoglobulin M (Ig M) به JgG ضروری می‌باشد (۷-۶، ۴).

از دیگر شاخص‌های تشخیصی، می‌توان به افزایش سیتوکین‌های التهابی و مولکول‌های کمک‌تحریکی در سرم و مایع مغزی-نخاعی مبتلایان به NMO اشاره نمود که در نوع خود می‌تواند راهگشا باشد. تحقیقات انجام شده حاکی از آن است که میزان IL-6 (Interleukin 6) در سرم و مایع مغزی-نخاعی بیماران افزایش می‌یابد که این سیتوکین به نوبه‌ی خود به ترشح سیتوکین IL-17 از Th17 کمک می‌کند (۸). افزایش مدیاتورهای التهابی از جمله IL-8، IL-13، CXCL10 (Granulocyte-colony stimulating factor) GCSF در مایع مغزی-نخاعی و سرم بیماران مبتلا به NMO گزارش شده است (۹).

پژوهش‌های انجام شده بر روی مولکول‌های کمک‌تحریکی از جمله CD69، نشان داده است که افزایش این مولکول در بیشتر بیماران مبتلا به NMO به وضوح وجود داشت. به دنبال مطالعات ایمنوهیستوشیمی بافت مغز مدل‌های تجربی رت‌های مبتلا شده به NMO، لئوسیت‌های TCD4+ بیان‌کننده‌ی OX40 مشاهده شد که بیان آن در مقایسه با مدل‌های موشی مبتلا به Multiple sclerosis (MS) بیشتر است (۱۰).

پروتئین OX40 (CD134) با وزن مولکولی ۵۰ کیلودالتون، از خانواده‌ی گیرنده‌ی فاکتور نکروز دهنده‌ی توموری (Tumor necrosis factor یا TNF) است و بر روی سلول‌های TCD4+ و TCD8+ فعال شده بیان می‌گردد (۱۲-۱۱). ایزوفرم محلول آن (sOX40) که در اثر شکست پروتئولیتیک یا آلترناتیو اسپلایسینگ به وجود می‌آید، آنتاگونیست گیرنده‌ی آن محسوب می‌شود (۱۳). لیگاند آن، OX40L (CD134L) متعلق به خانواده‌ی TNF می‌باشد و روی سلول‌های B، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و میکروگلیا بیان می‌گردد.

میان‌کنش OX40-OX40L نقش بسیار مهمی در فعالیت و بقای سلول‌های T فعال شده و تولید سلول‌های T خاطره ایفا می‌کند. فعال شدن سلول‌های T به وسیله‌ی سلول‌های بیان‌کننده‌ی CD134L، منجر به گسترش کلونی و تولید و ترشح سیتوکین‌ها می‌گردد (۱۱). سیگنال‌های کمک‌محرك به واسطه‌ی CD134، در تنظیم تمایز لئوسیت‌های Th1 و Th2 نقش دارد (۱۴). همچنین، نقش مهمی در عمل مهار و تحریکی سلول‌های T تنظیمی بر عهده دارند (۱۵).

بیان OX40، در ایجاد بیماری‌های خودایمنی مانند آترواسکلروزیس، آرتریت روماتوئید، لوپوس نفریتیس، بیماری‌های التهابی روده (Inflammatory bowel disease یا IBD)، بیماری‌های التهابی ماهیچه‌ها، بیماری پیوند علیه میزبان (Graft-versus-host disease یا GVHD) نقشی اساسی دارد (۱۶). مهار کردن میان‌کنش OX40-OX40L در مدل‌های بیماری‌های التهابی (شامل آلرژی، آسم، GVHD و آترواسکلروزیس) و بیماری‌های خودایمنی [از جمله خودایمنی انسفالومیلیت (Experimental autoimmune encephalomyelitis یا EAE)، دیابت و لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic lupus erythematosus) یا SLE] مورد بررسی قرار گرفته و کاهش شدیدی در این بیماری‌ها گزارش شده است (۱۷، ۱۱).

با توجه به اهمیت تشخیص پروتئین OX40 در بیماری‌های ذکر شده و نتایج تحقیقات صورت گرفته در مطالعات بافت مغز مدل‌های رت مبتلا به NMO و اهمیت عملکردی این مولکول در التهاب‌ها، می‌توان گفت که OX40 نقش مهمی را در ایجاد ضایعات التهابی ایفا می‌کند (۱۱). با این وجود، بعضی محققان نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به بیماری‌های خودایمنی همچون آرتریت روماتوئید و میاستنی گراویس، مقدار OX40 خون محیطی با شدت و پیشرفت بیماری ارتباط مستقیمی دارد (۱۷). هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط حضور OX40 در سرم افراد مبتلا به NMO بود.

## روش‌ها

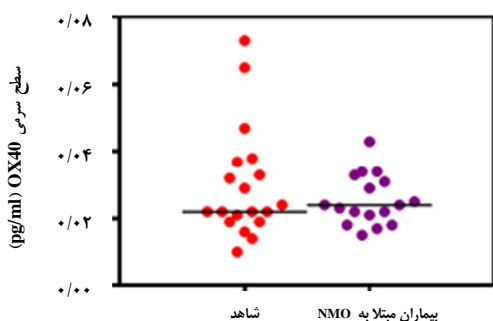
در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۱۹ نفر از بیماران مبتلا به NMO که در مراجعه به کلینیک MS بیمارستان کاشانی اصفهان شناسایی شده بودند و بیماری آن‌ها به تأیید پزشک متخصص رسیده بود، به عنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند و همراه با ۱۹ فرد سالم در مطالعه شرکت کردند. معیار ورود افراد گروه شاهد شامل حامله نبودن، عدم سابقه بیماری‌های خودایمنی، التهابی و فاقد سابقه‌ی پیوند اعضا بود. هر دو گروه از نظر سن (۴۶-۱۸ سال) و جنس (۱۵ زن و ۵ مرد) همسان‌سازی شدند. تحقیق توسط پروتکل کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید و از همه‌ی شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید.

ابتدا ۴ سی‌سی نمونه‌ی خون وریدی با استفاده از ونوجکت و رعایت اصول ایمنی و بهداشتی از هر فرد گرفته شد و سپس با قرار دادن لوله‌ی جمع‌آوری خون در سانتیفریژ (به مدت ۶ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه)، سرم آن جداسازی گردید و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

برای اندازه‌گیری میزان سطح سرمی OX40، از روش ELISA

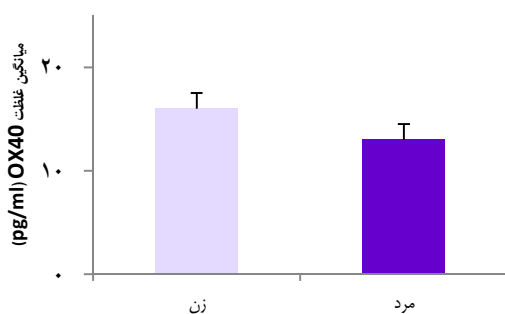
جدول ۱. میزان جذب نوری مربوط به هر نمونه

شماره فرد سالم	جذب نوری	شماره فرد سالم	جذب نوری	شماره فرد بیمار	جذب نوری	شماره فرد بیمار	جذب نوری
۱	۰/۰۱۹	۱۱	۰/۰۲۲	۱	۰/۰۱۵	۱۱	۰/۰۱۸
۲	۰/۰۲۲	۱۲	۰/۰۱۴	۲	۰/۰۱۸	۱۲	۰/۰۰۸
۳	۰/۰۳۷	۱۳	۰/۰۱۰	۳	۰/۰۲۲	۱۳	۰/۰۳۱
۴	۰/۰۶۵	۱۴	۰/۰۲۲	۴	۰/۰۴۳	۱۴	۰/۰۳۴
۵	۰/۰۲۲	۱۵	۰/۰۷۳	۵	۰/۰۲۹	۱۵	۰/۰۲۴
۶	۰/۰۱۹	۱۶	۰/۰۲۱	۶	۰/۲۷۱	۱۶	۰/۰۲۲
۷	۰/۰۳۲	۱۷	۰/۰۱۶	۷	۰/۰۳۴	۱۷	۰/۰۲۱
۸	۰/۰۳۳	۱۸	۰/۰۴۷	۸	۰/۰۲۳	۱۸	۰/۰۲۴
۹	۰/۰۳۸	۱۹	۰/۰۲۹	۹	۰/۰۲۵	۱۹	۰/۰۳۳



شکل ۲. سطح سرمی OX40 در بیماران مبتلا به Neuromyelitis optica (NMO) و گروه شاهد

سطح سرمی OX40 در گروه بیمار تفاوت معناداری با گروه شاهد ندارد.



شکل ۳. میانگین غلظت OX40 در سرم زنان و مردان مبتلا به Neuromyelitis optica (NMO). اختلاف معناداری در میان مردان و زنان بیمار در رابطه با بیان وجود ندارد ( $P = 0/470$ ).

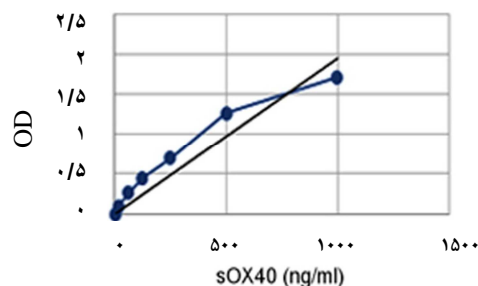
جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر برای هر یک از نمونه‌های شاهد و بیمار مورد بررسی قرار گرفت. میانگین جذب نوری در گروه شاهد ۰/۰۴۲ و در گروه بیمار ۰/۰۳۰ بود. بر اساس منحنی استاندارد و میزان جذب نوری هر یک از نمونه‌های گروه بیمار و شاهد، میزان غلظت OX40 در هر یک از افراد به دست آمد.

(Enzyme-linked immunosorbent assay) و کیست Human sCD134 (OX40) Platinum ELISA-eBioscience طبق پروتکل آن استفاده شد. سپس منحنی استاندارد با استفاده از نتایج به دست آمده رسم گردید.

آزمون Kolmogorov-Smirnov به منظور نرمال بودن داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. سپس داده‌های نهایی با استفاده از آزمون Independent t در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل گردید.

#### یافته‌ها

۱۵ نفر از نمونه‌ها را زنان و ۵ نفر آنان را مردان تشکیل دادند. میانگین شروع بیماری مشارکت کنندگان در سن ۳۱ سالگی (طیف ۱۸-۴۴) بود. Longitudinal extensive transverse myelitis (LETM) در ۶۰ درصد و آنتی‌بادی AQP4 در ۳۵ درصد گزارش شد. به منظور تجزیه و تحلیل نهایی نمونه‌های دو گروه، نمونه‌ی استاندارد کیت طبق پروتکل آن تهیه گردید و پس از انجام مراحل ELISA، جذب نوری آن همراه با نمونه‌های سرمی جمع‌آوری شده، با کمک دستگاه ELISA Reader ثبت شد (جدول ۱) و در نهایت منحنی استاندارد رسم گردید (شکل‌های ۱-۴).



شکل ۱. منحنی استاندارد سطح سرمی OX40

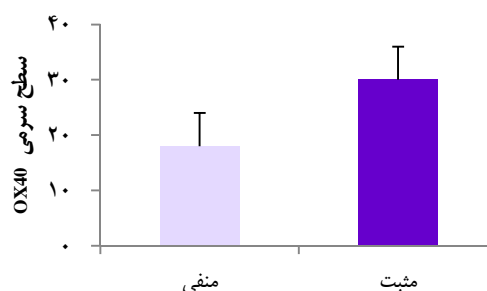
OX40 محلول در بیماران مبتلا به NMO مشخص نشده است. نخستین مطالعه بر روی مدل‌های موشی EAE سلول‌های T جدا شده از محل التهاب، حاکی از آن بود که بیان OX40 افزایش می‌یابد؛ در حالی که لنفوسیت‌های TCD4+ جدا شده از طحال و خون محیطی همان حیوانات، کاهش این گیرنده را نشان داد. همچنین، مشخص شد که مهار OX40، می‌تواند نقش درمانی در مدل‌های EAE ایفا نماید و سبب کاهش علائم بیماری گردد (۱۳).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح پروتئین OX40 در بیماری NMO، در مقایسه با افراد سالم کاهش داشته است. بنابراین، به نظر می‌رسد که در مبتلایان به NMO، میزان این گیرنده تغییر می‌کند. در این راستا، تحقیقی بر روی بیماران مبتلا به CLL (Chronic lymphocytic leukemia)، ملانوما، آرتریت روماتوئید و گروه سالم انجام شد که نشان داد، میزان بیان OX40 محلول در سرم برخی از افراد سالم افزایش می‌یابد.

همچنین، بر اساس نتایج مطالعه‌ی مذکور، سطح سرمی این فاکتور در برخی بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی و سرطانی افزایش دارد. البته میزان افزایش آن در بیماران CLL در مقایسه با سایر گروه‌های قبلی، بسیار بیشتر بود (۱۳).

نتایج پژوهش انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سیستمیک اسکلروزیس، حاکی از آن بود که میزان OX40 محلول در سرم این بیماران در مقایسه با گروه شاهد، افزایش داشت (۱۹)، هرچند که یافته‌های به دست آمده از آن (۱۹) بر خلاف نتایج حاصل از بررسی حاضر می‌باشد. با این وجود، ضرورت بررسی و مطالعات بیشتر احساس می‌گردد. نتایج پژوهشی که بر روی بیماران مبتلا به ALS (Amyotrophic lateral sclerosis) (نوعی بیماری نورودژنراتیو عصبی) انجام شد، نشان داد که sOX40 کاهش معنی‌داری در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد داشت، اما اختلاف معنی‌داری در مراحل مختلف این بیماری مشاهده نگردید (۲۰) که مشابه نتایج مطالعه‌ی حاضر بود. همچنین، نتیجه‌ی تحقیقی نشان داد که افزایش sOX40 در مراحل اولیه‌ی بیماری آرتریت روماتوئید، نقش مهمی در تولید اتوآنتی‌بادی و پیشرفت بیماری دارد (۲۱).

در مجموع، می‌توان گفت که در تحقیق حاضر ارتباط معنی‌داری بین گیرنده‌ی بیماران با آنتی‌بادی AQP4 مشاهده نشد. همچنین، مقایسه‌ی میانگین OX40 در سرم بیماران از نظر جنسیت، اختلاف معنی‌داری را بین زنان و مردان نشان نداد. با توجه به نتایج حاصل از پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد که OX40 بر خلاف انتظار، نمی‌تواند به عنوان نشانگر تشخیص و درمانی مورد استفاده قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آینده با به کارگیری حجم نمونه‌ی بالاتر، نتایج تکمیلی بیشتری ارایه گردد.



شکل ۴. مقایسه‌ی سطح سرمی OX40 و آنتی‌بادی AQP4 در بیماران Neuromyelitis optica (NMO) ( $P = ۰/۴۷۰$ )

میانگین غلظت OX40 در گروه بیمار و شاهد به ترتیب برابر با ۱۲/۸۳ و ۱۴/۸۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. این یافته نشان داد که مقدار OX40 در سرم افراد بیمار در مقایسه با افراد سالم، تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ). نتایج آزمون Independent t نشان دهنده‌ی عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه بیمار و شاهد بود ( $P = ۰/۳۷۸$ ) (شکل ۲).

مقایسه‌ی میانگین غلظت‌ها در گروه بیماران زن و مرد، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ( $P = ۰/۴۷۰$ ) (شکل ۳). همچنین، ارتباط معنی‌داری بین گیرنده‌ی OX40 در سرم بیماران دارای آنتی‌بادی AQP4 در همان گروه مشاهده نشد ( $P = ۰/۴۱۰$ ) (شکل ۴).

## بحث

NMO نوعی بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که مکانیسم‌های التهابی دخیل در پاتوژنز بیماری، سبب افزایش سیتوکین‌های التهابی و پیش‌التهابی می‌گردد. نتایج مطالعات نشان داده است که لنفوسیت‌های T فعال شده در بیماران مبتلا به NMO، تولید سیتوکین‌های مربوط به Th17 مانند IL-17 و IL-21 را افزایش می‌دهد (۱). حضور سلول‌های T، OX40+ و CD4+ در ضایعات بافتی مبتلایان به NMO مشاهده شده است (۱۸).

پروتئین OX40، نوعی مولکول کمک تحریکی است که تنها بر روی لنفوسیت‌های T فعال شده بیان می‌شود، اما قادر به بیان خود بر روی لنفوسیت‌های نایب و خاطره نیست. همچنین، مانند سایر فاکتورهای خانواده‌ی گیرنده‌ی TNF، در اثر شکسته شدن از سطح سلول و یا آلترناتیو اسپلایسینگ، به حالت محلول در سرم وجود دارد و آنتاگونیست گیرنده‌ی سطح سلولی آن است. نتایج مطالعات نشان داده است که میزان OX40 در بیماری‌های خودایمنی افزایش می‌یابد (۱۳). بنابراین، ناهنجاری لنفوسیت‌های T که در این بیماری نامشخص می‌باشد، ممکن است منجر به آلترناتیو اسپلایسینگ و رهاسازی این مولکول به داخل سرم گردد. با این وجود، اهمیت

پزشکی اصفهان انجام گردید. بدین وسیله از تمام کسانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد به شماره ۳۹۴۶۵۷ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم

### References

- Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, Nelson PA, Stroud RM, Cree BA, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol* 2012; 72(1): 53-64.
- Matsuya N, Komori M, Nomura K, Nakane S, Fukudome T, Goto H, et al. Increased T-cell immunity against aquaporin-4 and proteolipid protein in neuromyelitis optica. *Int Immunol* 2011; 23(9): 565-73.
- Lalan S, Khan M, Schlakman B, Penman A, Gatlin J, Herndon R. Differentiation of neuromyelitis optica from multiple sclerosis on spinal magnetic resonance imaging. *Int J MS Care* 2012; 14(4): 209-14.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* 2012; 69(9): 1176-80.
- Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Maciell DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci* 2015; 355(1-2): 7-17.
- Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(9): 483.
- Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Nomura F, Kuwabara S. Expression of chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *BMC Neurol* 2010; 10: 113.
- Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176(2): 149-64.
- Li Y, Wang H, Long Y, Lu Z, Hu X. Increased memory Th17 cells in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011; 234(1-2): 155-60.
- Yan J, Chen G, Gong J, Wang C, Du R. Upregulation of OX40-OX40 ligand system on T lymphocytes in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54(5): 451-5.
- Pohl M, Kawakami N, Kitic M, Bauer J, Martins R, Fischer MT, et al. T cell-activation in neuromyelitis optica lesions plays a role in their formation. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 85.
- Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(4): 271-85.
- Redmond WL, Ruby CE, Weinberg AD. The role of OX40-mediated co-stimulation in T-cell activation and survival. *Crit Rev Immunol* 2009; 29(3): 187-201.
- Taylor L, Schwarz H. Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay. *J Immunol Methods* 2001; 255(1-2): 67-72.
- Flynn S, Toellner KM, Raykundalia C, Goodall M, Lane P. CD4 T cell cytokine differentiation: the B cell activation molecule, OX40 ligand, instructs CD4 T cells to express interleukin 4 and upregulates expression of the chemokine receptor, Blr-1. *J Exp Med* 1998; 188(2): 297-304.
- Jensen SM, Maston LD, Gough MJ, Ruby CE, Redmond WL, Crittenden M, et al. Signaling through OX40 enhances antitumor immunity. *Semin Oncol* 2010; 37(5): 524-32.
- Xiaoyan Z, Pirskanen R, Malmstrom V, Lefvert AK. Expression of OX40 (CD134) on CD4+ T-cells from patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2006; 143(1): 110-6.
- Carboni S, Aboul-Enein F, Waltzinger C, Killeen N, Lassmann H, Pena-Rossi C. CD134 plays a crucial role in the pathogenesis of EAE and is upregulated in the CNS of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 145(1-2): 1-11.
- Komura K, Yoshizaki A, Kodera M, Iwata Y, Ogawa F, Shimizu K, et al. Increased serum soluble OX40 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35(12): 2359-62.
- Ilzecka J. Serum soluble OX40 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Clin Croat* 2012; 51(1): 3-7.
- Laustsen JK, Rasmussen TK, Stengaard-Pedersen K, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ostergaard M, et al. Soluble OX40L is associated with presence of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 474.

## Serum OX40 Level in Patients with Neuromyelitis Optica

Paria Alidadiani<sup>1</sup>, Nahid Eskandari<sup>2</sup>, Mansour Salehi<sup>3</sup>, Vahid Shayegannejad<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Neuromyelitis Optica (NMO) is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system (CNS), disturbing spinal cord and optic nerves specified by the presence of pathogenic serum autoantibodies against aquaporin 4 (AQP4) in the majority of patients. The role of T-cell is ambiguous. OX40 (CD134) is member of the tumor necrosis factor receptor family and is expressed selectively on activated T lymphocytes which increases in several autoimmune diseases. The aim of the study was to evaluate serum OX40 levels in patients with NMO.

**Methods:** The study involved 19 patients with NMO and 19 controls. Serum OX40 levels were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Findings:** The present study showed no significant different between OX40 levels in the serum of patients with NMO compared with controls ( $P = 0.378$ ). Serum level of OX40 in women were lower than men ( $P = 0.470$ ). In addition, we found that median serum OX40 levels in AQP4 Ab-serpositive were higher than seronegative NMO patient but was not statistically significant ( $P = 0.410$ ).

**Conclusion:** Serum OX40 levels could not be used as a diagnostic or treatment marker for NMO.

**Keywords:** Neuromyelitis optica (NMO), OX40, Autoimmune

**Citation:** Alidadiani P, Eskandari N, Salehi M, Shayegannejad V. Serum OX40 Level in Patients with Neuromyelitis Optica. J Isfahan Med Sch 2016; 34(386): 657-62.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Nahid Eskandari, Email: nesandari@med.mui.ac.ir