

## نقش ویتامین D در بیماری Multiple Sclerosis: تداخل عمل ژن و محیط

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۶/۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۳۰

### چکیده

بیماری Multiple Sclerosis (MS)، یک بیماری التهابی مزمن نورودژنراتیو با تظاهرات نورولوژیکی و شناختی می‌باشد که سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند. اتیولوژی این بیماری ناشناخته است، هر چند بنظر می‌رسد چندین عامل مانند فاکتورهای ژنتیکی و محیطی و تداخل عمل آن‌ها با یکدیگر، نقش کلیدی در گسترش بیماری داشته باشند. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D، یک ریسک فاکتور بیماری MS می‌باشد. در قرن ۲۱، حدود یک بلیون نفر در جهان، دچار کمبود ویتامین D می‌باشند. در این مقاله بر اساس مطالعات اپیدمیولوژی، ایمونولوژی، تجربی، مولکولی و بالینی، مکانیسم‌های مرتبط با نقش حفاظتی ویتامین D در این بیماری، مورد بحث قرار می‌گیرد.

کلمات کلیدی: Multiple Sclerosis، ویتامین D، ژنتیک، محیط

نغمه ژاله‌جو<sup>۱</sup> و احمد موحدیان عطار<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران  
<sup>۲</sup> استاد بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

\* نویسنده مسئول: استاد بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران  
۰۳۱-۳۷۹۲۲۵۹۳  
E-mail: movahedian@pharm.mui.ac.ir

### مقدمه

در نتیجه مواجهه کمتری با نور خورشید دارند، شایع‌تر است.<sup>۴</sup> ارتباط مستقیم بین عرض جغرافیایی و شیوع این بیماری، به کاهش اشعه ماوراء بنفش نور خورشید و در نتیجه کاهش سنتز پوستی ویتامین D نسبت داده می‌شود. کمبود ویتامین D، یک ریسک فاکتور مهم بیماری MS می‌باشد.<sup>۴،۵</sup> در قرن ۲۱، تقریباً یک بلیون نفر در جهان، دچار کمبود ویتامین D بوده و این میزان در حال افزایش است.<sup>۶</sup> بررسی مطالعات مختلف در ارتباط با اینکه چگونه ویتامین D، ریسک بیماری MS را کاهش داده و احتمالاً پیشرفت آن را آهسته می‌نماید، حائز اهمیت است.<sup>۵</sup> در این مقاله بر اساس مطالعات اپیدمیولوژی، ایمونولوژی، تجربی، مولکولی و بالینی،

بیماری مولتیپل اسکلروز (MS)، بعد از تروما، شایع‌ترین علت ناتوانی نورولوژیک در بالغین جوان بوده که با علائم نورولوژیکی و شناختی شامل ضایعات آکسونی، گلیوز، پلاک‌ها (ماکروفازهای حاوی میلین در سیتوپلاسمشان)، تظاهرات حرکتی، حسی و بینایی، اختلال عمل مثانه و اختلال عمل جنسی همراه می‌باشد.<sup>۴-۱</sup> اتیولوژی این بیماری، هنوز شناخته نشده است اما گفته می‌شود فاکتورهای مختلفی از جمله فاکتورهای ژنتیکی و محیطی و تداخلات آن‌ها در گسترش بیماری، نقش دارد.<sup>۴</sup> مشخص شده که بیماری MS در جمعیت‌هایی که در مناطق با عرض جغرافیایی بالاتر زندگی کرده و

می‌رسد کمبود ویتامین D، یک ریسک فاکتور مهم در این جمعیت باشد.<sup>۸۰۷</sup>

با اینکه مکانیسم‌های اتوایمیون را در ایجاد بیماری، موثر دانسته‌اند اما هنوز ریسک فاکتورهای قطعی برای این بیماری ناشناخته مانده است. گفته می‌شود ترکیبی از عوامل محیطی و ژنتیکی در ابتلا به این بیماری نقش دارند.<sup>۷۰۲</sup>

از جمله مهمترین فاکتورهای ژنتیکی، حضور ال DR از HLA کلاس II می‌باشد، که مشخص شده است که ۳ برابر ریسک ابتلا را افزایش می‌دهد. از ریسک فاکتورهای محیطی بیماری، می‌توان به فاکتورهای رژیم و تغذیه‌ای، فلزات، مواد معدنی، مصرف آب چاه، حلال‌های آلی، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی، تماس با حیوانات، تروما بدنبال تصادف یا جراحی، آلودگی، مواد شیمیایی و استرس اکسیداتیو اشاره کرد.<sup>۱۰۹،۷۰۲</sup> بعنوان مثال مواجهه با فلزات سنگین با بروز بالای بیماری MS، مربوط است. در مطالعه انجام شده در اصفهان که در آن غلظت جیوه سرم بیماران مبتلا به MS بطور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود، نشان داده شد که مقادیر بالای سرمی جیوه، می‌تواند فاکتوری باشد که استعداد ابتلا به MS را افزایش دهد.<sup>۹</sup> استرس اکسیداتیو بواسطه عدم تعادل اکسیدانت‌ها و آنتی‌اکسیدانت‌ها، کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدی نیز در اتیولوژی این بیماری نقش دارد.<sup>۱۰</sup>

بطور کلی تماس با یک عامل محیطی در اوایل زندگی در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند، منجر به ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروز می‌شود. در مناطق با شیوع بالا، افراد مستعد، خطر ابتلا به بیماری را در دوران کودکی و نوجوانی کسب نموده و مهاجرت به مناطق با شیوع کم قبل از ۱۵ سالگی، خطر ابتلا به بیماری را کاهش داده و برعکس، مهاجرت به مناطق جغرافیایی با شیوع بالا قبل از ۱۵ سالگی خطر ابتلا را افزایش می‌دهد.<sup>۷۰۲،۷۰۳</sup>

بر اساس مطالعات انجام شده، سه عامل محیطی عفونت (بخصوص آلودگی به ویروس اپشتین بار)، مصرف سیگار و غلظت خونی ناکافی ویتامین D (هیپو ویتامینوز D) و تداخل عمل این فاکتورهای محیطی با عوامل ژنتیکی را، از مهمترین ریسک فاکتورهای بیماری می‌دانند.<sup>۱۱-۱۴۰۲</sup>

مکانیسم‌های مرتبط با نقش حفاظتی ویتامین D در MS، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

## بیماری Multiple Sclerosis

بیماری مولتیپل اسکلروز (MS)، یک بیماری التهابی مزمن نورودژنراتیو می‌باشد که سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند. این بیماری از نظر نوروایمونوپاتولوژیک، چهار علامت کلیدی دارد که شامل التهاب، دمیالینه شدن (شاخص بیماری) که در آن، بواسطه فرایندهای التهابی، غلاف میلین یا جسم سلولی اولیگودندروسیتی تخریب می‌شود، فقدان یا آسیب آکسونی و گلیوز (افزایش تعداد سلول‌های آستروسیتی در نواحی آسیب‌دیده دستگاه عصبی مرکزی) می‌باشند.<sup>۱</sup> از نظر سیر بیماری، تظاهرات بالینی و پیش‌آگهی آن، می‌توان بیماری MS را به ۴ نوع تقسیم کرد: عودکننده بهبودیابنده، پیشرونده ثانویه، پیشرونده اولیه و پیشرونده عودکننده.<sup>۳۰۳،۷۰۳</sup> MS در زنان ۳ برابر شایع‌تر از مردان است، احتمالاً تداخلات بین فاکتورهای هورمونی و سیستم ایمنی می‌تواند دلیل این تفاوت باشد. سن شروع معمولاً بین دهه ۲۰ تا ۴۰ سالگی است. در مطالعات مختلف، یک شیب جغرافیایی در شیوع MS مشاهده شده بطوریکه در مناطقی با عرض جغرافیایی بالاتر، شیوع این بیماری بیشتر است.<sup>۷۰۳</sup> یکی از دلایلی که در توجیه اثر عرض جغرافیایی پیشنهاد شده است، اثر محافظتی نور خورشید می‌باشد. بالاترین میزان شیوع در جزایر ارکنی در شمال اسکاتلند مشاهده می‌شود و سرتاسر اروپای شمالی، امریکای شمالی و کانادا از شیوع بالای مشابهی برخوردار هستند. در مقابل، شیوع در ژاپن و دیگر نقاط آسیا، خاورمیانه، آفریقا و امریکای جنوبی، پایین است.<sup>۳</sup>

در ایران، بر اساس مطالعات انجام شده، شیوع بیماری در مناطق مختلف متفاوت بوده و بالاترین شیوع در شهر اصفهان مشاهده گردیده است، بطوریکه طبق آخرین مطالعه صورت گرفته در اصفهان، شیوع ۷۳/۳ و بروز (Incidence) ۹/۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر، بدست آمد و بر این اساس، شیوع MS در اصفهان در حال افزایش بوده و این شهر جزء مناطقی با بالاترین شیوع بیماری در آسیا و خاورمیانه می‌باشد. دلیل افزایش شیوع بیماری، وابسته به تغییرات در فاکتورهای محیطی و روش زندگی می‌باشد که در این میان، بنظر

## ویتامین D

### منابع و متابولیسم ویتامین D

ویتامین D در بدن، شامل ارگوکلسیفرول ( ویتامین D<sub>2</sub>، از منابع گیاهی ) و کولهکلسیفرول ( ویتامین D<sub>3</sub>، از منابع حیوانی ) می باشد. با اینکه هر دو نوع ویتامین D، می توانند از منابع غذایی تامین گردند، اما بطور کلی، مواد غذایی حاوی مقادیر کمی از این ویتامین هستند. در بسیاری از کشورها مثل امریکا، غنی سازی بعضی از مواد غذایی مانند شیر و آب پرتقال با ویتامین D<sub>3</sub> انجام می شود. کوله-کلسیفرول همچنین می تواند توسط اشعه ماوراءبنفش B (290-315nm) از ۷-دهیدروکلسیترول موجود در پوست، سنتز شود.<sup>۱۷-۱۵</sup>

چون غلظت ویتامین D در غذاهای طبیعی بسیار کم است، اکثریت ویتامین D بدن، در اکثر افراد از سنتز پوستی منشاء می گیرد. این سنتز پوستی بواسطه پیگمانتاسیون پوست، استفاده از کرم ضدآفتاب، فصل، عرض جغرافیایی و دیگر فاکتورهای نوع زندگی، تحت تاثیر قرار می گیرد. علیرغم سنتز داخلی و غنی سازی غذاها با این ویتامین، شیوع ناکافی بودن ویتامین D بویژه در افراد پیر و در جمعیت هایی که در مناطق شمالی کره زمین زندگی می کنند، شایع می باشد.<sup>۱۵</sup>

ویتامین D<sub>3</sub> مشتق از اشعه خورشید یا رژیم غذایی و ویتامین D<sub>۲</sub> حاصل از مواد غذایی گیاهی، در خون بصورت متصل به پروتئین اتصال به ویتامین D (VDBP) به کبد انتقال یافته و در کبد توسط اکسیدازهای با عملکرد مختلط سیتوکروم P<sub>۲۰</sub>(CYP2R1) و CYP میکروزومی و CYP27A1 میتوکندریایی) یا ۲۵-هیدروکسیلاز، هیدروکسیله شده و به ۲۵-هیدروکسی D<sub>۲</sub> (کلسیدیول) تبدیل می شود. در کلیه و چندین بافت دیگر، کلسیدیول توسط ۱-هیدروکسیلاز (CYP27B1) مجدداً هیدروکسیله شده و به فرم فعال ویتامین D یعنی ۱،۲۵-دی-هیدروکسی ویتامین D<sub>۲</sub> (کلسیتریول) تبدیل می شود. ۱-هیدروکسیلاسیون ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به ۱،۲۵-دی-هیدروکسی ویتامین D، به میزان بالایی بواسطه غلظت سرمی کلسیم، فسفر و PTH، تنظیم می شود. سیگنالینگ ویتامین D بوسیله اتصال کلسیتریول به رسپتور ویتامین D (VDR) واسطه گری

می شود.<sup>۱۸</sup> حضور ترکیبی این آنزیم های هیدروکسیلاز و رسپتور ویتامین D در بافت های مختلف، نشان دهنده نقش پاراکرینی/ اتوکرینی ویتامین D فعال می باشد. همچنین ثابت شده است که شکل فعال ویتامین D، می تواند تمایز را القاء نموده و تکثیر سلول-های نرمال و بدخیم را مهار کند. کمبود این ویتامین با افزایش ریسک اکثر بیماری های انسانی مثل سرطان، بیماری های اتوایمیون، بیماری های متابولیکی و قلبی-عروقی همراه است.<sup>۱۹،۲۰</sup>

اگرچه ۲۵(OH)D و ۲۵(OH)D<sub>۲</sub>، هر دو می توانند در جریان خون اندازه گیری شوند، اما بهترین تخمین وضعیت ویتامین D، از طریق اندازه گیری ۲۵(OH)D، انجام می شود که نیمه عمر طولانی در خون دارد (در حدود ۸۵٪ آن به پروتئین اتصال به ویتامین D (DBP) و ۱۵٪ به آلبومین متصل و ۳٪ آن آزاد است). معمولاً اگر سطح ۲۵(OH)D کمتر از ۲۰ ng/ml (۵۰ nmol/L) باشد، به عنوان کمبود ویتامین D در نظر گرفته شده و سمیت با آن در سطح سرمی بیشتر از ۱۵۰ ng/ml (۳۷۵ nmol/L) رخ می دهد (شکل ۱).<sup>۱۷،۱۶</sup>

### رسپتور ویتامین D

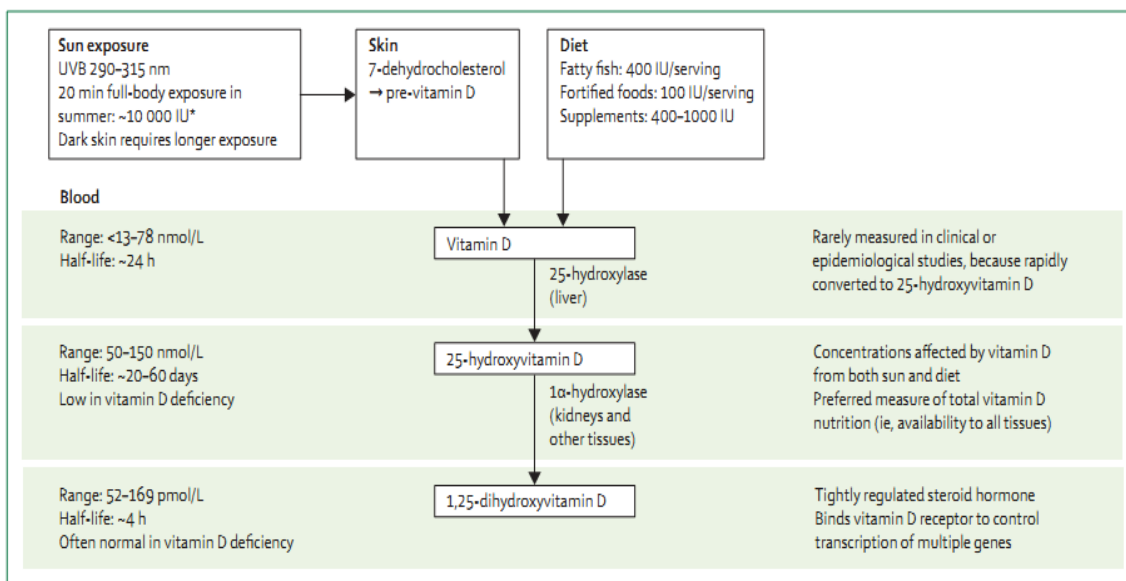
هورمون ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D<sub>۳</sub>، لیگاند رسپتور ویتامین D (VDR) می باشد. ژن این رسپتور، بر روی کروموزوم ۱. ۱۲q۱۳ قرار گرفته و شامل ۸ اینترون و ۹ آگزون می باشد. این ژن بسیار پلی مرفیک بوده و بیش از ۳۰ پلی مرفیسم در این ژن شناسایی شده است.<sup>۲۱،۲۲</sup>

این رسپتور، عضوی از سوپر خانواده رسپتورهای هسته ای استروئید/رتینوئید است که با اتصال ویتامین D به آن، با رسپتور رتینوئید X (رسپتوری برای متابولیت ۹-سیس-رتینوئیک اسید ویتامین A) هترودمریزه شده و سپس به عناصر پاسخ به رسپتور ویتامین D (VDRE) متصل می شود. ۲ موتیف zinc finger دومین اتصال به DNA را تشکیل می دهد که در ناحیه N-ترمینال ژن VDR قرار گرفته و دومین اتصال به لیگاند در ناحیه C-ترمینال واقع می شود (شکل ۲).<sup>۲۱،۲۲</sup>

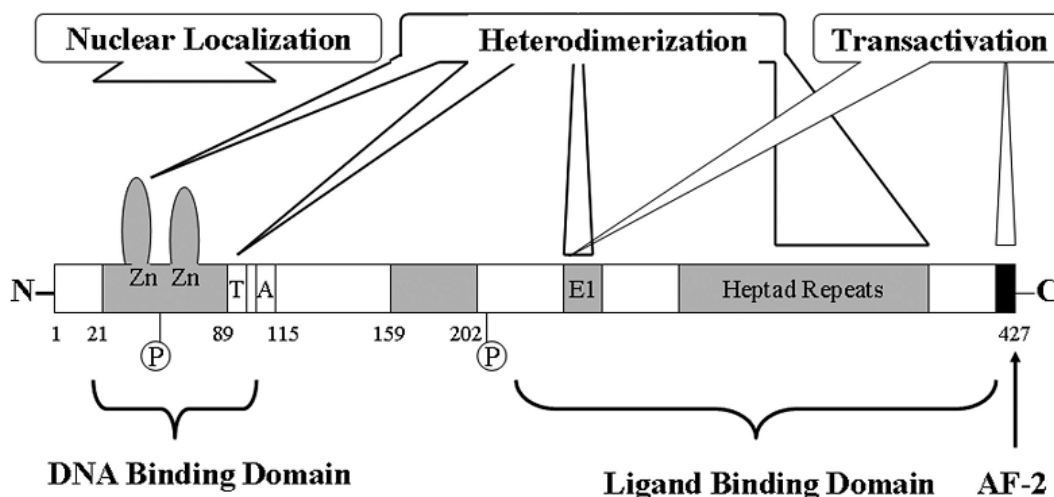
VDRE ها که رسپتور ویتامین D به همراه لیگاند خود (ویتامین D) به آنها متصل می شود، در ناحیه پروموتور ژن های هدف ویتامین D قرار داشته و با اتصال رسپتور به آن ناحیه و فراخوانی فاکتورهای رونویسی، بیان آن ژن ها، القاء و یا مهار می گردد. ژن های هدف که تا کنون شناسایی شده اند، متفاوت بوده و طیف وسیعی از

بیضه، تخمدان، پروستات، جفت و غدد پستانی)، در سیستم اندوکراین (پانکراس، هیپوفیز، تیروئید و کورتکس آدرنال)، در عضلات (اسکتلی، صاف و قلبی) و در مغز، پوست و کبد، وجود دارند.<sup>۲۱ و ۲۲</sup>

فعالیت‌های بیولوژیکی او ۲۵ دی‌هیدروکسی D<sub>۳</sub> را نشان می‌دهند.<sup>۲۳-</sup> در طی ۲ دهه اخیر، نشان داده شده است که این رسپتور، نه فقط در بافت‌های هدف کلاسیک مانند استخوان، کلیه و روده، بلکه در بسیاری از بافت‌های غیرکلاسیک از جمله در سیستم ایمنی (B و T سل‌ها، ماکروفاژها و منوسیت‌ها)، در سیستم تولیدمثلی (رحم،



شکل ۱. منابع و متابولیسم ویتامین D.



شکل ۲. دومن‌های عملکردی ژن رسپتور ویتامین D (VDR).

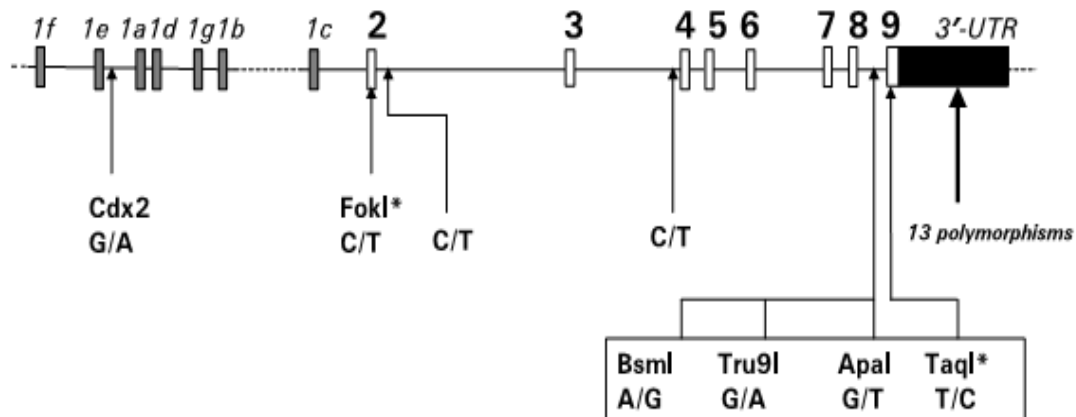
بیشتر به ویتامین D پاسخ داده و فعالیت رونویسی بیشتری دارد. همچنین چندین پلی مرفیسم در انتهای ۳ پریم ژن رسپتور ویتامین D شناسایی شده که از جمله آن‌ها می‌توان به پلی مرفیسم BsmI اشاره نمود که در ناحیه غیرکدکننده اینترون ۸ رخ داده و ساختار پروتئین را تغییر نداده اما پایداری mRNA را تحت تاثیر قرار می‌دهد.<sup>۲۳-۲۵</sup>

### اعمال ویتامین D

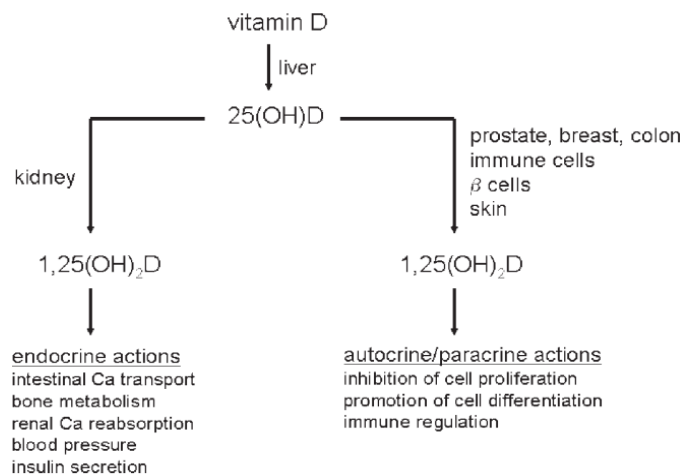
علاوه بر نقش کلاسیک ویتامین D در هموستاز کلسیم و فسفر، ویتامین D با اتصال به رسپتور خود که در بسیاری از سلول‌ها وجود دارد، قادر است بیان بسیاری از ژن‌های هدف مرتبط با ویتامین D را تنظیم کرده و از طریق افزایش یا کاهش در بیان بیش از ۵۰۰ ژن، بر تکثیر سلولی، تمایز، آپوپتوز، آنژیوژنز، التهاب و تنظیم ایمنی، تاثیر می‌گذارد. همچنین اتصال ویتامین D به رسپتورش، بیان پروتئین اتصال به ویتامین D در خون (DBP) و بیان آنزیم ۲۴-هیدروکسیلاز را نیز افزایش می‌دهد که به ترتیب باعث افزایش انتقال ویتامین D و افزایش کاتابولیسم آن به کلسیتریولیک اسید می‌گردد.<sup>۲۷،۲۶</sup> همچنین با توجه به وجود آنزیم ۱-هیدروکسیلاز در بسیاری از بافت‌ها (علاوه بر کلیه)، کلسیتریول در این بافت‌ها نیز سنتز شده و بنابراین می‌تواند فعالیت اندوکرینی، اتوکرینی و پاراکرینی داشته باشد (شکل ۴).<sup>۲۲</sup>

### پلی مرفیسم‌های رسپتور ویتامین D

همانطور که ذکر شد، ژن رسپتور ویتامین D بسیار پلی مرفیک بوده و بیش از ۳۰ پلی مرفیسم از آن شناسایی شده است. این پلی مرفیسم‌ها ممکن است پاسخ سلول به ویتامین D را تحت تاثیر قرار داده و از این طریق باعث حساسیت و افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌ها از جمله MS گردد که در فصل بعد به آن اشاره می‌شود. بعضی از این پلی مرفیسم‌ها در ناحیه آگزون رخ داده و عملکردی بوده، در حالیکه بعضی از آن‌ها در ناحیه اینترون بوده و باعث تغییری در ساختار پروتئین نمی‌شوند ولی در پایداری mRNA نقش دارند. هر کدام از این پلی مرفیسم‌ها بر اساس نام آنزیم محدودکننده‌ای که جایگاه پلی مرفیک مورد نظر را شناسایی می‌کند، نامگذاری می‌شوند (شکل ۳). بعنوان مثال آنزیم محدودکننده FokI یک جایگاه پلی مرفیک عملکردی (جایگزینی ترانزیشن T به C) را در آگزون ۲ در ناحیه ۵ پریم ژن VDR شناسایی می‌کند. حضور این سایت (f)، باعث می‌شود که ترجمه پروتئین این رسپتور از اولین کدون [جای کدون دوم در حالت وحشی (F)]، شروع شود که منجر به تولید پروتئینی با ۳ اسید آمینه بیشتر گردد. پروتئین رسپتور بزرگتر (الف)، یک فعال‌کننده رونویسی کمتر فعال بوده و مشخص شده است که در چندین گروه نژادی مختلف، این ژنوتیپ ff با کاهش معدنی شدن استخوان همراه است. ال ال، F،



شکل ۳. جایگاه پلی مرفیسم‌ها در ژن رسپتور ویتامین D.



شکل ۴. ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D، بوسیله آنزیم ۱-هیدروکسیلاز کلیوی و خارج کلیوی تولید شده و اثرات اندوکراین، اتوکراین و پاراکرینی دارد.

## ویتامین D و بیماری MS

### کاهش ویتامین D و افزایش ریسک ابتلا به MS

بر اساس مطالعات انجام شده، مشخص شده است که کاهش ویتامین D با افزایش ریسک ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروز، همراه بوده و شدت بیماری MS نیز با میزان ویتامین D مرتبط است، بطوریکه بیماران مبتلا به MS که سطح خونی ویتامین D پایینی دارند در مقایسه با بیماران مبتلا به MS با سطح خونی بالای ویتامین D، در خطر افزایش حملات عود بیماری، ضایعات جدید دمیله در MRI و افزایش ناتوانی‌ها هستند.<sup>۱۴</sup> شکل ۵،<sup>۱۸</sup> بعضی از عوامل دخیل در کاهش ویتامین D و مکانیسم‌هایی را که از طریق تداخل عمل آن‌ها، کاهش ویتامین D باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری MS می‌شود را نشان می‌دهد که در بخش بعدی مقاله، چگونگی عملکرد این مکانیسم‌های تداخلی، توضیح داده می‌شود.

بطور کلی، نتایج مطالعات حاکی از اثر حفاظتی ویتامین D بر بیماری مولتیپل اسکلروز می‌باشد، اما هنوز سوالات جواب داده نشده بسیاری در این ارتباط وجود دارد، مثلاً اینکه چطور ویتامین D نقش حفاظتی را در این بیماری اعمال می‌کند؟ چطور واریانت‌های ژنتیکی، اثر ویتامین D را تغییر می‌دهند؟ آیا می‌توان با استفاده از مکمل‌های ویتامین D از ابتلا به بیماری MS جلوگیری نمود؟<sup>۱۷</sup>

### نقش حفاظتی ویتامین D در بیماری MS

در این بخش، با استفاده از مطالعات مختلف اپیدمیولوژی، ایمونولوژی، تجربی، مولکولی و بالینی، در ارتباط با نقش ویتامین D در این بیماری و تداخل عمل آن با سایر فاکتورهای موثر، به بررسی اثر حفاظتی ویتامین D بر بیماری مولتیپل اسکلروز، پرداخته می‌شود.

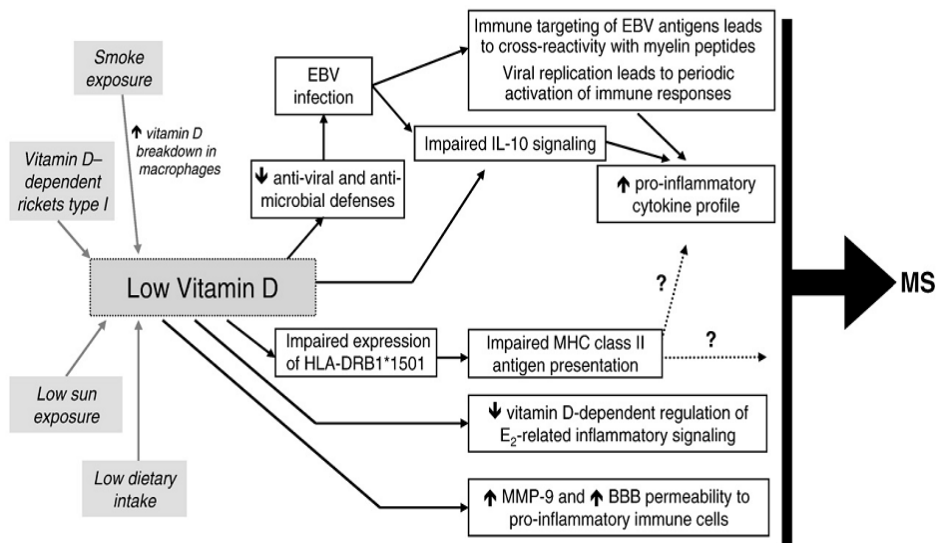
### مطالعات اپیدمیولوژی

مطالعات اپیدمیولوژیکی متعددی وجود دارد که بر اساس آن‌ها، پیشنهاد شده است که ارتباطی بین عرض جغرافیایی (Latitude)، مواجهه با نور خورشید، سطح خونی ویتامین D و ابتلا به MS وجود دارد. این ارتباط، در شکل ۶ مشخص شده است.<sup>۱۳</sup> و همانطور که در این شکل، مشاهده می‌شود:

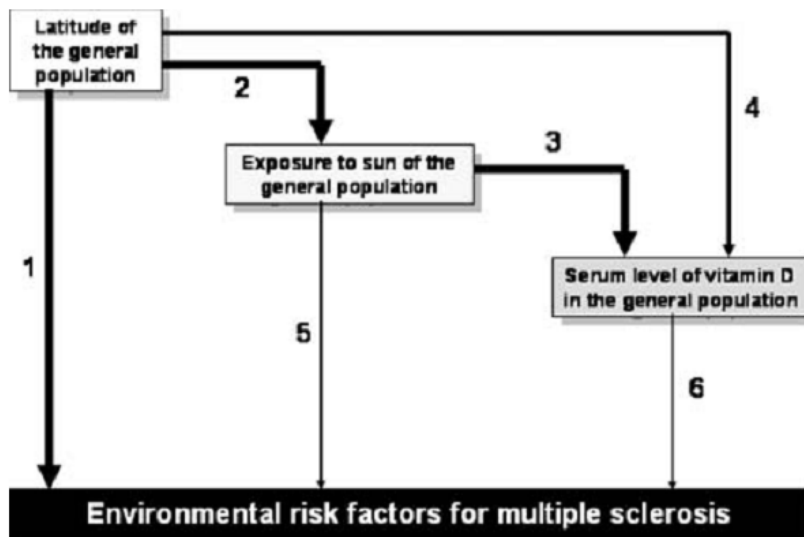
۱- عرض جغرافیایی بر روی شیوع MS تاثیر می‌گذارد که به نام فرضیه "شیب عرض جغرافیایی و ریسک MS"، از نظر جهانی پذیرفته شده است. افزایش فاصله شمال یا جنوب از خط استوا (افزایش عرض جغرافیایی)، باعث افزایش ریسک ابتلا به MS می‌شود. ۲- عرض جغرافیایی، یک تاثیر کلی بر طول دوره تابش و شدت نورخورشید دارد که از نظر جغرافیایی، یک واقعیت است.

۳- می دانیم که میزان مواجهه با نورخورشید بواسطه سنتز پوستی ویتامین D توسط اشعه ماوراء بنفش B خورشید، بر سطح خونی ویتامین D تاثیرگذار است. ۴- این نکته را هم اضافه کنیم که عرض جغرافیایی و سطح خونی ویتامین D با هم مرتبط هستند، چون با افزایش عرض جغرافیایی، میزان اشعه ماوراء بنفش B خورشید آنقدر کاهش می یابد که قادر به سنتز پوستی ویتامین D نمی باشد. ۵- همچنین بر اساس مطالعات انجام شده، میزان مواجهه با نورخورشید بر روی ریسک ابتلا به MS تاثیر می گذارد. در افرادی که در کودکی، مواجهه بیشتری با نورخورشید داشتند، کاهش ابتلا به MS دیده می شود. ۶- و در نهایت بر اساس لینک های ذکر شده و گزارشات علمی، سطح خونی ویتامین D می تواند بر ریسک MS، تاثیر داشته باشد.

۳- می دانیم که میزان مواجهه با نورخورشید بواسطه سنتز پوستی ویتامین D توسط اشعه ماوراء بنفش B خورشید، بر سطح خونی ویتامین D تاثیرگذار است. ۴- این نکته را هم اضافه کنیم که عرض جغرافیایی و سطح خونی ویتامین D با هم مرتبط هستند، چون با افزایش عرض جغرافیایی، میزان اشعه ماوراء بنفش B خورشید آنقدر کاهش می یابد که قادر به سنتز پوستی ویتامین D نمی باشد. ۵- همچنین بر اساس مطالعات انجام شده، میزان مواجهه با نورخورشید بر روی ریسک ابتلا به MS تاثیر می گذارد. در افرادی که در کودکی، مواجهه بیشتری با نورخورشید داشتند، کاهش ابتلا به MS دیده می شود. ۶- و در نهایت بر اساس لینک های ذکر شده و گزارشات علمی، سطح خونی ویتامین D می تواند بر ریسک MS، تاثیر داشته باشد.



شکل ۵. عوامل موثر در کاهش ویتامین D و نقش کاهش ویتامین D در افزایش ریسک ابتلا به بیماری MS.



شکل ۶. مطالعات اپیدمیولوژیکی محیطی.

## مطالعات ایمنونولوژی

مشخص شده است که ویتامین D می‌تواند نقش موثری در درمان بیماری‌های اتوایمیون مانند بیماری MS داشته باشد. در کشت سلولی انسانی، کلسیتریول، فعالیت و پاسخ سلول دندریتیکی و لنفوسیت‌های T helper (Th1) (پیش‌تهابی) را کاهش می‌دهد. از نظر پروفیل سیتوکین‌ها، این ویتامین باعث مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌تهابی مانند  $IFN-\mu$  و  $TNF-\alpha$  شده، در حالی که ترشح سیتوکین ضد‌تهابی  $IL-10$  را افزایش می‌دهد. بطور کلی ویتامین D یک تنظیم‌کننده ایمنی با فعالیت ضد‌تهابی بوده و بواسطه اتصال به رستپورس در سلول‌های مختلف سیستم ایمنی، موجب یک شیفت از پاسخ Th1 پیش‌تهابی به پاسخ Th2 ضد‌تهابی می‌شود. جدول ۱، اثرات ویتامین D را بر روی سلول‌های مختلف سیستم ایمنی نشان می‌دهد. <sup>۲۸-۳۱، ۳۹</sup>

مصرف سیگار (که خود یکی از ریسک فاکتورهای محیطی بیماری MS می‌باشد)، باعث حادث‌تر شدن کمبود ویتامین D در سلول‌های ایمنی می‌شود چون سیگار یک محیط‌تهابی اکسیدانی را القا می‌کند که ممکن است با کمبود ویتامین D بدتر شود. همچنین مشخص شده است که یک محصول احتراقی حاصل از دود سیگار

(بنزوپیرن)، احتمال شکسته شدن *invitro* ویتامین D را در ماکروفاژهای انسانی، افزایش می‌دهد.<sup>۱۸</sup>

## مطالعات تجربی

برای مطالعات تجربی بر روی بیماری مولتیپل اسکلروز، معمولاً از مدل‌های حیوانی بیماری MS استفاده می‌گردد که به این مدل‌ها، EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) گفته می‌شود. EAE، یک مدل بیماری‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی است که در موش و بعضی از حیوانات دیگر بواسطه القای حساسیت به آنتی‌ژن میلین از طریق تزریق آنتی‌ژن باکتری (مثل مایکوباکتریوم تورکولوزیس که یک القاء‌کننده سیتوکین‌های پیش‌تهابی است) به همراه ایمونیزاسیون با بافت CNS یا پپتیدهای میلین مثل MBP (پروتئین پایه میلین) یا PLP (پروتئولپید پروتئین)، ایجاد می‌شود. EAE، با علائم فقدان هدایت عصبی، پیشرفت مزمن ناتوانی‌ها و تخریب غلاف میلین همراه است که موجب کاهش یا از بین رفتن هدایت عصبی می‌گردد.<sup>۳۳ و ۳۴</sup>

جدول ۱. اعمال اصلی تنظیم ایمنی فرم فعال ویتامین D (APC): سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن، MHC: کمپلکس اصلی سازگاری بافتی، DC: سلول دندریتیکی، IL: اینترلوکین،  $TNF-\alpha$ : فاکتور نکروز توموری آلفا،  $IFN-\mu$ : اینترفرون گاما، Ig: ایمنوگلوبولین، NK cells: سلول‌های کشنده طبیعی).

Target cell population	Effect mediated by $1,25(OH)_2D_3$
APC (monocytes, macrophages, dendritic cells)	Downregulation of MHC class II molecule expression on APC Downregulation of the surface expression of costimulatory receptors (CD40, CD80 and D86) and other maturation-induced proteins (CD1a, CD83) Increase the chemotactic and phagocytic capacity of monocytes, and the tumour cell cytotoxicity and microbial activity of monocytes Inhibition of the dendritic cell maturation Induction of tolerogenic DC that are able to induce T regulatory cells Inhibition of IL-12 p70 release of DC
T lymphocytes	Inhibition of pro-inflammatory cytokines, e.g. $IL-1\alpha$ , $IL-1\beta$ , $TNF-\alpha$ in monocytes and macrophages Antigen-or lectin-stimulated human and murine T-lymphocyte proliferation, cytokine secretion and cell cycle progression from G1a to G1b are inhibited by vitamin D <sub>3</sub> IL-4, IL-5, IL-10 production increased after vitamin D <sub>3</sub> Inhibition of IL-12, $IFN-\gamma$ and IL-2 release Inhibition of antigen-specific T-cell activation The expression of FasL by activated T lymphocytes can be inhibited by active vitamin D
B cells	VDR expression in B cells Suppression of IgE secretion
NK cells	$IFN-\gamma$ downregulation



همچنین در انگلیس، در افراد مبتلا به MS که پلی مرفیسم FokI را داشتند، ۱۰ سال بعد از اولین حمله بیماری، کاهش سطح ناتوانی‌ها دیده شد. در ارتباط با پلی مرفیسم BsmI، فراوانی بالاتری از ژنوتیپ BsmI bb، در بیماران مبتلا به MS وجود داشت.<sup>۳۵،۳۱</sup>

۲- یکی از ارتباطات قوی بین ویتامین D و MS، با این موضوع مرتبط است که کلسیتریول، بیان ال HLA-DRB۱ را که همانطور که قبلاً ذکر شد، بعنوان ریسک فاکتور ژنتیکی بیماری MS مطرح است، افزایش داده و تنظیم می‌کند. این ژن از ژن‌های هدف ویتامین D بوده و پروموتور آن، در ناحیه عنصر پاسخ به ویتامین D (VDRE) قرار گرفته است. کمبود ویتامین D یا نقص در متابولیسم این ویتامین بخصوص در دوران بچگی، موجب کاهش بیان مولکول HLA کلاس II می‌شود. کاهش بیان این مولکول، می‌تواند ارائه آنتی‌ژن‌های خودی را در طول انتخاب منفی، مختل کند که موجب فقدان تحمل در مقابل آن آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. بعبارت دیگر کاهش بیان HLA در اوایل زندگی در تیموس، منجر به فقدان تحمل مرکزی می‌شود که این امر، افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون از جمله MS را در دوران بعدی زندگی، موجب می‌شود.<sup>۳۶-۳۸</sup> بنابراین تداخل عمل HLA-DRB۱ و ویتامین D، بینش جدیدی را در ارتباط با اینکه چطور سطح خونی ویتامین D، می‌تواند در پاتوژنز MS نقش داشته باشد ارائه داده و اثر HLA را بعنوان جایگاه تداخل عمل ژن-محیط، تقویت می‌نماید.<sup>۳۷،۳۶</sup>

۳- دیده شده که در افراد مبتلا به بیماری نادر ریکتر نوع ۱ که بواسطه جهش ژن آنزیم ۱-هیدروکسیلاز رخ می‌دهد، ریسک ابتلا به بیماری MS افزایش می‌یابد.<sup>۳۸</sup>

۴- مطالعات نشان می‌دهد که بیان پروتئین اتصالی به ویتامین D (DBP)، که در خون وظیفه انتقال ویتامین D را بر عهده دارد، در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با گروه کنترل، کاهش می‌یابد.<sup>۳۸</sup>

### مطالعات بالینی

مطالعات بالینی محدودتری نسبت به مطالعات تجربی در این ارتباط وجود داشته و بررسی آن‌ها نشان می‌دهد که تغییرات در میزان عود بیماری، مارکرهای التهابی و تعداد ضایعات مغزی، یک الگوی فصلی را نشان می‌دهد که می‌تواند وابسته به تغییرات در

از مدل حیوانی MS، استفاده‌های زیادی می‌توان کرد مانند: بررسی اثر سیتوکین‌های مختلف در دستگاه عصبی مرکزی، بررسی مکانیسم دمیلینه شدن التهابی در MS، جواب دادن به سوالات در مورد راهکارهای درمانی و داروهای جدید برای بیماری MS، بررسی پاسخ سلول‌های T به آنتی‌ژن.<sup>۳۳،۳۲</sup> بر اساس مطالعات تجربی نقش ویتامین D بر روی EAE، مشخص شده است که: ۱- دادن ویتامین D به حیوان قبل از القای بیماری به آن، از ایجاد بیماری جلوگیری می‌کند. ۲- تجویز ویتامین D بعد از القای EAE در آن‌ها، شدت بیماری و میزان ناتوانی‌ها را کاهش می‌دهد. ۳- برخلاف کلسیتریول که قادر است از القای EAE هم در جنس ماده و هم در جنس نر جلوگیری کند، کوله‌کلسیفرول، فقط در حیوان ماده قادر به جلوگیری از EAE بوده و در جنس نر حتی در دوزهای بالا، غیر موثر است. ۴- احتمالاً در حیوان ماده، اثر ویتامین D، وابسته به ۱۷-بتا استرادیول می‌باشد چون مشخص شده است که در EAE، هورمون ۱۷-بتا استرادیول برای عملکرد و بیان ژن رسپتور ویتامین D ضروری است. بنابراین، جنس ماده در مقایسه با جنس نر، از نقش تنظیمی ایمنی ویتامین D، بیشتر سود می‌برد.<sup>۳۰-۳۲،۳۱</sup>

### مطالعات مولکولی

بر اساس بسیاری از مطالعات مولکولی که بیشتر تداخل عمل ژنتیک-محیط و واریانت‌های ژنتیکی را در بیماری MS نشان می‌دهد، می‌توان اثر حفاظتی ویتامین D را در این بیماری توضیح داد:

۱- همانطور که ذکر شد، ژن رسپتور ویتامین D پلی مرفیک بوده و بعضی از پلی مرفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، با بیماری‌ها مرتبط است. مشخص شده است که پلی مرفیسم ژن رسپتور ویتامین D، بر روی عملکرد و بیان این رسپتور تاثیر می‌گذارد.<sup>۳۴</sup> از بین پلی مرفیسم‌های شناخته شده ژن رسپتور ویتامین D و ارتباط آن‌ها با بیماری MS، بیشترین مطالعات بر روی دو پلی مرفیسم FokI و BsmI، انجام گردیده و ارتباطاتی با ریسک بیماری مولتیپل اسکلروز، گزارش شده است، بعنوان مثال مشخص گردیده که پلی مرفیسم FokI، بیان ژن سیتوکین ۱۲-IL را که یک القاء کننده سلول‌های Th۱ پیش التهابی می‌باشد، مهار می‌کند.<sup>۳۵،۳۱</sup>

منتظره آن، شناسایی گردد. ۳۹، ۴۰، ۴۱

### نتیجه گیری

مشخص شده است که اتیولوژی و شیوع بیماری MS تنها بوسیله بررسی عوامل ژنتیکی و یا محیطی، قابل توضیح نبوده و تداخل عمل هر دو آن‌ها در ایجاد این بیماری نقش دارد. هیپو ویتامینوز D، بعنوان یک ریسک فاکتور محیطی در بیماری MS مطرح بوده و با در نظر گرفتن این موضوع که غلظت خونی ویتامین D تحت تاثیر مواجهه با نورخورشید، عوامل ژنتیکی و بسیاری از عوامل محیطی قرار می‌گیرد، بررسی بیشتر فاکتورها و واریانت‌های ژنتیکی، عوامل محیطی و تداخل عمل آن‌ها با عملکرد ویتامین D، برای دستیابی به درمان‌هایی جهت بهبود علائم و کاهش ناتوانی‌ها و همچنین در جلوگیری از بیماری، کمک‌کننده خواهد بود. در این مقاله، با بررسی مطالعات مختلف در زمینه تداخل عملکرد ویتامین D با فاکتورهای ژنتیکی و سایر عوامل محیطی، به نقش حفاظتی ویتامین D در بیماری MS پرداخته شده است. جهت تعیین بهترین سطح خونی ویتامین D برای بیماران مبتلا به MS، نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری می‌باشد اما بر اساس مطالعاتی که تا کنون انجام شده، پیشنهاد می‌شود که در بیماران مبتلا به MS که از کمبود یا ناکافی بودن ویتامین D رنج می‌برند، دادن مکمل‌های این ویتامین برای رساندن سطح ویتامین D به یک حد نرمال، می‌تواند برای کاهش ناتوانی و میزان عود بیماری، مفید باشد. ۳۹، ۴۰، ۴۱

مواجهه با نورخورشید و در نتیجه سطح خونی ویتامین D باشد. همچنین مشخص شده که بیماران مبتلا به MS عودکننده بهبودیابنده، در مرحله عود بیماری، سطح خونی ویتامین D کمتری نسبت به مرحله بهبود بیماری دارند. علاوه بر این، افزایش سطح خونی ویتامین D بواسطه مصرف آن، هم ریسک ابتلا به MS و هم میزان عود و پیشرفت ناتوانی‌ها را کاهش می‌دهد. ۳۹، ۴۰، ۴۱

افزایش ریسک ابتلا به MS در بین افرادی که در ماه می یا اوایل بهار متولد شده‌اند، دیده می‌شود که این امر، منعکس کننده اثر کمبود ویتامین D در مادران این نوزادان در زمان بارداریشان در فصل زمستان (کاهش تابش نورخورشید) می‌باشد. ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که بواسطه اثر متقابل و فعالیت توام استروژن و ویتامین D بر عملکرد و بیان یکدیگر (ویتامین D بر روی متابولیسم استروژن تاثیرگذار است و بالعکس) و براساس گزارشات علمی، در بیماران مبتلا به MS در دوران حاملگی بواسطه نقش هورمون‌های زنانه، میزان عود بیماری و ناتوانی‌ها کاهش می‌یابد، می‌توان نتیجه گیری کرد که تفاوت جنسی در متابولیسم ویتامین D، پیشنهاد می‌کند که زنان بیشتر از مردان از اثر ایمونودولتوری ویتامین D، سود می‌برند. ۳۹، ۴۰، ۴۱

سؤالی که مطرح می‌شود این است که آیا می‌توان با دادن مکمل‌های ویتامین D به جمعیت‌ها، بعنوان راهکاری منطقی جهت جلوگیری از بیماری MS استفاده نمود؟ برای پاسخ به این سوال، نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در یک رنج وسیع و بصورت دابل بلایند با استفاده از دوز بالای ویتامین D می‌باشد تا هم اثر حفاظتی ویتامین D و هم عوارض احتمالی غیر

### References

1. Cris S Constantinescu, Nasr Farooqi, Kate O'Brien and Bruno Gran. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). British Journal of Pharmacology 2011; 164 :1079-1106.
2. Jorge R. Oksenberg and Sergio E. Baranzini. Multiple sclerosis genetics is the glass half full, or half empty?. nature reviews 2010; 6: 429-437.
3. Seyedian M. Clinical Neurology. Teimurzadeh Publication. 1389: 259-266 [In Persian].
4. Swui-Ling Ho, Lini Alappat and Atif B. Awad. Vitamin D and Multiple Sclerosis. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2012; 52: 980-987.
5. Kelly C. Simon, Kassandra L. Munger and Alberto Ascherio. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. Curr Opin Neurol. 2012; 25:246-251.
6. Vaman V. Khadi Ikar & Anuradh a V. Khadilkar. Use of Vitamin D in Various Disorders. Indian J Pediatr. 2013; 80(3):215-8
7. Etemadifar M and Oshtori F. Diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis. Chaharbagh Publication 1381:13-23 [In Persian].
8. Etemadifar M, and Maghzi AH. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Multiple Sclerosis Journal 2011;17(8): 1022-7.

9. Movahedian Attar A, Kharkhaneh A, Keyhanian K, et al. Serum Mercury Level and Multiple Sclerosis. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 146:150-153.
10. Kharkhaneh A, Movahedian Attar A, Etemadifar M. A survey on lipid peroxidation and total antioxidants in MS patients in MS clinic of Isfahan. *Social Security Journal* 2007;3-8. [In Persian]
11. Kristina Kakalacheva, Jan D. Lünemann. Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Letters* 2011;585 :3724-9.
12. Alberto Ascherio, and Cassandra L. Munger. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part II: Noninfectious Factors. *Ann Neurol.* 2007;61:504-513.
13. Charles Pierrot-Deseilligny and Jean-Claude Souberbielle. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; 133:1869-1888.
14. Charles Pierrot-Deseilligny. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009; 256:1468-79.
15. JoEllen WELSH. Vitamin D and prevention of breast cancer. *Acta Pharmacol Sin* 2007 Sep; 28 (9): 1373-82.
16. Tu Tu Aung, Sreenivasa R. Chandana, Karl J. D'Silva, Nikolay V. Dimitrov. The role of vitamin D in breast cancer. *Oncol Rev.* 2009; 3:19-25.
17. Alberto Ascherio, Cassandra L Munger, K Claire Simon. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 599-612.
18. Heather E.C. Hanwell ,Brenda Banwell. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011; 1812: 202 –212.
19. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010;78(2):140-5.
20. Colleen E. Hayes, Margherita T. Cantorna and Hector F. DeLuca. Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997; 216:21-27.
21. Joost Smolders, Evelyn Peelen , Mariëlle Thewissen, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2009;8: 621-626.
22. Adriana S. Dusso, Alex J. Brown and Eduardo Slatopolsky. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289: 8-28.
23. Andre G. Uitterlinden, Yue Fang, Arjan P. Bergink, et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002;197: 15-21.
24. Andre G. Uitterlinden, Yue Fang, Joyce B.J. van Meurs, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338:143-156.
25. Jose M. Valdivielso, Elvira Fernandez. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2006; 371: 1-12.
26. Cindy D. Davis John A. Milner. Nutrigenomics, Vitamin D and Cancer Prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:1-11.
27. Andrew J. Solomon & Ruth H. Whitham. Multiple Sclerosis and Vitamin D: A Review and Recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10:389-396.
28. BM VanAmerongen, CD Dijkstra, P Lips and CH Polman. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58: 1095-1109.
29. P. Szodoray, B. Nakken, J. Gaal, et al. The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scandinavian Journal of Immunology* 2008;68: 261–269.
30. Joost Smolders, Jan Damoiseaux, Paul Menheere , Raymond Hupperts. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of Neuroimmunology* 2008; 194: 7-17.
31. Anita Raghuwanshi, Sneha S. Joshi, and Sylvia Christakos. Vitamin D and Multiple Sclerosis. *J Cell Biochem.* 2008;105(2): 338-343.
32. Cris S Constantinescu, Nasr Farooqi, Kate O'Brien and Bruno Gran. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *British Journal of Pharmacology* 2011; 164: 1079-1106.
33. Eilhard Mix, Hans Meyer-Rienecker, Uwe K. Zettl. Animal models of multiple sclerosis for the development and validation of novel therapies–potential and limitations. *J Neurol.* 2008; 255 [Suppl 6]: 7-14.
34. Faye E. Nashold, Karen M. Spach, Justin A. Spanier and Colleen E. Hayes. Estrogen Controls Vitamin D3-Mediated Resistance to Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Controlling Vitamin D3 Metabolism and Receptor Expression. *J Immunol.* 2009;183: 3672-3681.
35. Toshiyuki Fukazawa , Ichiro Yabe , Seiji Kikuchi , et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 166:47-52.
36. Antonio J. Berlanga-Taylor, Giulio Disanto, George C. Ebers, Sreeram V. Ramagopalan. Vitamin D – gene interactions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 311: 32-36.
37. Sreeram V Ramagopalan. Vitamin D and multiple sclerosis: an interaction between genes and environment. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18(1): 2-4.

38. Lahiru Handunnetthi, Sreeram V. Ramagopalan, George C. Ebers. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology* 2010;74:1905-10.
39. Giulio Disanto, Adam E. Handel, Sreeram V. Ramagopalan. Estrogen- vitamin D interaction in multiple sclerosis. *Fertility and Sterility* 2011; 95(1): 3-4
40. Hong-Liang ZHANG, Jiang WU. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. *Neurosci Bull.* 2010; 26(6): 445-54.