مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
دوره پانزدهم ، شماره اول ، بهار ۱۳۸۶، صفحات ۶۰-۵۴

تأثیر ویتامین D3 بر میزان سایتوکاینهای IFN-γ و IL-10 در موشهای مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی

دکتر قاسم مسیبی*[1]، علی قضاوی[2]، محمد علی پایانی[3]

چکیده

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروزیس(MS; Multiple Sclerosis) یک بیماری خود ایمن مزمن با اتیولوژی ناشناخته می باشد که سیستم عصبی مرکزی را گرفتار می سازد. شیوع بیماری در مناطقی که مصرف ویتامین D بالا است، کمتر می باشد. برخی مطالعات نشان می دهد که ویتامین D_3 در جلوگیری از آنسفالومیلیت خودایمن تجربی(EAE; experimental autoimmune encephalomyelitis) ، مدل حیوانی مولتیپل اسکلروزیس، مؤثر است. چگونگی تأثیر این ویتامین در جلوگیری از EAE مشخص نیست. ویتامین D_3 ممکن است با تأثیر بر پاسخهای ایمنی سلولی(TH1 و TH2) در جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر باشد. در این مطالعه اثر ویتامین D_3 بر روی پاسخهای ایمنی سلولی در موشهای نژاد C57BL/6 مبتلا به EAE مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: این مطالعه از نوع تجربی – آزمایشگاهی است که بر روی موشهای نر نژاد C57BL/6 در دو گروه درمانی (هر گروه ۱۰ سر) با شرایط سنی و وزنی مشابه قرار گرفتند. موشهای مبتلا به EAE تحت درمان با ویتامین D_3 که ۵ میکروگرم بر حسب وزن ویتامین D_3 هر دو روز یک بار به صورت داخل صفاقی از سه روز قبل تا ۱۹ روز پس از ایجاد بیماری دریافت کردند و موشهای مبتلا به EAE درمان نشده که تنها vehicle را با همان جدول زمانی دریافت نمودند. علایم بیماری روزانه ثبت گردید. در روز بیستم، سلولهای تک هسته ای طحال موشها جدا گردید و در حضور و عدم حضور پپتید MOG35-55 کشت داده شد. مایع رویی کشت سلول پس از گذشت ۹۶ ساعت جمع آوری و میزان تولید IL-10 و IFN-γ با روش ELISA مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که شدت علایم کلینیکی در موشهای تحت درمان با ویتامین D_3 (۰/۸±۳/۲) در مقایسه با گروه درمان نشده(۰/۴۴±۵/۳) به طور معنی داری کمتر می باشد($p=۰/۰۰۱$). همچنین در روز شروع حمله بیماری بین گروه تحت درمان با ویتامین D_3 و درمان نشده (به ترتیب روز ۱ ±۱۱ و روز ۱±۱۵پس از القای بیماری) اختلاف قابل ملاحظه ای مشاهده شد. اختلاف معنی داری بین میانگین غلظت IFN-γ در موشهای مبتلا به EAE تحت درمان با ویتامین D3 در مقایسه با گروه کنترل (درمان نشده) وجود نداشت در حالی که میانگین غلظت IL-10 در موشهای مبتلا به EAE تحت درمان با ویتامین D3 به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از گروه کنترل بود ($p=۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: از یافته ها می توان چنین نتیجه گرفت که ویتامین D3 از طریق هدایت پاسخهای ایمنی به سمت TH2 و القای تولید مقادیر بالای IL-10 در مهار بیماری EAE مؤثر است. شاید بتوان از این ویتامین به عنوان یک عامل تعدیل کننده سیستم ایمنی در درمان MS استفاده نمود.

واژه های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، آنسفالومیلیت خودایمن تجربی، ویتامین D3، پپتید MOG35-55، موش نژاد C57BL/6

مقدمه

آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE; experimental autoimmune encephalomyelitis) ، مدل حیوانی بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS; Multiple Sclerosis) می باشد که می توان آن را به طور تجربی با تجویز

*۱-نویسند مسئول: استادیار گروه ایمنی شناسی - دانشکده پزشکی
تلفن: ۷- ۴۱۷۳۵۰۲ -۰۸۶۱ نمابر: ۴۱۷۳۵۲۱ -۰۸۶۱
E Mail: gmosayebi@yahoo.com
۲-مربی گروه ایمنی شناسی - دانشکده پزشکی
۳-کارشناس گروه ایمنی شناسی- دانشکده پزشکی
۱،۲،۳-دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک
تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۴/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۱۰

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]

برخی از پروتئین های مغزی در حیواناتی مثل موش، رت و خرگوش ایجاد کرد[۱،۲]. در بیماری مولتیپل اسکلروزیس به دلایل نامشخصی سیستم ایمنی باعث تخریب میلین رشته های عصبی می گردد[۳]. مطالعات نشان می دهد که در پاتوژنز این دسته از بیماریها، ایمنی سلولی(به ویژه پاسخهای TH1) نقش اساسی را ایفا می کند[۴]. این فرضیه مطرح است که تعدیل پاسخهای ایمنی سلولی TH1 می تواند در کنترل بیماری مؤثر باشد. بیماری MS درمان اختصاصی ندارد. استفاده از کورتون ها و عوامل مهار کننده سیستم ایمنی متداول ترین روش درمانی است. این داروها باعث تضعیف سیستم ایمنی می گردد و احتمال بروز سایر عفونت ها و سرطان ها را در این بیماران افزایش می دهد[۵].

گزارشات نشان می دهد که ویتامین D3 در تعدیل پاسخهای ایمنی نقش دارد[۶]. از طرفی مطالعات اپیدمیولوژی نشان می دهد در مناطقی که در معرض بیشتر با نور خورشید هستند، به دلیل نقش مهمی که اشعه ماوراء بنفش در تولید ویتامین D3 دارد، شیوع MS کمتر است[۷]. همچنین در جوامعی که غذاهای سرشار از ویتامین D3 مصرف می کنند شیوع و شدت بیماری کمتر می باشد[۸]. این مطالعات نشان از ارتباط ویتامین D3 با این بیماری دارد. مطالعات تجربی بر روی مدل حیوانی این بیماری (آنسفالومیلیت خودایمن تجربی) نیز نشان می دهد که تجویز ویتامین D3 در جلوگیری از بیماری EAE مؤثر است[۹،۱۰].

چگونگی تأثیر ویتامین D3 در جلوگیری یا مهار EAE مشخص نیست و مکانیسم های متعددی را برای این اثر ذکر می کنند. Mattner و همکاران در سال ۲۰۰۰ در تحقیقی نشان دادند که ویتامین D3 از طریق مهار پاسخهای TH1 و کاهش تولید IFN-γ باعث مهار بیماری می گردد[۱۱]. Nashold و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که ویتامین D3 باعث مهار پاسخ TH1 نمی شود بلکه این ویتامین با فعال کردن Rag-1 باعث مهار پاسخ ایمنی می شود[۱۲]. اخیراً گزارشی نیز مطرح است که این ویتامین از طریق القای آپپتوز در سلولهای التهابی سبب مهار EAE می گردد[۱۳].

با توجه به اینکه در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس و یا مدل حیوانی آن (آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی) سلولهای TH1 نقش اساسی دارند این احتمال مطرح است که ویتامین D3 با تعدیل پاسخ ایمنی سلولی در جلوگیری یا مهار بیماری مؤثر است. بر این اساس در این مطالعه به بررسی اثر ویتامین D3 بر روی پاسخهای ایمنی سلولی در موشهای مبتلا به EAE پرداخته شد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی- آزمایشگاهی است و جامعه مورد مطالعه موش های خالص (Inbred) نژاد C57BL/6 با محدوده سنی ۶ تا ۸ هفته بود که از مرکز تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی تهیه شدند.

القای EAE: مقدار ۲۰۰ میکروگرم پپتید MOG35-55 (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) با توالی (M-E-V-G-W-Y-R-S-P-F-S-R-V-V-H-L-Y-R-N-G-K) و درجه خلوص بیش از ۹۵٪ (خریداری شده از شرکت Diapharm روسیه)، در ۱۰۰ میکرولیتر بافر فسفات سالین (PBS) با ۱۰۰ میکرولیتر ادجوانت کامل فروند (Sigma)، مخلوط و به صورت زیر جلدی در ناحیه پشت به هر موش C57BL/6 تزریق گردید. مقدار ۴۰۰ نانوگرم سم سیاه سرفه (Pertussis Toxin; Sigma) در حجم ۴۰۰-۳۰۰ میکرولیتر بافر فسفات در مرحله صفر و ۴۸ ساعت بعد از ایمونیزاسیون به صورت داخل صفاقی تجویز شد[۱۴]. جهت گروه کنترل نیز مراحل فوق اعمال شد با این تفاوت که به آنها پپتید MOG35-55 تجویز نشد. روند بیماری و تغییرات وزن موش ها روزانه مورد بررسی قرار گرفت و شدت بیماری به شرح زیر (جدول ۱) درجه بندی شد[۱۴،۱۵].

جدول۱: درجه بندی شدت بیماری بر اساس علایم و پیامدهای تجویز ناشی از پپتید MOG35-55

درجه شدت بیماری	علایم و پی آمدها
۰	عدم ابتلا به بیماری
۱	اختلال در حرکت دم
۲	فلج شدن دم
۳	اختلال در راه رفتن
۴	فلجی یک پا
۵	فلجی هر دو پا
۶	فلجی کامل دست و پا
۷	مرگ

درمان موش های مبتلا به EAE با ویتامین D_3 : جهت بررسی تأثیر ویتامین D_3 بر روند بیماری EAE، از موشهای نر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]

نژاد C57BL/6 (۸-۶ هفته ای) استفاده شد. ۲۰ سر موش سه روز قبل از ایجاد بیماری، به طور تصادفی به ۲ گروه (در هر گروه ۱۰سر) با شرایط سنی و وزنی یکسان تقسیم شدند و به صورت زیر تا روز نوزدهم پس از ایجاد EAE، تحت درمان قرار گرفتند.
گروه ویتامین D: موشهای مبتلا به EAE که به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۵ میکروگرم ویتامین D_3 در ۱۵۰ میکرو لیتر روغن کنجد هر دو روز یک بار به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و گروه کنترل: موشهای مبتلا به EAE که به هر موش ۱۵۰ میکرو لیتر روغن کنجد هر دو روز یک بار به صورت داخل صفاقی تجویز شد. انتخاب دوز تزریقی ویتامین در این مطالعه بر اساس مطالعات مشابه ای بود که از این ویتامین جهت درمان بیماریها در مدلهای حیوانی استفاده شده است[۱۶].

جداسازی و کشت سلولهای تک هسته ای از طحال: بعد از نخاعی نمودن موشها با رعایت شرایط استریل، طحال آنها برداشته شد. بافت طحال به طور مجزا در ۵ میلی لیتر محیط کشت RPMI-1640 (GIBCO) حاوی ۱۰ درصد FCS (GIBCO) با قیچی جراحی تیزی کاملاً خرد گردیده و از یک توری سیمی با منافذی به قطر ۰/۱ میلی متر عبور داده شد تا قطعات بافتی هضم نشده جدا گردد. سوسپانسیون سلولی به آرامی بر روی محیط گرادیان فایکول برده شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دور g ۶۰۰ و دمای ۴°C سانتریفیوژ گردید. در این مرحله سلولهای تک هسته ای در روی محیط گرادیان باقی می مانند و سایر سلولها از جمله گلبولهای قرمز رسوب می کنند. سلولهای تک هسته ای، با دقت توسط پیپت پاستور برداشته شد و دو بار با بافر فسفات سالین شستشو و سانتریفیوژ گردید. پلیت سلولی در محیط کشت کامل حاوی ۱۰ درصد FCS به صورت سوسپانسیونی حاوی ۲×۱۰^{۶} cell/ml در آمد. این سلولها در پلیت های کشت ۲۴ خانه ای در حضور و عدم حضور پپتید MOG35-55 با غلظت ۵۰ میکروگرم در میلی لیتر به مدت ۹۶ ساعت در انکوباتور با ۵ درصد CO_2 کشت داده شد.

اندازه گیری IL-10 و IFN-γ در مایع رویی کشت سلول: بعد از ۹۶ ساعت کشت سلولهای تک هسته ای در حضور و عدم حضور آنتی ژن، مایع رویی جهت سنجش سایتوکاینهای IL-10 و IFN-γ، جمع آوری شد. جهت سنجش IL-10 و IFN-γ به ترتیب از کیت IL-10 (cat No. M1000) و کیت IFN-γ (cat No. MIF00) ساخت شرکت آمریکایی R&D system استفاده شد. اختصاراً، تیتر مناسبی از Anti-mouse IL-10 mAb (۱:۱۲۵) و Anti-mouse IFN-γ mAb (۱:۱۰۰۰) در بافرهای پوشاننده مربوط به خود تهیه و به هر حفره ۱۰۰ میکرولیتر اضافه گردید. پلیت ها به مدت یک شب در دمای ۴°C انکوبه شدند. پس از انکوباسیون، پلیت ها ۵-۳ بار با بافر شستشو شسته شدند. غلظت های مختلفی از استاندارد IL-10 و IFN-γ در بافر رقیق کننده تهیه شد و به طور جداگانه در هر حفره ۱۰۰ میکرولیتر اضافه شد. نمونه ها (مایع رویی کشت سلول) نیز به صورت رقیق نشده و دوتایی به حفره های مورد نظر اضافه گردیدند. انکوباسیون به مدت ۲-۱/۵ ساعت در ۳۷°C انجام شد و پس از شستشو، گونژوگه های اختصاصی ضد IL-10 و IFN-γ با رقت مناسب به پلیت اضافه گردید. پس از انکوباسیون به مدت ۲ ساعت در ۳۷°C و شستشو ی ، سوبسترای آنزیمی اضافه گردید. پلیت به مدت ۱۵ دقیقه در تاریکی انکوبه شد و در انتها، واکنش با اسید سولفوریک ۲۰ درصد متوقف شد. با استفاده از دستگاه الایزا ریدر (مدل Stat Fax 2100)، میزان جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر ثبت شد. با ترسیم منحنی استاندارد بر روی کاغذ لگاریتمی، غلظت سایتوکاین ها در نمونه های مورد آزمایش تعیین گردید.

آنالیز آماری: برای مقایسه اختلاف میانگین سایتوکاینی از روشهای غیر پارامتریک (آزمون Mann-Whitney U) استفاده گردید. از آزمون Friedman به منظور بررسی تغییرات شدت بیماری در هر گروه و برای مقایسه وزن در روز های مختلف نیز از روش اندازه گیری تکراری(repeated measurement) استفاده گردید. $p<0.05$ به عنوان سطح معنی دار بودن داده ها در نظر گرفته شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS استفاده شد.

نتایج

با بررسی روند بیماری در موشهای مبتلا به EAE درمان نشده (کنترل) و موشهای تحت درمان با ویتامین D_3 و مقایسه روز شروع

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]

بیماری و شدت بیماری مشخص گردید که بین روز شروع بیماری در گروههای درمان نشده و درمان شده تفاوت قابل توجه ای وجود دارد. روز شروع بیماری در موشهای مبتلا به EAE درمان نشده ۱۱ روز پس از زمان ایجاد EAE بود در حالی که در موشهای تحت درمان با ویتامین D3 ، زمان شروع علایم ۱۵ روز پس از القای EAE بود (نمودار۱). با مقایسه میانگین حداکثر شدت بیماری مشخص شد که میانگین حداکثر شدت بیماری در موشهای تحت درمان با ویتامین D_3 (۰/۸±۳/۲) در مقایسه با موشهای مبتلا به EAE درمان نشده (۰/۴۴±۵/۳) کمتر می باشد (p=۰/۰۰۱)، (نمودار۱).

میزان تولیدIFN-γ و IL-10 در مایع رویی کشت سلولهای تک هسته ای موشهای مبتلا به EAE درمان نشده و درمان شده با ویتامین D3 که در حضور و عدم حضور پپتید MOG35-55 کشت داده شده بودند با روش الایزا اندازه گیری شد(جدول۲).

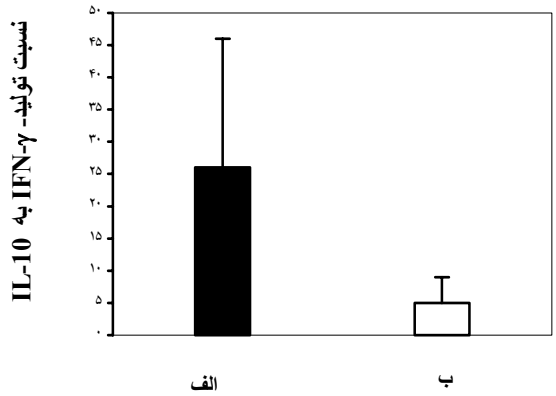
نتایج نشان داد که تفاوتی بین میانگین غلظت IFN-γ در موشهای مبتلا به EAE درمان نشده (۴۳۱±۲۰۲پیکوگرم در میلی لیتر) در مقایسه با موشهای درمان شده با ویتامینD3 (۴۴۲±۱۹۰پیکوگرم در میلی لیتر) وجود ندارد. در حالی که میانگین غلظت IL-10 در موشهای درمان شده با ویتامینD3 (۳۰/۲±۹ پیکوگرم در میلی لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (۲/۳±۱/۱۵ پیکوگرم در میلی لیتر) به طور معنی داری (p=۰/۰۰۱)، بیشتر است(جدول۲).

با مقایسه نسبت IFN-γ به IL-10 تولید شده توسط سلولهای تک هسته ای موشهای مبتلا به EAE درمان شده (۲۶/۱۱±۲۰) و درمان نشده (۴/۹۶±۴/۳) مشخص گردید که تفاوت معنی داری در میانگین نسبتIFN-γ به IL-10 در دو گروه وجود دارد (p=۰/۰۰۳)، (نمودار۲).

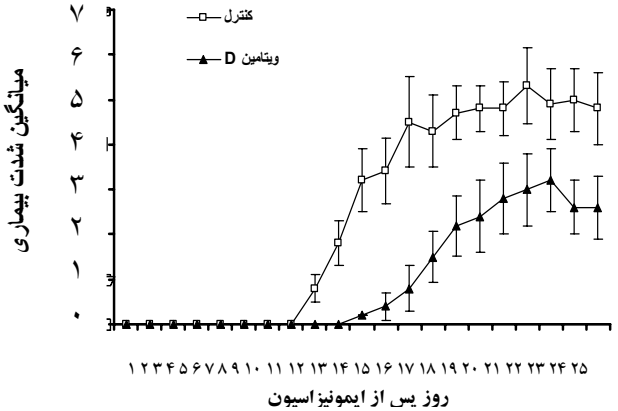
جدول(۲): مقایسه میانگین غلظتIFN-γ و IL-10 در موشهای مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی درمان نشده و درمان شده با ویتامینD3

سیتوکاین ها / گروهها	IL-10(pg/ml) در حضور MOG35-55	IL-10(pg/ml) در غیاب MOG35-55	IFN-γ (pg/ml) در حضور MOG35-55	IFN-γ (pg/ml) در غیاب MOG35-55
درمان شده با ویتامین D3	۳۰/۲±۹	۱/۴±۰/۲	۴۴۲ ±۱۹۰	۹/۵±۴/۳
درمان نشده (کنترل)	۲/۳±۱/۱۵	۰/۸±۰/۲	۴۳۱±۲۰۲	۷/۸±۳
p.value	۰/۰۰۱	–	N.S*	–

*: غیرمعنی دار



نمودار(۲): مقایسه میانگین نسبت تولید IFN-γ به IL-10 توسط سلولهای تک هسته ای موشهای مبتلا به EAE درمان شده با ویتامینD3 (الف) و درمان نشده(ب)



نمودار(۱): مقایسه میانگین شدت بیماری در روزهای مختلف پس از ایمونیزاسیون در موشهای مبتلا به EAE درمان نشده (کنترل) و موشهای مبتلا به EAE تحت درمان با ویتامینD_3

***: سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز ویتامین D3 در موش های نر نژاد C57BL/6 باعث کاهش شدت علایم بیماری و تأخیر در شروع حمله بیماری می گردد. مطالعات مختلف نیز نشان می دهد که مصرف فرم فعال ویتامین D از ایجاد EAE جلوگیری می کند. همچنین نقص یا کمبود ویتامین D حساسیت موشها را به EAE افزایش می دهد[۱۷]. Lemire و همکاران در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که تجویز ویتامین D3 به صورت داخل صفاقی از ایجاد EAE جلوگیری می کند[۱۸].

اخیراً Spach و همکاران نشان دادند که ویتامین D3 فقط در موشهای ماده نژاد B10.PL باعث جلوگیری از EAE می شود[۱۹].

در مطالعه ما تجویز ویتامین D3 در موش های نر نژاد C57BL/6 باعث کاهش شدت بیماری و تأخیر در زمان شروع حمله بیماری شد ولی به طور کامل EAE را مهار نکرد. در حالی که برخی مطالعات نشان از مهار کامل بیماری در موش های تغذیه شده با این ویتامین دارد[۲۰]. در هر صورت تفاوت نتایج به دست آمده از مطالعات مختلف در خصوص تأثیر ویتامین D3 در مهار کامل یا جلوگیری از EAE ممکن است به دلیل تفاوت در دوز مصرفی ویتامین D3 و یا نژاد حیوان آزمایشگاهی مورد مطالعه باشد. Meehan و همکاران نشان دادند که جهت مهار EAE توسط ویتامین D3، رسپتور این ویتامین ضروری است[۲۱]. این احتمال را می توان مطرح نمود که تفاوت نتایج حاصله از مصرف ویتامین D در مهار کامل یا جلوگیری از EAE ناشی از میزان بیان رسپتور ویتامین D در نژادهای مختلف حیوانی یا انسانی باشد.

مکانیسم های متعددی را در خصوص تأثیر ویتامین D3 در جلوگیری یا مهار EAE و MS ذکر می کنند[۲۲-۲۴]. مطالعات نشان از دخالت پاسخهای ایمنی سلولی نوع TH1 در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس و EAE دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح IFN-γ تولید شده توسط سلولهای تک هسته ای در مقایسه با IL-10 در موشهای مبتلا به EAE به طور قابل ملاحظه ی بیشتر است. این نتایج نشان از فعال بودن پاسخهای TH1 در بیماری EAE دارد. Mana و همکاران نیز نشان دادند که IFN-γ به عنوان یک عامل مخرب برای سیستم عصبی مرکزی در مدل حیوانی MS محسوب می شود[۲۴]. شاید ویتامین D3 از طریق تعدیل پاسخهای TH1 در مهار بیماری مؤثر باشد[۲۵]. در مورد تأثیر ویتامین D3 بر پاسخهای TH1 نظرات متفاوتی مطرح است. Mattner و همکاران در سال ۲۰۰۰ در تحقیقی نشان دادند که ویتامین D3 از طریق مهار پاسخهای TH1 و کاهش تولید IFN-γ باعث مهار بیماری می گردد[۱۱]. در حالی که Nashold و همکاران نشان دادند که ویتامین D3 باعث مهار پاسخ TH1 نمی شود بلکه این ویتامین با فعال کردن Rag-1 باعث مهار پاسخ ایمنی می شود[۱۲]. اخیراً Muthian و همکاران نیز اظهار نمودند که ویتامین D3 از طریق مهار مسیر انتقال سیگنال JAK-STAT در تعدیل پاسخ TH1 در بیماری EAE نقش دارد[۲۳].

نتایج این مطالعه نیز نشان داد که تفاوتی در میزان تولید IFN-γ بین موشهای درمان شده با ویتامین D3 و درمان نشده وجود ندارد. این نتایج نشان می دهد که ویتامین D3 مستقیماً بر روی سلولهای TH1 تأثیری ندارد. از طرفی با بررسی سطح تولید IL-10 توسط سلولهای تک هسته ای موشهای مبتلا به EAE مشخص گردید که میزان IL-10 در گروه تحت درمان حدود ۱۵ برابر بیشتر از گروه درمان نشده است. این نتایج نشان می دهد که ویتامین D3 از طریق تأثیر بر سلولهای TH2 با افزایش تولید IL-10 ممکن است در مهار بیماری مؤثر باشد. هر چند در تولید IFN-γ بین دو گروه تفاوتی مشاهده نشد، ولی با مقایسه نسبت IFN-γ به IL-10 مشخص گردید که این نسبت در گروه تحت درمان با ویتامین، کمتر از گروه کنترل است. IL-10 به عنوان یک سایتوکاین تنظیمی عمل می کند و در تعدیل پاسخهای ایمنی مؤثر است. مطالعات نیز نشان می دهد که در بیماران مبتلا به MS، سلولهای T- $CD4^+$ با تولید IL-10 در مهار بیماری مؤثر می باشد[۲۶،۲۷].

نتیجه گیری

در مجموع از یافته های این تحقیق می توان نتیجه گرفت که ویتامین D3 از طریق هدایت پاسخهای ایمنی به سمت TH2 و القای تولید مقادیر بالای IL-10 در مهار بیماری EAE مؤثر است. شاید بتوان از این ویتامین به عنوان یک عامل تعدیل کننده سیستم ایمنی در درمان MS استفاده نمود.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد که بدینوسیله از زحمات همه همکاران محترم آن معاونت و شورای محترم پژوهشی تشکر و قدردانی می نماییم.

References

1- Storch MK, Stefferl A, Brehm U, Weissert R, Wallstrom E, Kerschensteiner M, Olsson T, Linington C, Lassmann H. ***Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology.*** Brain Pathol. 1998; 8(4):681-94.

2- Skundric DS, Zakarian V, Dai R, Lisak RP, Tse HY, James J. ***Distinct immune regulation of the response to H-2b restricted epitope of MOG causes relapsing-remitting EAE in H-2b/s mice***. J Neuroimmunol. 2003; 136(1-2):34-45.

3- Soelberg Sorensen P. Multiple sclerosis: ***Pathophysiology revisited.*** Lancet Neurol. 2005; 4(1):9-10.

4- Fox EJ***. Immunopathology of multiple sclerosis***. Neurology. 2004; 63(12 Suppl 6):S3-7.

5- Weiner HL. ***Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis***. J Neurol Sci. 2004; 223(1):1-11.

6- Cantorna MT. ***Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease.*** Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92(1):60-4.

7- VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. ***Multiple sclerosis and vitamin D: an update***. Eur J Clin Nutr. 2004; 58(8):1095-1109.

8- Schwarz S, Leweling H***. Multiple sclerosis and nutrition.*** Mult Scler. 2005; 11(1):24-32

9- Van Etten E, Branisteanu DD, Overbergh L, Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C. ***Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone.*** Bone. 2003; 32(4):397-404.

10- Nataf S, Garcion E, Darcy F, Chabannes D, Muller JY, Brachet P. ***1,25 Dihydroxyvitamin D3 exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis***. J Neuropathol Exp Neurol. 1996; 55(8):904-14.

11- Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, Martino G, Panina-Bordignon P, Adorini L. ***Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3).*** Eur J Immunol. 2000; 30(2):498-508.

12- Nashold FE, Hoag KA, Goverman J, Hayes CE. ***Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis.*** J Neuroimmunol. 2001; 119(1):16-29.

13- Spach KM, Pedersen LB, Nashold FE, Kayo T, Yandell BS, Prolla TA, Hayes CE. ***Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]

autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. Physiol Genomics. 2004; 18(2):141-51.

14- Costa O, Divoux D, Ischenko A, Tron F, Fontaine M. ***Optimization of an animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis achieved with a multiple MOG(35-55)peptide in C57BL6/J strain of mice.*** J Autoimmun. 2003; 20(1):51-61.

15- Mosayebi G, Moazzeni S.M , Sanati M.H. ***Effect of Sex on Susceptibility to Experimental Autoimmune Encephalomyelitis induced with MOG35-55 peptide in C57BL/6 Mice***. Medical Journal of Tabriz Univ. of Med. Sci. 2006; 27(4): 95-100.

16- Branisteanu DD, Waer M, Sobis H, Marcelis S, Vandeputte M, Bouillon R. ***Prevention of murine experimental allergic encephalomyelitis: cooperative effects of cyclosporine and 1 alpha, 25-(OH)2D3.*** J Neuroimmunol. 1995; 61(2):151-60.

17- Cantorna MT**.** ***Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence?*** Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 223(3):230-3.

18- Lemire JM, Archer DC. ***1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis***. J Clin Invest. 1991; 87(3):1103-7.

19- Spach KM, Hayes CE**.** ***Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice.*** J Immunol. 2005; 175(6):4119-26.

20- Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F, Montero-Menei CN. ***Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system.*** Acta Neuropathol (Berl). 2003; 105(5):438-48.

21- Meehan TF, DeLuca HF. ***The vitamin D receptor is necessary for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.*** Arch Biochem Biophys. 2002; 408 (2):200-4.

22- Mosayebi G, Ghazavi A, Payani M.A. ***The effect of vitamin D_3 on the inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice.*** J.of Iran Univ. Med. Sci.(2006); In press.

23- Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, Bright JJ. ***1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFNgamma axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis.*** J Neurosci Res. 2006; 83(7):1299-309.

24- Mana P, Linares D, Fordham S, Staykova M, Willenborg D. ***Deleterious role of IFNgamma in a toxic model of central nervous system demyelination.*** Am J Pathol. 2006; 168(5):1464-73.

25- Imazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, Nishimura T**.** ***Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity.*** Biomed Res. 2006; 27(1):1-9.

26- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. ***1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells***. J Immunol. 2001; 167(9):4974-80.

27- Perrella O, Sbreglia C, Perrella M, Spetrini G, Gorga F, Pezzella M, Perrella A, Atripaldi L, Carrieri P. ***Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha: model of immunomodulation in multiple sclerosis***. Neurol Res. 2006; 28(2):193-5.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-25]