

نقش فرآیندهای اپی ژنتیک در مولتیپل اسکلروزیس: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۸/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

مولتیپل اسکلروزیس (MS)، بیماری عصبی مزمن و التهابی است که سیستم عصبی را گرفتار می‌کند. اتیولوژی آن ناشناخته است اما عوامل ژنتیکی و محیطی را در بیماری‌زایی آن دخیل می‌دانند. شواهدی در مورد نقش مکانیسم‌های اپی ژنتیکی در مولتیپل اسکلروزیس وجود دارد. کمبود ویتامین D، کشیدن سیگار و ویروس اپشتین بار سبب تغییرات اپی ژنتیکی می‌شوند. مطالعات متعددی، تنظیم نامناسب متیلاسیون را در ژن‌هایی نشان دادند که با واکنش‌های ایمنی غیرطبیعی و تغییرات بعد ترجمه‌ای پروتئین‌های میلین در نمونه‌های مغز بیماران MS ارتباط دارد. همچنین پروفایل‌های غیرطبیعی microRNA در بافت‌های مغز و سلول‌های ایمنی خون محیطی حاصل از بیماران MS گزارش شده‌اند. در MS پیشرونده، افزایش استیلاسیون هیستون و سیترولینی شدن پروتئین بازی میلین ممکن است دوره بیماری را تشدید نمایند. فعال شدن سلول‌های T به واسطه Histone deacetylase (HDAC) ممکن است در بیماری‌زایی بیماری MS نقش داشته و شدت بیماری را افزایش دهد. همچنین می‌توان افزایش رونویس‌های HDAC را در هنگام فعال شدن سلول ایمنی مشاهده کرد. تمایز T helper type 1 (Th1) توسط HDACs انجام گرفته و مهار این آنزیم‌ها سبب کاهش تولید IFN- γ می‌گردد. بیان miRNA ۳۶۴ در Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) بیماران مبتلا در مراحل عود و خاموشی و افزایش تنظیم miR-18b و miR-599 در مرحله عود گزارش شده است. افزون‌براین، بیان miRNAs در آسترویت‌ها، میکروگلیا و سلول‌های CD8+ T نیز افزایش می‌یابد. نقش اپی ژنوم را از مطالعات اپیدمیولوژیکی تاثیر موقعیت جغرافیایی، ماه تولد، وضعیت تغذیه می‌توان استنباط کرد. باوجود پیشرفت‌های روزافزون، مکانیسم دقیق اپی ژنتیکی MS تاکنون به‌طور کامل شناسایی نشده است.

کلمات کلیدی: اپی ژنتیک، متیلاسیون، مولتیپل اسکلروزیس، مروری.

رویا امیری‌نژاد^۱، زینب شیروانی
فارسانی^۲، بهار نقوی گرگری^{۳*}

۱- گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده سرطان معتمد، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران.

۲- گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه علوم پایه، دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولیعصر، تقاطع نیایش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه علوم پایه.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۵۳۶۶

E-mail: bnahgavi@sbm.ac.ir

مدت زمان چند هفته تا چند ماه از حمله‌ی بیماری، علائم به‌طور نسبی یا کامل بهبود می‌یابند. با گذشت زمان و افزایش تدریجی آسیب‌های سیستم عصبی، معلولیت شدید شده و فرم دیگری از بیماری یعنی پیشرونده ثانویه ایجاد خواهد شد.

۲- پیشرونده‌ی ثانویه (Secondary progressive, SPMS): بیماری در ادامه سیر پیشرونده پیدا می‌کند. مرحله‌ی پیشرونده‌ی بیماری ممکن

مولتیپل اسکلروزیس (MS)، یک بیماری عصبی مزمن، التهابی و ناتوان‌کننده سیستم عصب مرکزی است که با تخریب خودایمن میلین و در پی آن، تحلیل عصبی مشخص می‌گردد.^۱ MS با توجه به نحوه‌ی بروز و پیشرفت بیماری به چهار فرم تقسیم‌بندی می‌شود:

۱- عودکننده-فروکش‌کننده (Relapsing-remitting, RRMS): در بیشتر موارد، بیماری با این نوع آغاز می‌شود. پس از گذشت

را نشان دادند که با واکنش‌های ایمنی غیرطبیعی و تغییرات بُعد ترجمه‌ای پروتئین‌های میلیون در نمونه‌های مغز بیماران MS ارتباط دارد. همچنین پروفایل‌های غیرطبیعی microRNA در بافت‌های مغز و سلول‌های ایمنی خون محیطی حاصل از بیماران MS گزارش شده‌اند.^۶ پژوهش‌های انجام یافته همچنین، تاثیر جنسیت والد بیمار را در ابتلای فرزندان به مولتیپل اسکلروزیس گزارش کرده‌اند. هنگامی که مادر مبتلاست خطر بیماری فرزندان در مقایسه با پدر بیمار افزایش می‌یابد. مشاهدات هم اثر مادری آلل HLA-DRB115 را در ابتلا به MS در ۷۰۰۰ فرد از ۱۵۰۰ خانواده بیمار نشان دادند.^۱ مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک، گروه‌های مختلف شیمیایی را جهت فعالسازی یا مهار بیان ژن و سرکوب تولید پروتئین‌های پیش‌التهابی به ژن اضافه یا از آن کم می‌کنند. هیپومتیلایسیون می‌تواند سبب تغییرات در میلیون و واکنش‌های خودایمنی آتی گردد.^۷ پژوهش‌های انجام یافته دیدگاه‌های مهمی را در مورد پاتوفیزیولوژی MS مطرح نموده است که می‌توان موارد زیر را نام برد:

التهاب و دمی‌لینه‌شدن در بیماران MS از نوع عودکننده و خاموش شونده، ممکن است با افزایش تمایز یابی سلول‌های T به فنوتیپ Th17 ارتباط داشته باشد که مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی مهمی است که از طریق اپی‌ژنتیک تنظیم می‌گردد. در MS پیشرونده، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی دیگر مانند افزایش استیلایسیون هیستون و سیترولینی شدن پروتئین بازی میلیون ممکن است دوره بیماری را تشدید نماید.^۸ مکانیسم‌های مولکولی که از طریق آن سیگنال‌های محیطی به تغییرات بیان ژن منجر می‌شوند، شامل متیلایسیون DNA و تغییرات بُعد ترجمه‌ای هیستون‌های نوکلئوزومی و RNAهای غیرکدکننده می‌باشند. تنظیم این مکانیسم‌ها بر عهده خانواده آنزیم‌های تخصصی است که انتخابی بافت و اختصاصی نوع سلول هستند. در یک مدل بیماری‌زایی مولتیپل اسکلروزیس خطر استعداد ژنتیکی به بیماری را با تغییرات اپی‌ژنتیکی اختصاصی نوع سلولی که در سیستم ایمنی و در مغز افراد در پاسخ به پیری و محرک‌های محیطی اتفاق می‌افتند، توأمان در نظر می‌گیرند. اپی‌ژنتیک، پاسخ به بسیاری از اثرات محیطی مانند تغذیه، دریافت فولات، سیگار و پیری را تنظیم می‌کند. هیستون‌های تغییر یافته، در ماده سفید بدون ضایعه، در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس تشخیص داده شده‌اند. نقش اپی‌ژنوم را در این بیماری، از مطالعات اپیدمیولوژیکی تاثیر موقعیت جغرافیایی، ماه تولد، وضعیت تغذیه‌ای

است در مدت کوتاهی پس از شروع بیماری آغاز گردد و گاهی تا سال‌ها بعد به تعویق بیفتد. ۸۰٪ از بیمارانی که مبتلا به شکل RR هستند در عرض ۱۰ سال به شکل پیشرونده‌ی ثانویه تبدیل می‌شوند. ۳- پیشرونده‌ی اولیه (Primary progressive, PPMS): پیشرفت تدریجی ناتوانی از زمان شروع بیماری وجود دارد. این شکل در ۱۰٪ از بیماران دیده می‌شود.

۴- پیشرونده-عودکننده (Progressive-relapsing, PRMS): از ابتدا همراه با حملات بوده و بیماری حالت پیشرونده‌ای دارد.^۲ الگوی وراثت آن به‌طور دقیق مشخص نیست. در ۱۵ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به MS، یک یا چند نفر از بستگان، گرفتار بیماری هستند. ریسک ابتلا به بیماری در بستگان درجه یک، دو و سه یک فرد بیمار، بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشد.^۴ رویداد اولیه در MS زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های فعال CD4+ T محیطی، با تحریک سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های B، سلول‌های CD8+، سلول‌های Mast، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها، پاسخ‌های ایمنی را افزایش می‌دهند. سلول‌های پیش‌التهابی با ترشح سایتوکین‌های پیش‌التهابی شامل INF- α و γ از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند و فاکتورهای چسبندگی را فعال می‌نمایند. بار دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سلول‌های CD4+ T را پس از انفلیتره به سیستم عصب مرکزی فعال می‌کنند و سلول‌های CD4+ T، سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها را تولید می‌کنند. این سایتوکین‌های پیش‌التهابی با القای فاگوسیتوز میلیون به کمک فعالیت میکروگلیا و آستروسیت‌ها، سبب تشدید التهاب می‌شوند. بیماری MS یک بیماری چندعاملی است که ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و اپی‌ژنتیکی در ایجاد آن دخیل هستند و براساس مطالعات ژنتیکی و اپیدمیولوژیکی ۶۰ تا ۷۰٪ خطر ابتلا به این بیماری مربوط به عوامل ژنتیکی است. اما تغییرات اپی‌ژنتیکی چگونه بر خطر ابتلا به این بیماری تاثیر می‌گذارند و مکانیسم آن‌ها در تجویز داروها و درمان‌های جدید و موثر بیماری بسیار ارزشمند و راه‌گشا است.^۹

تنظیم اپی‌ژنتیک پدیده‌ی بیولوژیکی است که در آن بیان ژن تغییر می‌یابد، اما توالی DNA عوض نمی‌شود. مکانیسم مولکولی اپی‌ژنتیک شامل DNA متیلایسیون، تغییرات هیستون و microRNA می‌باشد. برخی مطالعات، تفاوت چشمگیری در پروفایل‌های DNA متیلایسیون سلول‌های CD4+ T خون محیطی دوقلوهای یکسان مورد مطالعه نشان ندادند. اما مطالعات متعددی، تنظیم نامناسب الگوی متیلایسیون ژن‌هایی

تک‌هسته‌ای خون و سرم افراد مولتیپل اسکلروزیس بررسی گردید و نتایج حاکی از کاهش معنادار متیلاسیون سراسری در ماده ژنتیک افراد مولتیپل اسکلروزیس بود.^{۱۵}

فعالیت‌های آنزیمی سبب تنظیم استیل‌اسیون هیستون می‌گردند. به‌عنوان مثال، هیستون استیل ترانسفرازها (HATs) گروه‌های استیل را به لیزین اضافه می‌کنند و هیستون داستیلازها (HDACs) سبب حذف آن‌ها می‌گردند. EP300 و KAT2B KAT6-8, CREBBP, KAT2A جزء HATs طبقه‌بندی می‌شوند، اما HDACs شامل چهار کلاس هستند که کلاس‌های I, II و IV با روش وابسته به روی سبب داستیلاسیون می‌شوند، درحالی‌که کلاس III, HDACs برای عملکرد، وابسته به NAD⁺ است.^{۱۶}

حذف گروه‌های استیل توسط HDACs در پیش‌سازهای اولیگودندروسیت‌ها جهت تمایز مناسب و تشکیل میلین در هنگام میلین‌سازی ضروری است.^{۱۷-۱۹} هنگام تکامل مغز، این پیش‌سازها با داستیلاسیون کل هیستون که مربوط به فعالیت HDAC1 و HDAC2 است، به اولیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند. داستیلان هیستون سبب سرکوب ژن‌های پیش‌سازها جهت شروع بیان علامت‌های تمایزیابی می‌گردند که وجود این فرایند در دو هفته اول پس از تولد حیاتی است.^{۱۸-۲۰} اوایل تکامل جنینی، تخریب ژنتیکی HDAC1 و HDAC2 پیامدهای بسیار دشواری دارد که نتیجه آن کاهش شدید میلین‌سازی است. داستیلاسیون هیستون در مراحل اولیه ترمیم میلین اتفاق می‌افتد که جهت تمایز پیش‌سازها به اولیگودندروسیت‌های میلین‌دار ضروری است.^{۲۱،۱۹}

تغییرات اپی ژنتیکی، ساختار کروماتین و بیان ژن را تغییر می‌دهند. استیل‌اسیون هیستون و DNA متیله نشده، در پروموتور ژن‌های فعال از نظر رونویسی یافت می‌شوند و داستیلاسیون هیستون و یا عدم متیلاسیون DNA، در پروموتور ژن‌های خاموش مشاهده می‌گردد.^{۱۶} فعال‌شدن سلول‌های T به‌واسطه HDAC ممکن است در بیماری‌زایی MS نقش داشته و شدت بیماری را افزایش دهد. همچنین می‌توان افزایش رونویسی HDAC را در هنگام فعال‌شدن سلول ایمنی مشاهده کرد.^{۲۲} تمایز Th1 توسط HDACs انجام گرفته و مهار این آنزیم‌ها سبب کاهش تولید IFN- γ می‌گردد. همچنین این آنزیم‌ها با افزایش تنظیم FOXP3، موجب تمایز سلول‌های T به T تنظیمی (Treg) می‌گردند.^{۲۳،۲۴}

(غذا و جذب ویتامین D) و سیگار می‌توان استنباط کرد.^۹ اگرچه بیماری‌زایی اصلی MS به طور کامل مشخص نیست اما اتیولوژی خودایمن برای این بیماری مطرح است که انفیلتراسیون سلول‌های T، B و ماکروفاژها در ضایعات مغزی فعال بیماری قابل مشاهده است. حمله ایمنی به سیستم عصب مرکزی به کمک سلول‌های T خود واکنشگر صورت می‌گیرد که از سدخونی-مغزی آسیب دیده، عبور کرده و به اولیگودندروسیت‌ها و میلین حمله می‌کنند. درحالی‌که سلول‌های TCD4⁺ در مراحل اولیه التهاب عصب مرکزی نقش مهمی دارند اما هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی سبب آسیب بافتی و التهاب می‌شوند. سایتوکین‌هایی مانند TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-6, IL-18 در این بیماری تغییر یافته و سبب دمیلینه شدن، عدم وجود اولیگودندروسیت‌ها و تحلیل آکسون می‌گردند.^{۱۰} در بیماری‌های خودایمن مانند آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و MS، IL-17A افزایش می‌یابد.^{۱۱}

در مطالعات Janson و همکارانش مشخص گردید که دمیلینه شدن FOXP3 سبب مهار تمایز سلول‌های Th1, Th2 و تمایز سلول‌های Treg و Th17 می‌گردد و هیپومتیلاسیون IL-17A منجر به افزایش تمایز به رده سلولی Th17 می‌گردد.^{۱۲،۱۳} Zhou در مقاله خود به پژوهش Kumagai و همکارانش نیز اشاره می‌کند که متیلاسیون پروموتور SHP-1 در لکوسیت‌های بیماران بسیار بیشتر از افراد سالم است. از این‌رو، بیان این ژن کاهش یافته و التهاب لکوسیت‌ها افزایش می‌یابد، زیرا SHP-1 تنظیم‌گر منفی سیگنال‌های پیش‌التهابی است. کنترل دقیق تعادل Th1/Th2/Th17/Treg برحسب متیلاسیون افتراقی، تعیین‌کننده وضعیت بیماری است که یا سبب آسیب یا ترمیم سیستم عصبی شده و بر تظاهر بیماری تاثیرگذار است.^{۱۴} در پژوهش Celarain و همکاران به تغییرات متیلاسیون ژن‌های متعدد که در پروسه‌های بیولوژیکی متفاوت نقش دارند اشاره شده است. در هیپوکامپ دمیلینه شده بیماران مولتیپل اسکلروزیس، ژن‌های AHRR, TGFBI, KIF25, PSD3 و RASA3 کاهش متیلاسیون و در مقابل ژن IGSF9B افزایش متیلاسیون نشان می‌دهند. همچنین ژن‌های RASA3, USP35, ATP11A در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون بیماران RRMS و PPMS افزایش متیلاسیون دارند. به‌طورکلی ژن‌های مورد بررسی در این پژوهش در حفظ هموستازی سیستم ایمنی، مهار بیماری‌زایی Th17، سیگنالینگ کلسیم و پروسه التهاب نقش دارند. افزون‌براین با بررسی ژن LINE-1، میزان متیلاسیون در DNA موجود در سلول‌های

سرطان و بیماری‌های خودایمنی در ارتباط می‌باشد. Li و همکاران نشان دادند پلی‌مورفیسم miR-146a با بیماری‌های خودایمنی ارتباط دارد.^{۲۷} مطالعه‌ی پلی‌مورفیسم rs3745453 در ژن mir23a نشان داده است، در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس نسبت به گروه کنترل، ژنوتیپ TC، ۲/۷ برابر شانس بروز بیشتری دارد.^{۲۸}

Otaegui و همکارانش بیان miRNA ۳۶۴ را در سلول‌های Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) بیماران مبتلا در مراحل عود و خاموشی مطالعه نمودند و افزایش تنظیم miR-18b و miR-599 را در PBMC بیماران در مرحله عود گزارش کردند.^{۲۹} miRNAهای دیگری در بافت‌های مغزی بیماران MS یافت گردید که ۲۰ مورد از آن‌ها افزایش بیان و هشت مورد نیز کاهش بیان داشته‌اند. بیان miRNAs در آسترویت‌ها، میکروگلیا و سلول‌های CD8+ T بافت‌های مغزی و miR-155 در این جمعیت‌های سلولی افزایش یافتند.^{۳۰}

پژوهش‌های که در مورد نقش miRNAها در نمونه‌های مختلف خونی، مایع مغزی-نخاعی و پلاسما بین سال‌های ۲۰۰۹ و ۲۰۲۰ انجام یافته است نشان‌دهنده ارتباط تنظیم نامناسب miRNAهای مختلف است که تعدادی از آن‌ها گزارش می‌شود:

miR-210, let-7i, miR-15a, miR-29c, miR-107, miR-326
miR-876-3p, 7c, miR-138-2*, miR-19a, miR-19b
miR-524-3p, miR-374a, miR-181c, miR-550*, miR-223*
miR-18b, miR-493, miR-599, miR-150, miR-363, miR-31*
miR-922, miR-599^{۳۱}

ژنوم ویروس اِپِستین بار (*EBV*) در سلول‌های B خاطره‌ای تحت کنترل‌های شدید، بیشتر ژن‌های ویروسی از جمله آنتی‌ژن‌های هسته‌ای ویروس (EBNA1-3)، پروتئین‌های پنهانی غشایی (LMP1 and LMP2) پروتئین‌های غشایی، RNAs غیر کدکننده (EBER1, EBER2) و EBV-miRNAs را بیان نمی‌کند. با این حال، اختلال در تنظیم این کنترل‌ها، سبب بیان این ژن‌های ویروسی به‌ویژه بیان زیاد EBV miRNAs می‌گردد. افزایش بیان ۱۲ miRNAs ویروسی و ۵۶ miRNAs میزبان مشاهده شده است. همچنین miRNAs ویروسی و میزبان به‌ویژه miR-155 و miR-142-3p با همکاری یکدیگر، بیان ژن را در انواع مسیرهای سیگنالی تنظیم می‌نمایند. در بیماری مولتیپل اسکلروزیس، بیان miR-142-3p با تحمل ایمنی و miR-155 با تمایز سلول T ارتباط

نقش اپی‌ژنتیک در مولتیپل اسکلروزیس در مدل‌های حیوانی Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) بررسی شده و نشان داده است که با مهار فعالیت DNA methyltransferase (DNMT) یا HDAC می‌توان از ابتلا مدل پیش بالینی EAE به‌واسطه ایمنی محافظت نمود. از این‌رو، داستیلاسیون هیستون و متیلاسیون DNA جهت عملکردهای پیش‌التهابی سلول‌های ایمنی از اهمیت خاصی برخوردارند.^{۱۶}

مطالعات دیگری تغییرات اپی‌ژنتیکی را در مغز بیماران MS مورد بررسی قرار دادند و با استفاده از نمونه‌های ماده سفید مغز (NAWM) بیماران مبتلا، هیپومتیلاسیون جزایر CpG ناحیه پروموتور آنزیم پپتیدیل آرژنین دامیناز ۲ (PAD) را مشاهده کردند.^{۲۵} پژوهشگران با استفاده از Illumina human methylation 450 bead chip، به ترتیب ۲۲۰ ناحیه ژنتیکی هیپومتیله و ۳۱۹ ناحیه هایپرمتیله در ماده سفید مغز بیماران یافتند. نواحی هیپومتیله شامل ژن‌های پاسخ ایمنی و نواحی هایپرمتیله شامل ژن‌های مرتبط با بقای اولیگونوکلوئیدروسیت‌هاست.^۶

miRNAs اولیگونوکلوئیدهای تک‌رشته‌ای کوتاهی هستند که سبب تنظیم بیان ژن در سطح بعد ترجمه می‌شوند و فرآیندهای بیولوژیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و می‌توان آن‌ها را در نمونه‌های بیولوژیکی نظیر سرم، پلاسما، ادرار، مایع مغزی-نخاعی و نمونه‌های بافتی تشخیص داد. از این‌رو در سال‌های اخیر miRNAهای تنظیم‌کننده‌ی بیان ساینوکین‌ها و فاکتورهای رشد به‌عنوان بیومارکرها در تشخیص و درمان مورد توجه قرار گرفته‌اند. اختلال تنظیم miRNAs در ضایعات سیستم عصب مرکزی و سیستم ایمنی مشاهده می‌گردد که بیان ژن‌ها را تغییر می‌دهد.^{۱۰}

پژوهش Junker نشان داد که از ۳۶۵ microRNA شناسایی شده در ضایعات مغزی MS، تعداد ۱۰ miRNA در ضایعات فعال استروسیته‌ها، بیان زیادی دارد که از میان آن‌ها mir-34a/mir-155 و mir-326/mir-155 هدف CD47 بوده و با برداشت کنترل مهارتی ماکروفاژها، در پاتولوژی مولتیپل اسکلروزیس نقش مهمی ایفا می‌کنند. mir-155 و mir-326 در رشد و تکامل Th17 نقش مهمی داشته و از این طریق سبب MS می‌شوند.^{۳۲}

مطالعات مختلف نقش این اولیگونوکلوئیدهای کوتاه را در MS مورد بررسی قرار داده‌اند. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) در miRNA با تغییر حساسیت نسبت به بسیاری از بیماری‌ها از جمله انواع

Calcitriol موجب افزایش فاکتور رونویسی Helios می‌شود. این فاکتور یک عامل مهارکننده برای رونویسی IL-2 در سلول‌های Treg می‌باشد. Helios از طریق هیستون داستیلایسیون موجب مهار بیان IL-2 می‌شود.^{۳۴} اگرچه در پژوهش انجام شده در تیمار بیماران MS با ویتامین D مشاهده شد بیان ژن IL-2 تغییر معناداری نداشت به نظر می‌رسد علت آن طول دوره درمان و هتروژن بودن سلول‌های مورد مطالعه باشد.^{۳۵} مطالعه‌ای که تاثیر ویتامین D را روی تولید IL-17A مورد بررسی قرار داده بود، نشان داد، این ویتامین، با تخریب فعالیت هیستون استیلایز پروموتور IL-17A از رونویسی سایتوکین پیش‌التهابی IL-17A جلوگیری می‌کند.^{۳۳} اما پژوهش‌های دیگر اثرات متفاوتی از ویتامین D، روی تولید IL-17A را نشان می‌دهند، به طوری که افزایش بیان IL-17A پس از دریافت 1,25(OH)2D3 در بیماران مبتلا به MS مشاهده شده است.^{۱۱} از این رو لزوم پژوهش‌های بیشتر در این زمینه احساس می‌شود. باوجود پیشرفت‌های صورت پذیرفته در مورد نقش تغییرات اپیژنتیک در اتیولوژی بیماری MS و برهمکنش‌های بین عوامل محیطی و فرآیندهای اپیژنتیکی، هنوز مکانیسم‌های دقیق این تغییرات مشخص نیست. پژوهش‌های متعددی به دلیل پیچیدگی مولتیپل اسکروزیس و اهمیت تغییرات اپیژنتیکی در مسیرهای سیگنالینگ متعدد و مکانیسم‌های مولکولی انواع مختلف MS جهت درمان و کنترل بیماری مورد نیاز است.

دارد که سبب التهاب سیستم عصب مرکزی در EAE می‌شود و نشان‌دهنده‌ی تغییرات اپیژنتیک این ویروس در MS می‌باشد.^{۱۴} پژوهش‌های انجام یافته نشان دادند که اثرات ویتامین D روی سیستم ایمنی وابسته به میزان ویتامین D دریافتی است و مقادیر بالای آن سبب کاهش تکثیر سلول T می‌گردد.^{۳۱} بخشی از اثرات ویتامین D روی عملکرد ایمنی، ایجاد تغییرات اپیژنتیکی است که پاسخ ایمنی را تنظیم می‌نماید. کمبود یا کاهش غلظت ویتامین D موجب افزایش التهاب می‌گردد و به نظر می‌رسد اثر ضدالتهابی آن در بیماری MS به واسطه فرآیند تغییرات متیلاسیون DNA و مدیفیکاسیون هیستون انجام می‌شود. عملکرد ژنومیک ویتامین D توسط فاکتور رونویسی Vitamin D receptor (VDR) انجام می‌شود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که در سلول‌های T بیماران RRMS بخش پروموتور اصلی این ژن به طور گسترده‌ای کاهش متیلاسیون دارد و میزان متیلاسیون آن در بیماران افراد سالم مشابه می‌باشد، اما بررسی منطقه تنظیمی دیگر در پروموتور ژن VDR افزایش میزان متیلاسیون را نشان داد. همچنین میزان بیان VDR و سطح ویتامین D همبستگی معکوس نشان داده‌اند.^{۳۲} پژوهش دیگر نشان داده است که تیمار بیماران MS با ویتامین D موجب کاهش بیان VDR و عدم تغییر NFκB می‌گردد. نویسندگان علت را به متیلاسیون پروموتور ژن VDR نسبت داده‌اند اگرچه این امر به طور تجربی در تحقیق آنان انجام نشد.^{۳۳} همچنین مطالعات نشان داده است

References

- Kular L, Castelo-Branco G, Jagodic M. Epigenetics and multiple sclerosis. In: Yasui DH, Peedicayil J, Grayson DR, editors. *Neuropsychiatric Disorders and Epigenetics*. Boston: Academic Press; 2017. P. 185-213.
- Küçükali Cİ, Kürtüncü M, Çoban A, Çebi M, Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med* 2015;17(2):83-96.
- Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36 Suppl:S6-11.
- Chao MJ, Ramagopalan SV, Herrera BM, Lincoln MR, Dymnt DA, Sadovnick AD, et al. Epigenetics in multiple sclerosis susceptibility: difference in transgenerational risk localizes to the major histocompatibility complex. *Hum Mol Genet* 2009;18(2):261-6.
- Hojati Z. Molecular genetic and epigenetic basis of multiple sclerosis. In: Asea AAA, Geraci F, Kaur P, editors. *Multiple Sclerosis: Bench to Bedside: Global Perspectives on a Silent Killer*. Cham: Springer International Publishing; 2017. P. 65-90.
- Miyazaki Y, Niino M. Epigenetics in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:49-58.
- Rito Y, Torre-Villalvazo I, Flores J, Rivas V, Corona T. Epigenetics in multiple sclerosis: molecular mechanisms and dietary intervention. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2018;18(1):8-15.
- Koch MW, Metz LM, Kovalchuk O. Epigenetic changes in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9(1):35-43.
- Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol* 2013;12(2):195-206.
- de Faria Jr O, Moore C, Kennedy TE, Antel JP, Bar-Or A, Dhaunchak AS. MicroRNA dysregulation in multiple sclerosis. *Front Genet* 2012;3:311.
- Naghavi Gargari B, Behmanesh M, Shirvani Farsani Z, Pahlevan Kakhki M, Azimi AR. Vitamin D supplementation up-regulates IL-6 and IL-17A gene expression in multiple sclerosis patients. *Int Immunopharmacol* 2015;28(1):414-9.
- Janson PC, Linton LB, Bergman EA, Marits P, Eberhardson M, Piehl F, et al. Profiling of CD4+ T cells with epigenetic immune lineage analysis. *J Immunol* 2011;186(1):92-102.
- Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 2011;74(1):1-13.

14. Zhou Y, Simpson S Jr, Holloway AF, Charlesworth J, van der Mei I, Taylor BV. The potential role of epigenetic modifications in the heritability of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(2):135-40.
15. Celarain N, Tomas-Roig J. Changes in DNA methylation contribute to the pathophysiology of multiple sclerosis. *Front Genet* 2019;10:1138.
16. Castro K, Casaccia P. Epigenetic modifications in brain and immune cells of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2018;24(1):69-74.
17. Popko B. Epigenetic control of myelin repair. *Nat Neurosci* 2008;11(9):987-8.
18. Shen S, Li J, Casaccia-Bonnel P. Histone modifications affect timing of oligodendrocyte progenitor differentiation in the developing rat brain. *J Cell Biol* 2005;169(4):577-89.
19. Shen S, Sandoval J, Swiss VA, Li J, Dupree J, Franklin RJ, et al. Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency. *Nat Neurosci* 2008;11(9):1024-34.
20. He Y, Dupree J, Wang J, Sandoval J, Li J, Liu H, et al. The transcription factor Yin Yang 1 is essential for oligodendrocyte progenitor differentiation. *Neuron* 2007;55(2):217-30.
21. Ye F, Chen Y, Hoang T, Montgomery RL, Zhao XH, Bu H, et al. HDAC1 and HDAC2 regulate oligodendrocyte differentiation by disrupting the beta-catenin-TCF interaction. *Nat Neurosci* 2009;12(7):829-38.
22. Dangond F, Hafler DA, Tong JK, Randall J, Kojima R, Utku N, et al. Differential display cloning of a novel human histone deacetylase (HDAC3) cDNA from PHA-activated immune cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242(3):648-52.
23. Dangond F, Gullans SR. Differential expression of human histone deacetylase mRNAs in response to immune cell apoptosis induction by trichostatin A and butyrate. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247(3):833-7.
24. Wang L, Tao R, Hancock WW. Using histone deacetylase inhibitors to enhance Foxp3(+) regulatory T-cell function and induce allograft tolerance. *Immunol Cell Biol* 2009;87(3):195-202.
25. Mastronardi FG, Noor A, Wood DD, Paton T, Moscarello MA. Peptidyl argininedeiminase 2 CpG island in multiple sclerosis white matter is hypomethylated. *J Neurosci Res* 2007;85(9):2006-16.
26. Junker A, Krumbholz M, Eisele S, Mohan H, Augstein F, Bittner R, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain* 2009;132(Pt 12):3342-52.
27. Li C, Fu W, Zhang Y, Zhou L, Mao Z, Lv W, et al. Meta-analysis of microRNA-146a rs2910164 G> C polymorphism association with autoimmune diseases susceptibility, an update based on 24 studies. *PLoS One* 2015;10(4):e0121918.
28. Golshani Z, Hojati Z, Sharifzadeh A, Shaygannejad V, Jafarinia M. Association between rs3745453 gene polymorphism and the risk of multiple sclerosis. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2017;60(5):681-8.
29. Otaegui D, Baranzini SE, Armañanzas R, Calvo B, Muñoz-Culla M, Khankhanian P, et al. Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2009;4(7):e6309.
30. Junker A, Krumbholz M, Eisele S, Mohan H, Augstein F, Bittner R, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain* 2009;132(Pt 12):3342-52.
31. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Cohen Tervaert JW, Menheere P, Hupperts R, et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One* 2010;5(12):e15235.
32. Ayuso T, Aznar P, Soriano L, Olaskoaga A, Roldán M, Otano M, et al. Vitamin D receptor gene is epigenetically altered and transcriptionally up-regulated in multiple sclerosis. *PLoS One* 2017;12(3):e0174726.
33. Shirvani-Farsani Z, Kakhki MP, Gargari BN, Doosti R, Moghadasi AN, Azimi AR, et al. The expression of VDR mRNA but not NF-κB surprisingly decreased after vitamin D treatment in multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett* 2017;653:258-263.
34. Hayes CE, Hubler SL, Moore JR, Barta LE, Praska CE, Nashold FE. Vitamin D actions on CD4(+) T cells in autoimmune disease. *Front Immunol* 2015;6:100.
35. Naghavi Gargari B, Behmanesh M, Sahraian MA. Effect of vitamin D treatment on interleukin-2 and interleukin-4 genes expression in multiple sclerosis. *Physiol Pharmacol* 2015;19(1):14-21.
36. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol* 2011;31(17):3653-69.

The function of epigenetic processes in multiple sclerosis: review article

Roya Amirinejad Ph.D.¹
Zeinab Shirvani Farsani
Ph.D.²
Bahar Naghavi Gargari
Ph.D.^{3*}

1- Department of Genetics, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran.

2- Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

3- Department of Basic Sciences, School of Nursing & Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Basic Sciences, School of Nursing & Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Niayesh Cross Road, Vali Asr Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88655366
E-mail: bnaghavi@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 28 Oct. 2019 Revised: 04 Nov. 2019 Accepted: 12 Apr. 2020 Available online: 19 Apr. 2020

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic neurological and inflammatory disorder that affects the nervous system. The etiology of MS is unknown, but genetic and environmental factors are involved in its pathogenesis. There is increasing evidence suggesting the role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of multiple sclerosis. Lack of vitamin D, smoking, and *Epstein barr* virus can cause epigenetic changes. Several studies have found that Dysregulation in DNA methylation is related to abnormal immune responses and post-translation modifications of myelin proteins in the brain specimens of MS patients. Molecular mechanisms through environmental signals lead to gene expression changes include DNA methylation, post modification of nucleosomal histones and non-coding RNAs. Also, abnormal microRNA profiles have been reported in the brain tissues and peripheral immune blood cells of MS patients. Increased histone acetylation and citrullination of myelin basic protein are two epigenetic mechanisms that may intensify the disease course, in the progressive type. The activation of T cells by histone deacetylase (HDAC) may contribute to the pathogenesis of MS disease and increase the intensity of disease. Increased of HDAC transcripts can also be observed during immune cell activation. Th1 differentiation is produced by HDACs, and the inhibition of these enzymes reduces the production of IFN- γ . The expression of 364 miRNA in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) has been reported in the patients with remitting and relapsing and increased miR-18b and miR-599 regulation in the relapsing course. Expression of miRNAs in astrocytes, microglia, and CD8⁺ T cells also increased. The role of epigenome in this disease can be deduced from epidemiological studies of the geographical location influence, a month of birth, nutritional status (food and vitamin D absorption), and smoking. Despite of the ever-increasing advances, the epigenetic mechanisms of MS are still unknown. Numerous studies are needed to treat and control the disease and discover new and effective drugs due to the complexity of multiple sclerosis and the importance of epigenetic changes in multiple signaling pathways and the molecular mechanisms of different types of MS.

Keywords: epigenomics, methylation, multiple sclerosis, review.