

مقاله پژوهشی

ویتامین D، سلامت و التهاب سیستم ایمنی در مالتیپل اسکلروزیس

سوسن حسینی^۱، ناهید رخش^۲، نسترن عبدالله چالکی^۳، سیده زهرا جعفری^۳، عباس نیک روش^{۴*}

^۱ کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل

^۲ کارشناس ارشد زیست شناسی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد

^۳ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

^۴ استادیار ژنتیک مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد

* نویسنده مسئول: بجنورد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

پست الکترونیک: Nikraveshabbas2@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس، یک بیماری خود ایمن، چند عاملی پیشرونده است که غلاف میلین در سیستم اعصاب مرکزی مورد هجوم سیستم ایمنی قرار می گیرد. مطالعات نشان داده اند عوامل ژنتیکی و محیطی و تعاملات آنها در بروز این بیماری موثرند. طی مطالعات چند دهه گذشته، دانشمندان موفق به شناسایی ژن *CYP27B1* در مسیر متابولیسم ویتامین D به عنوان یکی از عوامل موثر بر بروز MS شدند. *CYP27B1* در بسیاری از سلول های بدن از جمله نورونها، سلول های اپیتلیال و سلول های سیستم ایمنی بیان می شود. این ژن با تولید آنزیم آلفا دهیدروکسیلاز، ویتامین D را به فرم فعال تبدیل کرده که این فرم در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی ذاتی و همورال نقش دارد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مروری با بررسی مقالات مختلف و جدید در زمینه نقش ویتامین D در بیماری MS، جدیدترین اطلاعات در این زمینه گردآوری و استفاده گردید.

یافته ها: تحقیقات حاکی از نقش موثر و مهم ویتامین D در تعادل و تنظیم سیستم ایمنی بدن و همچنین سلامت سایر اعضا بدن از جمله سیستم اعصاب مرکزی می باشد. از طرف دیگر کمبود ویتامین D مسبب بسیاری از بیماری های خودایمن و برخی از سرطان ها شناخته شده است.

نتیجه گیری: با توجه به شیوع در حال افزایش MS در ایران و همچنین کمبود شدید ویتامین D در بین جامعه ایرانی بویژه زنان و ارتباط این دو عامل باهم، آگاهی جامعه و مطالعه ویتامین D به عنوان فاکتور درمانی امری ضروری است.

واژگان کلیدی: ویتامین D، *CYP27B1*، مالتیپل اسکلروزیس

مقدمه

قسمت های آسیب دیده تغییر می کند؛ با توجه به محل وجود ضایعه تظاهرات بیماری گوناگون می باشد [۱،۲]. آسیب شناسی مالتیپل اسکلروزیس، پیچیده و چندعاملی می باشد ولی هنوز بطور کامل شناخته نشده است. ژن های متعددی در مسیرهای ژنتیکی گوناگون توام با عوامل محیطی در پیشرفت و توسعه آن دخالت دارند. بسیاری از محققان بر این باورند که دخالت دو عامل ژنتیک و محیط در ایجاد این بیماری بسیار موثرند ولی

مالتیپل اسکلروزیس (اسکلروز چندگانه) که با اختصار ام اس می نامیم، یکی از شایع ترین بیماری های عصبی ناتوان کننده در میان جوانان است. ام اس یک بیماری التهابی با سبب شناسی ناشناخته، که باعث آسیب قسمت هایی از سلسله اعصاب مرکزی می شود. به طور مثال نخاع یا ساقه مغز و یا قسمت هایی از جسم سفید مغز آسیب می بیند و انتقال سینگال ها (پیام های ارسالی مغز) از این

هنوز عوامل ایجادکننده این بیماری به طور کامل مشخص نشده است [۳].

درصد زیادی از مبتلایان به MS خویشتاوندان نزدیک مبتلا به MS ندارند با این وجود در بعضی از خانواده‌ها MS بیشتر دیده می‌شود. نرخ تطابق بیشتر برای دوقلوهای همسان (۲۵-۳۴ درصد) نسبت به دوقلوهای ناهمسان (۲-۵ درصد) نشان دهنده توارث پذیری بالای ام اس است [۴]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که استعداد ابتلا به MS اساس ژنتیکی دارد، هر چند که تا به امروز هیچ حالت واضح و روشنی از ارث رسیدن و نقش ژن‌ها را نمی‌توان استنباط کرد [۴،۵].

آنالیز پیوستگی، بین این بیماری و لوکوس‌های پلوتایپ HLA، پیوستگی زیادی نشان داد. این ژنها که در اواسط دهه ۱۹۷۰ کشف شدند در سلول‌های مهم ایمنی موسوم به T-cell که بدن را در برابر مهاجمان محافظت می‌کنند، بیان می‌شوند [۶]. یکی از محتمل‌ترین جایگاههای ژنی دخیل در بیماری MS یعنی HLA کلاس II بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارد. این لوکوس مجموعه مولکول‌های سازگاری بافتی (MHC) در سطح ماکروفاژها، دندریتیک‌ها و سایر سلولهای سیستم ایمنی بیان می‌نماید. طبق مطالعات همبستگی هاپلوتایپ HLA-DRB1 * 1501 با خطر نسبی حدود ۳۰٪، آلل اصلی حساسیت در MS در نظر گرفته شده است. به غیر از مستعد بودن فرد از نظر ژنتیکی برای ابتلا به بیماری MS و داشتن حداقل یک حمله خود ایمنی، دانشمندان معتقدند که برای بروز بیماری MS حداقل یک یا چند عامل محیطی لازم می‌باشد. عرض جغرافیایی، عفونت‌های ویروسی، مصرف سیگار، ویتامین D از جمله این عوامل می‌باشد [۸].

ویتامین D

تأثیر اختلافات طول جغرافیایی در شیوع MS برای مدت زمان طولانی شناخته شده است. در جمعیت‌هایی که دورتر از خط استوا زندگی می‌کنند، بیماری بسیار شایع‌تر است. عوامل بسیاری همراه با طول جغرافیایی در شیوع بیماری تأثیر گذار است، اما یکی از قوی‌ترین عوامل طول مدت و شدت مواجهه با نور خورشید است. مطالعات زیست

محیطی به همبستگی معکوس بین تابش نور خورشید و شیوع MS اشاره می‌نماید [۹، ۱۰، ۱۱].

سازوکارهای زیستی برای توضیح این یافته‌ها پیشنهاد شده است: نور ماوراء بنفش ممکن است دارای اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی باشد و همچنین این اشعه برای سنتز پوستی ویتامین D3 مهم است، پس از سنتز پوستی، در کبد به فرم پیش ماده 25 هیدروکسی ویتامین دی (D (25-OH-vitD) هیدروکسیله می‌گردد این فرم ویتامین D اندازه‌گیری شده در سرم است، در کلیه و برخی از بافت‌ها و سلول‌های دیگر مانند (سلول‌های سیستم ایمنی) به هورمون فعال 1-25 دی هیدروکسی ویتامین دی، D (1-25 (OH) 2vitD تبدیل می‌شود [۱۲، ۱۳، ۱۴]. نقش احتمالی ویتامین D در بیماران MS بیش از ۳۰ سال پیش مطرح شد. اطلاعات و مطالعات تجربی و اپیدمیولوژیک گواه بر این فرضیه است که افزایش سطح ویتامین D از طریق رژیم غذایی و یا اشعه ماوراء بنفش نقش محافظی دارد. در یک مطالعه موردی-شاهدی سطح سرمی بالای ویتامین D (25-OHD) با خطر ابتلا به MS نسبت عکس نشان داده است [۱۵].

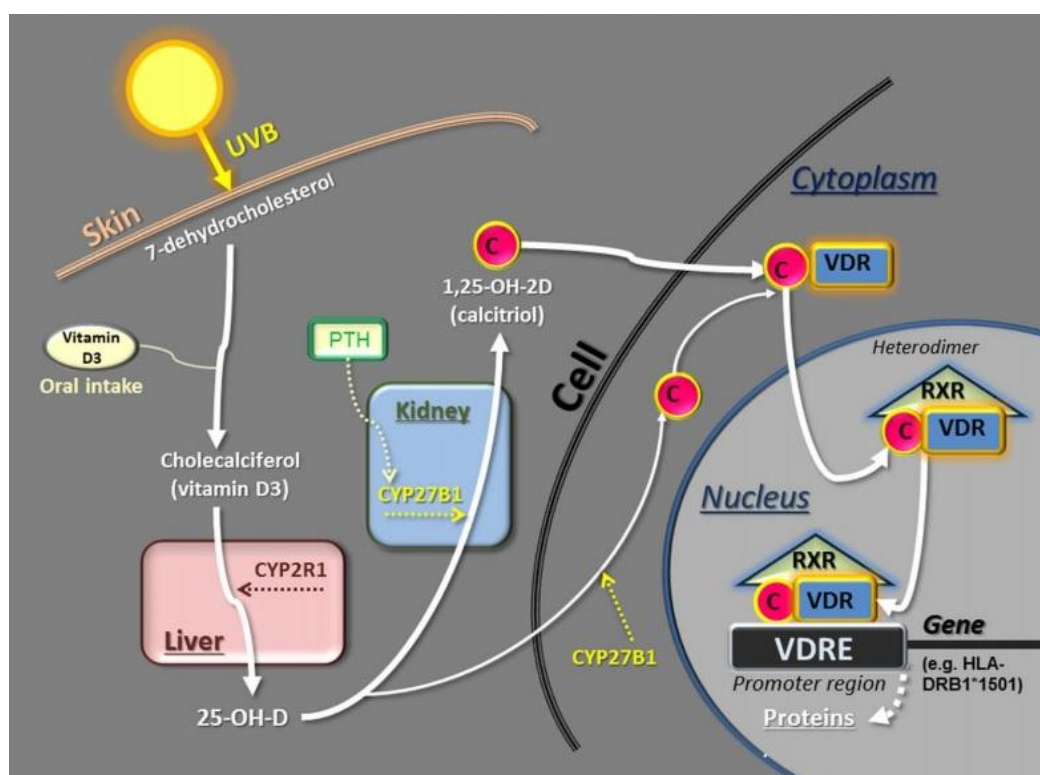
ارتباط بین ام اس و ویتامین D

اولین بار ارتباط بین پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D و MS در جمعیت ژاپن و در سال ۱۹۹۹ نشان داد شد. همچنین در مطالعه‌ی دیگری بر روی برخی خانواده‌هایی که چند عضو آنها دچار بیماری ام اس بوده‌اند دریافتند که بین (جهش) ژنی که میزان ویتامین D را در بدن کنترل می‌کند و گسترش بیماری MS ارتباط مستقیمی وجود دارد. تغییر در این ژن‌ها باعث اختلال عملکرد آن شده و منجر به کمبود ویتامین D می‌گردد. این تحقیق نشان داده است که افرادی که دارای ژن تغییر یافته هستند، (و سطح ویتامین D در خونشان پایین‌تر است) در آینده به بیماری MS مبتلا گشته‌اند. نهایتاً می‌توان گفت براساس این مطالعه، همراهی ژن تغییر یافته (جهش یافته) و یک عامل محیطی (کمبود ویتامین D) در کنار یکدیگر، سبب بروز بیماری MS می‌شوند. نتایج این تحقیق، نظریه چند علتی بودن بیماری MS را تقویت می‌کند هر چند که هنوز تا قطعی شدن این نظریه فاصله وجود دارد [۱۳، ۱۴، ۱۶].

عملکرد ویتامین D

مطالعات مختلف نشان داد که ویتامین D در متابولیسم استخوان، تنظیم، تکثیر و تمایز سلولی و همچنین تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارد، همچنین دارای اثرات مفیدی بر روی آنسفالومیلیت‌ها و عملکرد سلولهای T می‌باشد. همانطور که گفته شد پیش ساز ویتامین D در پوست بر اثر تابش خورشید ساخته می‌شود و بعد در کبد به 25-OH-D_3 تبدیل می‌شود. سپس در بافت کلیه، پوست و سلول‌های ایمنی به فرم فعال ویتامین D یعنی $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ یا کلسیترول توسط آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز که محصول بیان ژن $CYP27B1$ ^۱ که در ناحیه کروموزومی 3-12q13.1 قرار دارد، تبدیل می‌گردد.

$1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ مانند سایر هورمون‌های استروئیدی، تنظیم بیان ژن را در سلول‌های هدف با اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای (گیرنده‌های ویتامین D یا VDR) انجام می‌دهد، اتصال $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ به لیگاندهای VDR که از نوع گیرنده‌های هسته‌ای-هورمونی اند باعث تغییر کنفورماسیون در آنها می‌شود و امکان اتصال هتروداایمر VDR با گیرنده‌های X رتینوئید (RXR) را فراهم می‌آورد. کمپلکس RXR-VDR به عناصر پاسخی ویتامین D (VDREs) در پروموتور ژنهای هدف متصل و رونویسی را تحت تاثیر قرار می‌دهند شکل(۱)[۱۷۱۸،۱۹].



شکل ۱: مکانیسم اثر گذاری $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ در بیان ژنهای مهم بدن مانند p21 [۲۰].

2 -vitamin D responsive element

1 -cytochrome P450 family 27 subfamily B peptide 1

مکانیسم فعالیت VDR

VDR به صورت یک لیگاند وابسته به فاکتور رونویسی عمل می‌کند، بدین وسیله باعث تحریک یا خاموشی سلولهای هدف می‌گردد. لیگاند $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ منتقل شده به سلول هدف به پروتئین‌های اتصال DNA (DBP) باند می‌شود. بدون اتصال به $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ به سلول وارد شده و با VDR کمپلکس تشکیل می‌دهند. این اتصال ویژه با میل ترکیبی بالا، اما ظرفیت پایین رخ می‌دهد. VDR بدون لیگاند می‌تواند عناصر پاسخی خود (VDREs) را به شکل همودایمر اشغال کند، بر این اساس VDR متصل به لیگاند با گیرنده های X رتینوئید هتروداایمر تشکیل می‌دهد، در نتیجه کمپلکس $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR با RXR به صورت همودایمر و یا به شکل هتروداایمر متصل می‌شود. از طرفی کمپلکس هتروداایمر RXR-VDR به طور ضعیف با DNA تا زمانی که توسط $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ اشغال شود، جفت می‌شود. این اتصال از طریق تعامل پروتئین - پروتئین حفظ می‌شود، از چند کوفاکتور که شامل واسطه تثبیت اتصالند، مانند: DBD و LBD استفاده می‌شود. کمپلکس RXR-VDR با VDRE وارد واکنش می‌شوند فعالیت این کمپلکس می‌تواند رونویسی ژن‌هایی که بیانشان تحت تاثیر $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ به عنوان فاکتور تنظیمی می‌باشد، را خاموش یا روشن کند. کمپلکس RXR/VDR/VDRE بسیار پایاتر و محکم‌تر از سایر کمپلکس‌های همودایمر می‌باشد [۲۰].

ویتامین D و سیستم ایمنی

VDR در طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی از جمله در لنفوسیت‌های B که توسط ویروس EBV تحریک شده‌اند، بیان می‌شود. فرم فعال ویتامین D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) علاوه بر اینکه سوبسترای لازم برای تغییر شکل فضائی و فعالیت VDR می‌باشد، در شرایط *in vivo* یا *in vitro* نیز باعث تنظیم بیان VDR در سلول‌های ایمنی و همچنین باعث عدم تمایز لنفوسیت‌های B آلوده به ویروس می‌شود [۲۱].

این اثر ضدتمایزی $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بر روی لنفوسیت‌های B و برخی دیگر از سلول‌های سیستم ایمنی مانند Th1 به دلیل تنظیم بیان آنزیم $25(\text{OH})\text{D}_3$ -24hydroxylase

در مسیر کاتابولیک کلسیتروئول نیز می‌باشد. علاوه بر این تمام سلول‌های درگیر در ایمنی ذاتی و همورال قادر به تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ از فرم متابولیتی ویتامین D در گردش خون می‌باشند. این یافته‌ها نشان می‌دهد دریافت نور آفتاب و تغذیه مناسب و مصرف کافی ویتامین D، نه فقط استخوان‌های قوی بلکه عملکرد بهینه سیستم ایمنی را در بر دارد. نقش بالقوه ویتامین D در تعدیل پاسخ‌های ایمنی همراه با کشف گیرنده‌های ویتامین D (VDR) در ماکروفاژها، دندریت سل‌ها، لنفوسیت‌های B و T فعال همزمان با کشف نقش $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ در تکثیر، تمایز و عملکرد این سلول‌ها، بوده است. این سلول‌ها توانایی بیان ژن *CYP27B1* را برای پاسخ‌های ایمنی دارا می‌باشند. نقش حیاتی $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ در تنظیم پاسخ ایمنی به دلیل پیشگیری از تعدادی بیماری‌های خودایمنی در مطالعات حیوانی (EAE) به اثبات رسیده است [۲۲، ۲۳].

در بسیاری از تحقیقات برای شناخت علت، پاتوژن و درمان‌های جدید از مدل حیوانی استفاده می‌شود. بهترین مدل حیوانی که به شکل مزمن بیماری در آنها بروز می‌کند، مدل آنسفالومیلیت خودایمنی آزمایشگاهی است (EAE)^۱ علاوه بر مطالعات EAE شواهد اپیدمیولوژی گسترده‌ای در حمایت از تأثیر ویتامین D در پیشگیری از بیماری‌های خودایمنی در انسان وجود دارد [۲۴].

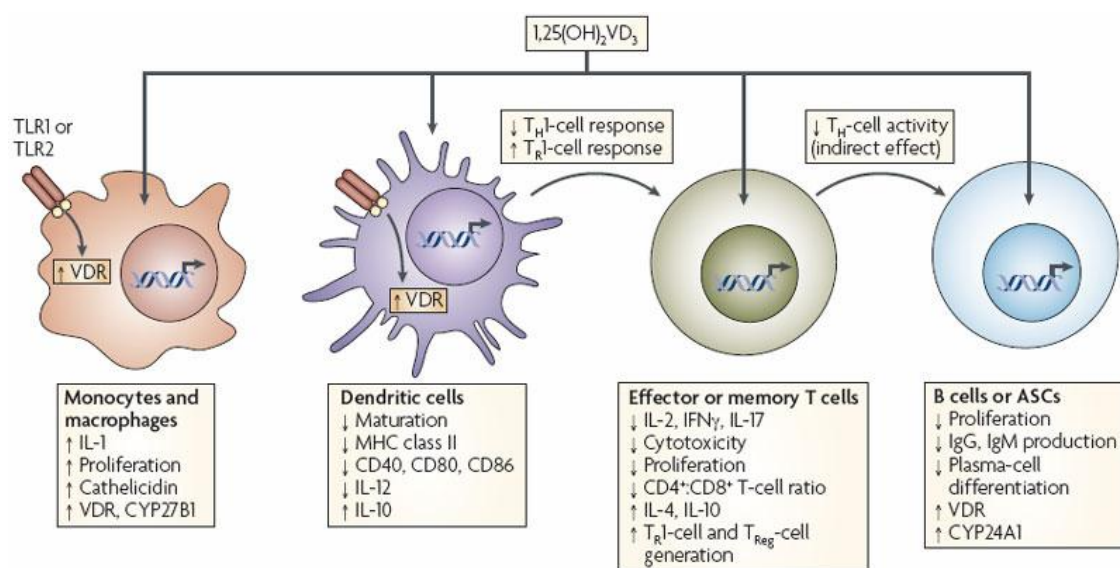
CYP27B1 و VDR در بسیاری از سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شوند. اولین پاسخ ایمنی ذاتی در برابر حمله‌ی عوامل بیگانه و بیماری‌زا در این سلول‌ها صورت می‌گیرد که این پاسخ نیاز به تنظیم دارد. کلیت پاسخ ایمنی (شامل هر دو نوع پاسخ) نتیجه فعل و انفعالات پیچیده سایتوکین‌های متعدد است. تفاوت‌های جزئی و اندکی در تنظیم این فعل و انفعالات پیچیده توسط $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ در انواع مختلف و متفاوت پاسخ‌های ایمنی وجود دارد [۲۰]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ در ایمنی ذاتی از طریق افزایش و تحریک دیفترین‌ها مانند پپتیدهای آنتی میکروبی از نفوذ ارگانیسم‌های مهاجم جلوگیری می‌کند و در حالی که مانع پاسخ همورال می‌شود، در درجه‌ی اول با مهار بلوغ

سلولهای Th1 در ایمنی با واسطه سلولی مشارکت دارند و با ترشح سایتوکین‌های عمده از جمله $\text{TNF-}\beta$ و $\text{IFN-}\gamma$ باعث تحریک فعالیت باکتری‌کشی ماکروفاژها و جذب سایر لکوسیت‌ها به محل التهاب می‌شود. ایمنی با واسطه سلولی شامل کنش مستقیم سلولهای تخصصی سیستم ایمنی در حمله به عوامل عفونی خارجی و سلول‌های سرطانی می‌باشد. عدم کفایت عملکرد سلولی Th1 احتمالاً منجر به بروز مشکلاتی از قبیل سندرم مزمن خستگی، و عفونت‌های مخمری و قارچی، سینوزیت، عفونت‌های ویروسی و سرطان می‌شود. سلولهای Th2 تعدیل‌کننده ایمنی هومورال هستند که منجر به تولید ایمونوگلوبولین‌ها مورد استفاده به منظور خنثی کردن مهاجمان خارجی و پاتوژن‌های خارج سلولی می‌شوند [۲۶]. سلولهای Th2 پاسخ سلول B را تسهیل می‌کنند. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ و VDR نقش مهمی در تعادل Th1/Th2 از طریق مهار رونویسی ژن‌های سایتوکین بازی می‌کنند، که برای تمایز سلول‌های پیش‌ساز به Th1 یا محصولات تولید شده از سلولهای Th1 یافته Th1 مورد نیاز هستند. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ فعال باعث افزایش سایتوکین‌های Th2 (IL-4) و از طرف دیگر مانع سنتز سایتوکین‌های Th1 مانند $\text{IFN-}\gamma$, IL-2 , سایتوکین پیش

سلول‌های دندریت ارائه دهنده آنتی ژن موجب کاهش تکثیر سلول‌های T التهابی می‌شود و با تغییر در موازنه مسیر تمایز سلولی Th1 (سلول‌های افزایش دهنده التهاب در سیستم ایمنی) و Th17 به مسیر Th2 (سلول‌های کاهش دهنده التهاب در سیستم ایمنی) و Treg مکانیسم‌های دقیق و قابل توجهی را در متعادل سازی سیستم ایمنی آغاز می‌کند [۲۲].

تأثیر $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بر تعادل Th1 و Th2

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ یکی از مهمترین هورمون‌های تنظیمی-ایمنی می‌باشد که باعث فعال سازی مونوسیت‌ها، تحریک ایمنی هومورال مؤثر بر سنتز سایتوکین‌ها و سرکوب تمایز و تکثیر لنفوسیت‌ها می‌گردد. مشخصات سایتوکاین بیان شده توسط سلول‌های T، تأثیر زیادی بر نوع پاسخ ایمنی ایجاد شده دارد. در عفونت‌های ویروسی که در آن از بین بردن سلول‌های آلوده به جای خنثی کردن ویروس‌های آزاد مهمتر و مفیدتر است، سایتوکین Th1 برای از بین بردن پاتوژن‌های درون سلولی از سایتوکاین‌های Th2 موثرتر است. این سایتوکین‌ها به عنوان جاذب سلول‌های دیگر به محل عفونت عمل می‌کنند و همچنین فعال کننده ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی است که به افزایش فعالیت ویروس کشی منجر می‌شود [۲۵].



Nature Reviews | Immunology

شکل ۲: به طور مختصر نمایی از نقش تنظیمی و تعدیلی $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ را آشکار می‌کند [۳۱].

باشد. از طرف دیگر فرم فعال ویتامین D در تنظیم بیان بسیاری از ژن‌های مهم بدن در مسیرهای گوناگون نقش دارد و ارتباط آن با بسیاری از سرطان‌ها و بیماریهای خودایمن ثابت شده است. کمبود ویتامین D در سیستم ایمنی موجب کاهش سطح Th2 نسبت به سایر سلول‌های T بویژه سلول‌های دخیل در مسیر التهاب مانند Th1 و Th17 می‌گردد. این امر در بیماریهای خودایمن مانند MS موجب آسیب بیشتر به میلین اطراف سیستم اعصاب مرکزی می‌شود. لذا توجه به سطح ویتامین D در افراد جامعه بخصوص مبتلایان به MS ضروری است. جالب توجه است با وجود اینکه ایران در عرض جغرافیایی مناسب از لحاظ دریافت اشعه ماوراء بنفش کافی قرار گرفته است اما کمبود ویتامین D با فرکانس بالا در جامعه و به طور عمده در میان زنان ایرانی مشاهده می‌شود [۳۲، ۳۳].

IL-12، Th1 می‌شود. همچنین شواهد نشان می‌دهد که ژنوتیپ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بر پاسخ ایمنی و به طور مشخص دودمان سلولی Th1/Th2 که بر روی انتخاب CD_4^+ فعال شده سلول‌های T تاثیر می‌گذارد [۲۷، ۲۸].

با توجه به مطالعات صورت گرفته (VDREs) در ژن‌های متعددی (حدود ۸۰۰ ژن) از جمله پروموتور ژن HLA ، IL-2، DRB1*1501، IFN- γ و الیگودندریته‌ها شناسایی شده‌اند. از این رو نظر بر این است که بیان $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ به عنوان نقطه تلاقی عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی استعداد ابتلا به MS می‌باشد شکل (۲) [۲۹، ۳۰].

نتیجه‌گیری

ویتامین D از طریق تنظیم عملکرد سیستم ایمنولوژیک بدن می‌تواند نقش مهمی در بروز و یا شدت MS داشته

References

- Baranzini, S. E, Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: are we there yet? genetics & development. 2011.21(3): 317-324.
- Baranzini, S. E, D. Nickles, Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data. Neurology. 2012. 25(3): 239.
- Correale, J, Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. Brain. 2010.132; 1146-1160.
- Ebers, G, Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neuro. 2008; 7: 268-77.
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, et al., Men transmit MS more often to their children vs women: The Carter effect. Neurology. 2006.67: 305-310.
- Milo, R. and E. Kahana, Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmunity reviews. 2010. 9(5): A387-A394.
- Akkad, D.A., Hoffjan, S., Petrasch-Parwez, E., Beygo, J., Gold, R., Epplen, J.T., Variation in the IL7RA and IL2RA genes in German multiple sclerosis patients. J. Autoimmun. 2009. 32, 110-115.
- Ascherio, A. and Munger, K. L, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol 2007;61(6): 504-513.
- Van der Mei, I., Simpson, S., Jr., Knippenberg, S., Winzenberg, T. and Taylor, B. Role of vitamin D in multiple sclerosis: implications for disease management. Neuroden Dis Manage 2012.1: 523-536.
- Berlanga-Taylor A, Disanto G, Ebers G, Ramagopalan S. . Vitamin D- gene interactions in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Science s. 2011. 311 (2011) 32 - 36.
- M.J. Goldacre, V. Seagroatt, D. Yeates, E.D. Acheson. Skin cancer in people with multiple sclerosis: a record linkage study, J. Epidemiol. Community Health 2004.58.144_142.
- DeLuca HF & Cantorna MT . Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB J .2001. 15, 2579-2585.
- Torkildsen, G., Results from animal and human studies on diet, vitamin D and Epstein-Barr virus. University of Bergen. 2010.
- O'Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: A review with a focus on molecular mechanisms. Int J Mol Sci 2012;13:11718-52 .
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006. 296(23):2832-2838.

16. Brown SJ. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*; 2006;40:1158-1161.
17. Berlanga-Taylor A, Disanto G, Ebers G, Ramagopalan S.,. Vitamin D- gene interactions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Science s*. 2011.311 (2011) 32 – 36.
18. Simon, K., Munger, K. and Ascherio, A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology and genetics. *Curr Opin Neurol* 25: 2012. 246–251.
19. Sundqvist, E., Bäärnhielm, M., Alfredsson, L., Hillert, J., Olsson, T. and Kockum, I. Confirmation of association between multiple sclerosis and CYP27B1. *Eur J Hum Gen* 18 .2010. 1349–1352.
20. Pierrot-Deseilligny. C and Souberbielle. J., Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. DOI: 2013 10.1177/ 1756285612473513.
21. Nelson CD, Reinhardt TA, Beitz DC, Lippolis JD. In vivo activation of the intracrine vitamin d pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection. 2010. *PLoS One* 5: e15469.
22. Bikle, D.,. Vitamin D and Immune Function. *TOUCH BRIEFINGS*. 2009.
23. Raghuwanshi, A., Joshi, S., Christakos, S. Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Cell Biochem*. 2010. 105(2): 338–343.
24. Frausto, R. F., Crocker, S. J., Eam, B., Whitmire, J. K. and Whitton, J. L. Myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide-induced experimental allergic encephalomyelitis and T cell responses are unaffected by immunoproteasome deficiency. *Journal of neuroimmunology* 192(1): 2007.124-133.
25. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334–338.
26. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L , Smyth DJ, Yang JH, Walker NM, Hyppönen E ,Dunger DB, Ramos -Lopez E , Badenhop K , Nejentsev S, Todd JA . Assoc iation of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007;56 :2616–21.
27. Australian and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet*; 41: 2009.824–830
28. Barizzzone N, Pauwels I, Luciano B, et al. No evidence for a role of rare CYP27B1 functional variations in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 1–5.
29. Cantorna, M.,. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutrition Reviews*. 2010. Vol. 66(Suppl. 2):S135–S138.
30. M.J.Eikelenboom, J.Killestein, B.M.Uitdehaag, C.H.Polman, Sex differences in proinflammatory cytokine profiles of progressive patients in multiple sclerosis, *Mult. Scler*. 11 .2005. 520.
31. Hayes, C. E.. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *PROCEEDINGS-NUTRITION SOCIETY OF LONDON*, Cambridge Univ Press.2000.
32. Ghandehari. K, Riasi. H, Nourian. A, Boroumand. A. Prevalence of multiple sclerosis in north east of Iran. *Multiple Sclerosis*. 2010. 16(25).1254.
33. Nabavi SM, Sabet Z, Morsali D, Aminzadeh M. Vitamin D3 Supplementation in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Considering the Safety Issues. *J Clinic Toxicol* 2:122. doi: 2012.10.4172/2161-0495.1000122.

Original Article

Vitamin D, the healthy and inflamed Immune System in Multiple Sclerosis

Hosseini S¹, Rakhshi N², Abdullah Chalaki N³, Jafari SZ³, Nikraves A^{4*}

¹MS.c in Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Zabol.

²MS.c in Molecular Biology, Department of molecular Sciences, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd.

³ Student of Medicine, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd.

⁴ Ph.D in Molecular Genetics, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd.

***Corresponding author:**
North Khorasan University of
Medical Sciences, Bojnurd
E-mail:
Nikraveshabbas2@gmail.com

Abstract

Background & Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a complex disease in the central nervous system (CNS) and the most common inflammatory and degenerative disease in young adults. Most studies have shown that, vitamin D may interfere with the pathophysiology of MS within the CNS. CYP27B1 gene encodes the enzyme that catalyses the formation of the biological active metabolite 1,25(OH)₂D from the abundant metabolite 25(OH)D. CYP27B1 is expressed on a variety of cells including neurons, glial cells and invaded lymphocytes.

Material & Methods: In this study we reviewed some different and new articles about the role of Vitamin D in MS. Then we selected the specific and the most recent data in this field.

Results: Among the multiple recently discovered actions of vitamin D, an immunomodulatory role has been documented in experimental autoimmune and in humans system like the central nervous system, pancreas. Furthermore, some clinical findings already strongly suggest that vitamin D status influences the relapse rate in MS and cancer.

Conclusion: Our results suggest that beside the role of vitamin D in the relapse rate and radiological lesions in Iranian patients with MS In fact, many genetic and environmental risk factors like vitamin D appear to interact and contribute to MS, especially in young woman. As well as, they can serve as biomarkers to evaluate disease progression and therapeutic efforts.

Keywords: Vitamin D, CYP27B1, multiple sclerosis.
