مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال۶۳، شماره۵
آذر-دی۹۹، صفحه ۲۷۴۴-۲۷۳۰

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 63, No.5, P: 2730-2744
Nov-Jan 2021

مقاله مروری

ارتباط مسیر پیام‌رسانی هیپو با فرایند میلیناسیون در بیماری مالتیپل اسکلروزیس: یک مطالعه مروری

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۲۷- تاریخ پذیرش:۹۹/۱۰/۲۷

شیدا خلیلیان[۱]
فریبا دهقانیان[۱]
زهره حجتی[۲*]

[۱] *بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان*
[۲] *گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی ، دانشگاه اصفهان، خیابان هزار جریب، اصفهان، ایران*
Email: z.hojati@sci.ui.ac.ir

خلاصه

مالتیپل اسکلروزیس (ام‌اس) یک بیماری خود ایمنی التهابی بوده که منجر به تخریب میلین و تحلیل آکسونی می‌گردد. از آن‌جا که ام‌اس از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک، بویژه در جوانان است، به‌عنوان یکی از نگرانی‌های اصلی در سلامت عمومی مطرح می‌شود. بنابراین، شناخت مکانیسم‌های مولکولی که در ایجاد و پیشرفت ام‌اس نقش دارند از اهمیت به سزایی برخوردار است. مکانیسم‌های مولکولی فراوانی فرآیند میلیناسیون در سیستم عصبی را کنترل نموده و هرگونه تغییر در این مکانیسم‌های تنظیمی منجر به اختلال در فرآیند میلیناسیون می‌شود. درمان‌های فعلی مکانیسم ایمنی دخیل در روند بیماری را کنترل نموده و بنابراین فقط در مراحل اولیه بیماری مؤثر هستند و هیچ تأثیری در میلیناسیون مجدد آکسون ها ندارند. اما درمان‌هایی که میلیناسیون مجدد را تقویت می‌کنند، امکان تأخیر یا جلوگیری از ناتوانی را فراهم می‌کنند. مطالعات اخیر به بررسی نقش ژن‌های کلیدی مسیر هیپو در میلیناسیون سلول‌های گلیال میلینه کننده پرداخته‌اند. طبق این مطالعات، فعالیت YAP1 / TAZ و تنظیم منفی آن در مسیر هیپو از طریق CRB3 که یک فاکتور قطبیت سلولی است، سنتز غلاف میلین را تنظیم می‌کند. بنابراین، عدم تنظیم این ژن‌ها می‌تواند در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی نقش بسزایی داشته باشد. از آنجا که تا کنون مرور جامعی از ارتباط مسیر سیگنالینگ هیپو با بیماری ام‌اس انجام نشده است؛ در این مطالعه ضمن مروری غیر سیستماتیک و کلی بر بیماری ام‌اس و فاکتورهای استعداد ابتلا به این بیماری، به بررسی مسیر پیام‌رسانی هیپو به عنوان یک مسیر دخیل در نقص فرآیند میلیناسیون در بیماری ام‌اس پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، مسیر پیام‌رسانی هیپو، میلین، قطبیت سلول

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری خود ایمنی التهابی بوده که مغز و نخاع را درگیر می‌کند. این بیماری تخریب میلین و درجات مختلف تحلیل آکسونی را به همراه دارد. از پیامدهای این بیماری می‌توان به کاهش فعالیت نوروماسکولار، تغییر و کاهش موتور حرکتی بدن و درنهایت فلج شدن و گاهی اوقات مرگ اشاره نمود (۱, ۲). بیماری اغلب زنان جوان در رده‌ی سنی ۲۰ تا ۴۰ سال را درگیر می‌نماید (۳).

بیماری اماس در سال ۱۸۶۸ توسط Jean Martin Charcot به‌عنوان یک بیماری جدید مربوط به سیستم عصبی مرکزی (CNS[1]) ارائه گردید و از دیگر بیماری‌های مزمن و شایع نورولوژیک افتراق داده شد (۴). شارکوت با توجه به گزارش‌های پیشین و با اضافه کردن مشاهدات آسیب‌شناختی و بالینی خود نام این بیماری را "sclerose en plaques" گذاشت که در سال ۱۹۵۴ در ادبیات انگلیسی به‌عنوان مالتیپل اسکلروزیس شناخته شد (۵). بیماری با از بین رفتن میلین در نورون‌های CNS بروز نموده که پایه و اساس آن التهاب در این ناحیه می‌باشد. ازاین‌رو می‌توان اماس را یک بیماری خود ایمنی در نظر گرفت (۶, ۷). در ناحیه التهاب، تخریب سد خونی مغزی وجود دارد که این تخریب با ورود سلول‌های مختلف سیستم ایمنی همراه است. به دنبال این ورود، به ترتیب میلین نورون‌ها از بین رفته، انتقال پیام عصبی در نورون‌ها مختل شده و نهایتاً پلاک‌های اسکلروتیک تشکیل می‌شود (۶, ۸). انواع مختلفی از علائم بالینی در بیماران اماس دیده می‌شود و هریک بر اساس علائم و تظاهرات بالینی ناهمگون، که به‌طور گسترده‌ای بین افراد بیمار متفاوت است، شناخته می‌شوند. درمان‌های اولیه برای اماس شامل داروهایی است که پیشروی، تظاهرات و سرعت عود بیماری را کاهش داده و یا سرکوب می‌کنند، اما این داروها قادر به ترمیم بافتهای آسیب‌دیده و درمان کامل بیماری نیستند (۹). اگرچه علت دقیق بیماری اماس هنوز مبهم می‌باشد، ولی به نظر می‌رسد که تعامل فاکتورهای محیطی با استعداد ژنتیکی افراد، منجر به یک حمله‌ی خودایمنی ناهنجار،آسیب به آکسون و غشای میلین اعصاب می‌شود (۱۰). از همین رو مسیرهای پیام‌رسانی متعددی به منظور بررسی ارتباط ژن های دخیل در این مسیرها با بیماری اماس بررسی شده‌اند.

در این مطالعه ضمن مروری بر بیماری اماس و فاکتورهای استعداد ابتلا، به بررسی ارتباط مسیر پیام‌رسانی هیپو با این بیماری به عنوان یک مسیر دخیل در نقص میلیناسیون پرداخته می‌شود.

علائم بیماری اماس: به دلیل ماهیت بیماری و درگیری قسمت‌های مختلف سیستم عصبی در چگونگی تظاهرات بیماری، علائم شروع بیماری متنوع است. با این‌وجود، در این بیماری بخش‌های خاصی مثل عصب بینایی، ساقه‌ی مغز، مخچه و نخاع بیشتر درگیر می‌شوند (۱۱). در ۴۵ درصد موارد، بیماری با یک علامت خاص شروع شده که می‌توان آن را به آسیب محل خاصی از دستگاه عصبی ربط داد؛ این در حالی است که در ۵۵ درصد از بیماران، شروع بیماری با چندین علامت بالینی پراکنده همراه است. گاهی شروع بیماری با یک علامت مشخص نمود پیدا کرده اما در بعضی موارد علائم آن‌چنان خفیف هستند که ممکن است بیمار به آن توجهی نکند و علائم کاهش یابد. در اکثر مطالعات، شایع‌ترین علامت در شروع بیماری را ضعف تعادل و ناتوانی در اندام‌ها ذکر کرده‌اند که به‌طور مؤثری بر راه رفتن و فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی تأثیر می‌گذارد (۱۲). بیماری عمدتاً در یک سمت بدن بیشتر از سمت دیگر تأثیر گذاشته و منجر به عدم تقارن عملکردهای بدن می‌شود (۱۳, ۱۴)، این امر منجر به اثر منفی بر کار های روزمره شده و یک تلاش مضاعف جهت رفع خستگی را می‌طلبد. حملات بیماری اماس غیرقابل پیش‌بینی بوده و در فصل بهار و تابستان با فراوانی بیشتری رخ می‌دهند. استرس، سیگار، و برخی عفونت‌های ویروسی ریسک حملات را بالا می‌برند (۱۵, ۱۶).

علائم بیماری به سه دسته تقسیم می‌شوند:

علائم اولیه:

- ضعف، عدم تعادل و بی‌حسی اندام‌ها

1 Central nervous system

- افزایش کشش عضلانی و مقاومت در برابر حرکت که می‌تواند منجر به اشکال در راه رفتن شود
- اختلالات حسی شامل احساس گزگز و مورمور شدن، سوزش پوست، سوزش یا درد در ستون فقرات
- مشکلات بینایی (دوبینی، تاری و درد در هنگام حرکت چشم)
- اختلال عملکرد دستگاه گوارش و دستگاه دفع ادرار (یبوست و اختلال عملکرد مثانه)
- اختلال شناختی و عاطفی (عدم توانایی در یادگیری و افسردگی) سرگیجه و مشکلات جنسی
- مشکلات بلع
- مشکلات گفتاری
- مشکلات تنفسی
- افت شنوایی
- تشنج و سردرد

علائم ثانویه:

- عفونت ادراری
- خستگی که در اکثر بیماران دیده شده و اغلب با شروع بیماری رخ داده و در طول سیر بیماری باقی می‌ماند. خستگی می‌تواند خفیف، شدید یا حتی ناتوان‌کننده باشد.

علائم ثالثیه:

- اختلالات هیپوتالاموسی که در مواردی افسردگی، افزایش دمای بدن، افزایش خواب و کاهش بدون توجیه وزن را به پلاک‌های هیپوتالاموسی نسبت می‌دهند.
- عوارض اجتماعی
- عوارض روان‌شناختی (۱۷, ۱۸)

اپیدمیولوژی

مالتیپل اسکلروزیس پراکندگی یکنواختی در دنیا ندارد. میزان فراوانی جهانی اماس رو به گسترش بوده و از ۳۰ بیمار در صد هزار نفر در سال ۲۰۰۸ به ۳۳ بیمار در صد هزار نفر در سال ۲۰۱۳ رسیده است. بر اساس مطالعات جهانی هر منطقه ایی را می‌توان در یکی از سه دسته دارای شیوع پایین، شیوع متوسط و شیوع بالا قرار داد. شیوع ۳۰ یا بیشتر در هر صد هزار نفر به عنوان مناطق با خطر بالا، ۵ تا ۲۹ نفر به عنوان مناطق با خطر متوسط و کمتر از ۵ نفر به عنوان خطر پائین تقسیم‌بندی شده است (۱۹). مطالعات اخیر نشان داده است که شیوع اماس در دهه‌ی گذشته افزایش‌یافته و محققین نیاز به یک سیستم طبقه‌بندی جدید مبتنی بر بار بیماری را پیشنهاد کرده‌اند (۲۰). براین اساس، آمریکای شمالی با شیوع ۱۴۰ در هر صد هزار نفر و نیز اروپا با شیوع ۱۰۸ درهر صد هزار نفر در صدر این طبقه‌بندی قرار دارند. آسیا با ۲/۲ در هر صد هزار و جنوب صحرای آفریقا با ۲/۱ در هر صد هزار نفر دارای کمترین پراکنش می‌باشند. بدین ترتیب شاهد ارتباطی عمیق میان شیوع اماس و عرض جغرافیایی هستیم و در نتیجه در عرض‌های جغرافیایی نزدیک به قطبین، نسبت به استوا، شیوع بالاتری دیده می‌شود (۲۱). اگرچه اپیدمیولوژی بیماری اماس و شیوع آن در ایران نسبت به سایر کشورهای منطقه بیشتر است، با این‌وجود بر اساس آخرین گزارش ارائه‌شده در سال ۲۰۱۹ شیوع بیماری در ایران از ۵/۳ تا ۸۹ در هر صد هزار نفر، متغیر است؛ شیوع بیماری همچنین در مردان ۱۶/۵ و در زنان ۴۴/۸ در هر صد هزار نفر گزارش‌شده است (۲۲). به‌طور کل در جهان به ازای هر مرد مبتلا دو تا سه زن مبتلا گزارش‌شده است که علت افزایش زنان مبتلا را می‌توان عواملی همچون سبک زندگی، بارداری دیرهنگام، استفاده از دخانیات، چاقی، فعالیت کم فیزیکی و استرس بالا در نظر گرفت (۲۲). همچنین اخیراً مشخص‌شده است که نقش گذاری[1] مادری در مقابل پدری در ژن‌های مربوط به کروموزوم X ممکن است تفاوت‌های جنسی در شیوع بیماری‌های خود ایمنی را ایجاد کند. کایمراهای مغز استخوان با همان سیستم ایمنی بدن اما کروموزوم‌های جنسی متفاوت در سیستم عصبی مرکزی نشان می‌دهند که بیان متمایز ژن TLR 7 مربوط به کروموزوم X در نورون‌ها ممکن است به تفاوت‌های جنسی در تولید عصب[2] کمک کند (۲۳).

1Imprinting

2Neurodegeneration

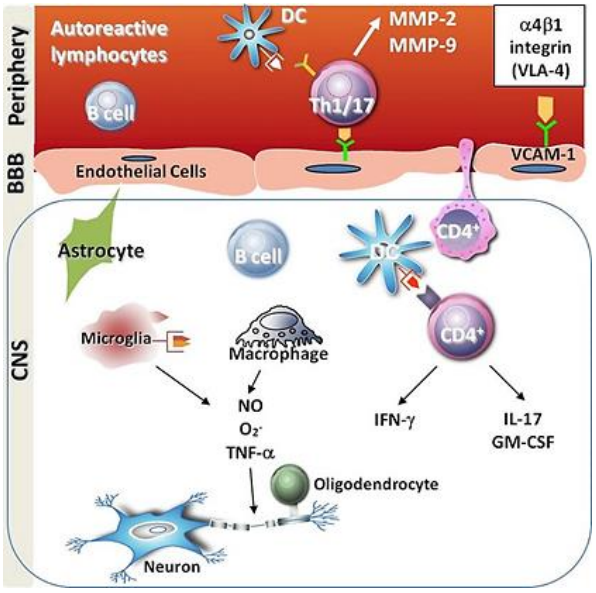
ایمونوپاتولوژی اماس

مغز در درجه اول به‌عنوان ارگانی در نظر گرفته شده که از ایمنی بسیار بالایی برخوردار است. این در حالی است که تعدادی از مطالعات این مسئله را به چالش کشیده‌اند (۲۴). در ۱۰ سال گذشته تغییرات مهمی در تحقیقات اماس رخ داده است و نشان می‌دهد که اماس فقط بیماری سیستم ایمنی بدن نیست، بلکه به همان اندازه شامل فاکتورهای دخیل در CNS نیز هست (۲۵, ۲۶).

سلول‌های ایمنی ساکن در CNS به دنبال آسیب به بافت CNS فعال می‌شوند. به‌ویژه سلول‌های میکروگلیال که به‌موجب فعال شدن آن‌ها، مولکول‌های MHC کلاس I و II نیز فعال‌شده و با ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها، مسیر ورود سلول‌های B، T، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و دندریتیک سل‌ها (DCs[1]) به ضایعات مغزی هموار می‌شود. سلول‌های ایمنی نفوذ یافته به درون ضایعات مغزی، سیتوکاین‌های پیش التهابی، نیتریک اکسید و ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) ترشح نموده که درنتیجه منجر به تخریب غلاف میلین می‌شوند (۲۷, ۲۸). به‌طورکلی التهاب مزمن ویژگی بارز بیماری‌های عصبی مانند MS، آلزایمر و پارکینسون است (۲۹, ۳۰). همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده‌شده است، سلول‌های T فعال‌شده از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند. روند انتقال شامل تعامل بین VLA-4 موجود در لنفوسیت‌های T و VCAM-1 بوده که بر روی سلول‌های اندوتلیال مویرگی مستقرشده است. این فرآیند با بیان و تنظیم مجدد مولکول‌های مختلف چسبندگی، کموکاین‌ها و MMPs تسهیل می‌شود (۳۳-۳۱). سلول‌های T فعال‌شده در ضایعات دمیلینه کننده‌ی مغزی مستقر می‌شوند و مهاجرت آن‌ها به CNS منجر به ایجاد آبشار التهابی و به دنبال آن دمیلیناسیون CNS و آسیب آکسونی می‌شود. ضایعات مغزی، پلاک‌های التهابی دمیلینه شده مستقر در ماده سفید ایجاد می‌کنند (۳۴). سلول‌های ماده سفید سیگنال‌های عصبی را از ماده خاکستری به بقیه نقاط بدن منتقل می‌کنند (۳۵).

اماس شامل ۲ مرحله اصلی می‌باشد: ۱) آسیب غلاف میلین و درنتیجه ایجاد ضایعات در CNS و (۲) التهاب؛ که این دو مرحله باهم بافت عصبی را از بین می‌برند. در اماس، آسیب الیگودندروسیت‌ها و از بین رفتن غلاف میلین منجر به شکسته شدن آکسون و از بین رفتن عملکرد عصبی می‌شود (۳۶). دمیلیناسیون باعث افزایش فرآیندهای فعال‌سازی التهابی می‌شود که منجر به آسیب سد خونی-مغزی و تحریک فعال‌سازی ماکروفاژها و مسیرهای استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۷).

ضایعات ماده سفید شامل میلین تجزیه‌شده به همراه مونوسیت‌های نفوذ یافته، سلول‌های B، سلول‌های T و DC است (۳۸). میکروگلیا و ماکروفاژها سلول‌های اصلی ایمنی ذاتی هستند که در ضایعات اماس وجود دارند و با سلول‌های B/T و یا مستقیماً باعث آسیب عصبی- التهابی بافت می‌شوند (۳۹).



شکل ۱- مکانیسم ایمونوپاتولوژی در بیماری اماس. سلول‌های T فعال‌شده از سد خونی-مغزی عبور کرده، به CNS نفوذ می‌کنند و منجر به ایجاد آبشار التهابی و به دنبال آن دمیلیناسیون و آسیب آکسونی می‌شوند (۳۲).

عوامل مؤثر در استعداد ابتلا به اماس

بیماری اماس یک بیماری پیچیده بوده و علاوه بر واریانت‌های ژنتیکی، شیوه زندگی و عوامل محیطی می‌توانند در ایجاد بیماری نقش مهمی داشته باشند. آنالیز ترکیبی هر دو فاکتور ریسک ژنتیکی و محیطی نشان داده است که بخش عمده‌ای از خطر ابتلا

[1] Dendritic cells

به اماس را می‌توان با عوامل ریسک شناخته‌شده توضیح داد (۴۰). شیوه زندگی و عوامل محیطی که خطر ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهند شامل قرار گرفتن در معرض دود تنباکو، عفونت ویروس اپشتین بار (EBV[1]) ، چاقی در بزرگسالان، عدم قرار گرفتن در معرض آفتاب یا سطح پایین ویتامین D و شیفت کاری شبانه است. از عواملی که به‌طور بالقوه با کاهش خطر ابتلا به بیماری همراه هستند می‌توان به مصرف زیاد قهوه و شواهد سرولوژیک از عفونت سیتومگالوویروس (CMV[2]) اشاره نمود.

عوامل محیطی

سیگار کشیدن در ابتدا به عنوان یک عامل خطر برای بیماری ام-اس با تجزیه و تحلیل چندین مطالعه پیشنهاد شد (۴۱). قرار گرفتن در معرض دود سیگار همچنین با افزایش خطر ابتلا به بیماری همراه بوده و نشان می‌دهد که حتی تحریک جزئی ریه نیز در این زمینه حائز اهمیت است (۴۲). سیگار کشیدن نه‌تنها با افزایش خطر ابتلا به اماس در ارتباط است، بلکه با خطر ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در برابر داروهای مورد استفاده در درمان اماس از جمله Natalizumab (43) و IFN-β (۴۴) نیز همراه است. تاکنون عوامل عفونی زیادی به عنوان عامل مؤثر در ابتلا به اماس پیشنهاد شده‌اند، اما یکی از جالب‌ترین ویروس‌های کاندیدای بیماری، ویروس EBV است (۴۵). مطابق نتایج یک متاآنالیز که در سال ۲۰۱۰ انجام شد، ریسک ابتلا به اماس در افراد مبتلا به مونونوکلئوز عفونی، بیش از ۲ برابر می‌باشد (۴۶). از آنجائی که آلودگی به این ویروس در بالغین مبتلا به اماس خیلی شایع است؛ به نظر می‌رسد واکسیناسیون علیه این ویروس می‌تواند یکی از گزینه‌های پیش رو برای مبارزه با شیوع اماس باشد. در افرادی که آلودگی به ویروس CMV (جزء خانواده EBV) دارند، ریسک بیماری اماس کاهش یافته که هنوز علت دقیق آن شناسایی نشده است (۴۷). علاوه بر این شواهدی مبنی بر نقش فاکتورهای محیطی دیگر همچون عرض جغرافیایی، چاقی در بزرگسالی، مهاجرت، عدم قرار گرفتن در معرض آفتاب یا سطح پایین ویتامین D، در ابتلا به این بیماری گزارش شده است.

عوامل ژنتیکی

مطالعات نشان داده‌اند که در حدود ۶۰-۷۰ درصد از ریسک ابتلا به بیماری اماس را عوامل ژنتیکی تشکیل می‌دهند و داشتن سابقه خانوادگی بیماری باعث افزایش خطر ابتلا در افراد می‌گردد (۴۸). امکان ابتلای کودک با یک والد مبتلا به بیماری حدود ۳-۲ درصد می‌باشد. به این ترتیب ریسک ابتلا برای خویشاوندان درجه اول، دوم و سوم فرد مبتلا از ریسک جامعه برای مبتلا شدن بالاتر است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که دوقلوهای همسان از همخوانی[3] بالاتری نسبت به دوقلوهای غیر همسان برخوردار می‌باشند. بنابراین احتمال بروز اماس در دوقلوهای همسانی که یکی از آن‌ها مبتلا است بیش از ۳۰ درصد بوده اما این خطر برای دوقلوهای ناهمسان حدود ۵ درصد می‌باشد (۴۹). این امر همچنین با این واقعیت تأیید می‌شود که اماس خانوادگی، ۱۲/۵٪ از همه‌ی موارد اماس را تشکیل می‌دهد. بیشترین میزان بروز موارد خانوادگی در یک گروه مبتلا به اماس تقریباً ۲۰٪ گزارش‌شده است. در این مطالعات، خانوادگی به معنی بستگان درجه یک تا سه مبتلا تعریف شده‌اند. ریسک تقریبی ابتلا به اماس در جمعیت عمومی ۰/۲٪ بوده و خویشاوندان درجه یک در حدود ۳-۵٪ ریسک تقریبی ابتلا به بیماری دارند؛ این جمله بدین معناست که خویشاوندان درجه یک در مقایسه با جمعیت عمومی، ۱۵-۲۵ بار بیشتر در معرض ابتلا به بیماری قرار دارند (۵۰).

مطالعات اپیدمولوژیکی ژنتیکی نشان داده‌اند که منشأ مادری[4] بیشتر از پدری، بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مکانیسم‌های مختلفی سبب این افزایش خطر بروز می‌شوند. یکی از محتمل‌ترین آن‌ها پدیده اپی ژنتیک و یک اثر ژن- محیط است که در رحم[5] اتفاق می‌افتد (۵۱).

1 Epstein-Barr virus
2 Cytomegalovirus
3 Concordance

4 Maternal effect
5 In utero

ژن‌های *HLA*

دانش ما در مورد ژنتیک ام‌اس در دهه گذشته تحول چشمگیری یافته است. ژن‌های موجود در کمپلکس HLA قوی‌ترین عوامل خطر ژنتیکی برای بیماری ام‌اس هستند. ژن‌های *HLA* کلاس II و I به‌ویژه تعدیل‌کننده‌های مربوط به خطر بیماری هستند: انواع ژن‌های کلاس II محصولاتی را کد می‌کنند که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ ارائه می‌دهند، و همچنین محصولات کلاس I، آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های $T\ CD8^+$ ارائه می‌دهند. امروزه مشخص‌شده است که *HLA-DRB1*15:01* (واریانت کلاس II)، ارتباط قابل‌ملاحظه‌ای با افزایش خطر ام‌اس دارد، درحالی‌که *HLA-A*02* و *HLA-C*05* (واریانت‌های کلاس I) با محافظت در برابر بیماری همراه بوده و *HLA-A*0301* ریسک بیماری را دو برابر می‌کند.

ژن‌های غیر *HLA*

مطالعات گسترده ارتباطی ژنومی GWAS[1]، تعداد تقریبی ۱۱۰ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP[2]) در ژن‌های غیر HLA ،همچون PTPN22، که هرکدام تأثیر نسبتا کمی در بروز ام‌اس دارند را شناسایی کرده است و روز به روز بر تعداد چنین SNP هایی افزوده می‌شود. این SNP ها نه‌تنها در بیماری‌های تک ژنی بروز پیدا نمی‌کنند بلکه واریانت متداولی هستند که در جمعیت سالم رخ می‌دهند و احتمالاً به دلیل مزیت‌های سازگار با زنده ماندن همچون افزایش محافظت در برابر عفونت‌ها، انتخاب‌شده‌اند (۵۴-۵۲). همچنین مسیرهای پیام‌رسانی متعددی در ارتباط با بیماری ام‌اس به منظور کشف ارتباط ژن های دخیل در این مسیرها با بیماری بررسی شده‌اند که از آن جمله می‌توان به مسیرهای پیام‌رسانی Wnt، JAK-STAT، MAPK، PI3K، NF-Kb اشاره کرد. یکی از مسیرهای پیام‌رسانی مهم به خصوص در سرطان ها مسیر پیام‌رسانی Hippo می‌باشد که در ادامه به بررسی ارتباط احتمالی این مسیر با بیماری ام‌اس پرداخته می‌شود.

مسیر سیگنالینگ هیپو

مسیر سیگنالینگ هیپو که همچنین به‌عنوان مسیر Salvador-warts-Hippo نیز شناخته می‌شود، در دروزوفیلا و مهره‌داران تعداد سلول‌ها را از طریق تعدیل فرآیندهای تکثیر سلولی، مرگ سلولی و تمایز سلولی کنترل می‌نماید. این مسیر نام خود را از یکی از مؤلفه‌های مهم سیگنالینگ آن یعنی پروتئین کیناز Hippo (*Hpo*) می‌گیرد (۵۵).

رشد اعضای بدن به چندین فرآیند رخ‌داده در سطح سلولی، ازجمله تقسیم سلولی و مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده یا آپوپتوز متکی است. در طی دوران بزرگسالی، اغلب بافت‌ها به‌منظور حفظ عملکرد مناسب دچار فرآیند پیری سلولی می‌شوند. سلول‌های پیر و یا آسیب‌دیده به سمت مرگ سلولی رفته، سلول‌های بنیادی بزرگسال تقسیم شده و تمایزیافته تا جایگزین سلول‌هایی با عملکرد نامناسب شوند. تحت شرایط پاتولوژیک مثل جراحت‌ها، ترمیم و بازسازی ارگان‌ها، تقسیم و تمایز سلولی افزایش‌یافته تا بدین ترتیب سلول‌های ازدست‌رفته را جبران نماید. مسیر سیگنالینگ هیپو در مهار تکثیر سلولی و ترویج آپوپتوز نقش دارد. ازآنجاکه بسیاری از سرطان‌ها با تقسیم سلولی کنترل نشده مشخص می‌شوند، این مسیر سیگنالینگ در مطالعه سرطان انسان به‌طور فزاینده‌ای قابل‌توجه است. علاوه بر نقش این مسیر در کنترل رشد بافتی، نقش‌های بیولوژیک دیگری شامل‌ترمیم بافت و خود تجدید سازی سلول‌های بنیادی نیز شناسایی‌شده است (۵۶, ۵۷).

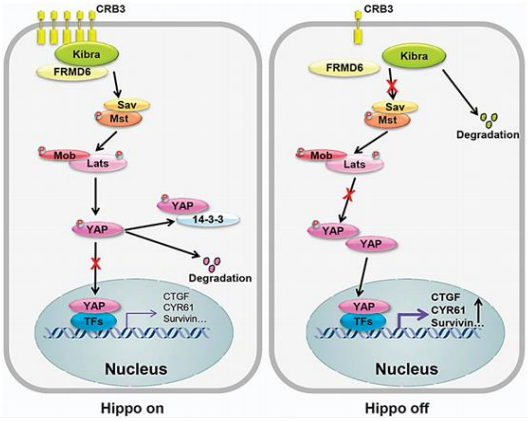
مسیر هیپو اولین بار در دروزوفیلا و از طریق نمایش موزائیسم ژنتیکی برای ژن‌های سرکوبگر توموری شناسایی و تعریف گردید. غیر فعال‌سازی ژنتیکی ژن‌هایی شامل warts (*Wts*)، Hippo (*Hpo*)، Salvador (*Sav*) و *Mats* منجر به ایجاد فنوتیپ‌های مشابه همراه با افزایش رشد بافتی شدید گردید. مسیر هیپو ب ه‌شدت در میان پستانداران حفاظت شده بوده و تغییر فعالیت آن منجر به تغییرات چشمگیری در سایز ارگان‌ها و به‌خصوص کبد می‌شود. فاکتورهای Mst1/2[3] (ارتولوگ Hpo)، Lats1/2[4]، Sav1 (ارتولوگ Wts) و Mob1[5] (ارتولوگ

[1] Genome-wide association studies
[2] Single nucleotide polymorphism
[3] Macrophage stimulating 1/2
[4] Large Tumor Suppressor 1/2
[5] MPSON Binder 1

Mobkl1A، Mobkl1B، Mobkl1C) یک آبشار کنیازی را ایجاد کرده‌اند و فعال شدن این آبشار، YAP1/TAZ[1] (ارتولوگ Yki) را فسفریله و مهار می‌نماید. YAP1/TAZ با اتصال به Tead1-4[2] (ارتولوگ‌های Sd)، عملکردهای فیزیولوژیکی اساسی را در مسیر هیپو برعهده دارد (شکل ۲).

Mst1/2 به‌طور مستقیم Lats1/2 را فسفریله و فعال می‌نماید. Sav1 به‌صورت یک پل برای کنار هم آوردن Mst1/2 و Lats1/2 عمل می‌کند. Lats1/2 به‌طور مستقیم با YAP1/TAZ اینترکشن برقرار نموده و آن را فسفریله می‌کند. فرم فسفریله‌ی YAP1/TAZ بواسطه‌ی اینترکشن با پروتئین ۳-۳-۱۴ در سیتوپلاسم مانده و بنابراین رونویسی از ژن‌های هدف آن مهار می‌گردد. در مقایسه، زمانی که کینازهای بالادستی غیرفعال شوند، YAP1/TAZ دفسفریله شده، به هسته رفته و عملکرد خود را بر روی تنظیم بیان ژن‌ها انجام می‌دهند. وضعیت فسفریلاسیون YAP1/TAZ هم‌چنین پایداری پروتئینی آن‌ها را نیز تنظیم می‌کند. بنابراین فسفریلاسیون YAP1/TAZ از طریق کینازهای بالادستی، یک مکانیسم تنظیمی مرکزی را از طریق کنترل جایگاه و پایداری پروتئینی ایفا می‌کند. YAP1/TAZ فاقد دمین‌های متصل شونده به DNA بوده و از طریق اینترکشن با فاکتورهای رونویسی متصل شونده به DNA، به پروموتور ژن‌های هدف متصل می‌شود. YAP1/TAZ اساساً به فاکتورهای رونویسی TEAD1-4 متصل شده و ژن‌های دخیل در تکثیر و مرگ سلولی را کنترل می‌نمایند (۵۸, ۵۹). ژن *YAP1* واقع در کروموزوم ۱۱، کد کننده یک پروتئین سیتوپلاسمی ۵۰۴ آمینواسیدی با یک ناحیه PPxY، یک سایت اتصال به فاکتور 3-3-14، یک دومین WW، یک دومین فعال‌سازی رونویسی و یک دومین PDZ است. ایزوفرم‌های YAP11 و YAP12 نتیجه پیرایش متناوب ژن *YAP1* هستند. ژن *TAZ* واقع در Xq28، دارای ۱۱ اگزون و کد کننده‌ی پروتئینی متشکل از ۱۸۴ اسیدآمینه می‌باشد و حداقل دارای ۴ ایزوفرم مختلف است. جایگاه فعال TAZ، یک شکاف متشکل از ۵۷ اسیدآمینه است که دارای دو انتهای باز و رزیدوهایی با بار مثبت است.

از طرفی CRB3 که ارتولوگ انسانی Crumbs در دروزوفیلا می‌باشد، یک تنظیم‌کننده‌ی بالادست در مسیر سیگنالینگ هیپو بوده و با اینترکشن با فاکتور Kibra، به فسفوریلاسیون YAP1 کمک می‌کند و بنابراین رونویسی از ژن‌های هدف آن مهار می‌گردد (۶۰). ژن *CRB3* واقع در کروموزوم ۱۹ انسان، دارای ۵ اگزون و حداقل ۳ ایزوفرم مختلف می‌باشد.



شکل ۲- تنظیم مسیر سیگنالینگ هیپو باواسطه CRB3. CRB3 در اثر اینترکشن با Kibra باعث فسفوریلاسیون YAP1 و حفظ آن در سیتوپلاسم می شود. در هنگام فعال بودن مسیر هیپو (Hippo on)، بیان ژن های هدف YAP1 مهار می شود، تکثیر سلولی کاهش یافته و آپوپتوز سلول افزایش می یابد. وقتی میزان CRB3 کم باشد، مسیر هیپو غیرفعال می شود (Hippo خاموش)، بیان ژن های هدف YAP1 افزایش می یابد، تکثیر سلولی افزایش‌یافته و آپوپتوز سلول کاهش می‌یابد (۶۰).

قطبیت سلولی مشابه سلول‌های اپیتلیال و شکل‌گیری غلاف میلین

چسبندگی‌های سلول-سلول و سلول-ماتریکس، نه‌تنها سلول‌ها را در قالب بافت‌های مختلف گرد هم می‌آورند، بلکه راه‌هایی را نیز جهت انتقال دوطرفه‌ی اطلاعات بین فضای خارجی و داخلی سلول‌ها فراهم می‌کنند. هردوی این چسبندگی‌ها ذاتاً با

[1] Yes-Associated Protein 1/Tafazzin

[2] Transcriptional Enhancer Factor (TEF) And ABAA Domain

اسکلت سلولی و مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی در ارتباط هستند. درنتیجه فضای اطراف سلول بر ویژگی‌های عملکردی و شکل آن اثر گذاشته و به همین منوال عملکرد و شکل سلول نیز بر محیط اطراف سلول اثرگذار خواهد بود. این چسبندگی سلولی از طریق یکسری مولکول‌های غشایی ویژه صورت می‌گیرد که مهاجرت، مورفوژنز و شکل هندسی سلول را تنظیم می‌کنند.

برای اینکه سلول‌های اپیتلیال قطبی به‌عنوان سد و واسطه‌های انتقال انتخابی عمل کنند، مایعات خارج سلولی اطراف غشاهای قاعده ای-جانبی و راسی آن‌ها بایستی جدا نگه‌داشته شود. اتصالات محکم[1] بین سلول‌های اپیتلیالی مجاور معمولاً در نواری قرار دارنده سلول را درست در زیر سطح راسی احاطه کرده و در ایجاد و حفظ قطبیت سلول[2] کمک می‌کند. این اتصالات ویژه، سدی تشکیل می‌دهند که حفره‌های بدن نظیر لومن روده‌ای را مسدود کرده و خون را از مایع مغزی-نخاعی سیستم عصبی مرکزی جدا می‌کند (مثل سد خونی-مغزی). اتصالات محکم با جلوگیری از انتشار پروتئین‌های غشا بین نواحی راسی و قاعده‌ای-جانبی غشای پلاسمایی، قطبیت سلول‌های اپیتلیال را حفظ می‌کنند. این حفظ قطبیت تضمین می‌کند که این نواحی حاوی ترکیبات غشایی متفاوتی هستند (۶۱).

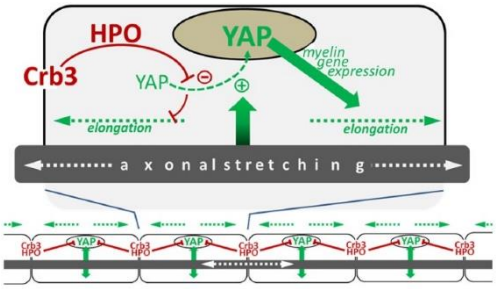
قطبیت سلولی مشابه سلول‌های اپیتلیال در طول میلیناسیون سلول‌های گلیال و به‌ویژه در کنترل شکل هندسی مشهود در غلاف میلین بالغ ضروری بوده (۶۲) و به طور کل، این داده‌ها نشان می‌دهند که سلول‌های میلینه کننده، به شکلی قابل مقایسه با آنچه در سلول‌های اپیتلیال مشاهده می‌شود، قطبی می‌شوند. با توجه به نقش فاکتورهای قطبیت سلولی در شکل سلول، قطبیت سلولی مشابه سلول‌های اپیتلیال در سلول‌های میلینه کننده نشان می‌دهد که این فاکتورها می‌توانند در شکل‌گیری غلاف میلین مهم باشند (۶۳). سه کمپلکس تنظیم‌کننده اصلی وجود دارد که قطبیت راسی-قاعده‌ای را در سلول‌های پستانداران کنترل می‌کنند: Par3 (Par3/Par6/aPKC)، CRB3 (Crb3/Pals1/Patj) و Dlg1 (Scrib/Dlg1/Lgl). دو کمپلکس اول راسی بوده درحالی‌که کمپلکس Dlg1 به‌صورت جانبی است (۶۴). CRB3 در میکروویلی‌هایی بیان شده که از ناحیه abaxonal غلاف میلین به سمت گره‌های رانویه[3] گسترش می‌یابد. خاموشی CRB3 در سلول‌های شوان موش منجر به هایپرمیلیناسیون طولی با میانگین غلاف میلین به طول ۱/۵ میلی‌متر، در مقایسه با میانگین حداکثر حدود ۱ میلی‌متر در موش‌های عادی می‌شود (۶۵).

CRB3 در میکروویلی‌های سلول‌های شوان فعال است و مسیر هیپو را از طریق FRMD6 که همچنین در میکروویلی‌های سلول‌های شوان قرار دارد تحریک نموده و خاموش کردن آن باعث طولانی شدن بیش‌ازحد غلاف میلین می‌شود (۶۵). یکی دیگر از فاکتورهای فعال‌سازی این مسیر، Merlin است که به‌طور گسترده در سیتوپلاسم بیان می‌شود و غیرفعال بودن آن نیز منجر به کوتاه‌تر شدن فاصله‌ی بین دو گره می‌شود (۶۶).

مسیر هیپو یک آبشار کینازی بوده که منجر به فسفوریلاسیون فاکتورهای YAP1 و TAZ می‌شود. این مسیر در انواع مختلف سلولی به کنترل اندازه اندام‌ها کمک می‌کند (۶۷). به‌عنوان‌مثال، بیان ژن *YAP1* در سلول‌های کبدی موش منجر به افزایش اندازه کبد شده درحالی‌که حذف *YAP1* اندازه مجاری صفراوی را کاهش داده و حساسیت کبد به استرس محیطی را افزایش می‌دهد (۶۸). در سلول‌های شوان، خاموش شدن *YAP1* باعث کاهش طول و ضخامت غلاف میلین می‌شود. میزان YAP1 هسته‌ای فعال در سلول‌های شوان با کارایی CRB3 برای کنترل طول غلاف میلین، که با نقش آن به‌عنوان مهار کننده YAP1 از طریق مسیر هیپو سازگار است، ارتباط دارد. YAP1 هسته ای نیز با رشد بدن پس از زایمان موش ارتباط مثبت دارد. این ژن در سنین اولیه پس از تولد بیان بالایی داشته و در مرحله بعدی رشد، هم‌زمان با کاهش رشد بدن کاهش می‌یابد (۶۵). از کنار هم قرار دادن این داده‌ها می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری کرد که کشش عصب در طول رشد بدن از طریق فعال شدن YAP1 در هسته سلول‌های میلینه کننده باعث افزایش طول غلاف میلین شده، که از طریق فعالیت رونویسی باعث تقویت میلین می‌شود (شکل۳). فعالیت YAP1

1Tight Junction
2Cell Polarity
3Nodes of Ranvier

TAZ / و تنظیم منفی آن از طریق مسیر هیپو، می‌تواند سنتز غلاف میلین را تنظیم کند.

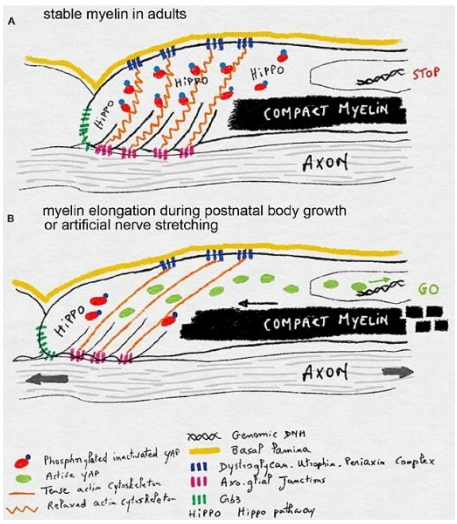


شکل ۳- طرح شماتیک طویل سازی غلاف میلین در سلول‌های شوان.

قسمت بالای تصویر، یک سلول شوان را نشان می‌دهد که بر روی یک آکسون تحریک‌شده مستقرشده بوده و قرارگیری YAP1 را در درون هسته‌ی سلول شوان تحریک می‌کند. فعالیت هسته‌ای YAP1 بیان ژن‌های میلین را افزایش داده، که باعث افزایش میلیناسیون و طویل شدن غلاف میلین می‌شود. جایگیری هسته‌ای YAP1 توسط مسیر سیگنالینگ هیپو به‌طور منفی تنظیم می‌شود (فلش قرمز بلند). در طی این مسیر، YAP1 فسفریله شده و در سیتوپلاسم حفظ می‌شود که درنتیجه طویل سازی غلاف میلین را محدود می‌کند (فلش قرمز کوتاه). قسمت پایین تصویر: ترکیبی از سیگنال‌هایی که فعالیت YAP1 را تقویت (فلش‌های سبز) و مهار (خطوط قرمز) می‌کنند، رشد هماهنگ همه بخش‌های میلین در امتداد آکسون را فراهم می‌کنند (۶۹).

حساسیت سلول‌های میلینه کننده به کشش اعصاب و فعال‌سازی YAP1

مسلماً مکانیسم‌های مولکولی حاکم بر انتقال سیگنال‌های ذکرشده در سیستم عصبی، ناشناخته هستند. با این‌حال، سرنخ‌ها را می‌توان از طریق تجزیه و تحلیل مقالات و با بررسی جهش و خاموش شدن ژنی که منجر به تغییر در طول یا ضخامت غلاف میلین می‌شود، به دست آورد.ژن‌های درگیر در تنظیم طول غلاف میلین عبارت‌اند از: فاکتورهای قطبیت راسی (Crb3, Pals1)، اهداف آن‌ها (FRMD6, Merlin) و فاکتورهای کلیدی سنتز میلین (YAP1, AKT1/2). فعالیت YAP1 با استحکام ماتریکس خارج سلولی و از طریق اکتین که از اجزای اسکلت سلولی است، تنظیم می‌شود (۶۷). این داده‌ها نشان می‌دهد که غشای پایه[1] سلول‌های میلینه کننده ممکن است قادر به تعدیل فعالیت YAP1 باشند. این فرایند می‌تواند از طریق یکی از کمپلکس‌های غشای پلاسمایی به نام Dystroglycan-Utrophin-Periaxin رخ دهد که با هر دو غشای پایه و رشته‌های اکتین تعامل دارد. یک فرضیه برای حساسیت سلول‌های شوان در هنگام کشش عصب این است که طویل سازی آکسون در سلول‌های شوان از طریق تنش ایجادشده در رشته‌های اکتین آن تشخیص داده می‌شود (۷۰). رشته‌های اکتین همچنین از طریق مجموعه Laminin-Dystroglycan-Periaxin به غشای پایه (۷۱) و درنهایت اینتگرین‌ها (۷۲) وصل می‌شوند. وقتی آکسون طویل می‌شود، شبکه اکتین کشیده شده و با انجام این کار، فرم YAP1 غیرفعال را آزاد می‌کند. YAP1 سپس می‌تواند دفسفریله شده و تولید میلین و ضخامت طولی را افزایش دهد. هنگامی‌که رشد بدن و کشش عصب متوقف می‌شود، اسکلت سلولی می‌تواند YAP1 بیشتری را به دام اندازد و مسیر هیپو فعال‌شده از طریق سیگنالینگ CRB3، YAP1 را فسفریله کرده تا تولید میلین و طویل سازی غلاف میلین کاهش یابد (شکل ۴).



شکل ٤- ماتیک حساسیت سلول‌های میلینه کننده به کشش اعصاب در طول رشد بدن. A) در صورت عدم طویل سازی آکسون در اعصاب بزرگسالان، رشته‌های اکتین از طریق اتصالات آکسو گلیال به آکسون و از طریق کمپلکس Dystroglycan-Utrophin-Periaxin که YAP1 را به دام انداخته است، به غشای پایه متصل

[1] Basal Lamina

می‌شوند. YAP1 از طریق فسفوریلاسیون توسط CRB3 در مسیر هیپو غیرفعال می‌شود و درنتیجه به هسته نمی‌رسد و تولید و ذخیره‌سازی میلین متوقف می‌شود. B) در طول رشد بدن یا بعد از کشیدگی عصب در اثر استرس‌های محیطی، آکسون‌ها گسترش یافته و این باعث کشیدگی رشته‌های اکتین می‌شود. YAP1 در ادامه از حصار رشته‌های اکتین آزاد شده و می تواند فعال شده؛ وارد هسته شود و تولید میلین را به‌منظور طویل سازی غلاف‌های میلین تحریک کند (۶۳).

بحث و نتیجه‌گیری

یکی از شایع‌ترین آسیب‌های مؤثر در میلیناسیون اعصاب، آسیب عصبی است. آسیب به عصب باعث القا دمیلیناسیون شده که به دنبال آن فرآیند میلیناسیون مجدد انجام می‌گیرد. از مدت‌ها قبل شناخته‌شده است که وقتی میلیناسیون توسط سلول‌های گلیال مجدداً انجام می‌شود، درحالی‌که غلاف میلین به ضخامت مطلوب خود می‌رسد ولی هرگز به طول قبلی خود نمی‌رسد و کوتاه‌تر باقی می‌ماند (۷۳). دلیل این فرایند معیوب مشخص نیست، اما داده‌های اخیر نشان می‌دهد که پیش از میلیناسیون مجدد، سلول‌های عصبی طویل‌تر از اندازه نهایی‌شان هستند (۷۴). این نشان می‌دهد که سیگنال‌های بیرونی مسئول اندازه نهایی سلول‌های رمیلینه شده هستند.

حساسیت سلول‌های گلیال تولیدکننده میلین به کشش اعصاب در طول رشد بدن پس از تولد می‌تواند پیشنهاد دهنده یک مکانیسم باشد. به این صورت که، روند طویل سازی غلاف میلین که نیاز به YAP1 دارد و توسط CRB3 کنترل می‌شود تنها زمانی فعال است که YAP1 با کشش عصب فعال شود. در صورت عدم وجود این کشش، مانند القای میلیناسیون در محیط کشت، غلاف میلین کوتاه و نزدیک به اندازه ابتدایی آن باقی می‌ماند. در هنگامی‌که سلول‌ها بعد از یک دمیلیناسیون پاتولوژیک شروع به میلیناسیون مجدد می‌کنند، رشد بدنی برای کشش اعصاب و به‌کارگیری YAP1 برای شروع فرایند طویل سازی وجود ندارد، بنابراین قطعات غلاف میلین به‌طور کامل طویل نشده و کوتاه می‌مانند. در بیشتر موارد، بخش‌هایی از غلاف میلین که به‌طور موضعی کوتاه هستند، برای ترمیم سرعت هدایت عصبی در سطح بدن کافی نیستند و این می‌تواند نقطه‌ی آغازی بر تظاهر علائم بیماری هایی همچون اماس باشد. در این حالت، وجود یک دارو یا ترکیبی که مهار *CRB3* بر فعالیت *YAP1* را از بین می‌برد، ممکن است به ایجاد غلاف میلین طویل در طول میلیناسیون مجدد کمک کند. (۷۵).

برخی از بیماری‌های ژنتیکی منجر به کاهش طول قطعات غلاف میلین می‌شوند. برای مثال، جهش Periaxin و Laminin 2 (همچنین به آن Merosin نیز گفته می‌شود)، باعث می‌شود که قطعات غلاف میلین کوتاه در اعصاب محیطی ایجاد شده و به ترتیب منجر به بیماری‌های عصبی–عضلانی CMT4F و Lama2 می‌شوند (۷۶, ۷۷). در هر دو مورد، کمپلکس مولکولی که غشا پایه را به اسکلت سلولی سلول‌های شوان متصل می‌کند، نشان می‌دهد که این کمپلکس برای طویل سازی قطعات میلین در طول رشد بدن لازم است. آزمایش‌های اخیر در موش‌ها این فرضیه را تأیید کرده است. رده‌ی موش‌های با Lama2 جهش‌یافته، از طول‌های کوتاه قطعات میلین انسانی تقلید نموده و منجر به اختلال در عملکرد اعصاب محیطی در هدایت پیام عصبی می‌شوند (۷۸). سلول‌های میلینه کننده این موش‌ها مقدار کاهش یافته‌ای از YAP1 فعال در هسته‌های خود دارند. در هر صورت، کمبود YAP1 فعال یکی از دلایل ایجاد آسیب و بیماری است. هنگامی‌که *YAP1* از طریق خاموش کردن *CRB3* در سلول‌های جهش‌یافته Lama2 فعال می‌شود، قطعات میلین با طول مطلوب نسبت به سلول‌های وحشی تولید می‌شوند (۶۵). مطالعات اخیر نشان می دهند که سلول های عصبی فاقد YAP1 و TAZ قادر به تکثیر صحیح نبوده و نمی توانند عصب های محیطی در حال رشد را میلینه کنند.

با این حال چگونگی از دست دادن YAP1/TAZ که منجر به عدم میلیناسیون مجدد اعصاب در حال رشد می‌شود و همچنین چگونگی دخالت YAP1/TAZ در حفظ میلین اعصاب بزرگسالان، بحث برانگیز است. در واقع، Poitelon و همکاران، عدم میلیناسیون را به عدم توانایی سلول‌های گلیال میلینه‌کننده نابالغ فاقد YAP1/TAZ در پیچیدن به دور آکسون های در حال

رشد نسبت دادند (۷۹). در مقابل، Deng و همکاران عدم میلیناسیون را در درجه‌اول به عدم توانایی سلول‌های گلیال در تمایز به سلول-های گلیال میلینه‌کننده نسبت دادند. دنگ و همکاران همچنین در مطالعه‌ای نظر مخالف خود را در مورد نقش YAP1/TAZ در حفظ میلین اعصاب بزرگسالان اظهار داشتند (۸۰). این اختلاف نظرها انگیزه مطالعات بسیاری شد که بیان YAP1/TAZ را در سلول‌های گلیال بزرگسالان پس از آسیب عصبی و سهم آنها در بازسازی عصب را بررسی می‌کند. از آن جمله در سال ۲۰۲۰، Grove و همکاران دریافتند که YAP1/TAZ پس از آسیب عصبی به طور چشمگیری ناپدید شده و دوباره در سلول‌های گلیال میلینه‌کننده ظاهر می‌شود و این فرایند با تخریب و بازسازی آکسون ها در ارتباط است. آن‌ها همچنین دریافتند که سلول‌های گلیال میلینه-کننده که فاقد تکثیر YAP1/TAZ هستند، به طور عادی در اطراف آکسون های بازسازی‌شده می پیچند، اما پس از آن موفق به میلیناسیون مجدد آنها نمی‌شوند (۸۱). این یافته ها به عملکرد مهم YAP1/TAZ در سلول های میلینه‌کننده بالغ اشاره دارد.

با بررسی مطالعات پیشین این فرضیه مطرح می‌شود که ازآنجاکه ژن‌های کلیدی مسیر پیام‌رسانی هیپو همچون *YAP1* و *CRB3* در طویل سازی غلاف میلین توسط سلول‌های شوان و نیز الیگودندروسیت‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند، امکان دخالت این مسیر پیام‌رسانی مهم در بیماری ام اس به‌عنوان تنظیم کننده میلیناسیون اعصاب وجود دارد.

به‌طورکلی، مطالعات انجام‌شده به بررسی چگونگی کنترل میلیناسیون در سلول‌های عصبی، نه‌تنها از طریق فاکتورهای قطبیت سلولی و اسکلت سلولی بلکه از طریق مسیرهای سیگنالینگ و فاکتورهای رونویسی پرداخته اند. با این‌حال جهت ارائه تصویری شفاف از تشکیل غلاف میلین، مسیرهای سیگنالینگ تأثیرگذار و علل پاتولوژیک بیماری‌های عصبی همراه با دمیلیناسیون، مطالعات بیشتری لازم است. تأیید الگوهای بیان ژن متفاوت در بیماران اماس در مقایسه با افراد سالم در آینده ممکن است پیامدهای آشکاری در مدیریت بیماری و از آن بهتر، نسبت به شخصی‌سازی درمان بیماری داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این تحقیق یاری کرده اند سپاسگزاریم.

References

1. Marzullo A, Kocevar G, Stamile C, Durand-Dubief F, Terracina G, Calimeri F, et al. Classification of Multiple Sclerosis Clinical Profiles via Graph Convolutional Neural Networks. Frontiers in neuroscience. 2019;13:594.
2. Golshani Z, Hojati Z, Sharifzadeh A, Shaygannejad V, Jafarinia M. Genetic Variation in Intergenic and Exonic miRNA Sequence and Risk of Multiple Sclerosis in the Isfahan Patients. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. 2018;17(5):477-84.
3. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. Neurology. 2013;80(11):1018-24.
4. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain. 2018;141(12):3482-8.
5. Lubetzki C. 150 years since Charcot's lectures on multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2018;17(12):1041.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet (British edition). 2008;372(9648):1502-17.
7. Kay M, Hojati Z, Dehghanian F. The molecular study of IFNβ pleiotropic roles in MS treatment. Iranian journal of neurology. 2013;12(4):149.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet (British edition). 2002;359(9313):1221-31.
9. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. Advances in therapy. 2009;26(12):1043-57.
10. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Annals of neurology. 2007;61(4):288-99.
11. Zurawski J, Glanz BI, Healy BC, Tauhid S, Khalid F, Chitnis T, et al. The impact of cervical spinal cord atrophy on quality of life in multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 2019;403:38-43.
12. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick T, Butzkueven H, Tubridy N, Mcdonald E, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. Multiple Sclerosis Journal. 2006;12(5):620-8.
13. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. Medicine. 2015;94(4).
14. Sebastião E, Hubbard E, Klaren R, Pilutti L, Motl R. Fitness and its association with fatigue in persons with multiple sclerosis. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2017;27(12):1776-84.

15. Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu CS. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2019;329:24-34.
16. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2019;9(4):a028944.
17. Thakolwiboon S, Karukote A, Avila M. Late Onset Multiple Sclerosis: Clinical and Radiographic Characteristics (P4. 2-075). AAN Enterprises; 2019.
18. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell Journal (Yakhteh). 2017;19(1):1.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-.
20. Melcon MO, Correale J, Melcon CM. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? Journal of the neurological sciences. 2014;344(1-2):171-81.
21. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Revue neurologique. 2016;172(1):3-13.
22. Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Correction: Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2019;14(7).
23. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. Multiple Sclerosis Journal. 2018;24(1):22-31.
24. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. Nature clinical practice Neurology. 2006;2(4):201-11.
25. Jiang J, Kelly KA. Phenotype and function of regulatory T cells in the genital tract. Current trends in immunology. 2011;12:89-94.
26. Bianchini E, De Biasi S, Simone AM, Ferraro D, Sola P, Cossarizza A, et al. Invariant natural killer T cells and mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. Immunology letters. 2017;183:1-7.
27. Tabarkiewicz J, Pogoda K, Karczmarczyk A, Pozarowski P, Giannopoulos K. The Role of IL-17 and Th17 Lymphocytes in Autoimmune Diseases. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2015;63(6):435-49.
28. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Colin EM, Hazes JM, et al. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. Arthritis and rheumatism. 2011;63(1):73-83.
29. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. 2018;154(2):204-19.
30. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Molecular medicine reports. 2016;13(4):3391-6.
31. Elfeky M, Kamimura D, Arima Y, Murakami M, Steinman L. Targeting molecules involved in immune cell trafficking to the central nervous system for therapy in multiple sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2017;8(3):183-91.
32. Grigoriadis N, Van Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. European journal of neurology. 2015;22:3-13.
33. Dehghanian F, Kay M, Hojati Z. Interferon gamma versus beta-interferon in pathogenesis of multiple sclerosis: Battle of two interferons. Neuroinflammation: Elsevier; 2018. p. 429-48.
34. Dolati S, Babaloo Z, Jadidi-Niaragh F, Ayromlou H, Sadreddini S, Yousefi M. Multiple sclerosis: Therapeutic applications of advancing drug delivery systems. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2017;86:343-53.
35. Inglese M, Petracca M. Therapeutic strategies in multiple sclerosis: a focus on neuroprotection and repair and relevance to schizophrenia. Schizophrenia research. 2015;161(1):94-101.
36. Koriem KMM. Multiple sclerosis: New insights and trends. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2016;6(5):429-40.
37. Kallaur AP, Lopes J, Oliveira SR, Simao AN, Reiche EM, de Almeida ER, et al. Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Biomarkers of Depression Symptoms in Subjects with Multiple Sclerosis: Increased Peripheral Inflammation but Less Acute Neuroinflammation. Molecular neurobiology. 2016;53(8):5191-202.
38. Bernitsas E. Pathophysiology and Imaging Diagnosis of Demyelinating Disorders. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2018.
39. Luo C, Jian C, Liao Y, Huang Q, Wu Y, Liu X, et al. The role of microglia in multiple sclerosis. Neuropsychiatric disease and treatment. 2017;13:1661-7.
40. Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Mechanism of action of interferon Beta in treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis: Elsevier; 2016. p. 365-92.
41. Backhaus I, Mannocci A, La Torre G, Liccardi A. Cigarette Smoking and Nicotine: Effects on Multiple Sclerosis. Neuroscience of Nicotine: Elsevier; 2019. p. 97-105.
42. Hedström A, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(8):1021-6.
43. Hedström A, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. Multiple Sclerosis Journal. 2014;20(8):1081-5.
44. Hedström AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β-1a. Multiple Sclerosis Journal. 2014;20(4):445-50.

45. Downham C, Visser E, Vickers M, Counsell C. Season of infectious mononucleosis as a risk factor for multiple sclerosis: A UK primary care case-control study. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;17:103-6.
46. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. PloS one. 2010;5(9):e12496.
47. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology. 2017;13(1):25.
48. Hojati Z. Molecular genetic and epigenetic basis of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis: Bench to Bedside: Springer; 2017. p. 65-90.
49. Wekerle H. Nature, nurture, and microbes: The development of multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica. 2017;136:22-5.
50. Steenhof M, Nielsen NM, Stenager E, Kyvik K, Möller S, Hertz JM. Distribution of disease courses in familial vs sporadic multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica. 2019;139(3):231-7.
51. Hoppenbrouwers IA, Liu F, Aulchenko YS, Ebers GC, Oostra BA, van Duijn CM, et al. Maternal transmission of multiple sclerosis in a Dutch population. Archives of neurology. 2008;65(3):345-8.
52. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011;476(7359):214.
53. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kemppinen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. Nature genetics. 2013;45(11):1353.
54. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nature genetics. 2015;47(10):1107.
55. Dehghanian F, Hojati Z, Hosseinkhan N, Mousavian Z, Masoudi-Nejad A. Reconstruction of the genome-scale co-expression network for the Hippo signaling pathway in colorectal cancer. Computers in biology and medicine. 2018;99:76-84.
56. Zheng Y, Pan D. The hippo signaling pathway in development and disease. Developmental cell. 2019;50(3):264-82.
57. Dehghanian F, Azhir Z, Akbari A, Hojati Z. New Insights into the Roles of Yes-Associated Protein (YAP1) in Colorectal Cancer Development and Progression. Annals of Colorectal Research. (In Press).
58. Ji X, Zhong G, Zhao B. Molecular mechanisms of the mammalian Hippo signaling pathway. Yi chuan= Hereditas. 2017;39(7):546-67.
59. Dehghanian F, Hojati Z, Esmaeili F, Masoudi-Nejad A. Network-based expression analyses and experimental validations revealed high co-expression between Yap1 and stem cell markers compared to differentiated cells. Genomics. 2019;111(4):831-9.
60. Mao X, Li P, Wang Y, Liang Z, Liu J, Li J, et al. CRB3 regulates contact inhibition by activating the Hippo pathway in mammary epithelial cells. Cell death & disease. 2018;8(1):e2546-e.
61. Roignot J, Peng X, Mostov K. Polarity in mammalian epithelial morphogenesis. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2013;5(2):a013789.
62. Masaki T. Polarization and myelination in myelinating glia. ISRN neurology. 2012;2012.
63. Tricaud N. Myelinating Schwann cell polarity and mechanically-driven myelin sheath elongation. Frontiers in cellular neuroscience. 2018;11:414.
64. Assémat E, Bazellières E, Pallesi-Pocachard E, Le Bivic A, Massey-Harroche D. Polarity complex proteins. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2008;1778(3):614-30.
65. Fernando RN, Cotter L, Perrin-Tricaud C, Berthelot J, Bartolami S, Pereira JA, et al. Optimal myelin elongation relies on YAP activation by axonal growth and inhibition by Crb3/Hippo pathway. Nature communications. 2016;7:12186.
66. Thaxton C, Bott M, Walker B, Sparrow NA, Lambert S, Fernandez-Valle C. Schwannomin/merlin promotes Schwann cell elongation and influences myelin segment length. Molecular and Cellular Neuroscience. 2011;47(1):1-9.
67. Elbediwy A, Vincent-Mistiaen ZI, Thompson BJ. YAP and TAZ in epithelial stem cells: a sensor for cell polarity, mechanical forces and tissue damage. BioEssays. 2016;38(7):644-53.
68. Yimlamai D, Fowl BH, Camargo FD. Emerging evidence on the role of the Hippo/YAP pathway in liver physiology and cancer. Journal of hepatology. 2015;63(6):1491-501.
69. Tricaud N. Myelinating Schwann Cell Polarity and Mechanically-Driven Myelin Sheath Elongation. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2018;11(414).
70. Devaux JJ, Faivre-Sarrailh C. Neuro-glial interactions at the nodes of Ranvier: implication in health and diseases. Frontiers in cellular neuroscience. 2013;7:196.
71. Sherman DL, Fabrizi C, Gillespie CS, Brophy PJ. Specific disruption of a schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. Neuron. 2001;30(3):677-87.
72. Heller BA, Ghidinelli M, Voelkl J, Einheber S, Smith R, Grund E, et al. Functionally distinct PI 3-kinase pathways regulate myelination in the peripheral nervous system. J Cell Biol. 2014;204(7):1219-36.
73. Hildebrand C, Mustafa G, Waxman S. Remodelling of internodes in regenerated rat sciatic nerve: electron microscopic observations. Journal of neurocytology. 1986;15(6):681-92.
74. Gomez-Sanchez JA, Pilch KS, van der Lans M, Fazal SV, Benito C, Wagstaff LJ, et al. After nerve injury, lineage tracing shows that myelin and Remak Schwann cells elongate extensively and branch to form repair Schwann cells, which shorten radically on

remyelination. Journal of Neuroscience. 2017;37(37):9086-99.
75. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-barre syndrome. The Lancet. 2016;388(10045):717-27.
76. Chen Y-h, Zhang H, Meng L-b, Tang X-y, Gong T, Yin J. Novel mutation in the periaxin gene causal to Charcot–Marie–Tooth disease type 4F. Journal of International Medical Research. 2019:0300060519862064.
77. Nguyen Q, Lim KRQ, Yokota T. Current understanding and treatment of cardiac and skeletal muscle pathology in laminin-α2 chain-deficient congenital muscular dystrophy. The application of clinical genetics. 2019;12:113.
78. Liang X, Wang S, Zhang W, Yuan Y, Ding J, Chang X, et al. Peripheral nerve injury in LAMA2-related congenital muscular dystrophy patients. Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics. 2017;55(2):95-9.
79. Poitelon Y, Lopez-Anido C, Catignas K, Berti C, Palmisano M, Williamson C, et al. YAP and TAZ control peripheral myelination and the expression of laminin receptors in Schwann cells. Nature neuroscience. 2016;19(7):879-87.
80. Deng Y, Wu LMN, Bai S, Zhao C, Wang H, Wang J, et al. A reciprocal regulatory loop between TAZ/YAP and G-protein Gαs regulates Schwann cell proliferation and myelination. Nature communications. 2017;8(1):1-15.
81. Grove M, Lee H, Zhao H, Son Y-J. Axon-dependent expression of YAP/TAZ mediates Schwann cell remyelination but not proliferation after nerve injury. eLife. 2020;9:e50138.

Review Article

Association between Hippo signalling pathway and myelination process in Multiple sclerosis: A Review

Received: 06/12/2020 - Accepted: 20/02/2021

Sheyda Khalilian[1]
Fariba Dehghanian[1]
Zohreh Hojati[2*]

[1] *Division of Genetics, Department of Cellular and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran*
[2] *Associate Professor, Division of Genetics, Department of Cellular and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran*

Email: z.hojati@sci.ui.ac.ir

Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory disease that causes the destruction of myelin and axonal degeneration. Given that multiple sclerosis is one of the most common neurological diseases, especially in young people, this disease is one of the main public health concerns. Therefore, it is important to understand the molecular mechanisms involved in the development of MS. Many molecular mechanisms control the process of myelination in the nervous system, and any changes in these regulatory mechanisms lead to impaired myelination. Current therapies have focus on controling the immune mechanisms involved in the disease process and are therefore only effective in the early stages of the disease and have no effect on axonal remyelination. But, therapies that reinforce the remyelination process may delay or prevent disability. Some recent studies have investigated the role of key genes of the Hippo signaling pathway in the myelination process of myelinating glial cells. According to these studies, the activity of YAP1/TAZ and its negative regulation in the Hippo pathway via CRB3, a cellular polarization factor, regulates myelin sheath synthesis. Thus, dysregulation of these genes can play a major role in the pathogenesis of many diseases related to the nervous system. Because there is no comprehensive review of the relationship between the hippo signaling pathway and multiple sclerosis; in this study, in addition to a narrative review of MS and its predisposing factors, the Hippo pathway as a pathway implicated in the defect of the myelination process in MS was investigated.

Key words: Multiple Sclerosis, Hippo Pathway, Myelin, Cell Polarity