

## رمیلینیشن تراپی یا درمان‌هایی بر پایه بازسازی میلین: رویکرد درمانی نوین و امیدبخش در درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس

عاطفه نجم‌الدینی<sup>۱\*</sup>، لادن لنگرودی<sup>۲</sup>، بهناز صدیقی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت: ۹۸/۴/۱ تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۰ تاریخ چاپ: ۹۹/۳/۲۰

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** بیماری مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) از جمله بیماری‌های التهابی مزمن و اغلب پیش رونده سیستم اعصاب مرکزی است. این بیماری ناشی از تخریب میلین در مناطقی از سیستم اعصاب مرکزی محسوب می‌شود؛ در نتیجه حمایت زود هنگام برای حفظ الیگودندروسیت‌ها و رمیلینیشن آکسون‌ها؛ از اهداف درمانی مهم و امید بخش در درمان بیماری ام اس به حساب می‌آید.

**شیوه مطالعه:** برای یافتن مستندات، جست و جو در پایگاه‌های داده داخلی و خارجی؛ با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط انجام گرفت. از میان ۲۳۵ مقاله که با کلیدواژه‌های remyelination و multiple sclerosis در آن‌ها یافت شده بودند، در مجموع با توجه به اهداف مطالعه ۷۰ مقاله، که در فاصله سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ میلادی به انجام رسیده بود، انتخاب گردید و مطالب از آن‌ها استخراج شد.

**یافته‌ها:** چند گزینه درمان برای کاهش آسیب به میلین در بیماری مالتیپل اسکلروزیس که در حال حاضر استفاده می‌شود؛ تا حد زیادی شامل داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی می‌باشد؛ که اثر بخشی محدودی در زیرمجموعه‌ای از بیماران نشان داده است. امروزه درمان‌هایی که التهاب را هدف قرار دهند و رمیلینیشن را افزایش دهند دنبال می‌شوند.

**نتیجه گیری:** در بسیاری از بیماران مبتلا به ام اس، روند بازسازی آکسون آسیب دیده با مشکل رو به رو می‌شود و بیماری شدت پیدا می‌کند. به نظر می‌رسد درمان‌هایی بر پایه بازسازی میلین می‌تواند هدایت و عملکرد آکسون‌ها را بازگرداند؛ و از تخریب بیشتر آکسون‌ها و تشدید بیماری جلوگیری کند.

**کلمات کلیدی:** مالتیپل اسکلروزیس، دمیلینیشن، میلین، الیگودندروسیت، رمیلینیشن

**ارجاع:** نجم‌الدینی عاطفه، لنگرودی لادن، صدیقی بهناز. رمیلینیشن تراپی یا درمان‌هایی بر پایه بازسازی میلین: رویکرد درمانی نوین و امیدبخش در درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس. مجله مطالعات بالینی دانشکده پزشکی افضلی پور ۱۳۹۹؛ ۲(۱-۲): ۵۶-۶۹.

۱. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. دانشیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

## مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس ام اس یک بیماری التهابی و دمیالینه کننده سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. ام اس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک است که ۲/۳ میلیون نفر در سراسر جهان درگیر آن هستند (۱،۲). شواهد نشان می‌دهد که در دهه‌های اخیر اپیدمیولوژی ام اس تغییر کرده است و نشان دهنده روند رو به رشد شیوع و بروز این بیماری است (۳). در سطح جهانی، متوسط میزان شیوع ام اس ۱۱۲ در هر ۱۰۰ هزار نفر و متوسط بروز ام اس ۵/۲ در هر ۱۰۰ هزار نفر برآورد شده است؛ و ایران به عنوان کشوری با شیوع بالا ام اس (۵۱/۵۲) در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت) در خاورمیانه محسوب می‌شود (۴). از عواملی که ممکن است در میزان بالای بروز ام اس در ایران نقش داشته باشند، می‌توان به عوامل محیطی مثل عفونت با ویروس اپشتین بار، مصرف سیگار و قلیان، کمبود ویتامین D اشاره کرد (۵،۶). از نظر بالینی ام اس می‌تواند هر قسمتی از سیستم اعصاب مرکز (Central Nervous System) را در زمان‌های متفاوت درگیر کند؛ به شرط آنکه سایر بیماری‌های ایجاد کننده اختلال در سیستم اعصاب مرکزی رد شوند. اولین علائم معمولاً قبل از ۵۵ سالگی ظاهر می‌شود و اوج بروز آن در ایران ۲۰ تا ۴۰ سالگی است (۷). زنان ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند؛ در مردان مبتلا، پیش آگهی بدتر و سریع‌تر پیش‌رونده است و علائم در مردان دیرتر از زنان آغاز می‌گردد (۸). مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که با دور شدن از خط استوا شیوع بیماری بیشتر می‌شود (۹). سیر بیماری می‌تواند عود کننده - فروکش کننده یا پیش‌رونده باشد؛ همچنین علائم ام اس به شدت متنوع بوده و شامل اختلالات حسی بینایی، اختلالات حرکتی، خستگی، درد و اختلالات شناختی می‌باشد (۱۰). دلیل بروز بیماری ام اس دقیقاً مشخص نیست؛ اما مطالعات مختلف جمعیت‌ها و مناطق جغرافیایی نشان می‌دهد که ام اس در نتیجه تعامل بین عوامل محیطی و ژنتیک رخ می‌دهد (۱۱). با توجه به مطالعات در دهه‌های اخیر به نظر می‌رسد که نقش عوامل محیطی مؤثرتر از فاکتورهای ژنتیکی در بروز و شیوع ام اس باشد (۳،۱۲). یکی از عوامل محیطی آغازگر ام اس، می‌تواند مواجهه با ویروس اپشتین بار باشد و تیترا بالای آنتی‌بادی علیه Epstein-Barr virus (EBV) می‌تواند به عنوان یک ریسک فاکتور برای ایجاد ام اس باشد (۱۳،۱۴). در رابطه با

زمینه ژنتیکی، سفید پوستان نسبت به نژادهای آسیایی و آفریقایی ریسک بالاتری برای بروز ام اس دارند؛ همچنین ژن HLA-DRB1\*15 به تنهایی مسئول ۱۰ درصد ریسک ایجاد ام اس می‌باشد (۱۰). شواهد موجود اظهار می‌دهند که این بیماری منشأ خود ایمنی دارد (۱۵)؛ و تصور می‌شود که علت آسیب بافتی و علائم عصبی ناشی از این بیماری مکانیسم‌های ایمنولوژیک علیه آنتی‌ژن‌های میلین باشد. عفونت‌های ویروسی یا سایر عوامل شروع کننده بیماری با ایجاد اختلال در سد خونی مغزی، موجب تسهیل ورود سلول‌های T و آنتی‌بادی به سیستم اعصاب مرکزی می‌شود (۱۶). حمله به سیستم ایمنی سبب برهنه شدن آکسون‌ها و نهایتاً موجب کند شدن هدایت پیام عصبی می‌شود (۱۷).

## شیوه مطالعه

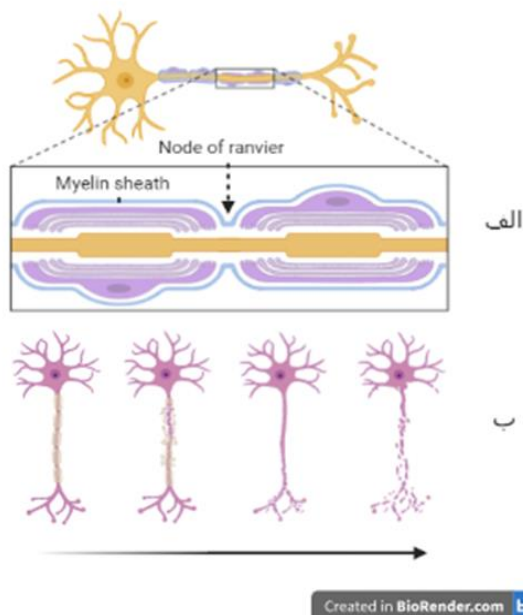
پس از جستجوی اینترنتی، در پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی و با استفاده از کلیدواژه‌های Multiple Sclerosis, Demyelination, Myelin, Remyelination, Oligodendrocyte نسبت به جمع‌آوری مقالات منتشر شده در مجلات معتبر اقدام شد؛ و در مجموع با توجه به اهداف مطالعه ۷۳ مقاله، که در فاصله سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ میلادی به انجام رسیده بود، انتخاب گردید و مطالب از آن‌ها استخراج شد.

## یافته‌ها

## زیست‌شناسی میلین و دمیالینیشن

انتقال سریع پالس‌های عصبی در طول آکسون نیازمند وجود غلافی غنی از لیپید و چند لایه به نام میلین است؛ غلاف میلین توسط الیگودندروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی و توسط سلول‌های شوان در سیستم اعصاب محیطی ساخته می‌شود (۱۸). الیگودندروسیت‌ها، سلول‌های تولید کننده میلین در CNS، جسم سلولی کوچک و زوائد ظریفی دارند و از سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند (۱۹). مشخصه پاتولوژیک بیماری ام اس نواحی دمیالینه در CNS التهاب، گلیوزیس و آسیب عصبی است. اندازه ضایعات (پلاک‌ها) در ام اس از ۱-۲ میلی‌متر تا چند سانتی‌متر متغیر است. مشخصه

دمیلیتیشن می‌تواند طی یک روند بازسازی خود به خودی بنام رمیلیتیشن محدود شود؛ که غلاف میلین جدید آکسون آسیب دیده را بازسازی می‌کند (۲۱). فرایند بازسازی شامل تولید الیگودندروسیت‌های جدید از سلول‌های پیش ساز ساکن در CNS است؛ که این سلول‌ها، غلاف جدیدی را در اطراف آکسون آسیب دیده تولید می‌کنند (۲۶، ۲۷). در بیماری دمیلیتیشن کننده مثل ام اس این فرایند دچار اختلال می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱. طرح شماتیک غلاف میلین. در قسمت الف نمایی از غلاف میلین سالم بر روی آکسون عصبی نشان داده شده است. قسمت ب. روند تجزیه غلاف میلین پوشاننده آکسون، در فرآیندی به نام دمیلیتیشن نشان داده شده است.

آکسونی که دچار دمیلیتیشن شده است دو سرنوشت احتمالی دارد: (۱) واکنش طبیعی به دمیلیتیشن شدن، رمیلیتیشن خود به خودی است که شامل تولید الیگودندروسیت‌های جدید و بازیابی عملکردی می‌باشد. (۲) رمیلیتیشن شکست می‌خورد که با بیماری‌های دمیلیتیشن کننده مرتبط است (۲۰).

#### درمان بر اساس بازسازی میلین

چند گزینه درمان برای مقابله با آسیب‌های میلین در MS در دسترس است؛ که تا حد زیادی شامل داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی می‌باشد؛ و اثر بخشی محدودی در زیر

ضایعات جدید ام اس به صورت تجمع سلول‌های التهابی تک هسته‌ای عمدتاً از نوع سلول T و ماکروفاژ در اطراف وریدچه‌ها می‌باشد. در محل التهاب، سد خونی مغزی دچار اختلال می‌شود و این سلول‌ها به ماده سفید نیز ارتشاح می‌یابند. یکی از ویژگی‌های قابل توجه پلاک‌های ام اس این است که سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت زنده باقی می‌مانند؛ و حتی در بسیاری از ضایعات تعداد آن‌ها از حد نرمال نیز بیشتر است؛ اما این سلول‌ها به سلول‌های بالغ تولید کننده میلین تمایز پیدا نمی‌کنند (۲۰). در برخی ضایعات الیگودندروسیت‌های زنده مانده و یا تمایز یافته از سلول‌های پیش ساز، آکسون‌های برهنه را به طور ناقص، مجدداً میلینه می‌کنند و پلاک‌هایی موسوم به پلاک‌های سایه پدید می‌آورند (۲۱). دمیلیتیشن یا میلین زدایی شامل آسیب به غلاف میلین اطراف مغز و نخاع است؛ که بر عملکرد اعصاب تأثیر می‌گذارد. مطالعات و شواهد نشان داد که پس از دمیلیتیشن شدن، تغذیه آکسون‌ها دچار اختلال می‌شود و این موضوع می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در آسیب آکسون‌ها باشد (۲۰-۱۸). دمیلیتیشن در بیماری‌های دیگر عصبی نیز مشاهده شده است؛ از جمله بیماری‌های تحلیل برنده و دمیلیتیشن کننده سیستم اعصاب مرکزی می‌توان بیماری بالو (Baló's concentric sclerosis) و بیماری شیلدر (Schilder's disease) را نام برد (۲۲)، بیماری بالو به عنوان یک شکل نادر از بیماری ام اس می‌باشد؛ که علائمی مشابه با بیماری ام اس دارد و ضایعات مغز و نخاع فرد را درگیر می‌کند. در بیماری بالو، کاهش در شدت علائم دیده نمی‌شود و بیماری با گذر زمان بدتر می‌شود؛ این در حالی است که در بیماری ام اس ضایعات به صورت کانون‌های کوچک نمود می‌یابند و مبتلایان به ام اس دارای دوره موقت بهبودی و کاهش علائم می‌باشند (۲۳). بیماری شیلدر، بیماری نادر دمیلیتیشن کننده سیستم اعصاب مرکزی است که اغلب در کودکان دیده می‌شود، در بیماری شیلدر اغلب اوقات ضایعات به صورت متقارن در نیم کره‌های مغز به وجود می‌آیند؛ این بیماری به کورتیکو استروئیدها پاسخ می‌دهد (۲۴، ۲۵).

#### زیست‌شناسی دمیلیتیشن

مجموعه‌ای از بیماران نشان داده است. امروزه درمان‌هایی که احتمال بازسازی میلین را افزایش می‌دهند قویاً دنبال می‌شوند. درمان‌های مؤثر در ام اس درمان‌هایی هستند که التهاب را هدف قرار دهند و رمیلینیشن را افزایش دهند. در واقع درمان‌هایی بر پایه بازسازی میلین می‌تواند هدایت و عملکرد آکسون‌ها را بازگرداند و از تخریب بیشتر آکسون‌ها جلوگیری کنند (۲۸-۲۹).

#### درمان‌هایی بر پایه سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی توانایی بالایی در تولید انواع مختلف سلول‌ها دارند؛ و بدین طریق امکان استفاده از روش‌های جدید برای بازسازی بافت آسیب دیده را مهیا می‌کنند (۳۰). زمانی که بازسازی ذاتی بدن کافی نیست، سلول‌های بنیادی می‌توانند نقش بالقوه‌ای و کمک کننده‌ای داشته باشند (۳۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells) سلول‌های بنیادی بزرگسالان هستند؛ که از مغز استخوان و سایر بافت‌ها منشأ می‌گیرند؛ و توانایی ترمیم بافت را دارند، پاسخ ایمنی را تعدیل می‌کنند و بازسازی بافت را از طریق توانایی که برای تمایز به سلول‌های سوماتیک دارند انجام می‌دهند. مطالعات بر روی درمان ام اس توسط MSC ها نشان داده است آن‌ها قادرند از تکثیر لنفوسیت‌های T و ارتشاح آن‌ها به CNS جلوگیری کنند؛ لذا دمیلینیشن را کاهش می‌دهند. همچنین تولید سایتوکاین‌های و کموکاین‌های التهاب آفرین را پایین آورند. البته دو مسئله در درمان با MSC ها وجود دارد: اول نبود مارکر سطحی مطمئن برای شناسایی این سلول‌ها پس از پیوند زدن و دوم، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است توسط ماکروفاژ یا میکروگلیا بعد از پیوند فاگوسیت شوند (۳۰). در مطالعه Connick و همکاران نشان داده شد که MSC های اتولوگ مشتق شده از مغز استخوان به صورت داخل وریدی به بیماران مبتلا به ام اس نوع پیش‌رونده تزریق شدند و بعد از ۶ ماه بهبود ساختار و عملکرد CNS در این بیماران مشاهده شد این درمان عوارض ناچیزی به همراه داشت (۳۲). شهراییان و همکاران مشاهده کردند؛ که تزریق MSC می‌تواند یک روش مناسب در درمان ام اس بخصوص ام اس ثانویه پیش رونده به شمار آید. این محققین بعد از تزریق داخل نخاعی

#### پیش ساز اولیگودندروسیت (OPCs)

سلول‌های بنیادی مزانشیمیال به بیماران مبتلا به ام اس ثانویه، آن‌ها را به مدت ۲ سال تحت نظر گرفتند و با توجه به علائم بالینی بیمار و تصاویر MRI، مشاهده کردند که بیماری وارد فاز ثابت شده است و درجاتی از بهبودی در برخی بیماران دیده شد و نیز عوارضی مشاهده نگردید (۳۳). Yan و همکاران دریافته‌اند که تزریق داخل نخاعی MSC ها به طور قابل توجهی، علائم بالینی، ضایعات مغزی و تحلیل نورون‌ها را در میمون‌های مبتلا به EAE کاهش می‌دهد (۳۴). علاوه بر خصوصیات تعدیل کنندگی در پاسخ‌های ایمنی، MSC ها را می‌توان برای تمایز به سلول‌های از دست رفته یا غیر عملکردی در CNS مورد استفاده قرار داد. برای مثال در مطالعه‌ای که قاسمی و همکاران انجام دادند دریافته‌اند که MSC های مشتق شده از چربی انسان، منبع سلولی ایده آلی برای تمایز به الیگودندروسیت‌ها به شمار می‌آیند؛ و دارای خاصیت تعدیل ایمنی و حفاظت از نورون‌ها می‌باشند (۳۵).

این سلول‌ها از نورواپیتلیوم مشتق می‌شوند و به CNS مهاجرت کرده و به الیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند. الیگودندروسیت‌ها سلول‌هایی هستند که در سیستم اعصاب مرکزی وظیفه ساخت غلاف میلین را بر عهده دارند؛ در مواد سفید و خاکستری مغز گسترده هستند و ۵ تا ۸ درصد از کل سلول‌های CNS را تشکیل می‌دهند (۳۱). نقش الیگودندروسیت‌ها در رمیلینیشن در سه مرحله متوالی رخ می‌دهد. ۱. فعال شدن پیش‌سازهای الیگودندروسیت (OPCs) که یک جمعیت گسترده از پیش سازهای چند قوه (Embryonic Stemcell(pluripotent)) به شمار می‌آیند، در پاسخ به آسیب‌های میلین و الیگودندروسیت‌ها، آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای ساکن در محل فاکتورهای را تولید می‌کنند که باعث آغاز پاسخ‌های التهابی می‌شود؛ و OPC ها را در داخل و اطراف منطقه آسیب دیده فعال می‌کنند. ۲. فراخوانی آن‌ها به محل ضایعه و سپس تکثیر در محل ضایعه. ۳. تمایز آن‌ها به الیگودندروسیت‌های بالغ و بازسازی آکسون‌های دمیلینه شده با غلاف میلینی جدید (۱۹،۳۶). سلول درمانی توسط OPC به دو شکل می‌تواند صورت گیرد. در سلول درمانی داخلی از OPC های خود

فرد یا اندوژنوس استفاده می‌شود؛ که به طور گسترده در CNS بالغین توزیع شده‌اند. این سلول‌ها به محل ضایعه مهاجرت کرده، تمایز می‌یابند و میلین جدید را جایگزین می‌کنند. در مطالعه‌ای Zawadzka و همکاران مشاهده کردند که بعد از دمیلینه شدن CNS در پی ترمیم ضایعات، الیگودندروسیت‌ها و شوان سل‌های بازسازی کننده؛ از پیش ساز الیگودندروسیت‌ها مشتق می‌شوند و منجر به بازسازی ناحیه می‌شوند (۳۷). همچنین مطالعه‌ی Stimson نشان داد که OPC ها توانایی بالقوه‌ای در تمایز به الیگودندروسیت‌های بالغ دارند و منجر به بهبود روند رمیلینیشن می‌شوند (۳۸). اما این توانایی با بالا رفتن سن و در ام اس پیش‌رونده با شکست روبه رو می‌شود بنابراین برای کمک به OPC های اندوژنوس از OPC های اگزوژن استفاده می‌کنند (۳۹). در سلول درمانی اگزوژنوس، OPC ها از سلول‌های بنیادی جنینی ( Multipotent Progenitors) مشتق می‌شوند و بعد از تکثیر دادن این سلول‌ها در آزمایشگاه، آن‌ها را داخل وریدی یا داخل بطن مغز تزریق می‌کنند که باعث افزایش رمیلینیشن داخلی می‌شود (۴۰).

در سیستم اعصاب مرکزی می‌شود (۴۲). اخیراً چندین تنظیم کننده رمیلینیشن CNS شناسایی شده است که می‌توان به رسپتور رتینوئید (RXR) X اشاره کرد. سیگنالینگ رتینوئید X تمایز الیگودندروسیت‌ها را تنظیم می‌کند. RXR یک رسپتور، هسته‌ای است که در تنظیم مثبت تمایز OPC ها دخالت دارد. RXR یک هدف دارویی بالقوه برای تحریک تولید میلین توسط OPC های اندوژنوس است.

در بیماری ام اس این رسپتور به میزان زیادی توسط الیگودندروسیت‌ها و ماکروفاژها و آستروسیت‌ها بیان می‌شود (۳۱،۳۶). (RXR- $\gamma$ ) Retinoid X receptor یکی از اعضای خانواده RXR می‌باشد که اخیراً به عنوان یک تنظیم‌گر مثبت برای رمیلینیشن شناسایی شده است. خانواده RXR شامل  $\gamma$  Rxr،  $\alpha$  Rxr،  $\beta$  Rxr می‌باشد که بیان متفاوتی در رمیلینیشن دارند؛ و دیده شده است که در الیگودندروسیت‌ها  $\gamma$  Rxr به میزان بالایی در طول رمیلینیشن بیان می‌شود (۲۱،۴۳). در مطالعه Huang و Franklin، عنوان شد که مهار فعالیت RXR در تمایز الیگودندروسیت‌ها و روند رمیلینیشن اختلال ایجاد می‌کند؛ و سیگنالینگ RXR منجر به افزایش رمیلینیشن و بازسازی آکسون‌ها می‌شود. این نشان می‌دهد که RXR می‌تواند یک هدف امیدبخش در درمان بر پایه بازسازی میلین به شمار آید (۲۸).

مطالعات پیشنهاد می‌کنند که آگونیست‌های RXR می‌توانند در درمان و بازسازی CNS مؤثر باشند، یکی از آگونیست‌های RXR، Targretin (bexarotene) می‌باشد که در حال حاضر در درمان بالینی نفوم کاربرد دارد (۴۴،۴۵).

#### سیستم ایمنی و رمیلینیشن

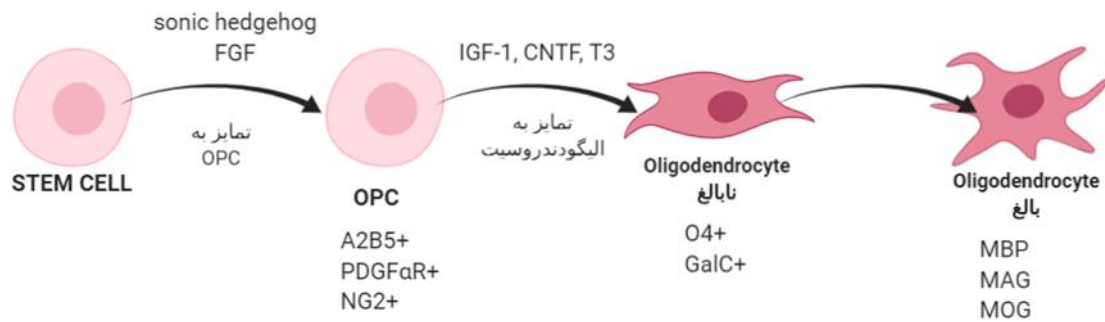
ماکروفاژ قادر است باقی مانده‌های میلین را فاگوسیتوز کرده و کار را برای الیگودندروسیت‌ها راحت کند؛ علاوه بر آن فاکتورهایی را تولید می‌کند که باعث تحریک رشد آکسون و تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌شود. در CNS ماکروفاژهای M1 زیان آورند این در حالی است که ماکروفاژهای M2 در بازسازی نقش دارند (۴۶). نتایج مطالعات نشان داد که پلاریزاسیون ماکروفاژهای M2 و حضور آن‌ها در محل

در پژوهشی محققین نشان دادند؛ که پیوند OPC های انسانی به مدل‌هایی که دچار آسیب نخاعی و تحلیل رشته‌های عصبی شدند، موجب بهبود بافت عصبی شده و ترمیم محل آسیب دیده را سرعت می‌بخشد (۴۱).

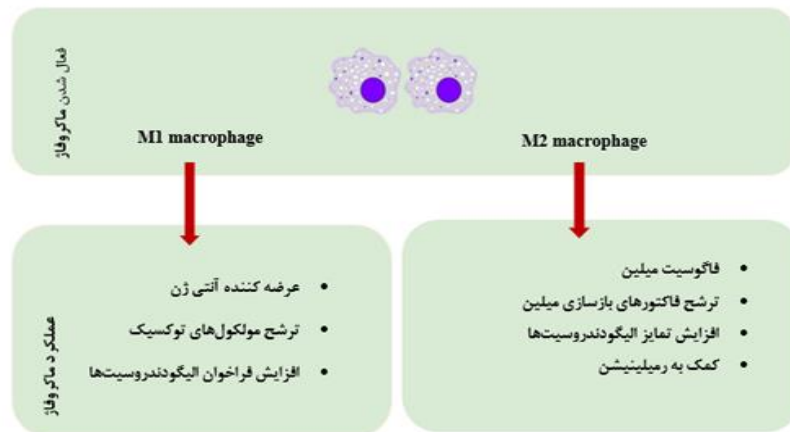
یکی از استراتژی‌های مهم، یافتن روشی بر پایه دریافت داروهای است که از طریق گسترش الیگودندروسیت‌ها در CNS رمیلینیشن را افزایش دهد. از روش‌های عملی برای افزایش تمایز OPC های اندوژنوس، استفاده از داروهای است که مسیر پیام رسانی تمایز OPC را تحریک می‌کنند. در مطالعه انجام شده توسط Duman و همکاران، مشاهده شد که بازسازی میلین آسیب دیده در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی موش‌ها با استفاده از تئوفیلین افزایش می‌یابد، در این مطالعه آن‌ها دریافتند که فاکتور رونویسی sox10 نقش مهمی در میلینیشن و رمیلینیشن سیستم اعصاب مرکزی و محیطی دارد؛ و تزریق تئوفیلین منجر به افزایش sox10 و ژن‌های دخیل در میلین‌سازی مثل MBP در الیگودندروسیت‌ها و در نهایت تقویت رمیلینیشن

تعدیل‌کننده سیستم ایمنی) است و برای درمان بیماری ام اس استفاده می‌شود، می‌تواند ماکروفاژهای M2 را القا کند (۴۷،۴۸). با توجه به مطالعات، فنوتیپ ماکروفاژهای M2 در پاسخ‌های بازسازی میلین نقش دارند و می‌توانند به عنوان هدف جدید در درمان بر پایه بازسازی میلین به کار روند (شکل ۳).

ضایعه برای تمایز الیگودندروسیت‌ها و رمیلینیشن کارآمد، ضروری است. در مطالعه‌ی Shechter و همکاران نشان داده شد که در ضایعات ام اس که به صورت طبیعی رمیلینیشن صورت می‌گیرد، مهار ماکروفاژهای M2 موجب مهار تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌شود و ترمیم ضایعه را به تأخیر می‌اندازد (۴۵). همچنین نتایجی وجود دارد که نشان می‌دهد که گلاتیرامراستات که یک داروی ایمونومدولاتور



شکل ۲. سلول‌های بنیادی رویانی در مواجهه با فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF و Sonic Hedgehog (SHH)) توانایی تبدیل به پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها (OPC) را دارند. OPC ها می‌توانند به الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت‌ها و شوان سل‌ها تمایز یابند، در حضور فاکتور رشد IGF\_1 و سائتوکاین CNTF و هورمون تیروئیدی T3؛ پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها به الیگودندروسیت‌های نابالغ (GalC, O4+) تمایز پیدا می‌کنند و تمایز آن‌ها به الیگودندروسیت بالغ با اکتساب (MBP) و (MAG) و (MOG) وساطت می‌شود (۳۱،۳۷).



شکل ۳. فعالیت و عملکرد ماکروفاژها- ماکروفاژها در حضور سیگنال‌های مرتبط با پاتوزن فعال می‌شوند؛ که شامل ماکروفاژهای التهاب آفرین M1 و ماکروفاژهای ضد التهابی M2 می‌باشند. ماکروفاژ M1 فراخوانی OPC ها را به محل افزایش می‌دهد؛ و ماکروفاژ M2 میلین از بین رفته را فاگوسیت می‌کند و تمایز OPC ها و رمیلینیشن را افزایش می‌دهد.

الیگودندروسیت‌ها و رمیلینیشن دچار مشکل می‌باشند. CCN3 (CCN3 or nephroblastoma overexpressed (NOV)) توسط

سلول‌های Treg (Regulatory T Cells) و رمیلینیشن: Treg بازسازی میلین را ارتقا می‌بخشد. موش‌هایی که دچار نقص در Treg هستند به طور قابل توجه‌ای در تمایز

اولیه مورد بررسی VEP P100 latency در چشم آسیب دیده در مقابل چشم سالم پس از دوره درمانی ۲۴ هفته 100 mg/kg بود، نتیجه شامل افزایش 6/7 ms در گروه درمانی بود (۴۹)؛ سپس مطالعه SYNERGY به دنبال آن انجام شد؛ که شامل دوزهای متفاوت دارو در بیماران RRMS و SPMS بود که متأسفانه به معیارهای پیامد اولیه نرسید؛ اما بیماران در دوزهای میانی 10 mg/kg و ۳۰ پاسخ‌دهی بهتری را نشان دادند. مطالعات تکمیلی با نام‌های AFFINITY و RENEWED در فاز ۲ در حال انجام هستند (۵۰).

#### GSK239512

این دارو که آنتگونیست گیرنده H3 است، در ابتدا جهت درمان بیماری آلزایمر تولید شد و اخیراً جهت استفاده در رمیلینیشن پیشنهاد شده است؛ چراکه گیرنده H3 تنظیم کننده منفی تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌باشد. مطالعه بالینی بر روی بیماران RRMS تحت درمان با اینترفرون یا گالاتامیر استات، حاکی از اثرات کم ولی معنی‌دار در بهبود MTR بیماران درمان شده نسبت به گول دارو بود (۵۴-۵۱).

#### Bexazrotene

مطالعه Franklin و همکاران نشان داد؛ در حیوانات مسن ۹-سیس-رتینوییک اسید با آنتاگونیسم گیرنده  $\gamma$ -RXR سبب افزایش میلین سازی می‌شود (۵۵)؛ لذا اثری مشابه را از داروی Bexazrotene که مهارکننده RXR است و در درمان لنفوم پوستی استفاده می‌شود، می‌توان انتظار داشت. مطالعه کار آزمایشی بالینی CCMR One با استفاده از MTR میزان رمیلینیشن را مورد ارزیابی قرار داده است (۵۶-۶۰).

#### Biotin

احتمال می‌رود یکی از اثرات دوز بالای بیوتین، رمیلینیشن باشد. تا به امروز مطالعات بر کوهورت‌های بیماران پیش‌رونده متمرکز بودند. مطالعه MS-SPI تفاوت معنی‌داری کمی را در EDSS 5/12 درصد از بیماران نشان داد (۶۶-۶۰). با این حال مطالعه MS-ON نتایجی منفی در بهبودی visual acuity بیماران نشان داده است؛ بنابراین اثر بیوتین در درمان MS هنوز مشخص نیست و احتیاج به مطالعات بیشتری دارد (۶۷،۶۶،۵۱).

Treg تولید می‌شود و در تمایز الیگودندروسیت‌ها نقش دارند (۴۹). اینکه رمیلینیشن به درستی انجام شود، بستگی به یکسری فاکتورها از جمله زمینه ژنتیکی فرد، جنس و سن دارد. از این عوامل به نظر می‌رسد که سن تأثیرگذارترین و مهم‌ترین عامل برای پیشرفت ام اس به شمار می‌آید. تمام پروسه‌های بازسازی با افزایش سن کاهش می‌یابد که عمدتاً به دلیل کاهش عملکرد سلول‌های سوماتیک و پروژنیوتورها با افزایش سن است (۴۴،۵۰).

#### رمیلینیشن در کارآزمایی‌های بالینی

یافتن عوامل دارویی که سبب افزایش رمیلینیشن در مدل‌های پیش بالینی می‌شوند، منجر به استفاده آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی جهت درمان MS شده است. جدول ۱ خلاصه‌ای از این عوامل را ارائه می‌دهد. در ادامه به توصیف منتخبی از این عوامل می‌پردازیم.

#### Clemastine

کلماستین یکی از آنتی هیستامین‌های نسل اول است که دارای قابلیت تحریک OPC به سمت تمایز و اولین مرحله رمیلینیشن می‌باشد. اثر این دارو از طریق یک مکانیسم off-target بر ضد گیرنده موسکاریبی است؛ و اثرات رمیلینیشن این دارو در مدل‌های حیوانی دیده شده است. مطالعه ReBUILD\* که به صورت تک مرکزی و دوسوکور در فاز ۲ روی خواص این دارو در بیماران RRMS انجام شد، نتایج امیدوارکننده‌ای به همراه داشت. بهبود بینایی محیطی، اثرات پایدار پس قطع دارو و تحمل مناسب دارو از نتایج این مطالعه بود. با این حال دارو اثری در EDSS نداشت. لازم است این مطالعه در فاز ۳ و به صورت کوهورت انجام شود (۵۱).

#### Opicinimab

مولکول LINGO-1 تنظیم کننده منفی تمایز الیگودندروسیت‌ها است و آنتاگونیسم این مولکول، در مطالعات In Vitro و حیوانی نشان داد که سبب افزایش رمیلینیشن می‌شود. داروی اوپتیسینیماب یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی علیه LINGO-1 است که فعالیت رمیلینیشن آن در مدل‌های پیش بالینی مشاهده می‌باشد؛ لذا در مطالعات کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعه Petrillo و همکاران، اثرات این دارو را در بیماران نورویت اپتیک حاد مورد بررسی قرار داد. پیامد

در سال‌های اخیر ما شاهد ظهور افزایش تعداد اهداف درمانی برای بالا بردن رمیلینیشن از طریق سلول‌های پروژنیاتور داخلی بوده‌ایم؛ که به‌وسیله آن بتوان از تخریب آکسون‌ها جلوگیری کرد. درمان‌های بازسازی میلین در حال حاضر استفاده گسترده بالینی ندارند؛ اما با افزایش تحقیقات در این زمینه، گسترش دانش و ابداع روش‌های درمانی جدید بر پایه رمیلینیشن، می‌توانیم در آینده به بهبود درمان بیماران ام اس امیدوار باشیم. و در ادامه خلاصه‌ای از داروهای مورد استفاده که سبب افزایش رمیلینیشن در مدل‌های پیش بالینی می‌شوند در جدول ۱ آورده شد؛ که داده‌های کار آزمایشی بالینی جدول از سایت [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) و با عبارت remyelination و شرایط multiple sclerosis جستجو شدند. نتایج تا سپتامبر ۲۰۲۰ معتبر می‌باشند.

### کار آزمایشی‌های بالینی بر پایه سلول درمانی

استفاده از سلول درمانی در رمیلینیشن بیماران MS از روش‌های درمانی است که هنوز در فاز تجربی می‌باشد. استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان یا بافت‌های دیگر، پیوند OPC تمایز یافته از سلول‌های بنیادی جنینی یا سلول‌های بنیادی القایی از انتخاب‌های موجود هستند. استفاده از هرکدام از سلول‌ها چالش‌های خاص خود را دارد، مانند روش انتقال که احتمال تولید تومور و احتیاج به سرکوب پاسخ ایمنی (۵۹،۶۰) در آن وجود دارد. در یک مطالعه از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماران PMS خواص حفاظتی این سلول‌ها با بهبود VEP latency نشان داده شد (۶۷-۷۰). مطالعات گسترده‌تر فاز ۲ در حال انجام هستند.

### بحث و نتیجه‌گیری

جدول ۱. خلاصه‌ای از داروهای مورد استفاده در کار آزمایشی‌های بالینی

نام دارو	مکانیسم عملکرد	داده‌های پیش بالینی
<b>GNbAC1</b>	آنتی‌بادی مونوکلونال IgG4 انسانی شده علیه پروتئین آلدوزن رتروویروسی MSRV-env	بده 64,65
<b>lipoic acid</b>	آنتی‌اکسیدان، مهار ارتشاح سلول‌های T به داخل CNS	بده 64,65
<b>Domperidone</b>	آنتاگونیست گیرنده D2/D3 دوپامین سبب افزایش ترشح پرولاکتین می‌شود و پرولاکتین سبب افزایش تکثیر OPC و میلین‌سازی می‌شود.	-
<b>dimethyl fumarate</b>	ایمونومودلاتور و حفاظت از سلول عصبی	بده 67
<b>Nanocrystalline Gold</b>	افزایش تمایز الیگودندروسیت‌ها	بده 68
<b>Olesoxime</b>	افزایش تمایز الیگودندروسیت‌ها	بده ۶۹
<b>Liothyronine sodium</b>	هورمون تیروئید تحریک تولید میلین و تمایز الیگودندروسیت‌ها در زمان تکامل	-
<b>BIIB061</b>	تحریک تولید میلین	بده ۷۰
<b>Quetiapine</b>	تحریک تولید میلین	بده ۷۱
<b>Bazedoxifene Acetate</b>	داروی SERM نسل سوم القا ورمیلینیشن	بده ۶۳، ۶۸

داده‌های کار آزمایشی بالینی جدول از سایت [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) با عبارت "remyelination" و شرایط "multiple sclerosis" جستجو شدند. نتایج تا سپتامبر ۲۰۲۰ معتبر هستند.



شماره کار آزمایی	پیامد مورد بررسی	مرحله کار آزمایی بالینی
NCT01639300	اولیه: بی خطر بودن	فاز I
NCT0118881 NCT03493841	اولیه: اثر بر EDSS و زمان کامل شدن 66 TUG	فاز I
NCT02493049	اولیه: EDSS, MFIS, MSQI	فاز II
NCT02461069	اولیه: تغییرات در MTR	فاز III مطالعه DEFINE
NCT03536559	اولیه: LCLA ثانویه: mfVEP	فاز II
NCT01808885	اولیه: بی خطر بودن ثانویه: MRI	فاز I
NCT02760056	اولیه: بی خطر بودن و دوز دارو ثانویه: VEP	فاز I
NCT02521545	اولیه: فارماکوکینتیک ثانویه: بررسی پارامترهای خونی و بررسی های فیزیکی	فاز I
NCT02087631	اولیه: دوز دارو ثانویه: اثرات جانبی	فاز II
NCT04002934	اولیه: VEP P100	فاز II

### تعارض منافع

این پژوهش هیچ گونه تعارض منافع را در بر نخواهد داشت

### References

- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(9):545-58.
- Heß K, Starost L, Kieran NW, Thomas C, Vincenten MC, Antel J, et al. Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS. *Acta Neuropathologica* 2020; 140: 359-75.
- Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70(5-6):356-63.
- Eskandarieh S, Heydarpour P, Elhami SR, Sahraian MA. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Tehran, Iran. *Iran J Public Health* 2017; 46(5):699-704.
- Fernández-Menéndez S, Fernández-Morán M, Fernández-Vega I, Pérez-Álvarez A, Villafani-Echazú J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. *J Neurol Sci* 2016; 361:213-9.
- Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther* 2018; 7(1):59-85.
- Hosseinzadeh A, Baneshi MR, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoost AA. Geographic variations of multiple sclerosis in Iran: a population based study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28:244-9.
- Matute-Blanch C, Montalban X, Comabella M. Multiple sclerosis, and

- other demyelinating and autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol* 2017; 146:67-84.
9. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7(10):e48078.
  10. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology*. 9th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2015.
  11. Pender MP. The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2011; 17(4):351-67.
  12. Etemadifar M, Maghzi AH. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Mult Scler* 2011; 17(8):1022-7.
  13. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein-barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends Mol Med* 2020; 26(3):296-310.
  14. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev* 2016; 15(3):210-20.
  15. Honarmand H, Ahmadi Jalali Moghadam M, Hatamian H, Roudbary A. Possible relations between epstein-barr virus past infection and classic multiple sclerosis in Guilan, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8(6):e15985.
  16. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(12):753-69.
  17. Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20(2):136-44.
  18. Liu S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakraborty S, Holekamp TF, et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(11):6126-31.
  19. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(11):839-55.
  20. Plemel JR, Liu WQ, Yong VW. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(9):617-34.
  21. Barkhof F, Koeller KK. *Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine)*. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine*. Springer; 2020. p. 2020-3.
  22. Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13(7):740-6.
  23. Dunn-Pirio AM, Eckstein C. Recurrent schilder's disease. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 26:8-10.
  24. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2016; 15(9):967-81.
  25. Neumann B, Foerster S, Zhao C, Bodini B, Reich DS, Dwight E, et al. Problems and pitfalls of identifying remyelination in multiple sclerosis. *Cell Stem Cell* 2020; 26(5):617-19.
  26. McMurran CE, Jones CA, Fitzgerald DC, Franklin RJ. CNS remyelination and the innate immune system. *Front Cell Dev Biol* 2016; 4:38.
  27. Huang JK, Jarjour AA, Ffrench-Constant C, Franklin RJ. Retinoid X receptors as a potential avenue for regenerative medicine in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(4):467-8.
  28. Huang JK, Franklin RJ. Current status

- of myelin replacement therapies in multiple sclerosis. *Prog Brain Res* 2012; 201:219-31.
29. Moyon S, Ma D, Huynh JL, Coutts DJC, Zhao C, Casaccia P, et al. Efficient remyelination requires DNA methylation. *eNeuro* 2017; 4(2):ENEURO.0336-16.2017.
  30. Kipp M, Victor M, Martino G, Franklin RJ. Endogenous remyelination: findings in human studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11(5):598-609.
  31. Uccelli A, Prockop DJ. Why should mesenchymal stem cells (MSCs) cure autoimmune diseases? *Curr Opin Immunol* 2010; 22(6):768-74.
  32. Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2012; 11(2):150-6.
  33. Sahraian MA, Mohyeddin Bonab M, Baghbanian SM, Owji M, Naser Moghadasi A. Therapeutic use of intrathecal mesenchymal stem cells in patients with multiple sclerosis: a pilot study with booster injection. *Immunol Invest* 2019; 48(2):160-8.
  34. Yan L, Jiang B, Niu Y, Wang H, Li E, Yan Y, et al. Intrathecal delivery of human ESC-derived mesenchymal stem cell spheres promotes recovery of a primate multiple sclerosis model. *Cell Death Discovery* 2018; 4:89.
  35. Ghasemi N. Transdifferentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells into oligodendrocyte progenitor cells. *Iran J Neurol* 2018; 17(1):24-30.
  36. Mi S, Miller RH, Tang W, Lee X, Hu B, Wu W, et al. Promotion of central nervous system remyelination by induced differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Ann Neurol* 2009; 65(3):304-15.
  37. Zawadzka M, Rivers LE, Fancy SP, Zhao C, Tripathi R, Jamen F, et al. CNS-resident glial progenitor/stem cells produce Schwann cells as well as oligodendrocytes during repair of CNS demyelination. *Cell Stem Cell* 2010; 6(6):578-90.
  38. Stimson NF. National Institutes of health public access policy assistance: one library's approach. *J Med Libr Assoc* 2009; 97(4):238-40.
  39. Sharp J, Frame J, Siegenthaler M, Nistor G, Keirstead HS. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants improve recovery after cervical spinal cord injury. *Stem cells* 2010; 28(1):152-63.
  40. Duman M, Vaquié A, Nocera G, Heller M, Stumpe M, Sankar DV, et al. EEF1A1 deacetylation enables transcriptional activation of remyelination. *Nat Commun* 2020; 11(1):3420.
  41. Franklin RJ. Regenerative medicines for remyelination: from aspiration to reality. *Cell Stem Cell* 2015; 16(6):576-7.
  42. Franklin RJ, Ffrench-Constant C, Edgar JM, Smith KJ. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(11):624-34.
  43. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci* 2013; 16(9):1211-8.
  44. Miron VE, Franklin RJ. Macrophages and CNS remyelination. *J Neurochem* 2014; 130(2):165-71.
  45. Shechter R, Miller O, Yovel G, Rosenzweig N, London A, Ruckh J, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity* 2013; 38(3):555-69.
  46. Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, Penalva R, Mayoral SR, Bankhead P, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous

- system. *Nat Neurosci* 2017; 20(5):674-80.
47. Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(9):705-14.
  48. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2017; 390(10111):2481-9.
  49. Petrillo J, Balcer L, Galetta S, Chai Y, Xu L, Cadavid D. Initial impairment and recovery of vision-related functioning in participants with acute optic neuritis from the RENEW trial of opicinumab. *J Neuroophthalmol* 2019; 39(2):153-60.
  50. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(9):845-56.
  51. Schwartzbach CJ, Grove RA, Brown R, Tompson D, Then Bergh F, Arnold DL. Lesion remyelinating activity of GSK239512 versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, single-blind, phase II study. *J Neurol* 2017; 264(2):304-15.
  52. Altmann DR, Button T, Schmierer K, Hunter K, Tozer DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al. Sample sizes for lesion magnetisation transfer ratio outcomes in remyelination trials for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; 3(2):237-43.
  53. Sedel F, Bernard D, Mock DM, Tourbah A. Targeting demyelination and virtual hypoxia with high-dose biotin as a treatment for progressive multiple sclerosis. *Neuropharmacology* 2016; 10(Pt B):644-53.
  54. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* 2016; 22(13):1719-31.
  55. Franklin RJ, Goldman SA. Glia disease and repair-remyelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(7):a020594.
  56. Rice CM, Marks DI, Ben-Shlomo Y, Evangelou N, Morgan PS, Metcalfe C, et al. Assessment of bone marrow-derived Cellular Therapy in progressive Multiple Sclerosis (ACTiMuS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16:463.
  57. Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, Bridel C, Rasenack M, Matthey A, et al. A phase IIa randomised clinical study of GNbAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2015; 21(7):885-93.
  58. Curtin F, Perron H, Kromminga A, Porchet H, Lang AB. Preclinical and early clinical development of GNbAC1, a humanized IgG4 monoclonal antibody targeting endogenous retroviral MSR-Env protein. *MAbs* 2015; 7(1):265-75.
  59. Marracci GH, Jones RE, McKeon GP, Bourdette DN. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002; 131(1-2):104-14.
  60. Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, Pedemonte E, Furlan R, Minghelli S, et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2004; 148(1-2):146-53.
  61. Loy BD, Fling BW, Horak FB, Bourdette DN, Spain RI. Effects of lipoic acid on walking performance, gait, and balance in secondary progressive multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Medicine* 2018; 41:169-74.
  62. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, Henke N, Hofstetter HH, Issberner A, et

- al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation* 2012; 9:163.
63. Robinson AP, Zhang JZ, Titus HE, Karl M, Merzliakov M, Dorfman AR, et al. Nanocatalytic activity of clean-surfaced, faceted nanocrystalline gold enhances remyelination in animal models of multiple sclerosis. *Sci Rep* 2020; 10(1):1936.
64. Magalon K, Le Grand M, El Waly B, Moulis M, Pruss R, Bordet T, et al. Olesoxime favors oligodendrocyte differentiation through a functional interplay between mitochondria and microtubules. *Neuropharmacology* 2016; 111:293-303.
65. Xu L, Woodward C, Dai J, Prakash C. Metabolism and excretion of 6-chloro-9-(4-methoxy-3, 5-dimethylpyridin-2-ylmethyl)-9H-purin-2-ylamine, an HSP90 inhibitor, in rats and dogs and assessment of its metabolic profile in plasma of humans. *Drug Metab Dispos* 2013; 41(12):2133-47.
66. Zhornitsky S, Yong VW, Koch MW, Mackie A, Potvin S, Patten SB, et al. Quetiapine fumarate for the treatment of multiple sclerosis: focus on myelin repair. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19(10):737-44.
70. Rankin KA, Mei F, Kim K, Shen YA, Mayoral SR, Desponts C, et al. Selective estrogen receptor modulators enhance CNS remyelination independent of estrogen receptors. *J Neurosci* 2019; 39(12):2184-94.

## Remyelination therapies: A promising and modern therapeutic approach to the treatment of multiple sclerosis

Atefeh Najmaldini <sup>1\*</sup>, Ladan langroudi <sup>2</sup>, Behnaz Sedighi<sup>3</sup>

Received: 2019 Jun 22

Accepted: 2020 Jan 30

Published: 2020 Jun 9

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system (CNS) in which Myelin sheath and oligodendrocyte in a process called demyelination are destroyed. In the onset of disease, a spontaneous repair procedure launches in which new myelin sheaths are elaborated and remyelination happens.

**Methods:** This review study was carried out in 2020. Articles on the related topic were explored in the Internal and external databases. A total of 235 related research papers, in English and Persian since 2000 were extracted under the keywords “remyelination and multiple sclerosis” and on the basis of relevance 70 were included. Articles with unknown sample size and methodology or with no full text access were excluded.

**Results:** The currently available medications for multiple sclerosis are mostly immunomodulating and do not directly improve repair. White matter regeneration, is a new and potential approach to treating multiple sclerosis, as remyelination repairs the damaged regions of the central nervous system.

**Conclusion:** For the majority of MS patients, recovery process fails and oligodendrocyte are not able to regenerate the demyelinated axons. Axons are destroyed and symptoms commence. Therefore, early modulations to preserve oligodendrocytes and induce remyelination could be a promising therapeutic goal in treatment of MS. In this review, we explore several effective therapies and clinical trials for the recovery of the lost myelin.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Demyelination, Myelin, Oligodendrocyte, Remyelination

**Citation:** Najmaldini A, langroudi L, Sedighi B. **Remyelination therapies: A promising and modern therapeutic approach to the treatment of multiple sclerosis.** Afzalipour J Clin Res 2020; 2(2-1): 56-69.

1. MSc in Immunology, Department of Immunology, School of Afzalipour Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Assistant Professor, Department of Immunology, School of Afzalipour Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Associate Professor, Department of Neurology, Neurology Research Center, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

**Corresponding Author:** Atefeh Najmaldini **Email:** Atefe\_najm@yahoo.com

**Address:** Department of Immunology, Afzalipour Medical School, 22 Bahman Blvd, Kerman