IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۴، دوره ۹، پیاپی ۱۹، صفحه ۱۶-۱

مقاله مروری

نقش مدل‌های حیوانی در شناسایی ویژگی‌های بالینی بیماری مالتیپل اسکروزیس به‌عنوان یک بیماری ناهمگن سیستم عصبی مرکزی

آمنه امیدی*، پگاه حضرتی، عاطفه سلمانی سیبنی، سید محمدهادی میراب

گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران

دریافت: ۲۸ دی ۱۴۰۳ پذیرش: ۱۸ خرداد ۱۴۰۴

چکیده

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (اماس) یک بیماری خودایمنی مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با تخریب میلین و التهاب همراه است. به دلیل ماهیت پیچیده این بیماری، مدل‌های حیوانی نقش مهمی را در درک مکانیسم‌های آسیب‌شناسی و ارائه درمان‌های جدید کارآمد برای بیماری اماس ایفا می‌کنند. چندین مدل حیوانی برای نشان‌دادن جنبه‌های گوناگون اماس مورداستفاده قرار می‌گیرند. مدل حیوانی آنسفالومیلیت آلرژیک تجربی یک مدل رایج بیماری اماس است که در این مدل، با القای پاسخ ایمنی علیه اجزای میلین، علائمی شبیه بیماری اماس در حیوان ایجاد می‌شود. یک مدل رایج دیگر، استفاده از سم کوپریزون در رژیم غذایی است که به طور گسترده‌ای در القای مدل اماس به‌منظور بررسی فرایندهای میلین‌زدایی و میلین‌سازی مجدد در حیوانات بکار گرفته می‌شود. به‌علاوه مدل‌های نوظهوری مانند مدل ترکیبی EAE/کوپریزون تکامل‌یافته‌اند که توانایی بالایی در تقلید جنبه‌های مختلف بیماری اماس نشان داده‌اند. این مدل‌ها، نه‌تنها در شبیه‌سازی مکانیسم‌های آسیب‌شناسی موفق‌تر بوده‌اند، بلکه رویدادهای بالینی آنها شباهت بیشتری به بیماری دارند. بااین‌حال، هر یک از مدل‌های حیوانی اماس با دارابودن مزایای مختلف، محدودیت‌های خاص خود را دارند و ممکن است تمام جنبه‌های بیماری را شبیه‌سازی نکنند. اما نکته قابل‌توجه این است که هر یک از این مدل‌های حیوانی، علاوه بر ابعاد مولکولی و ایمونولوژیکی، قادر هستند برخی از علائم حسی، حرکتی و نیز روانی–شناختی بیماری اماس را تقلید کنند. بنابراین، در تحقیقات علمی، استفاده از مدل‌های حیوانی متنوع به‌منظور بهبود درک محققین از بیماری اماس و ایجاد درمان‌های مؤثرتر موردتوجه قرار گرفته است. این مدل‌ها به پژوهشگران این امکان را می‌دهند که مکانیسم‌های بیماری را بررسی کنند و تأثیرات درمان‌های مختلف را قبل از آزمون‌های بالینی بر روی انسان، ارزیابی نمایند. هدف از این مطالعه مروری، بررسی پیشرفت‌های اخیر در مدل‌های حیوانی بیماری اماس و مکانیسم‌های تخریب میلین در هریک از آن‌ها، به‌ویژه در مدل‌های پرکاربردتری مانند مدل آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی و مدل کوپریزون است.

واژه‌های کلیدی: آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی، کوپریزون، مالتیپل اسکلروزیس، مدل‌های حیوانی، میلین

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (اماس)[1] یک اختلال خودایمنی[2] میلین زدایی‌کننده[3] سیستم عصبی مرکزی[4] است که علاوه بر ایجاد نقص‌های عصبی پیش‌رونده مانند مشکلات حسی، حرکتی، شناختی و روحی–روانی، منجر به مسائل اقتصادی و اجتماعی قابل‌توجهی می‌شود [۱]. این بیماری که میزان شیوع و بروز آن در سراسر جهان روبه‌افزایش است، عمدتاً افراد بین ۲۰ تا۴۰ساله را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد و یکی از علل رایج ناتوانی‌های غیرتروماتیک[5] به شمار می‌رود [۲، ۳]. تحقیقات اخیر در مورد بیماری اماس پیشرفت‌های قابل‌توجهی را در درک پاتوفیزیولوژی بیماری، تشخیص و گزینه های درمانی آن نشان

[1] Multiple sclerosis (MS)
[2] Autoimmune
[3] Demyelinating
[4] Central nervous system (CNS)
[5] Non-traumatic

* نویسنده مسئول مکاتبات: a.omidi@modares.ac.ir; amenehomidi86@gmail.com (ORCID: 0000-0002-1774-6517)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

می دهد. بیماری اماس با تخریب میلین، منجر به آسیب عصبی و ازبین‌رفتن آکسون سلول‌های عصبی می‌شود. اگرچه علت دقیق این بیماری هنوز مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که حوزه‌های کلیدی در ارتباط با درک بیولوژی[1] بیماری اماس بر تاثیر نقش متقابل عوامل ژنتیکی و محیطی تاکید می‌کنند. در این راستا، بیش از ۵۰ جایگاه ژنی مرتبط با بیماری اماس و پرریختی[2] آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی[3] DRB1[4] شناسایی شده‌اند. به‌علاوه، کمبود ویتامین D و نقش عفونت‌های ویروسی همچون ویروس اپشتین بار[5] به‌عنوان عوامل محیطی مهم در ایجاد بیماری در نظر گرفته می‌شوند [۵، ۴]. یافتن نشانگرهای زیستی[6] جدید در مایع مغزی-نخاعی، [7]سرم و دیگر مایعات بدن از مهم‌ترین موضوعات مرتبط با بیماری اماس محسوب می‌شود. علاوه بر این، تحقیقات علمی در حال بررسی روش‌های درمانی نوین، از جمله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال [8] و درمان‌های مبتنی بر سلول هستند که هدف آن‌ها بهبود مدیریت و کنترل این بیماری است [۶]. در بیماری اماس به‌عنوان یک اختلال خودایمنی پیچیده، سلول‌های سیستم ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و B به همراه مولکول‌های سیتوکینی متعددی همچون اینترلوکین ۶[9]، فاکتور نکروز توموری آلفا[10] و اینترفرون گاما[11] نقش اساسی در پیشبرد روند بیماری دارند [۸، ۷]. مدل‌های حیوانی نسبت به نمونه‌برداری[12] از بافت‌های بدن انسان که در غالب موارد غیرقابل‌دسترسی است، منبع مناسبی برای بررسی‌های بافتی و سلولی-مولکولی به‌شمار می‌آیند [۹]. بر این اساس، مدل‌های حیوانی می‌توانند به عنوان ابزار آزمایش برای مطالعه پیشرفت بیماری و ارائه درمان‌های نوین استفاده شوند [۳]. با توجه به نقش کلیدی مکانیسم های بیولوژیک دخیل در بروز بیماری اماس شامل سیگنال های بیوشیمیایی و محرک های مکانیکی، پیشرفت‌هایی قابل توجهی در بهبود راهکارهای کنترل بیماری و همچنین جهت‌گیری‌های تحقیقاتی آینده به واسطه مدل‌های حیوانی متعدد حاصل شده است [۱۰، ۶]. با تمام این اوصاف، هیچ درمان قطعی و کاملی برای این بیماری وجود ندارد و درک آسیب‌شناسی بیماری همچنان ناقص است [۱۱]. این مقاله علاوه بر شرحی از مدل های رایج بیماری اماس به بررسی ویژگی‌ها و محدودیت‌های هریک از این مدل‌ها، همچنین پیشرفت‌های اخیر در مدل‌های حیوانی و مکانیسم‌های میلین‌زدایی می‌پردازد.

تقسیم‌بندی بیماری اماس از نظر بالینی

بیماری اماس بر اساس عوامل مختلفی مانند نحوه ظهور علائم و سیر بیماری به دسته‌های متعدد بالینی تقسیم می‌شود [۱۳، ۱۲] که مهم‌ترین آن‌ها در جدول ۱ آمده است.

مزایا و محدودیت‌های استفاده از مدل‌های حیوانی برای بررسی بیماری اماس

در راستای مطالب ذکرشده، مدل‌سازی حیوانی برای بررسی آسیب‌شناسی بیماری اماس از جنبه‌های متعدد بسیار حیاتی است [۱۴]. باید توجه داشت که مدل‌های برون تنی[13] برون حیاتی[14] معمولاً قادر به نمایش آنچه در ارگانیسم‌ها اتفاق می‌افتد، نیستند [۱۵]. ماکروفاژهای ساکن در سیستم عصبی مرکزی و میکروگلیاها، از عوامل کلیدی در ضایعات التهابی و اختلالات عصبی هستند. در اماس و مدل‌های حیوانی آن، فعالیت التهابی مزمن میکروگلیا به میلین‌ها آسیب می‌زند و فعالیت آکسونی و سیناپسی را مختل می‌کند [۹]. یکی از اصلی‌ترین دلایل استفاده و به‌کارگیری مدل‌های حیوانی در بیماری اماس این است که محققان دسترسی محدودی به نمونه‌های بافتی فعال از بیماران اماس دارند و به همین دلیل، این مدل‌ها برای روشن‌کردن مکانیسم‌های آسیب‌شناسی ایمونولوژیکی و آزمایش روش‌های درمانی نوین ضروری هستند [۵]. در چند دهه گذشته، مدل‌های حیوانی مختلفی برای آزمایش درمان‌های جدید و مطالعه مکانیسم‌های آسیب‌شناسی ایمنی به کار رفته‌اند. بااین‌حال، به دلیل پیچیدگی آسیب‌شناسی، ایجاد ویژگی‌های کامل بیماری اماس در یک مدل دشوار است [۱۶]. یکی از علت‌هایی که در مطالعات مختلف از مدل‌های حیوانی مختلفی استفاده می‌شود، این است که هر مدل حیوانی بیماری اماس دارای محدودیت‌هایی است و هر مدل تنها می‌تواند ویژگی‌های

[1] Biology
[2] Polymorphism
[3] Human leukocyte antigen (HLA)
[4] DR Beta 1
[5] Epstein–Barr virus (EBV)
[6] Biomarkers
[7] Cerebrospinal fluid (CSF)
[8] Monoclonal antibodies (mAbs)
[9] Interleukin 6 (IL-6)
[10] Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)
[11] Interferon gamma (IFN-γ)
[12] Biopsy
[13] In vitro
[14] Ex vivo

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- تقسیم بندی بیماری مولتیپل اسکلروزیس از نظر بالینی

مرحله بیماری	توضیحات
سندروم بالینی جدا شده[۲۱]	این مرحله از بیماری به ظهور اولیه علائم عصبی ناشی از التهاب و میلین زدایی بیماری اماس اشاره دارد. با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[۲۰] می‌توان شواهد آسیب اولیه و التهاب فعال را مشاهده کرد که ممکن است لزوماً با علائم بیمار همخوانی نداشته باشد.
اماس عودکننده بهبود یابنده[۲۲]	شایع‌ترین شکل بیماری است که ۸۵ درصد از بیماران در این مرحله برای نخستین‌بار با بروز حملات مشخص و ظهور علائم عصبی جدید، تشخیص داده می‌شوند. در این نوع، عود علائم و به دنبال آن دوره‌های بهبودی نسبی یا کامل مشاهده می‌شود.
اماس پیش‌رونده ثانویه[۲۳]	حدود ۴۰ درصد از افرادی که در ابتدا در مرحله RRMS بودند، پس از ۱۰ تا ۱۵ سال به مرحله پیش‌رونده ثانویه تغییر می‌کنند.
اماس پیش‌رونده اولیه[۲۴]	تقریباً ۱۲ درصد از بیماران اماس در ابتدا با پیشرفت آهسته و افزایش ناتوانی‌ها مشخص می‌شوند و وضعیت بیماری به طور مداوم بدتر می‌شود.
اماس پیش‌رونده عودکننده[۲۵]	نادرترین نوع اماس است که با رخداد عودها در طی زمان و بدون دوره‌های بهبودی مشخص می‌شود. در این نوع، بدتر شدن مداوم علائم روی می‌دهد.

خاصی از بیماری اماس را منعکس کند [۱۵]. از طرف دیگر، محققان بر این باور هستند که مدل‌های حیوانی ممکن است به طور کامل جنبه‌های مختلف بیماری اماس انسانی را منعکس نکنند. به‌طوری‌که شروع بیماری در این مدل‌ها معمولاً مصنوعی است و همچنین، شروع علائم بالینی در انسان و موش متفاوت است. در انسان، ممکن است سالیان سال طول بکشد که فرایندهای آسیب‌شناختی که عامل بروز بیماری هستند، منجر به علائم شوند و نکته دیگر اینکه غالباً این عوامل قبل از نمایان‌شدن علائم بیماری در فرد مبتلا شناسایی نمی‌شوند. در مقابل، در مدل‌های حیوانی اماس ، نشانه‌های بیماری معمولاً در عرض چند هفته یا حتی چند روز بعد از القای بیماری قابل مشاهده‌اند [۱۷]. با درنظرگرفتن اختلافات موجود در فرایند چند هفته یا حتی چند روز بعد از القای بیماری قابل مشاهده‌اند [۱۷]. با درنظرگرفتن اختلافات موجود در فرایند بیماری اماس با مدل‌های حیوانی [۱۸]، باید به این نکته هم اشاره کرد که در مطالعات حیوانی، درمان معمولاً در مراحل اولیه بیماری خودایمنی آغاز می‌شود، درحالی‌که برای انسان‌ها، اغلب اقدامات درمانی در مراحل پیشرفته‌تر بیماری انجام می‌گیرد [۱۹]. بااین‌حال اگرچه سیستم ایمنی جوندگان و انسان تفاوت‌های عمیقی دارند، اما در برخی اصول اساسی مشترک هستند. در این زمینه، وجود سه مدل حیوانی اصلی اماس به درک ویژگی‌های مرتبط با این بیماری کمک می‌کند [۱۴].

[20] Magnetic resonance imaging (MRI)
[21] Clinically isolated syndrome (CIS)
[22] Relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS)
[23] Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)
[24] Primary progressive multiple sclerosis (PPMS)
[25] Progressive relapsing multiple sclerosis (PRMS)

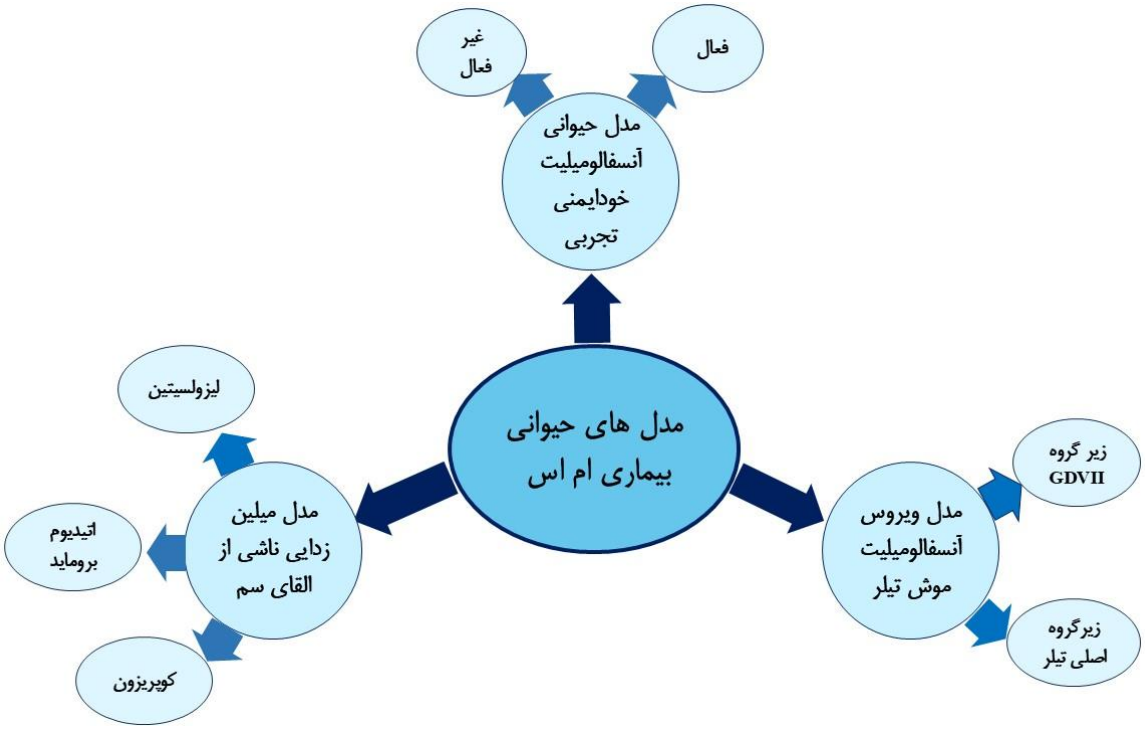
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

انواع مدل‌های حیوانی پرکاربرد بیماری اماس

مدل‌های حیوانی بیماری اماس به سه دسته عمده تقسیم می‌شوند که در ادامه به بررسی تفصیلی هر یک از آنها پرداخته شده است [۱۴]. نکته قابل‌توجه اینکه در شروع معرفی هر مدل به روش القای آن مدل به‌طورکلی پرداخته شده است، به‌علاوه تمام مدل‌های مطرح شده در مطالعه حاضر در شکل ۱ به تصویرکشیده شده‌اند. (۱) آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی[۲۶]، (۲) ویروس آنسفالومیلیت موش تیلر[۲۷] و (۳) میلین‌زدایی ناشی از القای سم[۲۸].

۱- مدل حیوانی آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی (EAE)

این مدل، تقلیدکننده ابعاد خودایمنی بیماری اماس در نظر گرفته می‌شود، به‌طوری‌که سلول‌های التهابی T واکنش‌دهنده به میلین، علاوه بر فعال‌کردن سلول‌های ایمنی ذاتی محیطی، سلول‌های ایمنی ساکن در بافت سیستم عصبی مرکزی را فعال می‌کنند که نهایتاً منجر به التهاب موضعی بافت عصبی می‌شود. در حال حاضر آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی شایع‌ترین مدل حیوانی بیماری اماس است و می‌تواند نماینده فازهای مختلف بیماری در شرایط تجربی باشد، به‌طوری‌که بر اساس نوع آنتی‌ژن مورداستفاده، گونه حیوانی، و نحوه ایمن‌سازی، می‌توان فرم‌های مختلف بیماری از جمله فاز حاد، مزمن و عودکننده–بهبود یابنده را در این مدل بازتولید کرد. این ویژگی موجب شده است که EAEبه‌عنوان مدلی ارزشمند برای بررسی جنبه‌های پاتوفیزیولوژیک و ایمونولوژیک فازهای مختلف اماس شناخته شود [۲۰]. به‌طورکلی القای این مدل با ایمن‌سازی موش‌های C57BL/6J توسط تزریق زیرجلدی[۲۹] مخلوط آنتی‌ژن–ادجوانت[۳۰] یعنی مخلوطی از گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG35-55) با ادجوانت است [۲۱] که در ادامه شرح داده می‌شود. حیواناتی که تحت القای مدل EAE قرار می‌گیرند، بسیاری از ویژگی‌های بیماری اماس مانند نقص‌های حرکتی و میلین زدایی CNS، را بروز می‌دهند. مهم‌تر از همه، تمام مدل‌های EAE از سلول‌های T واکنش‌دهنده به میلین برای هدف قراردادن غلاف میلین استفاده می‌کنند که امکان بررسی آزمایشات مؤثر و درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی برای اماس را فراهم می‌کند. EAE را می‌توان به‌صورت تجربی از طریق دو



شکل ۱- انواع مدل‌های حیوانی بیماری مولتیپل اسکلروزیس.

[26] Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)
[27] Theiler's Encephalomyelitis Virus (TMEV)
[28] Demyelination induced by toxins
[29] Subcutaneously (S.C.)
[30] Antigen-Adjuvant Mixture

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

روش زیر القا کرد [۲۲]. روش اول ایمن‌سازی فعال با پپتیدهای میلین است و در روش دوم سلول‌های T آنسفالیتوژنیک به‌صورت غیرفعال انتقال می‌یابند. EAE فعال به استفاده از یک آنتی‌ژن مرتبط با میلین و تزریق هم‌زمان سم سیاه‌سرفه نیاز دارد که منجر به فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی میلین و عبور آن‌ها از سد خونی مغزی شده و ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IL-17[۳۱] و IFN-γ[۳۲] منجر به جذب سایر سلول‌های التهابی و در نتیجه میلین‌زدایی لنفوسیت آنسفالیتوژنیک می‌شود [۲۳، ۲۲] . برخلاف مدل EAE فعال، مدل EAE غیرفعال بر پایه تزریق سلول‌های T فعال و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های میلین است. این مدل سریع‌تر القا می‌شود و نیازی به مواد کمکی مانند ادجوانت ندارد. بااین‌حال، مهم‌ترین محدودیت آن این است که سلول‌های T اختصاصی میلین ممکن است پس از تزریق به بدن، توانایی لازم برای نفوذ به دستگاه عصبی مرکزی و ایجاد التهاب و آسیب (همان توانایی آنسفالیتوژنیک) را نداشته باشند [۲۴]. علاوه بر موضوعات فوق‌الذکر باید به این نکته توجه کرد که مدل EAE رفتارهایی را در حیوان ایجاد می‌کند که به اختلالات رفتاری و نیز مشکلات روانی همراهی‌کننده بیماری اماس مانند افسردگی و اضطراب شباهت دارد و ازاین‌جهت هم می‌تواند موردتوجه قرار گیرد [۲۵].

۱-۱- مدل EAE فعال

مدل EAE فعال با ایمن‌سازی حیوانات مستعد به ابتلا ازطریق تزریق پپتیدهای اختصاصی میلین، مانند پروتئین بازی میلین[۳۳] و پروتئین پروتئولیپید[۳۴] در کنار ادجوانت کامل فروند[۳۵] القا می‌شود. این روش معمولاً منجر به بروز بالای بیماری در گونه‌های حیوانی مستعد می‌شود. این علائم شامل فلج از دم به سمت اندام‌های خلفی و سپس اندام‌های قدامی همراه با کاهش وزن است. در مراحل پیشرفته‌تر، آسیب به میلین، آکسون‌ها و اختلالات حرکتی مانند کاهش قدرت عضلانی و هماهنگی حرکتی مشاهده می‌شود [۲۶]. شروع علائم معمولاً طی ۹ تا ۱۲ روز پس از ایمن‌سازی اتفاق می‌افتد و با طیفی از پیامدهای بالینی و پاتولوژیک همراه است [۲۷]. مدل EAE فعال بیشتر با نوع عودکننده–بهبود یابنده (RRMS) و نوع پیش‌رونده ثانویه (SPMS) اماس در انسان قابل‌مقایسه است. در این مدل، دوره‌های عود و بهبود بیماری مشابه با ویژگی‌های بالینی این انواع از اماس مشاهده می‌شود [۲۸]. در القای فعال EAE، گونه‌های مستعدی از جوندگان، نظیر موش، موش صحرایی و خوکچه‌هندی، و همچنین پریمات‌های غیرانسانی مورداستفاده قرار می‌گیرند. این حیوانات ازطریق تزریق زیرجلدی ایمن‌سازی می‌شوند. در این فرایند، یک آنتی‌ژن مرتبط با میلین یا پپتیدی اختصاصی به کار می‌رود که در ادجوانت کامل فروند امولسیون می‌شود. این ادجوانت، تقویت‌کننده‌ای ایمنی بر پایه روغن معدنی است که حاوی مایکوباکتریوم[۳۶] غیرفعال‌شدن با گرما نیز است. نسبت آنتی‌ژن و حامل آن برای ایجاد EAE ضروری است. CFA رایج‌ترین حامل آنتی‌ژن برای القای EAE است. درحالی‌که CFA پاسخ ایمنی سلول T کمکی[۳۷] نوع ۱ یعنی Th1 را به راه می اندازد، یک حامل فاقد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس[۳۸] به نام ادجوانت ناقص فروند[۳۹] پاسخ عمده Th2 را القا می‌کند. علاوه بر تقویت پاسخ ایمنی محیطی، مزیت CFA این است که نفوذپذیری سد خونی مغزی را بدون فعال‌شدن شدید میکروگلیا و آستروسیت‌ها افزایش می‌دهد [۲۹]. در القای EAEدر موش‌ها، تزریق سم سیاه‌سرفه[۴۰] ضروری است.این تزریق در روز ایمن‌سازی و مجدداً ۴۸ ساعت پس از آن انجام می‌گیرد. مکانیسم اثر این سم پیچیده بوده و به‌طور کامل شناخته‌نشده باقی مانده است. اگرچه مکانیسم دقیق اثر سم سیاه‌سرفه در مدل EAE هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد که این سم ورود سلول‌های ایمنی به دستگاه عصبی مرکزی را آسان‌تر می‌کند.همچنین، باعث افزایش تکثیر سلول‌های T و تولید بیشتر سیتوکین‌ها می‌شود. علاوه‌براین، توانایی بدن برای کنترل یا مهار فعالیت بیش از حد سلول‌های Tرا کاهش می‌دهد. سلول‌های T فعال شده پس از شناسایی آنتی‌ژن‌ها، فرایند بلوغ و گسترش کلونال را طی می‌کنند و بدین ترتیب یک جمعیت بزرگ از سلول‌های T اختصاصی میلین[۴۱] در محیط شکل می‌گیرد. این سلول‌ها سپس به سلول‌های T افکتور تمایزیافته و توانایی خروج از اندام‌های لنفاوی ثانویه مانند غدد

[31] Interleukin 17
[32] Interferon gamma
[33] Myelin basic protein (MBP)
[34] Myelin proteolipid protein (PLP or lipophilin)
[35] Complete Freund's adjuvant (CFA)
[36] Mycobacterium
[37] Helper T cell (Th)
[38] Mycobacterium tuberculosis
[39] Incomplete Freund's adjuvant (IFA)
[40] Pertussis toxin
[41] Myelin specific

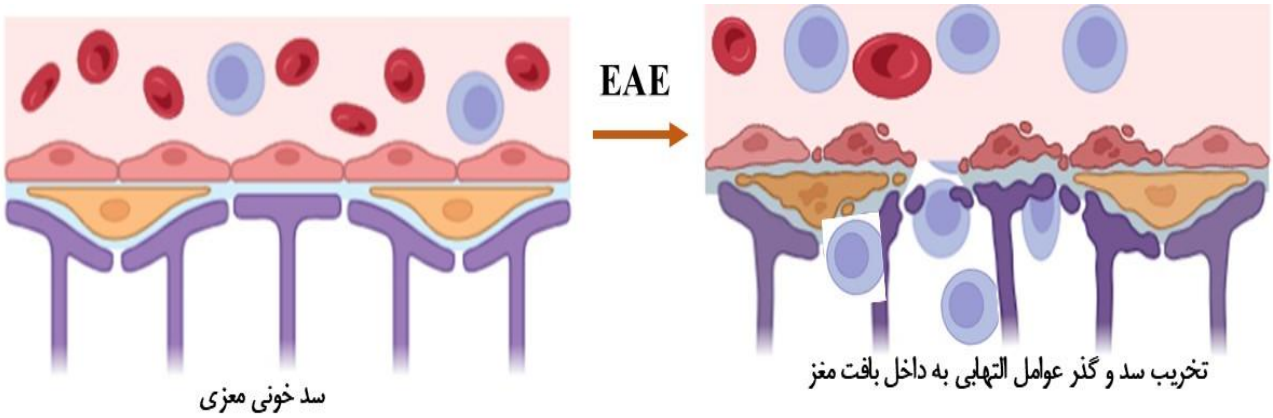
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

لنفاوی و طحال را از طریق عروق لنفاوی وابران و ورود به گردش خون به دست میاورند. ورود این سلول‌ها به CNS با بیان مولکول‌های چسبنده، سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها، همراه با گیرنده‌های اختصاصی آن‌ها، صورت می‌گیرد و در نهایت این فرایندها موجب اختلال در سد خونی مغزی[42] می‌شوند [۳۰]. در نواحی بین‌عروقی سیستم عصبی مرکزی، فعال‌شدن سلول‌های Tبا شناسایی آنتی‌ژن‌ها روی سطح سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن[43]، مانند ماکروفاژها، آستروسیت‌ها و میکروگلیاها آغاز می‌شود. این واکنش‌ها منجر به تشدید پاسخ التهابی ازطریق فعالیت مداوم این سلول‌ها شده و با ترشح واسطه‌های پیش التهابی، موجب جذب تعداد زیادی سلول T به نواحی آسیب‌دیده می‌شود. در نهایت، این فرایندها منجر به آسیب بافتی و میلین‌زدایی در سیستم عصبی مرکزی می‌گردند (شکل ۲). نوعی دیگر از سلول‌هایT، به نام سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg)، نقش مهمی در کنترل و تعدیل پاسخ ایمنی در CNS ایفا می‌کنند. این سلول‌ها به‌ویژه در مراحل پیشرفته‌تر بیماری وارد عمل می‌شوند تا از شدت پاسخ‌های ایمنی مضر بکاهند. در مدل EAE، افزایش تعدادTreg ها با کاهش شدت علائم بیماری همراه است. این موضوع نشان می‌دهد کهTreg ها در تنظیم التهاب و جلوگیری از آسیب بیشتر به بافت عصبی نقش کلیدی دارند [۳۱]. داروهای مورداستفاده در درمان اماس در انسان، مانند فینگولیمود[44] و دی متیل فومارات[45]، در مدلEAE فعال نیز مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند .مطالعات نشان داده‌اند که فینگولیمود می‌تواند برخی از علائم بالینی را کاهش دهد، درحالی‌که دی متیل فومارات تأثیرات محدودی در کاهش شدت بیماری دارد . این نتایج نشان‌دهنده تطابق نسبی اثربخشی این داروها بین انسان و مدل EAE فعال است [۳۲].

۱-۲- مدل EAE غیرفعال

روش دیگری که برای القای مدل EAE استفاده می‌شود مدل EAE غیرفعال است. مدل غیرفعال یا انتقالی با انتقال سلول‌های T اختصاصی که در حیوانات اهداکننده از طریق ایمن‌سازی فعال تولید شده‌اند، به حیوانات گیرنده القا می‌شود. این مدل نقش کلیدی سلول‌های T خودواکنش‌گر علیه میلین را در پاتوژنز بیماری به‌طور تجربی اثبات کرده و به پژوهشگران این امکان را داده است تا با حذف مرحله القایی، تمرکز خود را به‌طور خاص بر مرحله اثرگذار بیماری معطوف کنند [۲۷].

در مدل انسفالومیلیت خودایمن تجربی غیرفعال[46]، موش‌ها به‌گونه‌ای ژنتیکی یا ایمنولوژیک دست‌کاری می‌شوند تا سلول‌های T اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های میلین فعال شوند [۳۳]. در این روش، پاسخ ایمنی به طور مستقیم از طریق انتقال سلول‌های T فعال‌شده به حیوان گیرنده القا می‌شود، بدون آنکه حیوان به‌طور مستقیم در معرض آنتی‌ژن قرار گیرد. این مدل برای بررسی نقش دقیق سلول‌های $CD4^+$ T در مراحل مختلف بیماری، به‌ویژه فاز افکتور، و همچنین تحلیل مکانیزم‌های مهاجرت سلول‌های T به CNSبسیار ارزشمند است [۳۴]. از مزایای این روش آن است که سلول‌های T می‌توانند در شرایط



شکل ۲- تخریب سد خونی مغزی توسط انسفالومیلیت خودایمنی تجربی و عبور آزادانه عوامل التهابی، از جمله لنفوسیت‌های T، به داخل بافت مغزی.

[42] Blood-brain barrier (BBB)
[43] Antigen-presenting cells (APCs)
[44] Fingolimod
[45] Dimethyl Fumarate (DMF)
[46] Passive

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

آزمایشگاهی، پیش از انتقال به حیوان، با استفاده از مولکول‌ها و عوامل التهابی مختلف فعال و دست‌کاری شوند. این ویژگی امکان مطالعه عملکرد و تأثیر زیرگروه‌های متفاوت سلول‌های Tدر پیشرفت یا تعدیل بیماری را فراهم می‌کند. همچنین، EAEغیرفعال ابزار مناسبی برای بررسی مسیرهای مهاجرت سلول‌های T و عوامل مؤثر بر عبور آن‌ها از سد خونی مغزی به شمار می‌رود. بااین‌حال، یکی از محدودیت‌های مهم این مدل آن است که سلول‌های T منتقل‌شده ممکن است در برخی موارد توانایی القای پاسخ بیماری‌زا و میلین‌زدایی را از دست بدهند که می‌تواند منجر به کاهش قابلیت ایجاد آنسفالیت در حیوان گیرنده شود [۳۵]. مدل حیوانی EAE، یکی از پرکاربردترین و معتبرترین مدل‌ها برای مطالعه پاتوفیزیولوژی بیماری‌هایی نظیر اماس محسوب می‌شود. در مقابل، مدل ویروسی تنها در موش‌ها منجر به بروز بیماری میلین‌زدایی می‌شود و محدودیت‌های گونه‌ای دارد. در این مدل، سلول‌های ایمنی مختلفی از جمله سلول‌های دندریتیک، Th1، Th2و Th17 با عبور از سد خونی مغزی به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شوند. این نفوذ سلولی منجر به فعال‌سازی سلول‌های گلیال ساکن مانند میکروگلیا و آستروسیت‌ها شده و در نهایت، فرایند میلین‌زدایی آغاز می‌شود. به دنبال تخریب میلین، آسیب به آکسون‌ها نیز رخ می‌دهد که از آن با عنوان مدل "از بیرون به درون"[47] میلین‌زدایی یاد می‌شود؛ مدلی که در آن التهاب محیطی مقدم بر تخریب میلین و سپس آسیب آکسونی است [۲۰]. به‌طورکلی جنبه‌های مثبت مدل القای EAE را می‌توان به شرح زیر مطرح کرد. (الف) تنوع آنتی‌ژن‌ها: مدل‌های EAE این امکان را فراهم می‌آورند که مجموعه‌ای گسترده از آنتی‌ژن‌های آنسفالیتوژنیک و گونه‌ها و سویه‌های مستعد به بیماری موردبررسی قرار گیرند. این تنوع، فرصتی را برای کشف فنوتیپ‌های مختلف بیماری اماس از جمله RRMS، SPMS و PPMS به ارمغان می‌آورد [۳۵]. (ب) شباهت با اماس: بیماری اماس و مدل EAE از نظر وابستگی به سن و جنسیت شباهت‌های قابل‌توجهی دارند، به‌ویژه آنکه این ویژگی‌ها به طور دقیق‌تر و نظام‌مندتری در مدل‌های موشی بازنمایی شده‌اند. (ج) نقش خودایمنی: مطالعات انجام‌شده با استفاده از مدل‌های حیوانی EAE به‌روشنی نشان داده‌اند که سلول‌های T و B و عملکرد خودایمنی آن‌ها نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی این بیماری دارند. بااین‌حال، مدل القایی EAE دارای محدودیت‌هایی نیز هست که در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود. (الف) چالش در میلینه‌شدن مجدد: بررسی روند ترمیم میلین (میلینه‌شدن مجدد) در مدل EAE دشوار است، چون ضایعات ناشی از بیماری به‌طور تصادفی و در زمان‌ها و مکان‌های مختلف در سیستم عصبی ایجاد می‌شوند. این موضوع باعث می‌شود مطالعهٔ دقیق بازسازی میلین سخت باشد. به همین دلیل، در بسیاری از پژوهش‌ها از مدل‌های شیمیایی که به طور کنترل‌شده باعث آسیب و ترمیم میلین می‌شوند، به‌عنوان جایگزین استفاده می‌شود. (ب) تأثیر بر ماده سفید: بیماری EAE عمدتاً بر ماده سفید نخاع تأثیر می‌گذارد، درحالی‌که بیماری اماس بیشتر با آسیب به بخش‌های مختلف مغز، از جمله میلین‌زدایی در قشر مغز و مخچه، مرتبط است. (ج) وابستگی به سلول‌ها CD4+ T: بیشتر اختلالات مدل EAE وابسته به سلول‌های CD4+ T هستند. بااین‌حال، مطالعات محدودی به نقش مجموعه سازگاری بافتی اصلی کلاس ۱ در سلول‌های CD8+ T پرداخته‌اند، درحالی‌که این سلول‌ها در ضایعات التهابی مربوط به بیماری اماس حضور زیادی دارند [۱].

۲- ویروس آنسفالومیلیت موش تیلر (TMEV)[48]

باتوجه‌به نقش عوامل عفونی در بروز و پیشرفت بیماری اماس، این فرضیه مطرح شده است که ویروس‌ها می‌توانند در آغاز و تداوم این بیماری نقش داشته باشند. براین‌اساس، مدل‌های حیوانی مبتنی بر میلین‌زدایی ناشی از عفونت ویروسی گسترش یافته‌اند. از جمله این مدل‌ها می‌توان به استفاده از ویروس تیلر، ویروس هاری سگ و ویروس هپاتیت موش اشاره کرد که برای شبیه‌سازی جنبه‌های ویروس‌القایی بیماری اماس به کار می‌روند [۳۶]. بهترین مدل میلین زدایی ناشی از ویروس، TMEV است به‌طوری‌که عفونت با TMEV در موش‌ها نمایانگر یک مدل عفونت ویروسی نوروتروپیک مرتبط با بیماری اماس است که به طور گسترده‌ای مورداستفاده قرار می‌گیرد [۳۷]. TMEV در واقع یک ویروس رشته مثبت ریبونوکلئیک‌اسید[49] بدون پوشش است که به خانواده پیکورناویروس‌ها[50] و جنس کاردیوویروس[51] تعلق دارد و بر

[47] Outside-in
[48] Theiler's murine encephalomyelitis virus
[49] Ribonucleic acid (RNA)
[50] Picornaviridae
[51] Cardiovirus

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

اساس توانایی ایجاد میلین‌زدایی در CNS حیوانات مستعد به دو زیر گروه GDVII و زیرگروه اصلی تیلر [52] تقسیم می‌شود [۳۸]. در مدل TMEV، میلین‌زدایی التهابی با تزریق مستقیم[53] مقدار معینی از ویروس بر حسب واحد تشکیل پلاک [54] به درون مغز موش‌های بالغ، عمدتاً از نژاد C57BL/6، القا می‌گردد [۳۹]. در این مدل، ویروس ازطریق نمونه‌های از پیش آلوده‌شده به حیوان منتقل می‌شود که منجر به ایجاد یک پاسخ ایمنی پایدار و مزمن در سیستم عصبی مرکزی می‌شود [۴۰]. از ویژگی‌های شاخص این مدل می‌توان به ناتوانی بالینی پیش‌رونده همراه با التهاب مداوم، آسیب به نورون‌ها و آکسون‌ها در CNS اشاره کرد. علاوه بر یافته‌های نورولوژیک، تغییرات رفتاری مشاهده‌شده در موش‌های آلوده به TMEV نیز جنبه‌های دیگری از بیماری اماس از جمله نوسانات شناختی و اختلالات خلقی را منعکس می‌کند. این ویژگی‌ها، مدل TMEV را به ابزاری ارزشمند برای مطالعه جنبه‌های نورواکتیو و مزمن بیماری اماس تبدیل کرده‌اند.

۲-۱- زیر گروه GDVII

این زیرگروه ویروسی GDVII، بسیار مخرب بوده و منجر به بروز آنسفالومیلیت حاد و کشنده در موش‌های آلوده می‌شود [۲۴]. در عفونت‌های ناشی از GDVII، نورون‌ها به‌عنوان هدف اصلی ویروس شناخته می‌شوند و درگیر آسیب‌های شدید، به‌ویژه تغییرات هسته‌ای و کاهش تراکم کروماتین می‌گردند. این آسیب‌ها عمدتاً در ماده خاکستری قشر مغز، ناحیه هیپوکامپ و نخاع مشاهده می‌شوند که همگی از نواحی کلیدی در عملکرد شناختی و حرکتی هستند [۴۱].

۲-۲- زیرگروه اصلی تیلر

ویروس TMEV شامل چندین سویه مختلف است که از جمله آن‌ها می‌توان به سویه‌های Daniels و BeAn 8386 اشاره کرد. این سویه‌ها نسبت به سویه‌های پرآسیب‌تری مانند GDVII، تخریب بافتی کمتری ایجاد می‌کنند و قادر به القای آنسفالیت حاد نیستند؛ در عوض، باعث ایجاد عفونت‌های مزمن یا پایدار در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند [۴۲]. یکی از ویژگی‌های مهم مدل TMEV آن است که آسیب آکسونی پیش از میلین‌زدایی رخ می‌دهد که نشان‌دهنده الگوی "از درون به بیرون" میلین‌زدایی است که در مرحله مزمن اماس نیز مشاهده می‌شود. در این مدل، آسیب اولیه به آکسون‌ها منجر به فعال‌سازی سلول‌های ایمنی و ترشح واسطه‌های پیش التهابی می‌شود که در نهایت، فرایند میلین‌زدایی را آغاز می‌کنند [۲۰]. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروی اینترفرون-بتا (IFN-β) در مدل آنسفالومیلیت ویروسی تجربی موش (TMEV) می‌تواند بر روند بیماری تأثیر بگذارد [۴۳].

۳- مدل میلین زدایی ناشی از القای سم

مدل‌های میلین‌زدایی ناشی از سموم، ابزارهای مؤثری برای بررسی دقیق و موضعی پاتوفیزیولوژی میلین‌زدایی و میلین‌سازی مجدد به شمار می‌روند. این مدل‌ها با تمرکز بر آسیب‌های حاد، موضعی و انتخابی، به‌ویژه از طریق ایجاد سمیت مستقیم علیه الیگودندروسیت‌ها، عمل می‌کنند و بر خلاف مدل‌های خودایمنی، در غیاب یک پاسخ ایمنی اولیه شکل می‌گیرند. به همین دلیل، این مدل‌ها برای مطالعهٔ مستقل و دقیق‌تر روندهای بازسازی میلین، به‌ویژه میلین‌سازی مجدد، بسیار مناسب هستند. رایج‌ترین ترکیبات مورداستفاده در این مدل‌ها عبارت‌اند از: لیزولسیتین[55] و اتیدیوم بروماید [56] که برای القای میلین‌زدایی موضعی و کانونی به کار می‌روند و کوپریزون[57] که به‌صورت سیستمیک تجویز می‌شود و منجر به میلین‌زدایی گسترده در نواحی خاصی از CNS می‌گردد. تفاوت اصلی بین این سموم در میزان تخریب سلول‌های گلیال، به‌ویژه آستروسیت‌ها، و همچنین الگوی تجزیه میلین نهفته است. لیزولسیتین و کوپریزون به طور گسترده در مطالعات تجربی به‌کار می‌روند، چرا که توانایی ایجاد میلین‌زدایی گسترده در نواحی مختلفی از CNS نظیر جسم مخطط، هیپوکامپ، نخاع و عصب بینایی را دارند [۱۵]. در ادامه، هر یک از این مدل‌ها به‌صورت جداگانه مورد بررسی قرار می‌گیرند.

۳-۱- لیزولسیتین

لیزولسیتین که با نام لیزوفسفاتیدیل کولین نیز شناخته می‌شود، یک مشتق فسفولیپیدی است که نقش مهمی در فرایندهای زیستی مختلف ایفا می‌کند. در مدل‌های میلین‌زدایی

[52] Theiler's original (TO) subgroup
[53] Intracerebral
[54] Plaque-forming units (PFU)
[55] Lysophosphatidylcholines (LPC, lysoPC)
[56] Ethidium bromide (EtBr)
[57] Biscyclohexanoneoxaldihydrazone

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

ناشی از سم، LPC معمولاً ازطریق تزریق مستقیم[58]به ناحیه‌ای خاص از سیستم عصبی مرکزی، عمدتاً جسم پینه‌ای، وارد می‌شود تا میلین‌زدایی موضعی را در مغز موش‌ها القا کند. LPC قادر است بانفوذ به غشای دولایه لیپیدی، آن را به ساختارهای میسل تبدیل کرده و به لیزوفسفاتیدیک اسید تبدیل شود. این فرایند باعث حل‌شدن غلاف‌های میلین می‌شود، بدون آنکه به طور مستقیم به آکسون‌ها، الیگودندروسیت‌ها یا سایر سلول‌های عصبی آسیب وارد کند. این ویژگی مهم باعث می‌شود که مدل میلین‌زدایی با LPC ، مستقل از فعال‌سازی سیستم ایمنی عمل کرده و به‌عنوان مدلی تمیز برای مطالعه مستقیم آسیب میلین مورداستفاده قرار گیرد [۱۵، ۱]. سمیت اولیه ناشی از LPC به طور اختصاصی غلاف میلین را هدف قرار می‌دهد و در پی آن، فرایند حذف بقایای میلین آغاز می‌شود. معمولاً میلین‌سازی مجدد حدود ۵ تا ۶ هفته پس از تزریق رخ می‌دهد. بااین‌حال، سرعت این فرایند به سن حیوان وابسته است؛ در حیوانات جوان، بازسازی میلین سریع‌تر انجام می‌شود. یکی از مزایای این مدل، در مقایسه با سایر مدل‌های سمّی، آن است که سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی[59] تحت‌تأثیر LPC قرار نمی‌گیرند که ممکن است دلیل اصلی میلین‌سازی مؤثرتر و سریع‌تر در این مدل باشد [۱۵]. همچنین، بسته به محل تزریق LPC در مغز یا نخاع، طیف متنوعی از علائم حسی، حرکتی و شناختی در حیوانات ظاهر می‌شود. این ویژگی مدل LPC را به یک ابزار ارزشمند برای مطالعه مکانیسم‌های زمینه‌ای بیماری‌های میلین‌زدا از جمله اماس و اختلالات نورودژنراتیو مرتبط تبدیل کرده است [۴۴].

۳-۲- اتیدیوم بروماید

اتیدیوم بروماید به‌عنوان یک ترکیب سمی برای تمامی سلول‌های دارای هسته شناخته می‌شود و از آن می‌توان برای القای میلین‌زدایی کانونی در سیستم عصبی استفاده کرد. این ماده با هر دو نوع DNA سلولی[60]، یعنی DNA هسته‌ای و DNAمیتوکندریایی[61]، تعامل دارد، اما اثر اصلی آن بر رونویسی DNAمیتوکندری است. به‌ویژه، تزریق اتیدیوم بروماید موجب اختلال در رونویسی mtDNA در سلول‌های گلیال می‌شود، درحالی‌که سلول‌های اندوتلیال و نورون‌ها تا حد زیادی از آسیب مستقیم در امان می‌مانند [۲۰]. کاهش تعداد آستروسیت‌ها منجر به افت تولید فاکتورهای تغذیه‌ای و حمایت‌کننده‌ای می‌شود که برای بقا و تمایز الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز آن‌ها ضروری هستند؛ این امر در نهایت می‌تواند به ایجاد ضایعات میلین‌زدایی منجر شود. علاوه بر این، مرگ آستروسیت‌ها ممکن است واکنش التهابی موضعی را تحریک کند که به آسیب سد خونی–مغزی بینجامد و امکان نفوذ سلول‌های ایمنی محیطی به سیستم عصبی مرکزی را فراهم آورد. نفوذ لنفوسیت‌ها نیز می‌تواند نتیجهٔ فعال‌شدن عمومی سیستم ایمنی باشد. برای ایجاد میلین‌زدایی، تزریق استریوتاکتیک اتیدیوم بروماید به نواحی خاصی از ماده سفید، مانند فونیکولوس پشتی در ناحیه سینه‌ای کمری نخاع یا پایک تحتانی مخچه انجام می‌شود. همچنین، التهاب عصب بینایی[62] می‌تواند با تزریق EtBr به فضای زیر عنکبوتیه ایجاد گردد. اندازه ضایعات به طور مؤثری با تغییر در حجم یا غلظت محلول EtBr قابل‌کنترل است [۴۵]. مطالعات نشان می‌دهند که تزریق EtBr علاوه بر ایجاد نقایص عملکردی، با اختلالات شناختی نیز همراه است [۴۶]. همچنین، بازیابی میلین به طور طبیعی با افزایش سن حیوان کاهش می‌یابد. بسته به غلظت، میلین‌زدایی معمولاً ظرف ۴۸ ساعت پس از تزریق آغاز می‌شود و حداقل تا دو هفته ادامه می‌یابد. مانند سایر مدل‌ها، حذف بقایای میلین قبل از بازسازی آسیب ضروری است [۴۷]. تحقیقات نشان داده‌اند که ضایعات ناشی از EtBrبه طور قابل‌توجهی کندتر از ضایعات ناشی از LPC بازسازی می‌شوند [۴۸]. این تفاوت به کاهش تعداد آستروسیت‌ها و نقش آن‌ها در بازسازی میلین به دلیل تولید فاکتورهای حمایتی مرتبط است. علاوه بر این، این مدل نشان می‌دهد که میلین‌سازی مجدد توسط الیگودندروسیت‌ها به حضور آستروسیت‌ها نیاز دارد [۱۵].

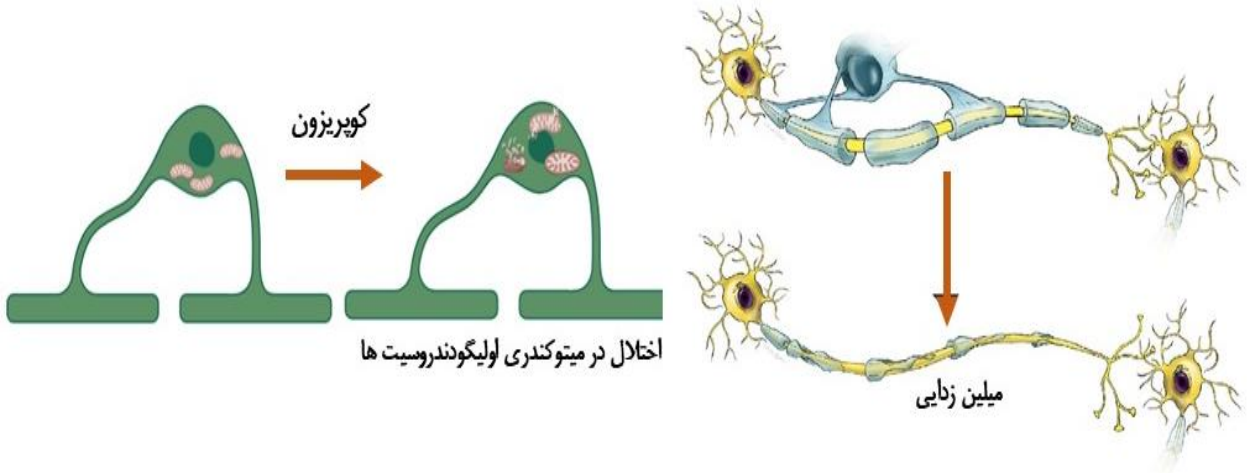
۳-۳- کوپریزون

یکی از روش‌های مؤثر برای ایجاد مدل میلین‌زدایی و بررسی فرایند میلین‌سازی مجدد، استفاده از میلین‌زدای شیمیایی کوپریزون است. کوپریزون یک ترکیب کلات‌کننده مس[63] است که با اتصال به یون‌های فلزی، کمپلکس‌های پایدار حلقه‌ای

[58] In situ
[59] Oligodendrocyte progenitor cells (OPCs)
[60] Deoxyribonucleic acid (DNA)
[61] Mitochondrial DNA (mtDNA)
[62] Optic neuritis
[63] Copper chelator

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

ایجاد می‌کند و مانع از آزادشدن یون فلزی می‌شود. این ماده به‌صورت خوراکی به جوندگان داده می‌شود تا از طریق القای مرگ الیگودندروسیت‌ها، فعال‌سازی سلول‌های گلیال و ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری، میلین‌زدایی را القا کند [۴۹] (شکل ۳). مکانیسم عملکرد کوپریزون به طور احتمالی شامل آسیب به میتوکندری از طریق مهار کمپلکس IV زنجیره انتقال الکترون و ایجاد استرس اکسیداتیو است. این استرس با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[۶۴] همراه بوده و منجر به آسیب DNA ، کاهش تولید انرژی سلولی، اختلال در عملکرد سلول و در نهایت مرگ سلولی می‌شود [۱۶]. اگرچه کوپریزون میلین‌زدایی را در نواحی مختلفی از مغز مانند قشر مغز، هیپوکامپ و مخچه ایجاد می‌کند، اما این فرایند به طور یکنواخت در تمام مناطق مغزی تأثیر نمی‌گذارد. به‌عنوان‌مثال، جسم پینه‌ای یکی از مناطقی است که بیشترین آسیب را از این فرایند می‌بیند [۵۰]. معمولاً موش‌های ۶ تا ۹ هفته‌ای با رژیم غذایی حاوی ۰/۲ تا ۰/۳ درصد کوپریزون تغذیه می‌شوند، در حالی که برای حیوانات مسن‌تر، نیاز به افزایش درصد کوپریزون در رژیم غذایی است. میلین‌زدایی معمولاً طی ۳ هفته پس از شروع رژیم غذایی قابل مشاهده است و پس از ۵ تا ۶ هفته، میلین‌زدایی تقریباً به‌طور کامل در حیوانات مشاهده می‌شود که این مرحله به‌عنوان میلین‌زدایی حاد شناخته می‌شود. اگر رژیم کوپریزون در این مرحله متوقف شود، الیگودندروسیت‌های جدید از سلول‌های پیش‌ساز خود، یعنیOPCs ، فرآیند میلین‌سازی مجدد را آغاز می‌کنند و معمولاً در عرض ۴ هفته میلین‌سازی مجدد به‌طور کامل انجام می‌شود [۵۱]. زمانی که رژیم کوپریزون برای بیش از ۱۲ هفته ادامه یابد، اختلال در روند میلین‌سازی مجدد خودبه‌خود ایجاد می‌شود که به‌عنوان میلین‌زدایی مزمن شناخته می‌شود. در این مرحله، مرگ سلولی الیگودندروسیت‌ها از طریق مکانیسم آپوپتوز رخ می‌دهد، اما این فرایند به طور غیرمعمول به‌صورت مستقل از فعالیت آنزیم کاسپاز-۳ انجام می‌شود. کاسپاز-۳ یکی از آنزیم‌های کلیدی در مسیر کلاسیک آپوپتوز است که معمولاً در تخریب سلولی نقش دارد؛ اما در این حالت، مسیرهای جایگزین و غیرکاسپازی ممکن است در مرگ الیگودندروسیت‌ها دخیل باشند. علاوه بر این، ازبین‌رفتن آکسون‌ها در این مرحله، به‌ویژه در حیوانات مسن‌تر، شدت بیشتری دارد. شایان‌ذکر است که این تأخیر در میلین‌سازی مجدد ناشی از کاهش تعداد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها نیست [۵۲]. در مدل کوپریزون، تعیین دقیق دوز ماده سمی و مدت‌زمان مواجهه برای تمایز میان فازهای حاد و مزمن بیماری اهمیت حیاتی دارد. با وجود انجام مطالعات متعدد، همچنان پیشنهادات متنوعی برای بهینه‌سازی این مدل مطرح است که نشان‌دهنده وجود جنبه‌های ناشناخته در استفاده از کوپریزون به‌عنوان مدل تجربی بیماری اماس است؛ موضوعی که می‌تواند مبنای تحقیقات آینده قرار گیرد. تجویز مکرر کوپریزون به‌عنوان یک روش القای میلین‌زدایی، برای شبیه‌سازی الگوی عود و بهبود بیماری اماس از نوع عودکننده-بهبودیابنده (RRMS) به کار می‌رود. در این مدل، برخلاف برخی دیگر از مدل‌های اماس، مشارکت مستقیم سلول‌های T مشاهده نمی‌شود و اختلالی در سد خونی-مغزی نیز گزارش نشده است. مدل میلین‌زدایی با



شکل ۳- تصویر اثرات تخریبی کوپریزون بر میتوکندری‌های اولیگودندروسیت‌ها,و مرگ سلولی و فرایند میلین‌زدایی.

[64] Reactive oxygen species (ROS)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

استفاده از کوپریزون این امکان را فراهم می‌آورد تا فرایندهای میلین‌زدایی و میلین‌سازی مجدد به‌صورت جدا از پاسخ ایمنی اولیه موردبررسی قرار گیرند. این ویژگی به پژوهشگران اجازه می‌دهد تا جنبه‌های غیرایمنی آسیب میلین و ترمیم آن را به طور دقیق‌تری مطالعه کنند. علاوه بر این، میزان میلین‌سازی در این مدل را می‌توان با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله ایمونوهیستوشیمی، میکروسکوپ الکترونی و تکنیک‌های مولکولی اندازه‌گیری و ارزیابی کرد [۱۵]. مطالعات اخیر که از کوپریزون به‌عنوان یک مدل حیوانی برای بررسی میلین‌زدایی در سیستم عصبی مرکزی استفاده کرده‌اند، نشان داده‌اند که افزایش بیان پروتئین‌های سیگنال‌دهنده در میکروگلیا، نقش مهمی در تسهیل فاگوسیتوز بقایای میلین دارد [۵۳]. در طی فرایند دمیلینه شدن، میکروگلیاهای فعال واسطه‌های محافظتی آزاد می‌کنند که این امر به تسریع میلین‌سازی مجدد در مدل کوپریزون منجر می‌شود [۵۴]. در مقابل، فعال‌سازی ناکافی میکروگلیا، جذب ناقص بقایای میلین در نواحی دمیلینه‌شده، یا تولید واسطه‌های التهابی و سمی می‌تواند روند میلین‌سازی مجدد را مختل کند و به میلین‌زدایی پیش‌رونده منجر شود. علاوه بر نقش مستقیم میکروگلیا در پاک‌سازی، آستروسیت‌ها نیز با جذب میکروگلیا به محل آسیب و ترشح واسطه‌های بازسازی‌کننده، در فرایند فاگوسیتوز و ترمیم میلین مشارکت دارند [۵۱]. از سوی دیگر، شواهد نشان می‌دهد که رژیم غذایی حاوی کوپریزون علاوه بر ایجاد اختلالات حرکتی، طیف وسیعی از اختلالات روانی و شناختی نظیر افسردگی و کاهش حافظه را نیز در حیوانات مدل القا می‌کند. این علائم تا حدی مشابه با اختلالات شناختی و روان‌شناختی مشاهده‌شده در بیماران مبتلا به اماس هستند [۵۳، ۳].

مزایای القای میلین زدایی از طریق کوپریزون

(الف) سادگی در ایجاد مدل :یکی از مزایای مهم مدل کوپریزون، سهولت در اجرای آن است. تجویز کوپریزون از طریق خوراکی انجام می‌شود و نیازی به تجهیزات تخصصی، روش‌های جراحی یا مهارت‌های پیشرفته ندارد که این موضوع فرایند القای میلین‌زدایی را نسبتاً ساده و قابل‌تکرار می‌سازد [۵۱]. (ب) قابل‌پیش‌بینی بودن الگوی آسیب :در مدل کوپریزون، فرایندهای میلین‌زدایی و میلین‌سازی مجدد از نظر زمان بروز و نیز محل‌های ایجاد ضایعه، الگوی مشخص و قابل‌پیش‌بینی دارند. این ویژگی به پژوهشگران امکان می‌دهد تا مطالعاتی دقیق، قابل‌کنترل و تکرارپذیر روی مراحل مختلف آسیب و ترمیم میلین انجام دهند [۵۰].

محدودیت‌های استفاده از کوپریزون

(الف) نبود التهاب مزمن :یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های مدل کوپریزون، فقدان التهاب مزمن است؛ درحالی‌که التهاب پایدار یکی از ویژگی‌های شاخص پلاک‌های بیماری اماس در انسان به شمار می‌رود. در این مدل، پاسخ ایمنی تطبیقی چندان فعال نیست و حضور سلول‌های لنفوسیتی مانند سلول‌های T و Bدر ضایعات دمیلینه‌شده بسیار نادر است [۱]. این موضوع باعث می‌شود که مدل کوپریزون نتواند به طور کامل جنبه‌های ایمنی‌شناختی بیماری اماس را بازتاب دهد.

۵-۳ مدل ترکیبی EAE/کوپریزون

ادغام مدل EAE با مدل مسمومیت با سم کوپریزون به‌عنوان یکی از نوظهورترین مدل‌های حیوانی، امکان مطالعه توأمان التهاب ناشی از واکنش‌های ایمونولوژیک و آسیب‌های دمیلینه‌شدن مرتبط با بیماری اماس را فراهم می‌کند. این مدل با ایجاد ضایعات التهابی چند کانونی در مغز پیشین[65] که شامل فعال‌سازی میکروگلیا و جذب مونوسیت‌ها[66] می‌شود، اطلاعات ارزشمندی در مورد مکانیسم‌های آسیب‌شناسی بیماری ارائه می‌دهد [۵۵]. مدل مذکور نقش فرایندهای تحلیل‌رفتن مغزی را در پیشرفت بیماری برجسته کرده و تعاملات پیچیده بین واکنش‌های ایمنی و آسیب الیگودندروسیت‌ها را نشان می‌دهد. این تعاملات با مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها و فعال‌شدن میکروگلیا همراه است که شباهت زیادی به ضایعات اماس دارد. ازآنجایی‌که مدل EAE برای شبیه‌سازی اماس نوع عودکننده بهبود یابنده مناسب است، برای ارزیابی میزان مؤثربودن بسیاری از درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی کاربرد دارد. از سوی دیگر همان‌طور که در بالا هم به طور کامل اشاره شد، مدل کوپریزون بازتولید دقیق فرایندهای دمیلینه شدن و میلین‌سازی مجدد را ارائه می‌کند؛ بنابراین ترکیب این دو مدل به محققان کمک می‌کند مکانیسم‌های ایمنی را همراه با تخریب و بازسازی میلین بررسی کرده و درمان‌های جدیدی را برای هر دو جنبه آسیب‌شناسی اماس ارائه دهند. بااین‌حال، محدودیت‌های

[65] Forebrain

[66] Monocytes

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

هر مدل باید در مطالعات در نظر گرفته شود [۵۶]. پس از مروری کوتاه بر بیماری اماس و مدل‌های حیوانی شبیه‌ساز جنبه‌های مختلف این بیماری پیچیده و ناهمگن، باید به این نکته اشاره کرد که محور اصلی بسیاری از پژوهش‌ها، از گذشته تاکنون، بر چهار پرسش بنیادین متمرکز بوده است: (۱) علت آغاز بیماری چیست؟ آیا سلول‌های T خودایمنی، عوامل ویروسی یا سموم مسئول شروع بیماری هستند؟ (۲) پاسخ التهابی اولیه است یا ثانویه؟ آیا التهاب علت میلین‌زدایی است یا واکنشی ثانویه به آسیب عصبی؟ (۳) هدف اولیه آسیب کدام است؟ آیا الیگودندروسیت‌ها نخستین هدف حمله در اماس هستند؟ (۴) چگونه می‌توان ترمیم میلین را تقویت کرد؟ پرداختن به این سؤالات می‌تواند در درک بهتر آسیب‌شناسی بیماری، گسترش راهکارهای پیشگیرانه و طراحی درمان‌های مؤثرتر نقش کلیدی داشته باشد [۵۷]. با این حال، در سال‌های اخیر جهت‌گیری تحقیقات در زمینه اماس تغییر یافته و تمرکز بر سؤالات جدیدی است که ابعاد گسترده‌تری از زندگی بیماران را در بر می‌گیرد. این پرسش‌ها شامل موارد زیر هستند: (۱) آیا روش‌های پیشرفته تصویربرداری می‌توانند پیش‌بینی‌کننده پیشرفت ناتوانی در بیماران اماس باشند؟ (۲) مزایا و معایب درمان با داروهای اصلاح‌کننده بیماری[۶۷] در مقایسه با یکدیگر چیست؟ (۳) آیا مراقبت‌های چندرشته‌ای توسط تیم‌های متخصص می‌تواند کیفیت زندگی و نتایج سلامت بیماران را بهبود بخشد؟ (۴) نقش سلامت روان در روند پیشرفت بیماری چگونه است؟ (۵) ورزش چه فواید و خطراتی برای بیماران اماس دارد؟ [۵۸]. همان‌طور که مشاهده می‌شود، بسیاری از پرسش‌های نوظهور بر جنبه‌های روانی، شناختی و اجتماعی بیماران تمرکز دارد، ابعادی که در کنار ناتوانی‌های جسمی، نگرانی‌های مهمی در زندگی افراد مبتلا به اماس به شمار می‌روند [۵۹]. نکته قابل‌توجه آن است که بخش قابل‌توجهی از این شکاف‌های دانشی با کمک مدل‌های حیوانی قابل‌بررسی است. این مدل‌ها ابزاری ارزشمند را برای شناسایی مکانیزم‌های پاتولوژیک، آزمودن درمان‌های نوین، و حتی درک اثرات روان‌شناختی بیماری در شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی فراهم کرده، بنابراین مدل‌های حیوانی همچنان نقشی محوری در گسترش دانش و درمان بیماری اماس ایفا می‌کنند.

نتیجه‌گیری

در نهایت، مدل‌های حیوانی به‌عنوان ابزاری اساسی در مطالعات بیماری اماس شناخته می‌شوند و به محققان این امکان را می‌دهند تا مکانیسم‌های پیچیده آسیب‌شناسی این بیماری را در سطوح مولکولی و ایمنی‌شناسی بهتر درک کنند. استفاده از این مدل‌ها در ارزیابی علائم مختلف بیماری، از جمله علائم حرکتی و شناختی، و همچنین شناسایی درمان‌های مؤثرتر و دقیق‌تر برای بیماران اماس، به پیشرفت‌های قابل‌توجهی در این حوزه کمک کرده است. بااین‌حال، هنوز چالش‌هایی در ارتباط‌دهی کامل نتایج حاصل از مدل‌های حیوانی به انسان‌ها وجود دارد که این امر نیازمند انجام پژوهش‌های بیشتر و پیشرفت‌های تکنیکی در این زمینه است.

سپاسگزاری

مجریان این مطالعه از همکاران گروه علوم تشریحی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس نهایت قدردانی را ابراز می‌دارند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه هیچ‌گونه حمایت مالی را دریافت نکرده است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافع وجود ندارد.

حمایت مالی

این مطالعه هیچ‌گونه حمایت مالی را دریافت نکرده است

نقش نویسندگان

آ. ا. طراحی مطالعه، نظارت بر نگارش، ویرایش مقاله؛ ع.س. جمع‌آوری مقالات و نگارش پیش‌نویس مقاله؛ پ.ح. جمع‌آوری مقالات و نگارش پیش‌نویس مقاله؛ س.م.م: جمع‌آوری مقالات و ویرایش مقاله.

[67] Disease-modifying therapies (DMTs)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

فهرست منابع

[1] Smith P, Animal models of multiple sclerosis. ***Curr Protoc*** 1 (2021) e185.

[2] Gharighnia S, Omidi A, Ragerdi Kashani I, Sepand MR, Pour Beiranvand S, Ameliorative effects of acetyl-L-carnitine on corpus callosum and functional recovery in demyelinated mouse model. ***Int J Neurosci*** 134 (2024) 409-419.

[3] Zare D, Omidi A, Javan M, Acetyl-L-carnitine improves depressive-like behaviors through nitric oxide modulation in the cuprizone intoxication mouse model of multiple sclerosis. ***Jundishapur J Nat Pharm Prod*** 19 (2024) e146086.

[4] Runia TF, van Pelt-Gravesteijn ED, Hintzen RQ, Recent gains in clinical multiple sclerosis research. ***CNS Neurol Disord Drug Targets*** **11 (2012) 497-505.**

[5] Denic A, Johnson AJ, Bieber AJ, Warrington AE, Rodriguez M, Pirko I, The relevance of animal models in multiple sclerosis research. ***Pathophysiology*** 18 (2011) 21-29.

[6] Mohamed E, Khaled M, Ashraf M, Yahia N, Gamal O, Fahmy MI, Advances in understanding and treating multiple sclerosis: A comprehensive review. ***J Pharm Sci Drug Manufact*** 1 (2024) 21-30.

[7] Khan Z, Mehan S, Gupta GD, Narula AS, Immune system dysregulation in the progression of multiple sclerosis: molecular insights and therapeutic implications. ***Neuroscience*** 548 (2024) 9-26.

[8] Aliyu M, Zohora FT, Ceylan A, Hossain F, Yazdani R, Azizi G, Immunopathogenesis of multiple sclerosis: molecular and cellular mechanisms and new immunotherapeutic approaches. ***Immunopharmacol Immunotoxicol*** 46 (2024) 355-377.

[9] Distéfano-Gagné F, Bitarafan S, Lacroix S, Gosselin D, Roles and regulation of microglia activity in multiple sclerosis: insights from animal models. ***Nat Rev Neurosci*** 24 (2023) 397-415.

[10] Yang K, He X, Wu Z, Yin Y, Pan H, Zhao X, Sun T, The emerging roles of piezo1 channels in animal models of multiple sclerosis. ***Front Immunol*** 13 (2022) 976522.

[11] Wiśniewska K, Ostańska A, Szafran A, Terelak W, Ciechański M, Witkowska E, Piasek L, Godek G, Więcław K, Stańko K, Multiple sclerosis-A review of recent advances in diagnostics and treatments. ***Quality Sport*** 14 (2023) 57-64.

[12] Vollmer TL, Nair KV, Williams IM, Alvarez E, Multiple sclerosis phenotypes as a continuum: the role of neurologic reserve. ***Neurol Clin Pract*** 11 (2021) 342-351.

[13] Nabizadeh F, Zafari R, Mohamadi M, Maleki T, Fallahi MS, Rafiei N, MRI features and disability in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. ***J Neuroradiol*** 51 (2024) 24-37.

[14] Procaccini C, De Rosa V, Pucino V, Formisano L, Matarese G, Animal models of multiple sclerosis. ***Eur J Pharmacol*** 759 (2015) 182-191.

[15] Sanabria-Castro A, Flores-Díaz M, Alape-Girón A, Biological models in multiple sclerosis. ***J Neurosci Res*** 98 (2020) 491-508.

[16] Gharagozloo M, Mace JW, Calabresi PA, Animal models to investigate the effects of inflammation on remyelination in multiple sclerosis. ***Front Mol Neurosci*** 15 (2022) 995477.

[17] Didonna A, Preclinical models of multiple sclerosis: advantages and limitations towards better therapies. ***Curr Med Chem*** 23 (2016) 1442-1459.

[18] Cheng Y, Sun L, Xie Z, Fan X, Cao Q, Han J, Zhu J, Jin T, Diversity of immune cell types in multiple sclerosis and its animal model: Pathological and therapeutic implications. ***J Neurosci Res*** 95 (2017) 1973-1983.

[19] Mix E, Meyer-Rienecker H, Zettl UK, Animal models of multiple sclerosis for the development and validation of novel therapies–potential and limitations. ***J Neurol*** 255 (2008) 7-14.

[20] Bjelobaba I, Begovic-Kupresanin V, Pekovic S, Lavrnja I, Animal models of multiple sclerosis: Focus on experimental autoimmune encephalomyelitis. ***J Neurosci Res*** 96 (2018) 1021-1042.

[21] Wang C, Lv J, Zhuang W, Xie L, Liu G, Saimaier K, Han S, Shi C, Hua Q, Zhang R, Induction and diverse assessment indicators of experimental autoimmune encephalomyelitis. ***J Vis Exp*** 187 (2022).

[22] Birmpili D, Charmarke Askar I, Bigaut K, Bagnard D, The translatability of multiple sclerosis animal models for biomarkers discovery and their clinical use. ***Int J Mol Sci*** 23 (2022) 11532.

[23] Fletcher JM, Lalor S, Sweeney C, Tubridy N, Mills K, T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. ***Clin Exp Immunol*** 162 (2010) 1-11.

[24] Stamoula E, Siafis S, Dardalas I, Ainatzoglou A, Matsas A, Athanasiadis T, Sardeli C, Stamoulas K, Papazisis G, Antidepressants on multiple sclerosis: a review of in vitro and in vivo models. ***Front Immunol*** 12 (2021) 677879.

[25] Grace PM, Loram LC, Christianson JP, Strand KA, Flyer-Adams JG, Penzkover KR, Forsayeth JR, van Dam A-M, Mahoney MJ, Maier SF, Behavioral assessment of neuropathic pain, fatigue, and anxiety in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and attenuation by interleukin-10 gene therapy. ***Brain Behav Immun*** 59 (2017) 49-54.

[26] Libbey JE, Fujinami RS, Experimental autoimmune encephalomyelitis as a testing paradigm for adjuvants and vaccines. ***Vaccine*** 29 (2011) 3356-3362.

[27] Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K,Gran B, Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). ***Br J Pharmacol*** 164 (2011) 1079-1106.

[28] Skundric DS, Experimental models of relapsing-remitting multiple sclerosis: current concepts and perspective. ***Curr Neurovasc Res*** 2 (2005) 349-362.

[29] Voskuhl RR, MacKenzie-Graham A, Chronic experimental autoimmune encephalomyelitis is an excellent model to study neuroaxonal degeneration in multiple sclerosis. ***Front Mol Neurosci*** 15 (2022)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

1024058.
[30] ELBini-Dhouib I, Manai M, Neili N-e, Marzouki S, Sahraoui G, Ben Achour W, Zouaghi S, BenAhmed M, Doghri R, Srairi-Abid N, Dual mechanism of action of curcumin in experimental models of multiple sclerosis. ***Int J Mol Sci*** 23 (2022) 8658.
[31] Mockus TE, Munie A, Atkinson JR, Segal BM, Encephalitogenic and regulatory CD8 T cells in multiple sclerosis and its animal models. ***J Immunol*** 206 (2021) 3-10.
[32] de Bruin N, Schmitz K, Schiffmann S, Tafferner N, Schmidt M, Jordan H, Häußler A, Tegeder I, Geisslinger G, Parnham M, Multiple rodent models and behavioral measures reveal unexpected responses to FTY720 and DMF in experimental autoimmune encephalomyelitis. ***Behav Brain Res*** 300 (2016) 160-174.
[33] Bonaldo B, Casile A, Montarolo F, Bettarelli M, Napoli F, Gotti S, Panzica G, Marraudino M, Effects of perinatal exposure to bisphenol A or S in EAE model of multiple sclerosis. ***Cell Tissue Res*** 392(2023) 467-480.
[34] He Z, Lai J, Wang H, He Y, Zhang C, Gao L, Huang H, Zheng L, Hao J, Gao X, The therapeutic effect of gold clusters in an EAE model of multiple sclerosis by regulating T cell differentiation. ***Nano Today*** 54 (2024) 102128.
[35] Tian J, Song M, Kaufman DL, Homotaurine limits the spreading of T cell autoreactivity within the CNS and ameliorates disease in a model of multiple sclerosis. ***Sci Rep*** 11 (2021) 5402.
[36] Fazakerley JK, Buchmeier M, Virus-Induced Demyelination. In: Martenson RE, ed, Myelin: Biology and Chemistry. 1st ed. London: Taylor & Francis Group, 2023: 893-932.
[37] Luo M, Toth KS, Zhou L, Pritchard A, Lipton HL, The structure of a highly virulent Theiler's murine encephalomyelitis virus (GDVII) and implications for determinants of viral persistence. ***Virology*** 220 (1996) 246-250.
[38] Stavrou S, Feng Z, Lemon SM, Roos RP, Different strains of Theiler's murine encephalomyelitis virus antagonize different sites in the type I interferon pathway. ***J Virol*** 84 (2010) 9181-9189.
[39] McCarthy DP, Richards MH, Miller SD, Mouse models of multiple sclerosis: experimental autoimmune encephalomyelitis and Theiler's virus-induced demyelinating disease. ***Methods Mol Biol*** 900 (2012) 381-401.
[40] Pike SC, Welsh N, Linzey M, Gilli F, Theiler's virus-induced demyelinating disease as an infectious model of progressive multiple sclerosis. ***Front Mol Neurosci*** 15 (2022) 1019799.
[41] Lal R, Dhaliwal J, Dhaliwal N, Chopra K, Recent updates in the animal models of multiple sclerosis. In: Kumar A, Chopra K, Kuhad A, Sah SP, Pawar SP, eds, Animal Models for Neurological Disorders. Bentham Science Publishers, 2021: 105-136.
[42] DePaula-Silva AB, The contribution of microglia and brain-infiltrating macrophages to the pathogenesis of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases during TMEV infection of the central nervous system. ***Viruses*** 16 (2024) 119.
[43] Njenga MK, Coenen MJ, DeCuir N, Yeh HY, Rodriguez M, Short-term treatment with interferon-α/β promotes remyelination, whereas long-term treatment aggravates demyelination in a murine model of multiple sclerosis. ***J Neurosci Res*** 59 (2000) 661-670.
[44] Vejar S, Pizarro IS, Pulgar-Sepúlveda R, Vicencio SC, Polit A, Amador CA, Del Rio R, Varas R, Orellana JA,Ortiz FC, A preclinical mice model of multiple sclerosis based on the toxin-induced double-site demyelination of callosal and cerebellar fibers. ***Biol Res*** 57 (2024) 48.
[45] Kapoor T, Mehan S, Suri M, Sharma N, Kumar N, Narula AS, Alshammari A, Alasmari AF, Alharbi M, Assiri MA, Forskolin, an Adenylcyclase/cAMP/CREB signaling activator restoring myelin-associated oligodendrocyte destruction in experimental ethidium bromide model of multiple sclerosis. ***Cells*** 11 (2022) 2771.
[46] Singh A, Upadhayay S, Mehan S, Inhibition of c-JNK/p38MAPK signaling pathway by Apigenin prevents neurobehavioral and neurochemical defects in ethidium bromide-induced experimental model of multiple sclerosis in rats: Evidence from CSF, blood plasma and brain samples. ***Phytomed Plus*** 1 (2021) 100139.
[47] Singh S, Neuroprotective effects of Embelin in an ethidium bromide-induced multiple sclerosis in rats: Modulation of p38 MAPK signaling pathway. ***Int Immunopharmacol*** 129 (2024) 111639.
[48] Kumar N, Sharma N, Khera R, Gupta R, Mehan S, Guggulsterone ameliorates ethidium bromide-induced experimental model of multiple sclerosis via restoration of behavioral, molecular, neurochemical and morphological alterations in rat brain. ***Metab brain Dis*** 36 (2021) 911-925.
[49] Dorikhani A, Omidi A, Movahedin M, Halvaei I, Chronic demyelination interferes with normal spermatogenesis in cuprizone-intoxicant C57/BL 6 mice: An experimental study. ***Int J Reprod Biomed*** 22 (2024) 43.
[50] Wu X-Y, Liao B-Y, Xiao D, Wu W-C, Xiao Y, Alexander T, Song S-J, Zhao Z-H, Zhang Y, Wang Z-H, Encapsulation of bryostatin-1 by targeted exosomes enhances remyelination and neuroprotection effects in the cuprizone-induced demyelinating animal model of multiple sclerosis. ***Biomater Sci*** 10 (2022) 714-727.
[51] Sen MK, Mahns DA, Coorssen JR, Shortland PJ, The roles of microglia and astrocytes in phagocytosis and myelination: Insights from the cuprizone model of multiple sclerosis. ***Glia*** 70 (2022) 1215-1250.
[52] Leo H, Kipp M, Remyelination in multiple sclerosis: findings in the cuprizone model. ***Int J Mol Sci*** 23 (2022) 16093.
[53] Kopanitsa MV, Lehtimäki KK, Forsman M, Suhonen A, Koponen J, Piiponniemi TO, Kärkkäinen AM, Pavlidi P, Shatillo A, Sweeney PJ, Cognitive disturbances in the cuprizone model of multiple sclerosis. ***Genes Brain Behav*** 20 (2021) e12663.
[54] Tashakori A, Hassanpour S, Vazir B, Protective effect

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

of crocin on cuprizone-induced model of multiple sclerosis in mice. ***Naunyn Schmiedebergs Archives Pharmacol*** 396 (2023) 1713-1725.

[55] Rüther BJ, Scheld M, Dreymueller D, Clarner T, Kress E, Brandenburg LO, Swartenbroekx T, Hoornaert C, Ponsaerts P, Fallier-Becker P, Combination of cuprizone and experimental autoimmune encephalomyelitis to study inflammatory brain lesion formation and progression. ***Glia*** 65 (2017) 1900-1913.

[56] Yakimov V, Schweiger F, Zhan J, Behrangi N, Horn A, Schmitz C, Hochstrasser T, Kipp M, Continuous cuprizone intoxication allows active experimental autoimmune encephalomyelitis induction in C57BL/6 mice. ***Histochem Cell Biol*** 152 (2019) 119-131.

[57] Lucchinetti CF, Rodriguez M, The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesion. ***Mayo Clin Proc*** 72 (1997) 665-678.

[58] Celani MG, Nonino F, Mahan K, Orso M, Ridley B, Baldin E, Bignamini AA, D'Amico R, Cantisani TA, Colombo C, Identifying unanswered questions and setting the agenda for future systematic research in Multiple Sclerosis. A worldwide, multi-stakeholder Priority Setting project. ***Mult Scler Relat Disord*** 60 (2022) 103688.

[59] Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M, Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. ***Transl Psychiatry*** 13 (2023) 264.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Review Paper

The role of animal models in identifying different aspects of multiple sclerosis as a heterogeneous disease of the central nervous system

Ameneh Omidi[1]*, Pegah Hazrati, Atefeh Salmani Siboni, S. Mohammadhadi Mirab

Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 17 January 2025 Accepted: 8 June 2025

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system associated with myelin destruction and inflammation. Due to its complexity, animal models play a crucial role in understanding the pathological mechanisms and developing new, effective treatments for MS. Several animal models are utilized to demonstrate different aspects of MS. One of the most common animal models of MS is experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), in which an immune response against myelin components is induced, causing MS-like symptoms in animals. Another common animal model of MS is cuprizone, which is widely used to induce MS models and study the processes of demyelination and remyelination in animals. Moreover, emerging models such as the combined experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)/Cuprizone model have been developed, demonstrating a high capacity to replicate various aspects of multiple sclerosis (MS). These models have proven to be more effective not only in simulating pathological mechanisms but also in exhibiting clinical events that more closely resemble the disease. However, each animal model of MS, while having different advantages, has its limitations and may not simulate all aspects of the disease. Notably, each of these animal models effectively mimics specific sensory, motor, and cognitive symptoms of MS, as well as its molecular and immunological characteristics. Consequently, studying various types of animal models has proven invaluable in advancing our understanding of MS and developing more effective treatments. This review highlights recent advances in animal models of MS and the mechanisms of myelin destruction within them, with a particular emphasis on widely used models, such as EAE and cuprizone.

Keywords: Experimental autoimmune encephalomyelitis, Cuprizone, Multiple sclerosis, Animal models, Myelin

Please cite this article as follows:

Omidi A, Hazrati P, Salmani Siboni A, Mirab M, The role of animal models in identifying different aspects of multiple sclerosis as a heterogeneous disease of the central nervous system. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2025) 1-16.

*a.omidi@modares.ac.ir; amenehomidi86@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-1774-6517)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]