

B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies

سلول های B در مولتیپل اسکلروزیس - از کاهش هدفمند تا درمان های بازسازی سیستم ایمنی

سلول های B و T دو نوع اصلی از لنفوسیت ها (نوعی از گلبول های سفید خون) هستند که نقش های حیاتی در سیستم ایمنی بدن ایفا می کنند. در ادامه، به معرفی و توضیح عملکرد هر یک می پردازیم:

سلول های B (لنفوسیت های B)

- تولید آنتی بادی ها: سلول های B مسئول تولید پروتئین هایی به نام آنتی بادی هستند که به عوامل بیماری زا مانند باکتری ها و ویروس ها متصل شده و آن ها را خنثی می کنند [Cleveland Clinic](#).
- ارائه آنتی ژن: این سلول ها می توانند آنتی ژن ها (مولکول های خارجی) را به سلول های T ارائه دهند و در فعال سازی پاسخ ایمنی نقش داشته باشند.
- نقش در ایمنی هومورال: سلول های B با تولید آنتی بادی ها، بخش اصلی ایمنی هومورال (وابسته به مایعات بدن) را تشکیل می دهند.

سلول های T (لنفوسیت های T)

- سلول های T کمکی ($CD4+$): این سلول ها با ارسال سیگنال هایی، سایر سلول های ایمنی مانند سلول های B و ماکروفاژها را برای مقابله با عفونت ها فعال می کنند. [Cleveland Clinic](#)
- سلول های T سیتوتوکسیک ($CD8+$): این نوع از سلول های T مستقیماً سلول های آلوده به ویروس یا سلول های سرطانی را شناسایی و از بین می برند [Cleveland Clinic](#).
- نقش در ایمنی سلولی: سلول های T با شناسایی و تخریب سلول های آلوده یا غیرطبیعی، بخش اصلی ایمنی سلولی را تشکیل می دهند.

تفاوت‌های کلیدی بین سلول‌های B و T

- **محل بلوغ:** سلول‌های B در مغز استخوان بالغ می‌شوند، در حالی که سلول‌های T پس از تولید در مغز استخوان، برای بلوغ به تیموس مهاجرت می‌کنند [Merck](#).

[Manuals](#)

- **نحوه مقابله با عوامل بیماری‌زا:** سلول‌های B با تولید آنتی‌بادی‌ها به‌صورت غیرمستقیم با پاتوژن‌ها مقابله می‌کنند، در حالی که سلول‌های T به‌صورت مستقیم سلول‌های آلوده را هدف قرار می‌دهند [Wikipedia](#).

در مجموع، سلول‌های B و T با همکاری یکدیگر، سیستم ایمنی تطبیقی بدن را تشکیل می‌دهند که به‌طور خاص و مؤثر با عوامل بیماری‌زا مقابله می‌کند.

مقدمه: بازنگری در نقش سلول‌های B در MS

مولتیپل اسکلروزیس (MS) مدت‌ها به عنوان بیماری‌ای وابسته به سلول‌های T شناخته می‌شد، اما پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های B نقش محوری در پاتوژنز بیماری دارند. این سلول‌ها نه تنها آنتی‌بادی تولید می‌کنند، بلکه:

- به عنوان سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC) به سلول‌های T عمل می‌کنند؛
 - سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که پاسخ ایمنی را تنظیم یا تحریک می‌کند؛
 - و حتی در مغز و پرده‌های مغزی ساختارهایی شبه غده لنفاوی ایجاد می‌کنند که به التهاب مزمن کمک می‌کند.
- این نقش‌ها باعث شد تمرکز درمانی از سرکوب عمومی سیستم ایمنی، به سمت هدف‌گیری خاص سلول‌های B تغییر کند.

درمان‌های حذف سلول B (B cell depletion)

چه سلول‌هایی هدف قرار می‌گیرند؟

در این درمان‌ها، سلول‌هایی که مولکول **CD20** روی سطحشان دارند (یعنی بیشتر سلول‌های B بالغ) با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از بین می‌روند.

داروهای اصلی:

1. ریتوکسی‌مب — (Rituximab) استفاده غیررسمی در MS
2. اوکرلیزومب — (Ocrelizumab) تأییدشده برای فرم‌های RRMS و PPMS
3. اوفاتومومب — (Ofatumumab) با تزریق زیرپوستی و ویژگی‌های انسانی‌شده کامل

تأثیرات کلینیکی:

- کاهش چشمگیر تعداد حملات (relapses)
- کاهش ضایعات جدید در MRI
- کاهش نرخ پیشرفت ناتوانی، حتی در فرم پیشرونده اولیه

چالش‌ها:

- پلاسماسل‌ها و سلول‌های پیش‌ساز اولیه CD20 ندارند و باقی می‌مانند.
- افزایش ریسک عفونت به‌ویژه در بلندمدت
- دسترسی ضعیف به مغز و نخاع (CNS)، به‌ویژه در مورد التهاب مزمن داخل CNS

درمان‌های بازسازی سیستم ایمنی (IRT)

این روش‌ها به‌جای حذف مداوم سلول‌ها، با دوره‌های کوتاه‌مدت باعث کاهش شدید سلول‌های ایمنی می‌شوند و سپس اجازه می‌دهند سیستم ایمنی خود را بازسازی کند با امید به اینکه بازسازی، بدون تمایل خودایمنی باشد.

داروهای کلیدی:

- کلادربین (Cladribine) — داروی خوراکی، انتخابی‌تر روی B cells
- آلمتوزومب (Alemtuzumab) — آنتی‌بادی قوی‌تر که هم B و هم T cells را هدف قرار می‌دهد

ویژگی مهم:

درمان فقط در چند دوره در سال‌های اول انجام می‌شود و بسیاری از بیماران برای چند سال دیگر نیازی به درمان ندارند.

اثر بر B cells :

- باعث کاهش شدید اما موقت سلول‌های B می‌شود.
- پس از بازسازی، سلول‌های B بیشتر به سمت نایموتر (naïve) تمایل دارند تا حافظه‌ای (memory) ؛ که احتمال خودایمنی را کاهش می‌دهد.

مکانیسم‌های عملکرد درمان‌های B cell

درمان‌های هدف‌گیری B cell ، نه تنها با حذف آن‌ها، بلکه با تغییر عملکرد سیستم ایمنی مؤثر هستند:

1. کاهش ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های $T \rightarrow$ کاهش تحریک پاسخ خودایمنی.
2. تعدیل سایتوکاین‌ها \rightarrow کمتر شدن التهاب.
3. مهار فعالیت داخل مغز و نخاع (اگرچه داروها به خوبی وارد CNS نمی‌شوند، ولی کاهش فعالیت در خون محیطی به کاهش التهاب کمک می‌کند).

التهاب مزمن در CNS و چالش MS پیشرونده

در فرم‌های پیشرفته MS ، مثل PPMS یا SPMS ، التهاب در مغز بیشتر حالت محصور و محدود شده (compartmentalized) دارد و کمتر به درمان‌های محیطی پاسخ می‌دهد.

- سلول‌های B ممکن است در مغز و پرده‌ها باقی بمانند و درمان‌های کنونی به آن‌ها نرسد.
- به همین دلیل، تأثیر داروهای ضد CD20 در این فرم‌ها ضعیف‌تر است.

آینده‌پژوهی و پیشنهادات مقاله

مقاله در پایان تأکید دارد که:

- درک نقش دقیق‌تر **B cells** می‌تواند منجر به درمان‌های مؤثرتر شود.
- نیاز به داروهایی هست که بتوانند وارد مغز شوند (CNS-penetrant) یا مکانیزم‌های داخلی CNS را هدف قرار دهند.
- درمان‌های بازسازی سیستم ایمنی (مثل کلادربین) گزینه‌ای نویدبخش برای کاهش نیاز به درمان مداوم هستند.

جمع‌بندی نهایی

- سلول‌های B در MS نه تنها نقش دارند، بلکه در مرکز پاتولوژی قرار گرفته‌اند.
- درمان‌های جدید با هدف‌گیری CD20 توانسته‌اند مسیر درمان را دگرگون کنند.
- در عین حال، برای مقابله با فرم‌های پیشرفته‌تر بیماری، باید به دنبال درمان‌های هدفمندتر و نفوذپذیر به مغز بود.