**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**

سلول‌های B و T دو نوع اصلی از لنفوسیت‌ها (نوعی از گلبول‌های سفید خون) هستند که نقش‌های حیاتی در سیستم ایمنی بدن ایفا می‌کنند. در ادامه، به معرفی و توضیح عملکرد هر یک می‌پردازیم:

**سلول‌های) B لنفوسیت‌های (B**

* **تولید آنتی‌بادی‌ها**: سلول‌های B مسئول تولید پروتئین‌هایی به نام آنتی‌بادی هستند که به عوامل بیماری‌زا مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها متصل شده و آن‌ها را خنثی می‌کنند. ​[Cleveland Clinic](https://my.clevelandclinic.org/health/body/24669-b-cells?utm_source=chatgpt.com)
* **ارائه آنتی‌ژن**: این سلول‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌ها (مولکول‌های خارجی) را به سلول‌های T ارائه دهند و در فعال‌سازی پاسخ ایمنی نقش داشته باشند. ​
* **نقش در ایمنی هومورال**: سلول‌های B با تولید آنتی‌بادی‌ها، بخش اصلی ایمنی هومورال (وابسته به مایعات بدن) را تشکیل می‌دهند. ​

**سلول‌های) T لنفوسیت‌های (T**

* **سلول‌های T کمکی (CD4+)**: این سلول‌ها با ارسال سیگنال‌هایی، سایر سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های B و ماکروفاژها را برای مقابله با عفونت‌ها فعال می‌کنند. ​[Cleveland Clinic](https://my.clevelandclinic.org/health/body/24630-t-cells?utm_source=chatgpt.com)
* **سلول‌های T سیتوتوکسیک (CD8+)**: این نوع از سلول‌های T مستقیماً سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های سرطانی را شناسایی و از بین می‌برند. ​[Cleveland Clinic](https://my.clevelandclinic.org/health/body/24630-t-cells?utm_source=chatgpt.com)
* **نقش در ایمنی سلولی**: سلول‌های T با شناسایی و تخریب سلول‌های آلوده یا غیرطبیعی، بخش اصلی ایمنی سلولی را تشکیل می‌دهند. ​

**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](https://www.merckmanuals.com/home/multimedia/video/overview-of-b-and-t-cell-function?utm_source=chatgpt.com)
* **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](https://en.wikipedia.org/wiki/T_cell?utm_source=chatgpt.com)

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 نه‌تنها 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 cell depletion) B**

**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

**تاثیرات 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:**

* **کلادریبین (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 **ناایموتر (naïve)** تمایل دارند تا **حافظه‌ای (memory)**؛ که احتمال خودایمنی را کاهش می‌دهد.

**مکانیسم‌های عملکرد درمان‌های B cell**

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

1. **کاهش ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T** → کاهش تحریک پاسخ خودایمنی.
2. **تعدیل سایتوکاین‌ها** → 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 محدودشده (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 تاکید 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 کلادریبین) گزینه‌ای نویدبخش برای کاهش نیاز به درمان مداوم هستند.

**جمع‌بندی نهایی**

* سلول‌های B در MS نه‌تنها 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.