

MULTİPL SKLEROZ'DA RİSK FAKTÖRLERİ

EBV ve D-VİTAMİNİ

SİBEL CANBAZ KABAY

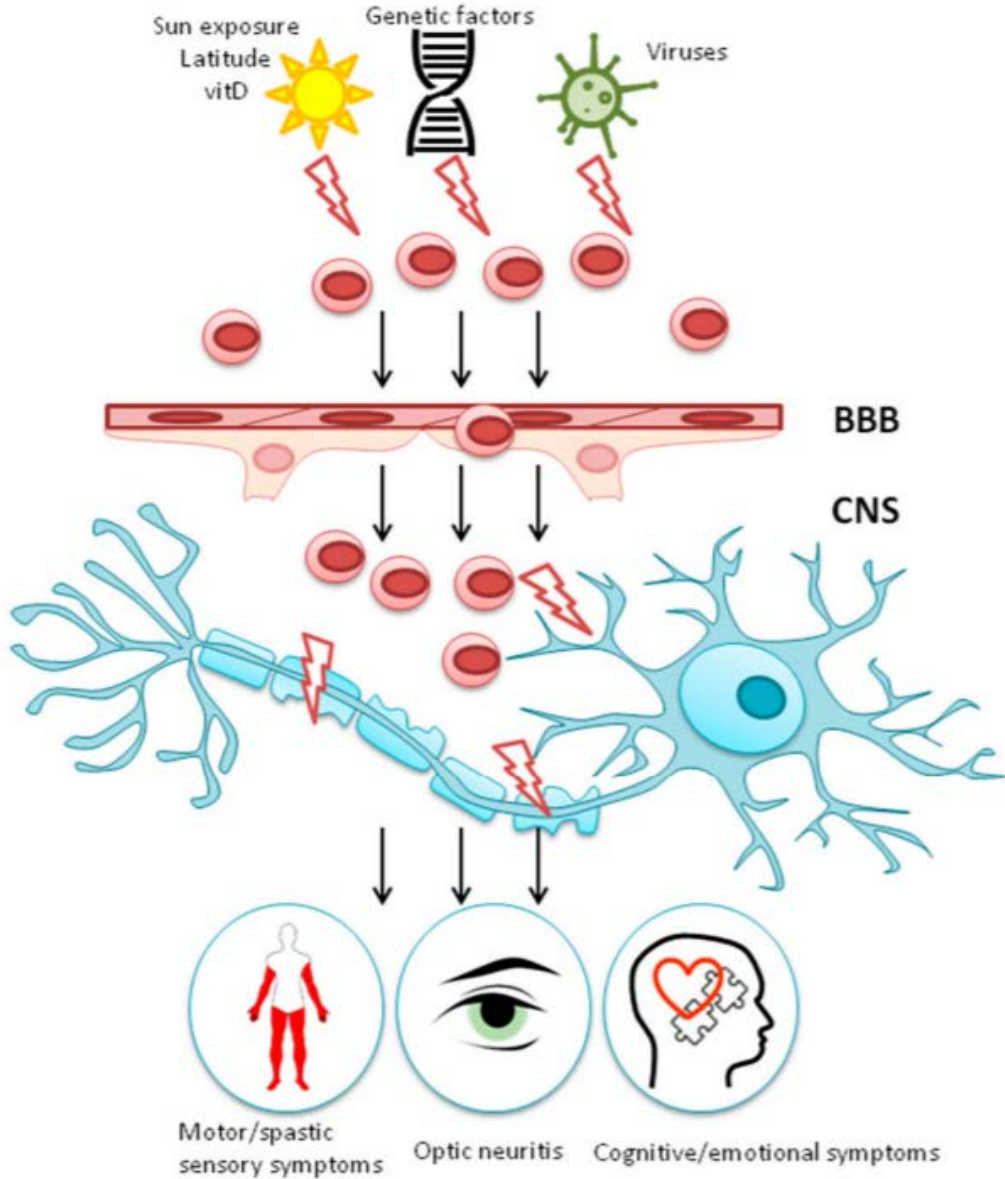
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniv

Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

*Türk Dünyası Multipl Skleroz Kongresi,
ANKARA, 14.02.2019*

Sunum akışı

- D vitamini MS riski
- D vit riskine eşlik eden faktörler
- D vitamini immünolojik etkileri
- MS seyrinde D vitamini
&
- EBV MS gelişimi ilişkisi
- EBV MS gelişimine katkı hipotezleri
- EBV seropozitivite MS seyri



Geniş bir epidemiyolojik kanıt topluluğu MS'in; bireyin büyümesi ve gelişimi sırasında;

Duyarlılık genleri ve bir veya daha fazla çevresel faktör arasındaki karmaşık etkileşimlerden ve kümülatif etki'den

kaynaklanan, heterojen bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir.



Düşük D vitamin seviyesi

- Kansere yatkınlık
- Şizofreni,
- Kardiyovasküler hastalıklar,
- Romatoid artrit
- Sistemik lupus eritematozus,
- Tip 1 diyabet,
- MS gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık

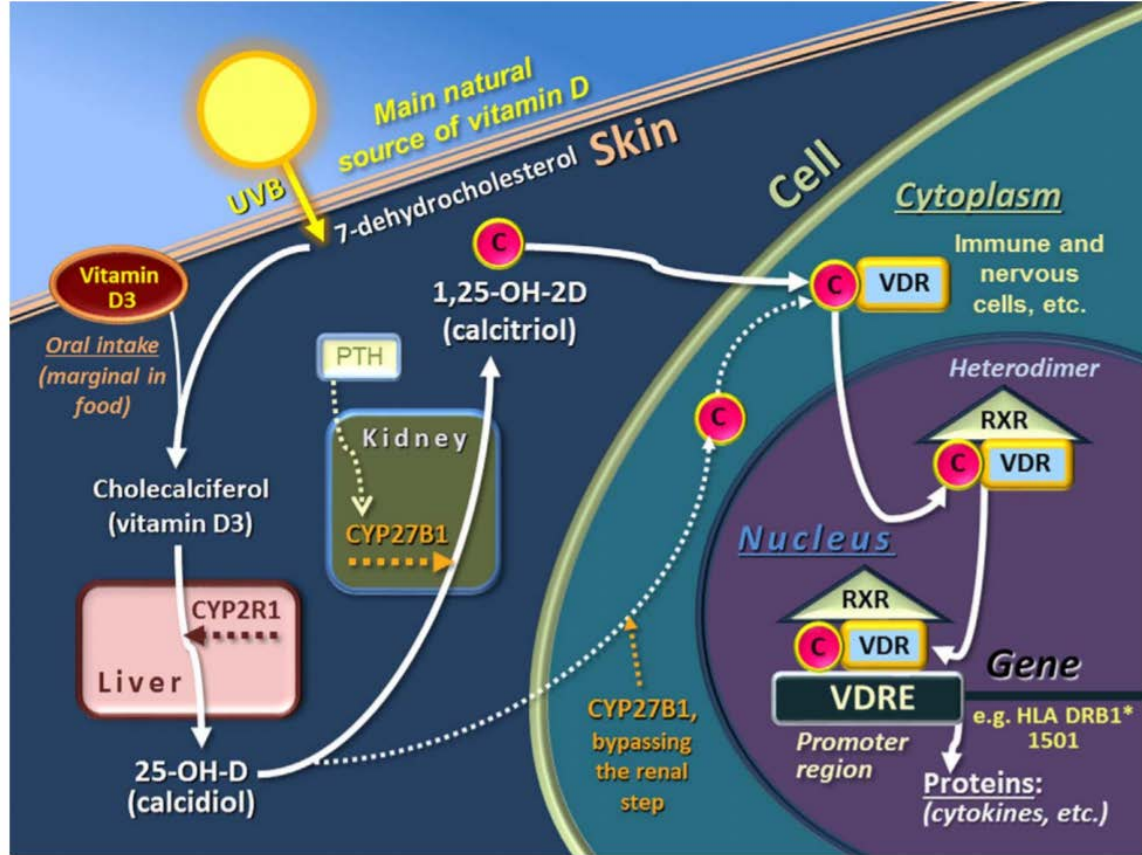


MS Riskinde D vit Rolü

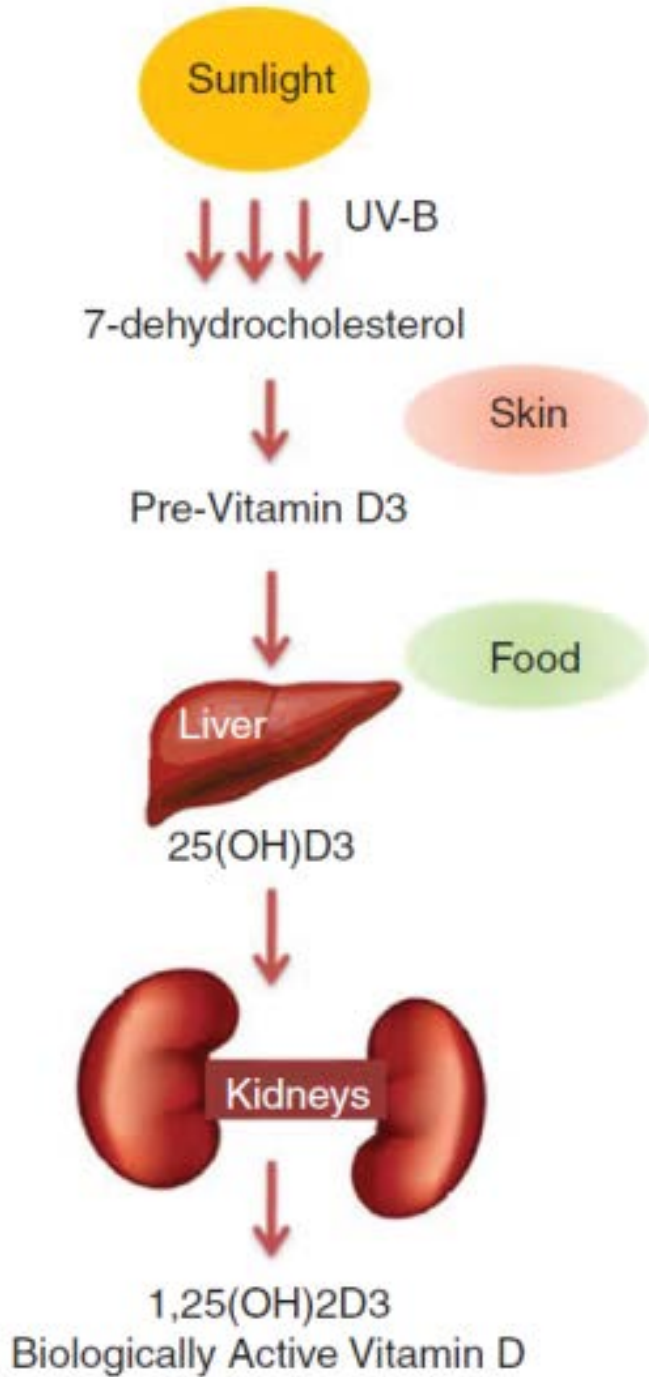


- D Vitamini, yağda çözünen vitamin grubu kategorisine ait bir pro-hormon.
- Bir sekosteroiddir ve öncelikle minerallerin emilimini ve kullanımını kolaylaştırarak kalsiyum homeostazını sağlamaktan sorumlu.

- Doğal olarak oluşan D vitamini formu biyolojik olarak inaktiftir ve aktivasyon için karaciğerde ve böbreklerde hidroksilasyon gerektirir.



- İnsanlarda iki ana formda bulunur: D2-ergokalsiferol (bitkiden türetilmiş) ve D3-kolekalsiferol (hayvandan türetilmiş)
- Yiyeceklerden az miktarda D vitamini alınabilir; ancak primer kaynak güneş ışığına maruz kalınarak yapılan üretimdir.



- Derideki D Vitamini, Pro-vitamin D3 veya dehidrokolesterol formunda bulunur
- Güneşten gelen ultraviyole B (UV-B) ışınlarıyla fotokimyasal olarak pre-vitamin D3'e ve daha sonra izomerizasyon yoluyla D3 vitaminine dönüştürülür.



CrossMark
← click for updates

Cite this: DOI: 10.1039/c6pp00308g

UVB radiation, vitamin D and multiple sclerosis

H. F. DeLuca* and L. Plum

Acheson *et al.* (1960) observed an inverse relationship between sunlight exposure and the incidence of Multiple Sclerosis (MS). This led to the suggestion that increased levels of vitamin D caused by sunlight in some way suppresses MS. Further, super physiological doses of the metabolically active metabolite of vitamin D, *i.e.* $1\alpha,25$ dihydroxy vitamin D suppresses the animal model of MS *i.e.* experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). However, this response was accompanied by hypercalcemia. Hypercalcemia itself can suppress EAE. The ability of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ to suppress EAE in mice is largely elimi-

- Acheson 1960, ilk olarak multipl skleroz insidansı ile ekvatorдан uzaklığı arasındaki ters ilişkiyi not etti ve UV ışığına maruz kalmanın artmasıyla ilişkilendirdi.
- Goldberg 1974, güneş ışığından kaynaklanan D vitamini üretiminin artmasının, multipl sklerozu baskıladığı görüşü.

Medical Hypotheses 21: 193-200, 1986

MULTIPLE SCLEROSIS: DECREASED RELAPSE RATE THROUGH DIETARY SUPPLEMENTATION WITH CALCIUM, MAGNESIUM AND VITAMIN D

P. Goldberg, Polaroid Corp., Cambridge, MA; M.C. Fleming, Tufts-New England Medical Center and St. Elizabeth's Hospital, Boston, MA; E.H. Picard, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

ABSTRACT

A group of young patients having multiple sclerosis was treated with dietary supplements containing calcium, magnesium and vitamin D for a period of one to two years. The experimental design employed self-pairing: the response of each patient was compared with his/her own case history as control. The number of exacerbations observed during the program was less than one half the number expected from case histories. No side effects were apparent. The dietary regimen may offer a new means of controlling the exacerbation rate in MS, at least for younger patients. The results tend to support a theory of MS which states that calcium and magnesium are important in the development, structure and stability of myelin.



- MS ve güneş ışığı ilişkisi Goldberg 1986.
- D vitamini yetersizliği, MS için birçok risk faktöründen yalnızca biri



EDITOR'S
CHOICE

Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis

Steve Simpson Jr, Leigh Blizzard, Petr Otahal, Ingrid Van der Mei, Bruce Taylor

► Additional materials are published online only. To view these files please visit the journal online (<http://jnnp.bmj.com>).

Menzies Research Institute
Tasmania, University of
Tasmania, Hobart, Australia

Correspondence to
Associate Professor Bruce
Taylor, Menzies Research
Institute Tasmania, University of
Tasmania, Private Bag 23,
Hobart TAS 7001, Australia;
bruce.taylor@utas.edu.au

Received 6 January 2011
Revised 21 February 2011
Accepted 23 February 2011
Published Online First

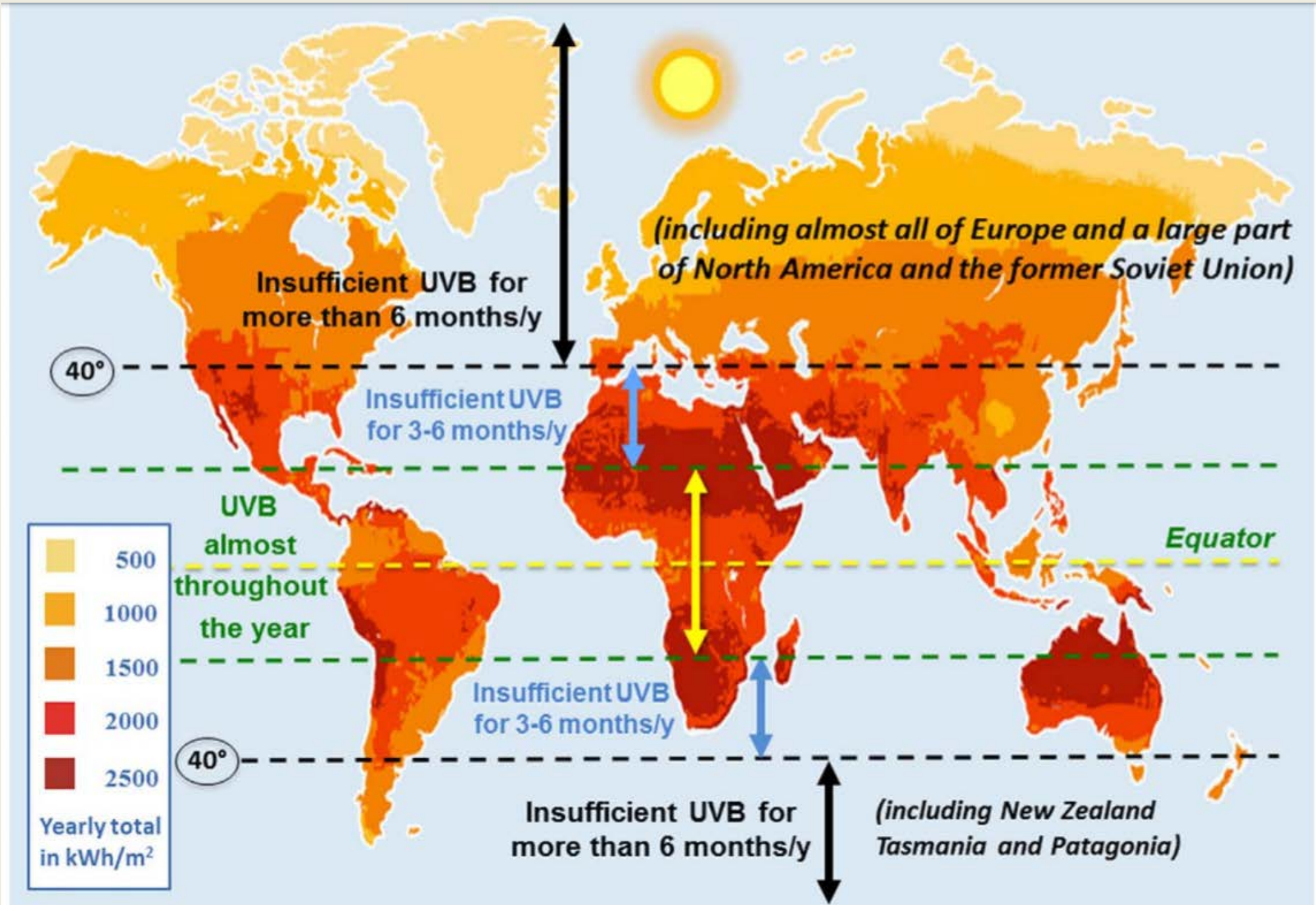
ABSTRACT

Background There is a striking latitudinal gradient in multiple sclerosis (MS) prevalence, but exceptions in Mediterranean Europe and northern Scandinavia, and some systematic reviews, have suggested that the gradient may be an artefact. The authors sought to evaluate the association between MS prevalence and latitude by meta-regression.

Methods and findings Studies were sourced from online databases, reference mining and author referral. Prevalence estimates were age-standardised to the 2009 European population. Analyses were carried out by means of random-effects meta-regression, weighted with the inverse of within-study variance. The authors included 650 prevalence estimates from 321 peer-reviewed studies; 239 were age-standardised, and 159 provided sex-specific data. The authors found a significant positive association (change in prevalence

in Mediterranean Europe have found higher-than-expected prevalence for their latitudes, while studies in northern Scandinavia¹⁴ have found a lower-than-expected prevalence. This has led some^{3 4 6} to suggest that the gradient is an artefact.

While individual studies have provided evidence, the only way to evaluate the geoepidemiology of MS is to combine findings from a number of studies, and there have been few of these. Early work by Kurtzke¹ described bands of high, medium and low frequency, later revised to vary with longitude.² However, in a 1994 review of MS epidemiology in Europe¹⁵ and a 2001 review globally,³ Rosati argued that the linear gradient hypothesis was an oversimplification, pointing particularly to studies undertaken in Mediterranean Europe after 1980 which found a high prevalence in a Kurtzke medium-prevalence zone.¹² and instead proposed



Enlem epidemiyolojisi ve güneşe maruziyetin MS riskine etkisi

- Bir bölgenin MS prevalansı, bu bölgenin güneş ışınımı seviyesiyle ters orantılıdır.
- Çocukluk ve ergenlik döneminde açık hava etkinlikleri ile dışarıda geçirilen ve UVB ye daha fazla maruz kalan bireylerdeki maruziyet süresi MS riskinin azalması üzerinde etkisi mevcuttur.
- Sonbaharın sonlarında doğanlarda (annesinin güneşe daha fazla maruz kalması muhtemel olan bireylerde) MS riski azalmakta iken, ilk bahar sonlarında doğanlarda risk artmaktadır.
- Adolesan dönemde D vit den zengin diyet ve UV ışığına maruziyet gelecekte MS riski açısından koruyucudur.

Diğer MS risk faktörlerinin D vitamini ile ilişkisi



GENETİK OLARAK İNDÜKLENEN D HIPOVİTAMİNOZU, MS İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜDÜR.

Kalsitriol sentezini kontrol eden enzim 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) genindeki anormallikler,

Kalsitriol yıkımını başlatmaktan sorumlu olan enzimi kodlayan CYP24A1 geninin genetik anormallikleri,

MS riskini de etkiler.

Association between age at onset of multiple sclerosis and vitamin D level-related factors

Julie Hejgaard Laursen,
MD, PhD
Helle Bach Søndergaard,
MSc, PhD
Per Soelberg Sørensen,
MD, DMSc
Finn Sellebjerg, MD,
PhD
Annette Bang Oturai,
MD, PhD

Correspondence to
Dr. Laursen:
juliehejgaard@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To compare vitamin D level-associated single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in *GC* and *CYP2R1*, multiple sclerosis (MS) risk SNPs in *CYP27B1*, *CYP24A1*, and *HLA-DRB1*1501*, and adolescent exposure to environmental risk factors for hypovitaminosis D, with MS age at onset.

Methods: This cross-sectional study included 1,161 Danish patients with MS; lifestyle questionnaires and blood samples for genotyping were collected from all participants from 2009 to 2012. Information on age at onset was obtained from the Danish MS Treatment Registry. Written informed consent was obtained from all study participants, and the study was approved by the local ethics committee.

Results: Younger age at onset was significantly associated with low exposure to summer sun in adolescence, higher body mass index at 20 years of age, and the *HLA-DRB1*1501* risk allele in both univariate analyses and in a multivariable regression analysis. No association was found between age at onset and any of the other SNPs or vitamin D-associated environmental factors.

Conclusion: We demonstrate an independent effect by *HLA-DRB1*1501*, adolescent summer sun habits, and body mass index at the age of 20 on age at onset of MS. *Neurology*® 2016;86:1-6

VIEWS & REVIEWS

Multiple sclerosis, vitamin D, and *HLA-DRB1*15*

Lahiru Handunnetthi,
MSc
Sreeram V. Ramagopalan,
DPhil
George C. Ebers, MD,
FMedSci

Address correspondence and
reprint requests to Professor
George C. Ebers, University
Department of Clinical
Neurology, Level 3, West Wing,
John Radcliffe Hospital, Oxford
OX3 9DU, UK
george.ebers@clneuro.ox.ac.uk

ABSTRACT

Background: Multiple sclerosis (MS) has a remarkable geographic distribution inversely paralleling that of regional ultraviolet radiation, supporting the hypothesis that vitamin D plays a central role in the disease etiology. The major histocompatibility complex exerts the largest genetic contribution to MS susceptibility, but much risk remains unexplained and direct gene-environment interaction is a strong candidate for this additional risk. Such interactions may hold the key for disease prevention.

Recent developments: Several recent studies strengthen the candidacy of vitamin D as a key player in the causal cascade to MS. This includes a newly identified gene-environment interaction between vitamin D and the main MS-linked *HLA-DRB1*1501* allele and evidence showing that vitamin D levels are significantly lower in patients with MS as compared to controls. Also, a recent study in twins with MS supports the notion that vitamin D levels are under regulation by genetic variation in the *1 α -hydroxylase* and vitamin D receptor genes, perhaps pointing to their importance in the disease pathogenesis.

Conclusions: These findings have important practical implications for studies of disease mechanisms and prevention. Missing genetic risk may partly be explained by gene-environment interactions. More practically important is that these observations highlight a pressing need to determine if vitamin D supplementation can reduce the risk of multiple sclerosis (MS). However, the timing of action and the tissues in which this interaction takes place are not clear and future studies in prospective cohorts and animal models will be essential for deciphering the role of vitamin D in MS. *Neurology*® 2010;74:1905-1910

MS te (HLA) sistemindeki allel *DRB1 * 1501*, hastalığın kalıtılabilirliğini (% 11)'ini oluştururken *HLA-A * 0201* gibi diğer alleller koruyucu olabilir.

*HLA DRB1 * 1501* geninin destekleyici bölgesinde, D vitamini duyarlı (VDRE) bir bölge vardır.

*HLA DRB1 * 1501* aleli, 25-OH-D serum seviyesi ve nöks oranı ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir.

*HLA DRB1 * 1501*, beyaz ırk ve kadınlarda fazla temsil edilir, çevresel koşullardan etkilenen epigenetik mekanizmalar sayesinde, önceki nesiller boyunca geliştiği ileri sürülen bazı HLA alellerinin, D vitamini durumunun belirleyebileceği düşünülür.

Graves et al., 2016, Laursen et al., 2015

D vit ve EBV

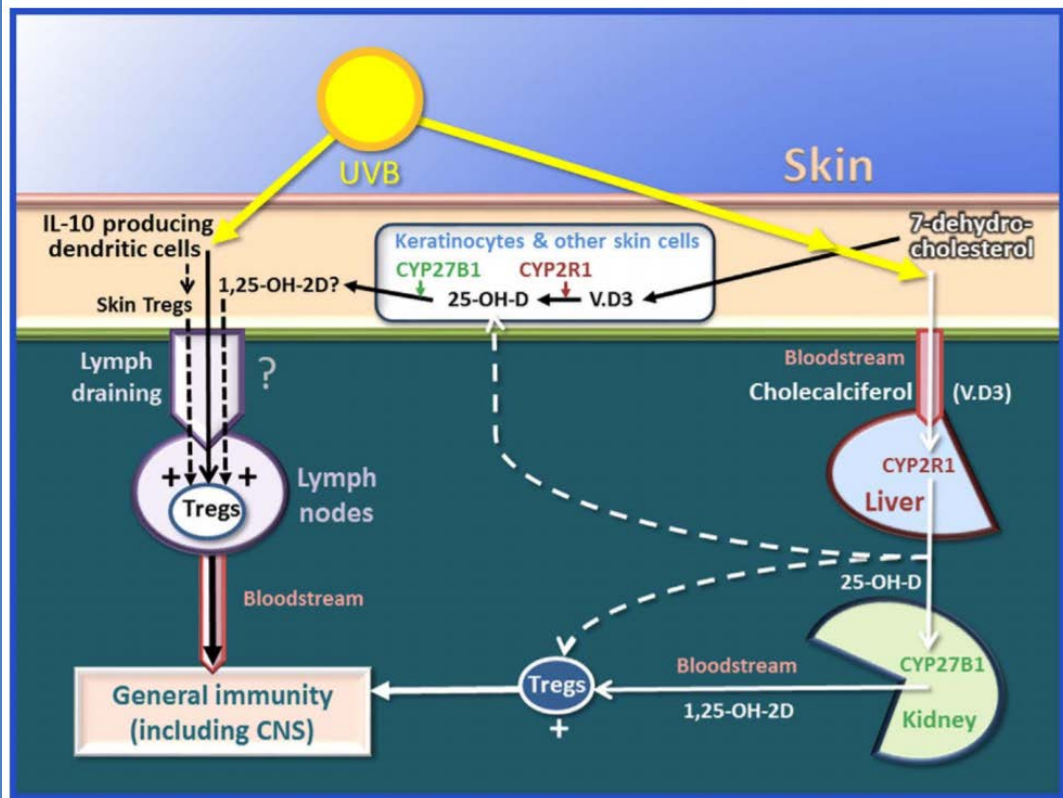
Diğer çevresel risk faktörleri arasında, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu büyük bir rol oynayabilir.

MS hastalarında, EBV enfeksiyonu ile D vitamini arasındaki etkileşimler için genetik argümanlar bildirilmiştir.

HLA DRB1 * 1501, 25-OH-D serum seviyesi ve EBV antijen nükleer 1'e (anti-EBNA1) karşı veya bu son iki faktör arasında serum düzeyi arasında var olan ilişkiler.

D vitamini takviyesinin yararlı bir etki olabilen anti-EBNA1 serum seviyesini düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcut.

(Ascherio and Munger, 2016; Olsson et al., 2017; Salzer et al., 2013; Waubant et al., 2016, Rosjo et al., 2017)





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Review Article

Association between human herpesvirus & human endogenous retrovirus and MS onset & progression



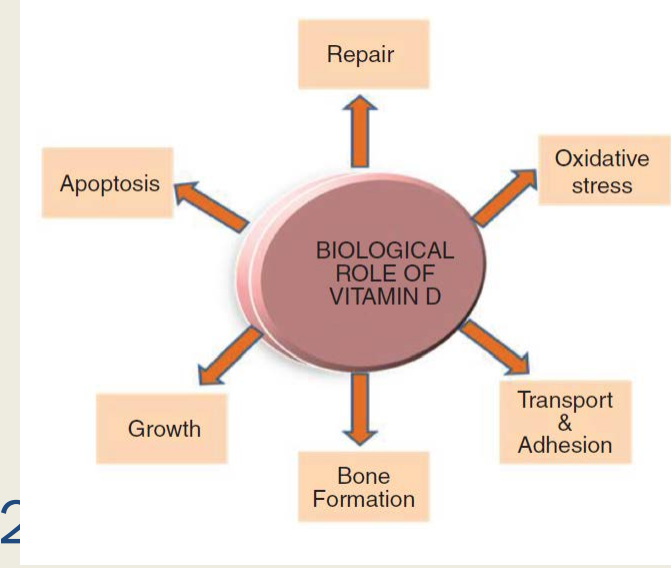
Chunrong Tao, Steve Simpson Jr, Bruce V Taylor, Ingrid van der Mei *

Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Australia

- Çocukluk döneminde çok sayıda yaygın enfeksiyon ve/veya istila oluşumunun parazitlerle birikmesi, MS dahil olmak üzere daha sonra meydana gelen otoimmün hastalık riskinden koruyucu görünmektedir; bu, MS dahil olmak üzere, koruyucu Treg'lerin belirli bir gelişiminin olumlu olabileceği "hijyen" hipotezini oluşturur.
- Hijyen hipotezinde yer alan mekanizmalar ile D vitamini mekanizmaları arasında, D vitamini reseptörü (VDR) ve MS dahil otoimmün hastalıkların patogenezi için önemi keşfedilmeye başlanan bağırsak mikrobiyomu arasında bağlantılar saptanmış.

(Clark and Mach, 2016, Budhram et al., 2016; Mielcraz and Kasper, 2015; Tremlett et al., 2016)

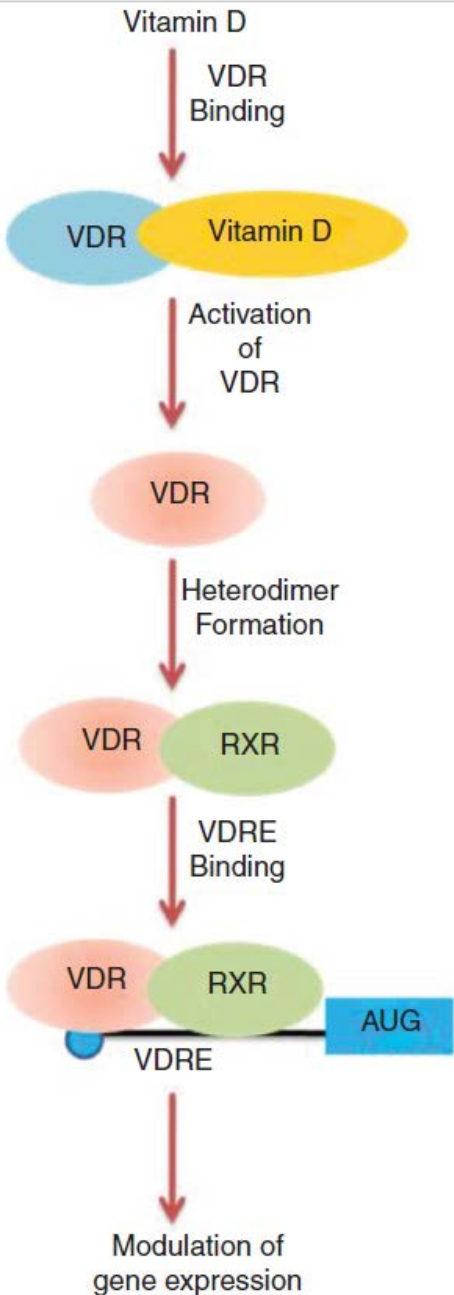
D vitamininin immünolojik rolü



D Vitamini, tip 1 ve tip 2 T-helper hücre sitokinlerinin (Th1, Th2) üretimini düzenleyen bir immünomodülatör olarak hareket ederek doğuştan ve kazanılmış bağışıklıkta önemli bir rol oynar,

Hücre sel büyüme, proliferasyon, farklılaşma , apoptoz, DNA onarımı ve oksidatif stres, membran transport ve adezyonu gibi diğer birçok süreçte anahtar rol oynar.

Allen et al., 2012; Cantorna et al., 2015; Danner et al., 2016;
Fawaz et al., 2016; Rolf et al., 2014; Sommer and Fabri,



D vitamininin immünojik rolü

- D- vitamini, hepsi VDR'ye sahip olan ve merkezi nörolojik seviyede başka etki şekilleri sergileyebilen, CNS nöronları, astrositler, mikroglia ve oligodendrositlerdeki farklı hücre tiplerine girer.
- Bu alanda bazı deneysel sonuçlarda ve MS hastalarında aksonal dejenerasyon ve D vitamini arasındaki bağlantı gösterilmiştir.

(Smolders et al., 2011(De la Fuente et al.,2015; Shirazi et al., 2015),)

Vitamin D desteđinin olumlu immünolojik etkileri

- T reg stimülasyonu (Muris et al., 2016)
- IL-10 sitokin ekspresyonunu (Ashtari et al., 2015; Mosayebi et al., 2011),
- Pro-inflammatuar Th17 lenfositlerin ve zararlı sitokin IL17nin azalması (Da Costa et al., 2016) (Sotirchos et al., 2016),
- B hücresi immünoreaktivitesinin zayıflaması (Haas et al., 2016)

D vitamini eksikliğine maruziyet

- Olayların belirlenmesi özellikle annenin hamileliği ile ergenliğin sonu arasında gerçekleşmekte.
- Bu süre, muhtemelen hastalığın disimmün yapısı ile ilgili olan olumsuz immünolojik dönüşümlerin kalıcı olarak oluşturulabildiği immün sistemin ve timüsün olgunlaşmasına karşılık gelen süre.



(Tamblyn et al., 2015; Tulic et al., 2012; Vijayendra et al., 2015),

Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis

Kassandra L. Munger, MSc

Lynn I. Levin, PhD, MPH

Bruce W. Hollis, PhD

Noel S. Howard, MD

Alberto Ascherio, MD, DrPH

MULTIPLE SCLEROSIS (MS) is among the most common neurological diseases in young adults, affecting 350 000 individuals in the United States and 2 million worldwide.¹ Prevailing thought is that MS is an autoimmune disorder whereby an unknown agent or agents triggers a T cell-mediated inflammatory attack, causing demyelination of central nervous system tissue.²

A striking feature of the global distribution of MS is a multifold increase in incidence with increasing latitude, both north and south of the equator.³ Genetic predisposition contributes to this variation,⁴ but the change in MS risk with migration among people of common ancestry⁵ strongly supports a role for environmental factors. One potential factor may be vitamin D.⁶⁻⁹ a po-

Context Epidemiological and experimental evidence suggests that high levels of vitamin D, a potent immunomodulator, may decrease the risk of multiple sclerosis. There are no prospective studies addressing this hypothesis.

Objective To examine whether levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with risk of multiple sclerosis.

Design, Setting, and Participants Prospective, nested case-control study among more than 7 million US military personnel who have serum samples stored in the Department of Defense Serum Repository. Multiple sclerosis cases were identified through Army and Navy physical disability databases for 1992 through 2004, and diagnoses were confirmed by medical record review. Each case (n=257) was matched to 2 controls by age, sex, race/ethnicity, and dates of blood collection. Vitamin D status was estimated by averaging 25-hydroxyvitamin D levels of 2 or more serum samples collected before the date of initial multiple sclerosis symptoms.

Main Outcome Measures Odds ratios of multiple sclerosis associated with continuous or categorical levels (quantiles or a priori-defined categories) of serum 25-hydroxyvitamin D within each racial/ethnic group.

Results Among whites (148 cases, 296 controls), the risk of multiple sclerosis significantly decreased with increasing levels of 25-hydroxyvitamin D (odds ratio [OR] for a 50-nmol/L increase in 25-hydroxyvitamin D, 0.59; 95% confidence interval, 0.36-0.97). In categorical analyses using the lowest quintile (<63.3 nmol/L) as the reference, the ORs for each subsequent quintile were 0.57, 0.57, 0.74, and 0.38 (P=.02 for trend across quintiles). Only the OR for the highest quintile, corresponding to 25-hydroxyvitamin D levels higher than 99.1 nmol/L, was significantly different from 1.00 (OR, 0.38; 95% confidence interval, 0.19-0.75; P=.006). The inverse relation with multiple sclerosis risk was particularly strong for 25-hydroxyvitamin D levels measured before age 20 years. Among blacks and Hispanics (109 cases, 218 controls), who had lower 25-hydroxyvitamin D levels than whites, no significant associations between vitamin D and multiple sclerosis risk were found.

Genç Amerikan askerlerinde;
D vit düzeyleri 40 ng/ml üzerinde olanlarda
D vit düzeyleri 25 in altında olanlara kıyasla
MS riski %65 daha az.

Munger ve ark 2006

Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis

A population-based case-control study

ABSTRACT

Objective: As previous research has suggested that exposure to vitamin D insufficiency in utero may have relevance for the risk of multiple sclerosis (MS), we aimed to examine the direct association between level of neonatal vitamin D and risk of MS.

Methods: We carried out a matched case-control study. Dried blood spots samples (DBSS) belonging to 521 patients with MS were identified in the Danish Newborn Screening Biobank. For every patient with MS, 1-2 controls with the same sex and birth date were retrieved from the Biobank (n = 972). Level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in the DBSS was measured using liquid chromatography tandem mass spectroscopy. The association between different levels of 25(OH)D and risk of MS was evaluated by odds ratios (OR) calculated in conditional logistic regression models.

Results: We observed that lower levels of 25(OH)D in neonates were associated with an increased risk of MS. In the analysis by quintiles, MS risk was highest among individuals in the bottom quintile (<20.7 nmol/L) and lowest among those in the top quintile of 25(OH)D (≥48.9 nmol/L), with an OR for top vs bottom of 0.53 (95% confidence interval [CI] 0.36-0.78). In the analysis treating 25(OH)D as a continuous variable, a 25 nmol/L increase in neonatal 25(OH)D resulted in a 30% reduced risk of MS (OR 0.70, 95% CI 0.57-0.84).

Conclusion: Low concentrations of neonatal vitamin D are associated with an increased risk of MS. In light of the high prevalence of vitamin D insufficiency among pregnant women, our observation may have importance for public health. *Neurology*® 2017;88:1-8

Yenidoğanların 25-OH-D serum seviyesi,
15-30 yıl sonra MS risklerini etkiler.

Serum düzeyindeki her 20 ng /mL artış için MS
riski % 60 oranında azalmaktadır.

Nielsen ve ark. ., 2017

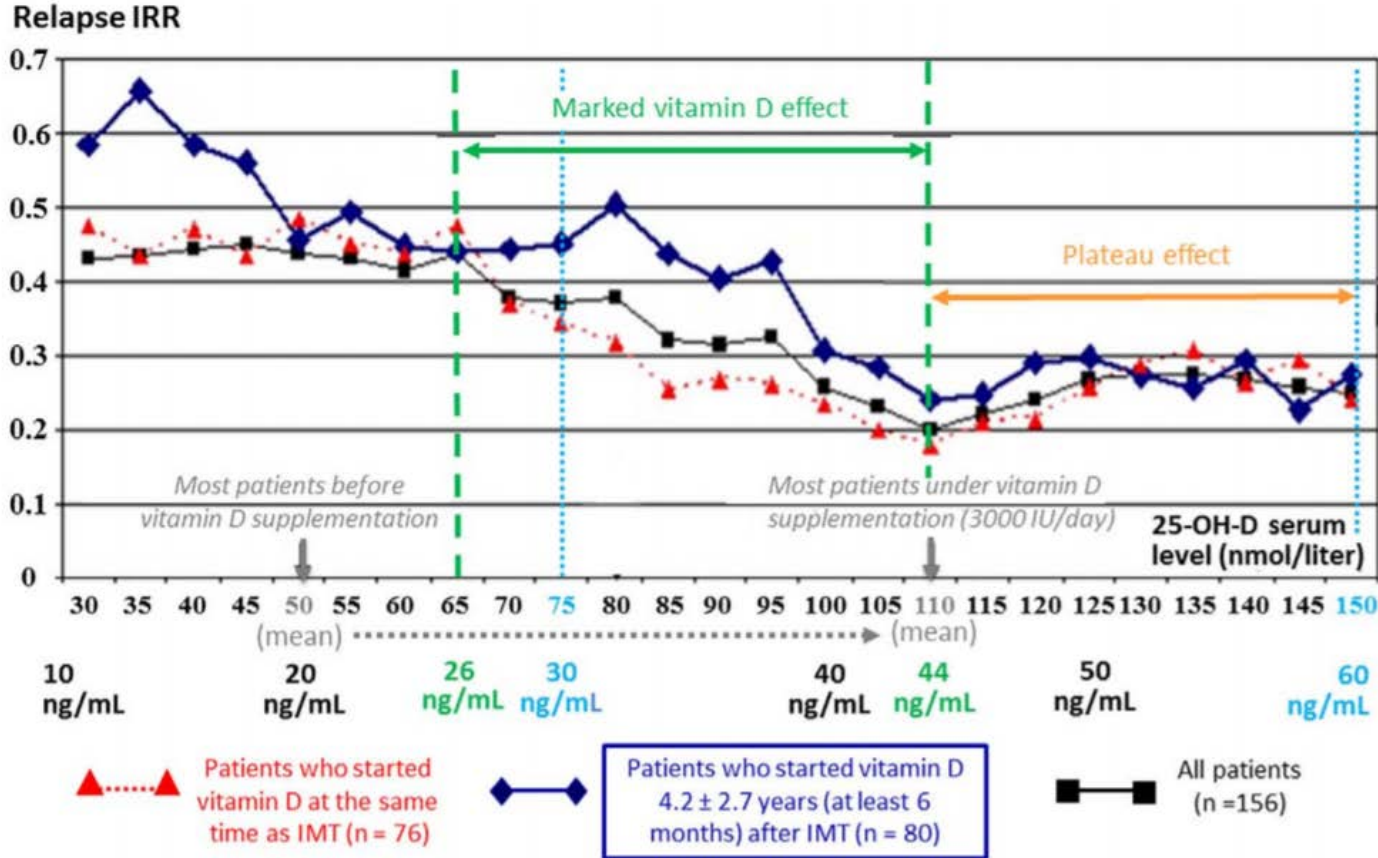
Nete Munk Nielsen, MD, MSc, PhD*
Kassandra L. Munger, MSc, ScD*
Nils Koch-Henriksen, MD, DMSc
David M. Hougaard, MD, DMSc
Melinda Magyari, MD, PhD
Kristian T. Jørgensen, MSc, PhD
Marika Lundqvist, MSc
Jacob Simonsen, MSc, PhD
Tine Jess, MD, DMSc
Arieh Cohen, MSc, PhD
Egon Stenager, MD, DMSc‡
Alberto Ascherio, MD, DrPH‡

MS hastalarında D vitamini ve hastalık seyri

- MS hastalarının çoğunda RIS ve KIS döneminde 20ng/ml ve daha düşük seviyelerde Dvit ne rastlanır,
- Az sayıda hastada 30ng ve üzeri ise de hastalık seyri boyunca vitamin düzeylerinin düşme eğilimi mevcuttur
- (sıcak tan kaçınma ve dizabilite nedeni ile dışarı çıkamama sonucu).

(Sandberg et al. 2015 , Mowry et al., 2016, Ascherio et al. 2014; Fitzgerald et al. 2015)

MS hastalarında D vitamini ve hastalık seyri



IMT tedavisinden bağımsız olarak D vit desteği verilen hastalarda relaps oranında anlamlı azalma

Her 20ng/ml lik artış için %68 lik relaps riski azalması

(Sandberg et al. 2015 , Mowry et al., 2016, Ascherio et al. 2014; Fitzgerald et al. 2015)

MS hastalarında D vitamini ve hastalık seyri

Reference	Cohort location	MS form	Number of patients	Age (years)	Follow-up (mean, years)	Associated treatment	Associated vitamin D	Decrease in relapses for each increase of 20 ng/mL in 25-OH-D
Mowry et al., 2010	USA	RR-CIS	n=110	15 ± 3	1.7	No	No	-68%
Simpson et al., 2010	Australia	RR	n=145	44 ± 10	3	IMT	No	-50%
Pierrot-Deseilligny et al., 2012	Paris, France	RR	n=156	39 ± 10	2.5	IMT	Yes	-68%
Ascherio et al., 2014	Multicentric	CIS	n=336	35 ± 9	2	IMT	No	-57%
Laursen et al., 2016b	Denmark	RR	n=134	41 ± 9	1	Natalizumab	Yes	-70%

MS hastalarında D vitamini ve hastalık seyri

- D vit seviyesi yüksek hastalarda gadolinum tutan lezyon yükünde azalma hastalığın inflamatuvar özelliğine de etkili olduğunu gösterir.

Relaps oranlarında azalma;

- Her 20ng artış için %50-70 relaps riski azalması
- Relapslar üzerindeki etkisi 26-44 ng/ml arasında belirgin olup 44 ng ve üzerinde plato etkisi görülür
- Ancak klinik olarak belirgin progresyon görülen hastalarda diğer IMTlerden daha etkili değildir.

MS hastalarında D vitamini ve hastalık seyri

- Bazı çalışmalarda Yüksek D vitamini ve β interferon tedavisi düşük MRI aktivitesi ve daha yavaş hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.
- Hastalığın erken bir döneminde serum seviyelerinin normal olması, beyin atrofisinin ilerlemesini yavaşlatabilir.
- Sekonder progresif fazın oluşumunu geciktirir.

(Sandberg et al. 2015 , Mowry et al., 2016, Ascherio et al. 2014; Fitzgerald et al. 2015)

Optimal serum 25-OH-D seviyesi hedef popülasyona göre deęiřir

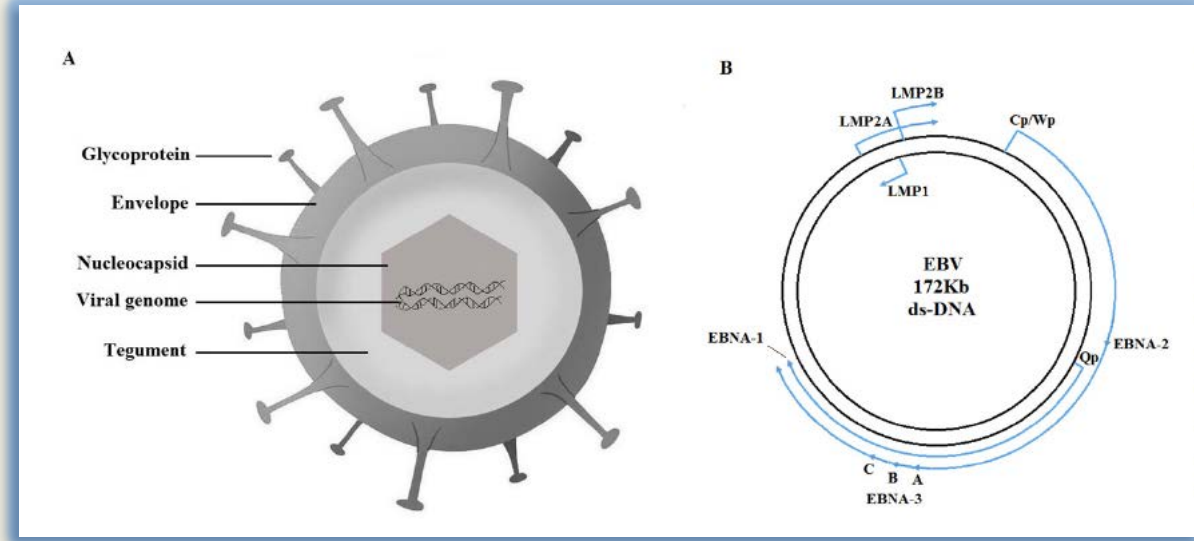


- Immun sağlık için önerilen ideal 25-OH-D aralığı: (30–60 ng/mL veya 75–150 nmol/L)
- Dengeli bir diyet ile alınan D vit miktarı ancak 100 IU/gün (max 300-400IU)
- Organizma D vit depolamaz, max 6-8 haftada alınan tek doz alınan vitamin yok olur.
- D vit replasmanı: 30 ng üzerine çıkarmak ve 30-60 ng(ml arasındaki seviyeyi korumak için önerilen günlük D vit dozu : 2000-4000 IU (ort 3000IU)
- Toksik seviye 150ng/ml üzerindedir. Günlük 10.000IU üzeri alımlarda gelişir.

(Hoel et al., 2016, Wacker and Holick, 2013, Pierrot-Deseilligny and Souberbielle, 2013)



Multipl Skleroz ve EBV



- EBV çift sarmallı bir DNA gamma herpesvirüstür.
- Tüm dünyadaki erişkin popülasyonda yaşam boyu EBV ile karşılaşma %90 olasılıkla.
- Lenfokript virüs olması nedeni ile B lenfositleri infekte etme, aktive etme ve klonal genişlemelerini sağlama potansiyeli mevcuttur.
- Bu hücrelerde latent enfeksiyon olarak devam eder.



● REVIEW

The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to *in vivo* imaging

Yi Guan¹, Dejan Jakimovski¹, Murali Ramanathan^{2,3}, Bianca Weinstock-Guttman², Robert Zivadinov^{1,4,*}

1 Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Department of Neurology, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA

2 Jacobs Comprehensive MS Treatment and Research Center, Department of Neurology, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA

3 Department of Pharmaceutical Sciences, State University of New York, Buffalo, NY, USA

4 Center for Biomedical Imaging at Clinical Translational Science Institute, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA

- B-lenfotropik EBV'nin serolojik ve ayrıca epidemiyolojik çalışmalara dayanarak MS ile ilişkili olduğu bulunmuş.
- EBV dolaylı olarak MS patogenezinde rol oynayabilir.
- MS plaklarında bulunan CNS infiltre B hücrelerini enfekte eder.
- Erken litik EBV antijenleri, beyin dokuları üzerinde güçlü sitotoksik etkileri tetikleyen CD8 aracılı immün yanıtları ortaya çıkarır. .

EBV ile primer enfeksiyon

- Tükrük yolu ile alınır.
- Tonsillerdeki B hücrelerinin yüzey proteinlerine tutunarak naif B hüç, matur B hüç. ve folliküler dendritik hüç. e girer.
- İlk B hücre enfeksiyonunun ardından EBV antiapoptotik proteinleri exprese eder.
- EBV istirahat halindeki enfekte B hücreyi uyararak aktive B blastlara dönüşmesini sağlar. (Latent protein expr ile (EBNA, LMP)).
- Normal yolaktaki Blastlar diferansiye olarak latent olarak enfekte istirahat hafıza B hücrelerine dönüşür.
- Enfekte hafıza B hüç germinal merkezden dolaşıma çıkar, hüç mitozu sırasındaki EBNA1 dışında viral protein exprese etmez.
- Viral protein yokluğunda virüs latent olarak kalır.

Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination

R.M. Lucas, PhD
A.-L. Ponsonby, PhD
K. Dear, PhD
P. Valery, PhD
M.P. Pender, MD
J.M. Burrows, BSc
S.R. Burrows, PhD
C. Chapman, FRACP
A. Coulthard,
FRANZCR
D.E. Dwyer, MD
T. Dwyer, MD
T. Kilpatrick, MD
M.-L. J. Lay, BMedSc
A.J. McMichael, PhD
B.V. Taylor, MD
I.A.F. van der Mei, PhD
D. Williams, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Robyn Lucas, National Centre for Epidemiology and Population

ABSTRACT

Objectives: To assess risk of a first clinical diagnosis of CNS demyelination (FCD) in relation to measures of Epstein-Barr virus (EBV) infection within the context of other known risk factors.

Methods: This was a multicenter incident case-control study. FCD cases ($n = 282$) aged 18-59 years and controls ($n = 558$, matched on age, sex, and region) were recruited from 4 Australian centers between November 1, 2003, and December 31, 2006. A nested study ($n = 215$ cases, $n = 216$ controls) included measurement of whole blood quantitative EBV DNA load and serum EBV-specific antibodies. Conditional logistic regression was used to analyze case-control differences.

Results: There were no significant case-control differences in the proportion with detectable EBV DNA (55.8% vs 50.5%, respectively, $p = 0.28$), or in quantitative EBV DNA load ($p = 0.33$). Consistent with previous work, higher anti-EBV-specific immunoglobulin G (IgG) titers and a history of infectious mononucleosis were associated with increased FCD risk and there was an additive interaction with *HLA-DRB1*1501* status. We found additional interactions between high anti-EBNA IgG titer and SNPs in *HLA-A* (adjusted odds ratios [AOR] = 19.84 [95% confidence interval (CI) 5.95 to 66.21] for both factors compared to neither) and *CTLA-4* genes (AOR = 0.31 [95% CI 0.13 to 0.76] for neither factor compared to both). EBV DNA load was lower at higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in controls ($r = -0.17$, $p = 0.01$). An adverse effect of higher EBV DNA load on FCD risk was increased with higher 25-hydroxyvitamin D concentration [p (interaction) = 0.02].

Conclusion: Past infection with EBV, but not current EBV DNA load in whole blood, is significantly associated with increased FCD risk. These associations appear to be modified by immune-related gene variants. *Neurology*® 2011;77:371-379

- EBV, doğal insan B hücrelerini enfekte ederek bu hücrelerin klonal genişlemesine ve daha sonra olgun bellek B hücrelerinde yaşam boyu gizli enfeksiyona neden olur.

EBV seropozitivitesi

- Gelişmekte olan ülkelerde çocukların büyük çoğunluğu ilk 3 y da EBV ile karşılaşarak yaklaşık 10 da %100 e yakın oranda seropozitif hale gelir.
- Erken primer enfeksiyon hemen daima asemptomatik.
- Gelişmiş ülkelerde ilk dekatta çocukların %50 si hala seronegatiftir. Adelson yada genç erişkinlikte oral kontaminasyon ile enfekte olurlar.
- Ve Geçikmiş primer enfeksiyonluların yarısı semptomatik hale gelebilir.

Akut Enf. Mononükleozis (AEM)=Glandüler ateş

- İnk 4-7 hf
- Fever,
- Fatigue,
- Malaise,
- Pharyngitis
- Lymphadenopathy.

İnkübasyon süresince:

Enfeksiyon siklüsü, B hüc aktivasyonu, germinal merkez reaksiyonu, litik replikasyon.

Reinfeksiyon başlangıçta sitotoksik CD8 T hüc interferansı olmaksızın başlar.

Çünkü adaptif immun yanıt için zaman gerekir.

Bu nedenle AEM sırasında latent infekte hafıza B hücrelerinin sayısı periferik hafıza hücre kompartmanının yarısına hatta daha da fazlasına yükselir.

Takiben aktive EBV-spezifik CD8-T hüc ler masif şekilde ekspanse olur ve hızla enf(EBV enfekte B hücreler öldürülerek) kontrol altına alınır.

Primer infeksiyon çocukluktan adolosan yada

erişkinliğe doğru geciktiğinde neden çok fazla B hüc nin enfekte olduğu bilinmemekte.

MS PATOGENEZİNDE EBV

1979 da Fraser ve ark:

- Klinik aktif MS lilerin periferik kanlarında spontan in vitro EBV ile indüklenen B lenf transformasyonu saptanması

1980 Sumaya ve ark:

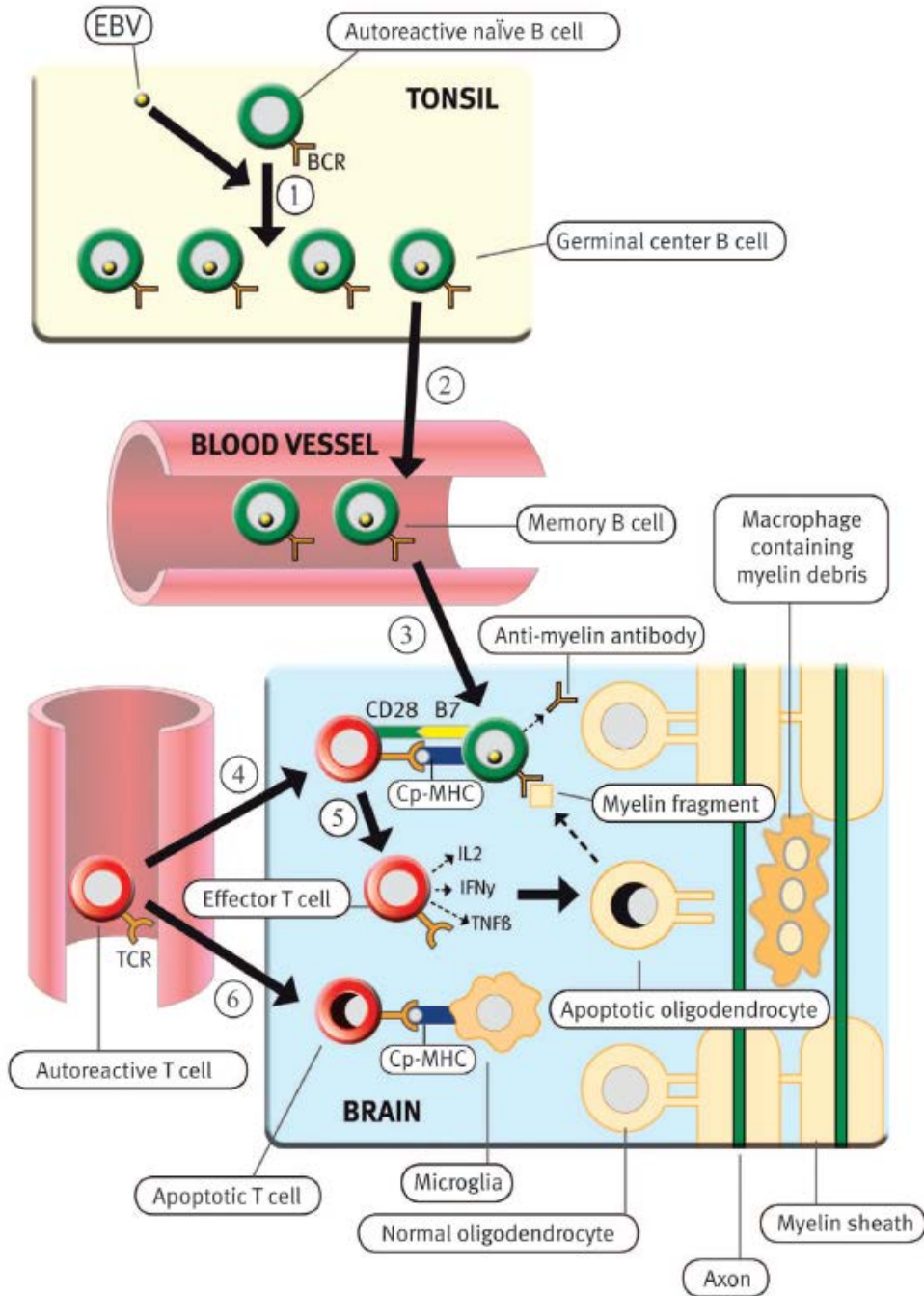
- MS hastalarında kontrollere kıyasla daha sık EBV seropozitivitesi ve daha yüksek serum anti-EBV ab titresi

2007 Ascherio A, ve ark:

- 13 vaka kontrol çalışmasının meta analizinde % 99.5 MS hastası EBV seropozitif, kontroller de %94.0

2000 Wandinger K-P,

- Prospektif bir çalışmada hiç EBV enf geçirmemişlerde MS gelişim riski belirgin düşük iken enf gelişimi sonrası belirgin risk artışı (ort interval 5.6 yıl)



Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy

Michael P Pender^{1,2,3} and Scott R Burrows^{1,3}

EBV ün MS gelişimine katkı hipotezleri;

- Çapraz reaksiyon hipotezi
- Bystander hasar hipotezi
- α B-crystallin veya ‘mistaken self’ hatalı öz hipotezi
- EBV ile enfekte otoreaktif B hücre hipotezi:

1. Çapraz reaksiyon hipotezi; Bu hipotez beyinde EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinin varlığını açıklamaz,
T hücreleri CNS dışındaki lenfoid dokuda EBV'ye maruz kaldığında çapraz reaktivite başlar ??

2. Bystander hasar hipotezi: SSS ne karşı immun atak direk EBV litik ag tarafından.

Bu hipotezi destekleyen görüş CD8 T hücrenin beyinde litik plazma hücrelerinin çok yakınında saptanması

Klinik relaps ve aktif Gd + lezyonların bulunduğu sırada kanda EBV litik agnin yüksek oranda saptanması

CNS hasarına neden olmak için yeterli olan EBV hedefli bir immün yanıtın, neden EBV ile enfekte olmuş B hücrelerini SSS'den uzaklaştırıyor??

3. α B-crystallin veya 'mistaken self' hatalı öz hipotezi: AB-kristallin veya 'yanlış öz' hipotezi, enf ajana maruz kalmanın, lenfoid hücrelerde küçük bir ısı şoku proteini olan α B-kristallin ekspresyonunu indüklediğini ve bağışıklık sisteminin mikrobiyal bir antijen için kendi kendine α B-kristallini ürettimini ve CD4 + T hücresi artışını savunur.

EBV-Induced Expression and HLA-DR-Restricted Presentation by Human B Cells of α B-Crystallin, a Candidate Autoantigen in Multiple Sclerosis¹

Arianne C. van Sechel, Jeffrey J. Bajramović, Marianne J. B. van Stipdonk, Carla Persoon-Deen, Sacha B. Geutskens, and Johannes M. van Noort²

The development of multiple sclerosis is most likely influenced by autoimmune responses to central nervous system myelin proteins as well as by infections with common viruses such as EBV and human herpesvirus-6. However, much remains to be established on how these factors interact. In this study, we show that upon EBV infection, human B cells start to express α B-crystallin, a small stress protein that was identified previously as an immunodominant Ag of CNS myelin in multiple sclerosis patients. EBV-induced expression of α B-crystallin in B cells leads to HLA-DR-restricted presentation of the protein and to activation of proinflammatory α B-crystallin-specific Th cells. While α B-crystallin is present in EBV-infected human B cells, the protein is absent from human lymphoid tissues under normal conditions. This is in sharp contrast to other stress proteins such as heat-shock protein (hsp)27 and hsp60 that are ubiquitously expressed in these tissues. In addition, the absence of α B-crystallin from lymphoid tissues in humans is unique as compared with other mammals. All other species examined, including rodents, sheep, and primates, showed constitutive expression of α B-crystallin in secondary lymphoid tissues and sometimes even in the thymus. Since constitutive lymphoid expression most likely results in immunologic tolerance, such a state of tolerance to α B-crystallin can be expected for all of these species, but not for humans. When taken together, our data provide evidence for a novel mechanism by which common viral infections can trigger myelin-directed autoimmunity in a way that is unique for humans. *The Journal of Immunology*, 1999, 162: 129–135.

Van sechel 1999, Van Noort JM,2006, Serafini B, 2013,

EBV ile enfekte olmuş otoreaktif B hücresi hipotezi,

MS dahil olmak üzere, insan kronik otoimmün hastalıklarının, hedef organ da biriken patojenik otoantikor üreten apoptozla ortadan kaldırılacak olan otoreaktif T hücrelerine eş zamanlı hayatta kalma sinyalleri gönderen EBV ile enfekte otoreaktif B hücreleri tarafından oluşturulduğu hipotezi

Hedef organda EBV ile enfekte olmuş otoreaktif B hücrelerinin birikmesi, EBV enfeksiyonunu normalde sıkı kontrol altında tutan sitotoksik CD8 + T hücreleri tarafından EBV ile enfekte B hücrelerinin ortadan kaldırılmasında **genetik olarak belirlenmiş bir kusurdan** kaynaklanmaktadır.



[J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2012 Mar; 83(3): 353–354.

PMCID: PMC3277686

Published online 2011 Jul 26. doi: [10.1136/jnnp-2011-300213](https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300213)

PMID: [21791511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791511/)

Letter

CD8 T cell deficiency impairs control of Epstein–Barr virus and worsens with age in multiple sclerosis

[Michael P Pender](#),^{1,2} [Peter A Csurhes](#),^{1,3} [Casey M M Pfluger](#),^{1,3} and [Scott R Burrows](#)⁴

Farklı olarak otoimmün hastalıkların gelişmesine ilişkin bir hipotez;

CD8 + cevabındaki bir düşüşün ardından EBV'nin periferde self-reaktif B hücrelerini enfekte ettiğini önermektedir.

EBV protein	Function	Clinical outcomes	MRI outcomes
EBNA-1	Regulate EBV latency and promote host cell survival (Klein et al., 2010)	Higher anti-EBNA-1 IgG: <ul style="list-style-type: none"> • Corresponds with active disease, but does not predict disease progression (Petersen et al., 2012; Kuhle et al., 2015) • Corresponds with greater disability (Farrell et al., 2009) 	No association found in CIS sample (Munger et al., 2015) Higher anti-EBNA-1 IgG: <ul style="list-style-type: none"> • Associates with greater CE- and T2-LN, and decreased GM volume (Farrell et al., 2009; Zivadinov et al., 2009a; Kvistad et al., 2014) • Associates with increased T1-LN and decreased GM volume (RRMS) and increased T2-LN (PPMS) (Zivadinov et al., 2016a)
EBNA-2	Regulate EBV latency and promote host cell proliferation (Klein et al., 2010) Regulate autoimmune-related risk allele expression (Harley et al., 2018)	Genetic variant of EBNA-2 1.2 allele increases MS risk, but has no effect on clinical or MRI features (Mechelli et al., 2015)	
EBNA-3A EBNA-3C	Regulate EBV latency and gene transcription (Klein et al., 2010)		
LMP1 LMP2A	Regulate EBV latency and immortalize host cell (Klein et al., 2010)	Teriflunomide increases LMP1 (Bilger et al., 2017) IFN- β decreases LMP2A (Rizzo et al., 2016)	
VCA	Viral capsid protein (Lucas et al., 2011)	Higher anti-VCA IgG: <ul style="list-style-type: none"> • Has no effect on disease activity in CIS (Munger et al., 2015) • Predicts greater disability in CIS (Horakova et al., 2013) • Has no association with MS progression (Farrell et al., 2009) 	No association found in CIS sample (Munger et al., 2015) Higher anti-VCA IgG: <ul style="list-style-type: none"> • Associates with higher CE-LN, greater thalamic volume loss, and a trend with greater T2-LN and brain atrophy in CIS (Horakova et al., 2013; Zivadinov et al., 2014) • Associates with higher T2-LV, T1-LN, and T1-LV, greater WM and GM loss (Zivadinov et al., 2009a, 2016a) • Predicts lower neuroinflammation (Kvistad et al., 2014)
EA	Regulate early lytic phase of viral replication (Lucas et al., 2011)	Higher anti-EA IgA/IgM: <ul style="list-style-type: none"> • Predicts relapse (Wandinger et al., 2000) Higher anti-EA IgG: <ul style="list-style-type: none"> • Has no association with disease activity (Buljevac et al., 2005) 	Anti-EA IgG levels have no association with MRI measures (Zivadinov et al., 2009a)

OPEN

Clinical & Translational Immunology (2014) 3, e27; doi:10.1038/cti.2014.25
© 2014 Australasian Society for Immunology Inc. All rights reserved 2050-0068/14
www.nature.com/cti



REVIEW

Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy

Michael P Pender^{1,2,3} and Scott R Burrows^{1,3}

EPSTEIN-BARR VIRUS

A KEY PLAYER IN CHRONIC ILLNESS



- EBV ile B lenfositleri kapsayan uzun süreli latent enfeksiyon yetişkin popülasyonun % 90'ını etkiler.
- Enfeksiyon çocuklarda genellikle hafif.
- Erişkinlerin enfeksiyöz mononükleoz gelişen primer enfeksiyon vakalarında belirtiler daha şiddetli.
- Yüksek titrelere sahip anti-EBV antikorları olan kişiler, düşük titrelere sahip olanlardan daha yüksek MS gelişme riskine sahip,
- Antikor seviyelerindeki artışlar hastalığın gelişmesini birkaç yıl öne çeker.



NIH Public Access

Author Manuscript

Ann Neurol. Author manuscript; available in PMC 2011 June 1.

Published in final edited form as:

Ann Neurol. 2010 June ; 67(6): 824–830. doi:10.1002/ana.21978.

Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis

Lynn I. Levin, PhD, MPH¹, Cassandra L. Munger, ScD², Ellis J O'Reilly, ScD^{2,3}, Kerstin I Falk, PhD⁴, and Alberto Ascherio, MD, DrPH^{2,3,5}

¹ Department of Epidemiology, Division of Preventive Medicine, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, MD 20910-7500

² Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

³ Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

⁴ Department of Virology, Swedish Institute for Infectious Disease Control, and MTC, Karolinska Institute, Solna, Sweden

⁵ Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School

- Longitudinal çalışma;
- US askerlerinde
- Başlangıçta EBV seronegatif olanların hepsi MS gelişiminden önce seropozitif dönerken kontrollerin sadece %37 si seropozitif dönmüş.

- MS'li pediatrik vakalarda, hastalık gelişimi ile EBV enfeksiyonu arasında bir ilişki yetişkinlerde olduğundan daha az
- Bir Kuzey Amerika çalışmasında, MS'li çocukların% 86'sında kontrollerin %64'ünde EBV enfeksiyonu öyküsü
- Avrupa'daki bir çalışmada MS'li çocukların% 99'unun kontrollerin %72'sinde EBV için seropozitif olduğu,

Epstein-Barr virus in oral shedding of children with multiple sclerosis

Carmen Yea, MSc
Raymond Tellier, MD
Patrick Chong, PhD
Garrett Westmacott, PhD
Ruth Ann Marrie, MD,
PhD
Amit Bar-Or, MD
Brenda Banwell, MD
On behalf of the
Canadian Pediatric
Demyelinating Disease
Network

Correspondence to
Dr. Banwell:
banwellb@email.chop.edu

ABSTRACT

Objective: To investigate Epstein-Barr virus (EBV) oral shedding frequency and EBV genetic diversity in pediatric patients with multiple sclerosis (MS).

Methods: This was a prospective case-control study. We used PCR-based assays to detect viral DNA in the monthly mouth swabs of 22 pediatric patients with MS and 77 age- and sex-matched healthy controls. EBV-positive samples were further analyzed for sequence variation in the EBV *BCRF1* (*ebvIL-10*) gene using direct DNA sequencing methods, and in the EBV *LMP1* gene by mass spectrometry.

Results: Nineteen of the 22 (86.4%) children with MS were seropositive for remote EBV infection compared to 35 out of 77 (45.5%) healthy controls ($p = 0.008$). Baseline analysis of mouth swabs revealed a higher proportion of EBV-positive samples from EBV-seropositive patients with MS compared to EBV-seropositive healthy controls (52.6% vs 20%, $p = 0.007$). Longitudinal analysis of monthly swabs revealed average EBV detection rates of 50.6% in patients with MS and 20.4% in controls ($p = 0.01$). The oral shedding frequencies of *Herpesviruses herpes simplex virus-1*, cytomegalovirus, human herpesvirus (HHV)-6, and HHV-7 did not differ between groups. Changes in the predominant EBV genetic variants were detected more frequently in patients with MS; however, no specific EBV genetic variant was preferentially associated with MS.

Conclusion: Children with MS demonstrate abnormally increased rates of EBV viral reactivation and a broader range of genetic variants, suggesting a selective impairment in their immunologic control of EBV. *Neurology*® 2013;81:1392-1399

(Martyn et al., 1993; Thacker et al., 2006; Handel et al., 2010).

- ❑ Farklı klinik seyirli MS olgularında postmortem beyin dokusunda EBV markerlerinin ekspresyonunu araştırılmış
- ❑ İncelenen MS vakalarının yaklaşık % 100'ünde (21/22) beyni infiltre eden B hücreleri ve plazma hücrelerinde önemli oranda EBV enfeksiyonu mevcut.
- ❑ Diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklarda gösterilmemiş.

Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain

Barbara Serafini,¹ Barbara Rosicarelli,¹ Diego Franciotta,² Roberta Magliozzi,³ Richard Reynolds,³ Paola Cinque,⁴ Laura Andreoni,² Pankaj Trivedi,⁵ Marco Salvetti,⁶ Alberto Faggioni,⁵ and Francesca Aloisi¹

¹Department of Cell Biology and Neuroscience, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy

²Laboratory of Neuroimmunology, IRCCS Neurological Institute C. Mondino University of Pavia, 27100 Pavia, Italy

³Department of Cellular & Molecular Neuroscience, Imperial College Faculty of Medicine, Charing Cross Hospital Campus, London W6 8RF, UK

⁴Division of Infectious Diseases, San Raffaele Scientific Institute, 20127 Milano, Italy

⁵Institute Pasteur-Cenci Bolognetti Foundation, Department of Experimental Medicine, University of Rome La Sapienza, 00161 Rome, Italy

⁶Department of Neurology and Centro Neurologico Terapia Sperimentale (CENTERS), Ospedale S. Andrea, University of Rome La Sapienza, 00189 Rome, Italy

EBV ve MS riski

- İnfeksiyöz mononükleozis enfeksiyonu geçirenler de MS riski 2 kat fazla
- Adelson ya da daha geç dönemde EBV enfeksiyonu geçirenlerde , çocuklukta enfeksiyonu geçirenlere kıyasla MS gelişme riski artmaktadır.
- Genler ve anti-EBV titreleri arasında bir etkileşim de gözlemlenmiştir.
- HLA-DRB1 15 için pozitif, HLA-A 02 için negatif ve yüksek EBNA 385-420 IgG titresi olan kişiler MS için 16 kat daha yüksek bir riske sahiptir.

(Handel et al. 2010, Levin et al. 2010, Ascherio and Munger 2015, Sundqvist et al. 2012)

EBV ve MRI

- Daha yüksek EBNA-1 IgG titresinin, tüm alt gruplarda MRI'da gadolinyum kaynaklı lezyonların gelişimi ile ilişkili olduğu, T2 lezyon hacmini arttırdığı ve EDSS ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulundu.
- İlk demiyelinizan olay sonrası, anti-EBV antikörleri (anti-VCA ve anti-EBNA-1) titresini yüksek KIS veya MS hastalarında 2 yıllık izlemde daha fazla GD + T1 lezyon sayısı ve hacmi daha fazla T2 lezyon yükü ve beyin atrofisinde ilerleme anlamlı.

Artmış viral aktivite;

- Artmış viral aktivitenin kanıtı (anti-EA-IgG OD değeri), alevlenmeleri olan hastaların% 54.5'inde, remisyondaki hastaların sadece% 12.5'inde görülmüştür ($p < 0.08$).
- Aktif hastaların % 72.7'sinde pozitif serum DNA görülürken klinik olarak stabil hastalığı olan hastaların hiçbirinde görülmemiş
- Sonuçlar, EBV reaktivasyonu ile hastalığın progresyonunda değil ancak relapslar arasında bir ilişki olduğunu göstermekte

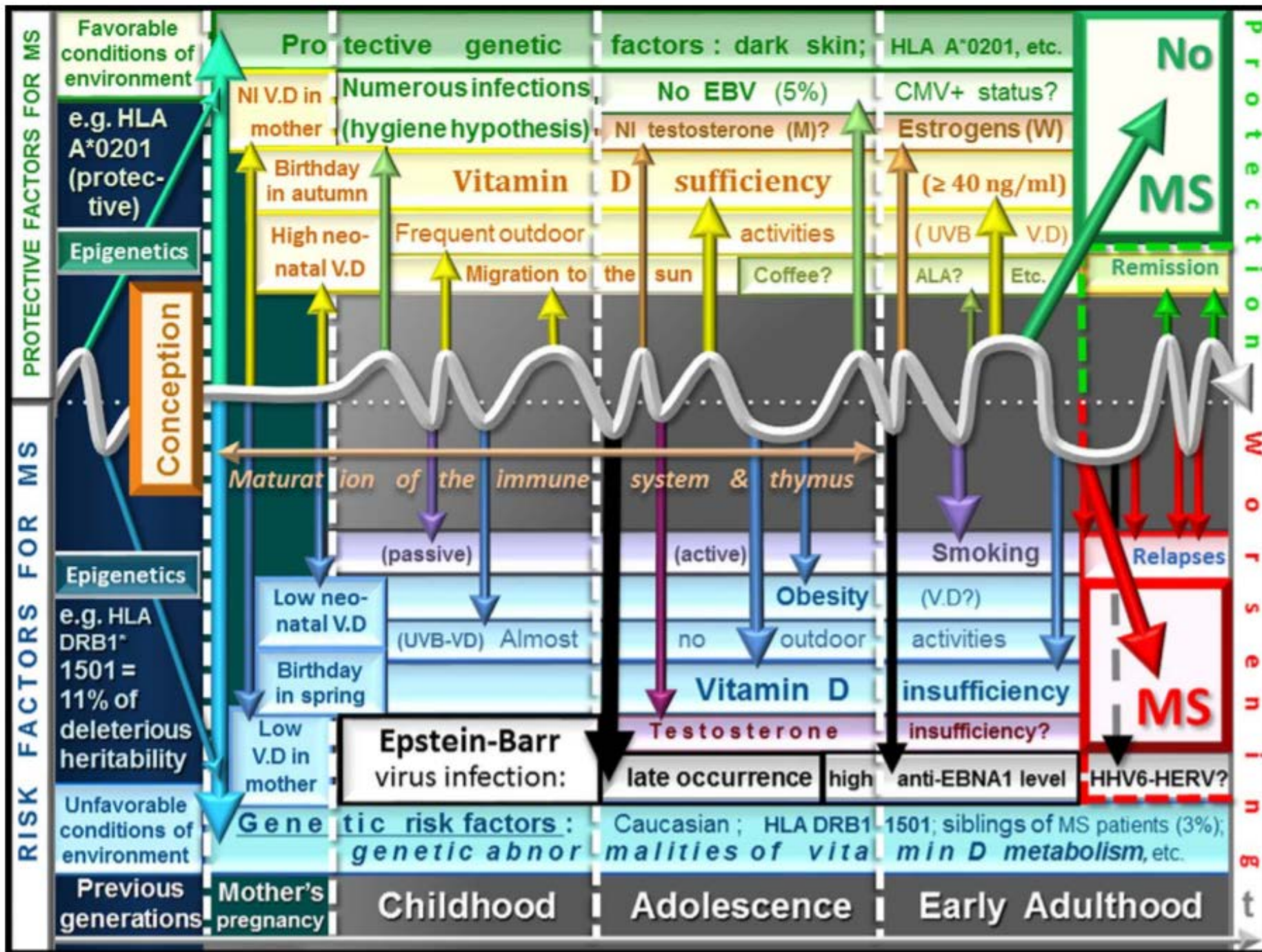
Gelecekte tedavi yaklaşımı ??

- Çalışmalarda virüsü ve hücrel rezervuarını doğrudan hedefleyerek MS'teki değiştirilmiş bir EBV-konakçı etkileşiminin normalleştirilmesinde daha etkili olabilecek ilaçların kullanımına yönelik gerekçeler öne sürülmekte.
- Örneğin, B hücrelerini destekleyici tedaviler EBV yükünü düşürebilir ve dolayısıyla MS'teki EBV'nin neden olduğu immünopatolojinin yükünü diğer ilaçlardan daha verimli bir şekilde yükleyebilir.
- MS aile soygeçmişli olan MS gelişim riski yüksek olan çocuklar için EBV'ye karşı aşı yapılmasını öneren çalışmalarda mevcut.

Table 1. Summary of established and tentative lifestyle/environmental factors and their potential interaction with multiple sclerosis (MS) human leukocyte antigen (HLA) risk genes

Factor	OR	HLA gene interaction	Combined OR	Effect mainly during adolescence	Immune system implied
Smoking	~1.6	+	14	No	+
EBV serology	~3.6	+	~15	Yes	+
Vitamin D <50 nM	~1.4	No	-	Probably	+
Adolescent obesity/ BMI >27	~2	+	~15	Yes	+
Night work	~1.7	No	-	Yes	+
Low sun exposure	~2	No	-	Probably	+
Infectious mononucleosis	~2	+	7	Yes	+
Passive smoking	~1.3	+	6	No	+
Oral tobacco/nicotine	0.5	nd	-	Unknown	+
Alcohol	~0.6	nd	-	Unknown	+
Coffee	~0.7	nd	-	Unknown	+

OR, Odds ratio; EBV, Epstein–Barr virus; BMI, body mass index; nd, not determined.





TEŞEKKÜRLER...