مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۳، خرداد ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

اهمیت ریز مغذی‌ها و مکمل‌های غذایی بر سیستم ایمنی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

بهروز رباط جزی: گروه ایمنی شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

علی اکبر صبور یراقی: گروه ایمنی شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) asaboor@tums.ac.ir

چکیده

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS: Multiple Sclerosis) یک بیماری التهابی مزمن سیستم اعصاب مرکزی است که منجر به از بین رفتن میلین و تخریب نورون‌ها می‌شود. نتایج مطالعات ایمنولوژیک، ژنتیک و هیستوپاتولوژی بر بروی بیماران MS این دیدگاه را مطرح می‌کند که خودایمنی، نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارد. رایج‌ترین مدل حیوانی بیماری MS، Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) نام دارد که با تزریق پروتئین‌ها Myelin basic protein (MBP)، Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) و یا Proteolipid (PLP) به موش‌های نژاد C57BL/6 القا می‌گردد. سلول‌های Th1 در از بین بردن پاتوژن‌های داخل سلولی نقش دارند. این سلول‌ها با تولید IFN-γ موجب فعال‌سازی ایمنی ناشی از سلول می‌شوند. فاکتور رونویسی سلول‌های Th1، T-bet است. سلول‌های Th17 باکتری‌های خارج سلول را نابود می‌کنند و با فراخوانی نوتروفیل‌ها در دفاع ضد قارچی شرکت می‌کنند. فاکتور رونویسی سلول‌های Th17، RORγt است.STAT3 برای القای RORγt مورد نیاز است. فرض بر این است که سلول‌های Th17 در شروع فاز اولیه بیماری MS نقش مهمی دارند، در حالی که سلول‌های Th1 در ایجاد مراحل نهایی التهاب در سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System, CNS) اهمیت پیدا می‌کنند. در بیماران MS کاهش تعداد سلول‌های T تنظیمی (Treg: Regulatory T Cells) و همچنین نقص در عملکرد این سلول‌ها مشاهده شده است. نتایج مطالعات سال‌های گذشته بین مصرف مکمل‌های رژیم غذایی و درمان بیماری MS ارتباط معنی‌داری را نشان داده‌اند. ویتامین D، ویتامین A، کوکورمین و اسیدهای چرب امگا۳ و امگا۶ با تأثیر بر روی سیستم ایمنی موجب بهبود علائم فیزیولوژیک بیمار و افزایش طول عمر و کاهش نشانه‌های بیماری MS می‌شوند.

هدف از انجام این مطالعه بررسی اهمیت ریز مغذی‌ها و مکمل‌های غذایی بر سیستم ایمنی در بیماری MS است. یافته‌های این مقاله مروری با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتیPubmed، Science Direct و Google Scholar و با جستجوی کلمات کلیدیMultiple Sclerosis، ویتامین D،کلسی تریول، ویتامین A، رتینیل پالمیتات، کوکورمین، اسیدهای چرب امگا۳ و امگا۶ از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ به طور انتخابی جمع آوری شدند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

مالتیپل اسکلروزیس،

ویتامین D،

ویتامین A،

کوکورمین،

اسیدهای چرب امگا۳ و امگا۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۳/۱۰

شیوه استناد به این مقاله:

Robat-Jazi B, Saboor Yaraghi AA. The impact of micronutrients and dietary supplements on the immune system in multiple sclerosis disease. Razi J Med Sci. 2021;28(3):95-11.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(3):1-11. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

The impact of micronutrients and dietary supplements on the immune system in multiple sclerosis disease

Behrouz Robat-Jazi: Department of Immunology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Ali Akbar Saboor Yaraghi: Department of Immunology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author) asaboor@tums.ac.ir

Abstract

Background & Aims: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS) that leads to myelin degradation and neuronal damage. MS symptoms detrimentally affect the quality of life and expectancy in MS patients. It affects frequently peoples, aged between 18 and 40 years, with an incidence 2–3 times higher in women. . MS can be arranged conforming to its clinical course in four various types of MS could be distinguished: relapsing remitting MS (RRMS), primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS) and progressive-relapsing MS. Experimental animal pattern for the MS disease that commonly used is Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) .inflammation, demyelination, axonal loss and gliosis in EAE associated with interaction among a variety of immunopathological mechanisms. The results of immunological, histopathological, and genetic studies on MS patients suggest that autoimmunity plays an important role in the pathogenesis of this disease. Th17 cells are thought to play an important role in the onset of the early phase of MS, while Th1 cells are involved in the late stages of CNS inflammation. Decreased number of regulatory T cells as well as dysfunction of these cells have been observed in MS patients. The results of previous studies showed a significant association between dietary supplements and the onset and progression of the MS disease. Researchers in last years, becoming more interest about relationship among the dietary MS and supplementation. Supplementation with Vitamin D, vitamin A, Curcumin, Omega-3 and omega-6 fatty acids improve the patient's physiological symptoms and increase life expectancy and reduce the symptoms of MS. Vitamin D establish an essential fat-soluble vitamin obtained through exposure to sunlight as well as dietary origin such as animal protein, fish liver oil, and fortified dairy and cereal products. The cellular mechanisms of vitamin D are mediated by the Vitamin D receptor (VDR). VDR is one of transcription factor that belong steroid superfamily of nuclear receptors .heterodimer form of Ligand-bound VDR and retinoid X receptor (RXR), together becomes translocated to the nucleus where it performs its functions on gene regulation. The vitamin D effects are associated with cell type-specific and depend on VDR/ RXR binding, which is influenced by the cellular chromatin condition and the availability of interacting DNA-binding protein component. VDR/RXR as nuclear receptors associated with a diversity of coactivators and corepressors in cells and resulting in local epigenetic changes that have either permissive or repressive effects on gene expression. DNA methylation, histone modifications and expression of noncoding RNAs (ncRNAs), which is important for cell survival and its physiological function are epigenetic condition comprises highly interconnected mechanisms. Vitamin D has impact on histone

Keywords

Multiple Sclerosis,

Vitamin D,

Vitamin A,

Curcumin,

Omega 3 and Omega 6 Fatty Acids

Received: 01/03/2021

Published: 31/05/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

modifications and VDR/RXR associations with deacetylases, histone methyl transferases and histone acetyltransferases that its access on DNA methylation is just beginning to emerge. Curcumin (diferuloylmethane) origin turmeric plant Curcuma longa and its derivatives known as curcuminoids have been identified to be effective in experimental studies. In addition, curcumin has been tested as an anti-inflammatory agent for treatment of cancers and other diseases. Curcumin exerts its beneficial effects by anti-oxidative, anti-proliferative and anti-inflammatory properties and is commonly used in traditional medicine to treat inflammation and promote wound healing. Moreover, curcumin has been gradually used as an auxiliary drug for various diseases, such as cancer, arthritis, and immune diseases. Curcumin exerts its beneficial effects by anti-oxidative, anti-proliferative and anti-inflammatory properties and is commonly used in traditional medicine to treat inflammation and promote wound healing .Curcumin inhibits EAE in association with the inhibition of neural antigen-specific Th1 and Th17 cell differentiation. Curcumin modulates Th1/Th17 responses by acting directly on T cells and indirectly by attenuating IL-12/IL-23 production by antigen presenting cells (APCs) in EAE and can improve the severity of symptoms in the Spinal Cord Injury (SCI) model by modulating the mammalian target of rapamycin (mTOR) Pathway signaling. Curcumin enhances neurotrophic factors and repair mechanisms in CNS via repair of myelin. The proteins and cells involved in the immune system have specific actions and role. The role of T-helper 17(Th17) cells and T regulatory (Treg) cells in MS pathogenesis, the effect of vitamin A, and of its active metabolite retinoic acid (RA), as well as the management of inflammation, have been well analyzed, mainly in in vitro studies. Also it is known that in MS, the balance between Th17 cells and Treg cells is diminished. Vitamin A may amend MS pathogenesis via several mechanisms. Those mechanisms include the reduction of inflammatory processes by re-balancing pathogenic (Th1, Th17, Th9) and immune-protective (Th2, Treg) cells, modulating the B-cell and dendritic cell functions, as well as increasing autoimmunity and regeneration tolerance in the CNS . The aim of this study was to investigate the importance of micronutrients and dietary supplements on the immune system in MS. Thus, vitamin A could be considered as a potential co-treatment agent in MS disease management. Data of this review study were collected from PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases from 2000 to 2019 and keywords like “Multiple Sclerosis, Vitamin D, Calcitriol, Retinoic acid, Vitamin A, Curcumin, Omega 3 and Omega 6 fatty acids” were used in this search.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Robat-Jazi B, Saboor Yaraghi AA. The impact of micronutrients and dietary supplements on the immune system in multiple sclerosis disease. Razi J Med Sci. 2021;28(3):95-11.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) Multiple Sclerosis یک بیماری التهابی مزمن است که در طول پیشرفت بیماری میلین از بین رفته و نورون‌ها در سیستم اعصاب مرکزی تخریب می‌شوند. اگرچه اتیولوژی بیماری MS بخوبی شناخته نشده است، ولی نقش فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در پاتوژنز این بیماری تا حدود زیادی مشخص شده است. مطالعات قبلی بروی سیستم ایمنی، ژن‌های دخیل در بروز بیماری و هیستوپاتولوژی در این بیماران نشان می‌دهد که فرایند خودایمنی، نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارد (۱). MS از نظر بالینی، پاتولوژی و رادیولوژی به عنوان یک بیماری هتروژن شناخته می‌شود و چندین نوع از این بیماری وجود دارد، بیشتر بیماران (۸۵٪) ابتدا یک سیر عودکننده بهبود یابنده بنام Relapsing-Remitting MS (RRMS) را تجربه می‌کنند و سپس این دسته دچار سیر پیشرونده ثانویه بیماری بنام Secondary Progressive MS (SPMS) می‌شوند که همراه با شدیدتر شدن ناتوانی‌های عصبی است. دسته دیگری از بیماران MS (تقریباً ۱۰٪) مبتلا به نوع پیش‌رونده اولیه بیماری بنام Primary Progressive MS (PPMS)می‌شوند که شامل پیشرفت بیماری به صورت مستمر از لحظه شروع، بدون مراحل عود یا بهبودی است. گروه دیگری از بیماری MS همراه با عود تدریجی و به نام MS (PRMS) Progressive Relapsing شناخته می‌شود که یک زیرگروه نادر از بیماری MS است که در آن بیماری با پیشرفت اختلالات عصبی از لحظه‌ی شروع آن می‌باشد و سپس دچار عودهای مجدد می‌شود (۲). بیماری MS، بیشتر جوانان در محدوده سنی ۱۵ تا ۵۰ سال را درگیر می‌کند و زنان نسبت به مردان سه برابر بیشتر دچار بیماری می‌شوند (۳). تخمین زده شده که در دنیا حدود دو میلیون نفر دچار بیماری MS هستند (۴). در ایران مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده است که نرخ شیوع بیماری MS بین ۵.۳ تا ۷۴.۲۸ نفر در هر صد هزار نفر جمعیت است. شایع‌ترین فرم MS در ایران فرم RRMS می‌باشد (۶۵.۸–۸۷.۸٪) (۵). رایج‌ترین مدل حیوانی بیماری MS، Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) نام دارد که با تزریق پروتئین‌ها Myelin basic protein (MBP)، Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) و یا (PLP) Proteolipid protein به موش‌های نژاد C57BL/6 القا می‌گردد (۶). در طی سال‌های گذشته ارتباطی بین مکمل‌های رژیم غذایی و درمان بیماری ام اس یافت شده است. مکمل‌های رژیم غذایی از عوامل مهمی هستند که با تأثیر بر روی سیستم ایمنی بیمار باعث بهبود علائم فیزیولوژیک و افزایش طول عمر و کاهش نشانه‌های بیماری MS می‌شوند (۷). هدف از انجام این مطالعه بررسی اهمیت ریزمغذی‌ها و مکمل‌های غذایی بر سیستم ایمنی در بیماری MS است

انواع سلول‌های Th

سلول‌های Th1 در از بین بردن پاتوژن‌های داخل سلولی نقش دارند. این سلول‌ها با تولید IFN-γ موجب فعال‌سازی ایمنی ناشی از سلول می‌شوند. فاکتور رونویسی سلول‌های Th1، T-bet است. هر دو فاکتور رونویسی STAT1 / STAT4 برای تولید سایتوکاین‌های IFN-γ و IL-12 از سلول‌های Th1 و همچنین تمایز این سلول‌ها مورد نیاز است (۸، ۹).

سلول‌های Th2 از عوامل اصلی ایمنی بدن در برابر انگل‌ها هستند و همچنین در واکنش‌های آلرژیک نقش مهمی دارند. سلول‌های Th2 سایتوکاین‌های IL-4، IL-13 تولید می‌کنند و سلول‌های B را برای تولید IgE، تحریک می‌کنند. این سلول‌ها با تولید IL-5 موجب تقویت دفاع مخاطی می‌شوند. فاکتور رونویسی سلول‌های Th2، GATA3 است. STAT6 فاکتور مهمی برای سیگنالینگ Th2 است که تمایز سلول‌های Th1 را مهار می‌کند(۸، ۱۰).

سلول‌های Th17 باکتری‌های خارج سلول را نابود می‌کنند و با فراخوانی نوتروفیل‌ها در دفاع ضد قارچی شرکت می‌کنند. فاکتور رونویسی سلول‌های Th17، RORγt است. STAT3 برای القای RORγt مورد نیاز است (۱۱، ۱۲).

سلول‌های Treg سایر زیرمجموعه‌های سلول T را تنظیم و سرکوب می‌کنند. در واقع، عملکرد آن‌ها حفظ تحمل است. فاکتور رونویسی سلول‌های Treg، FoxP3 است STAT5 به پروموتور ژن FoxP3 اتصال می‌یابد و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

موجب تمایز سلول‌های Treg می‌شود(۱۰, ۱۳).

پاتوژنز بیماری MS

سلول‌های T helper 17 (Th17)

در سال ۲۰۰۵ مشخص شد که تعدادی از سلول‌های T مبتدی به گروه سلول‌های Th17 تمایز می‌یابند که قادرند مقدار زیادی interleukin 17 (IL-17)تولید کنند و سایتوکاین‌های خانواده IL-17 شامل سایتوکاین‌های IL-17A تا IL-17F می‌باشند. فرایند تمایز سلول‌های T مبتدی به سلول‌های Th17 به سایتوکاین IL-23 بستگی دارد (۱۴, ۱۵) و توسط Interferon gamma (IFNγ) و سایتوکاین IL-4 مهار می‌شود(۱۶). موش‌هایی که ژن IL-23 در آن‌ها ناک اوت شده است فاقد سلول‌های Th17 هستند و به EAE مقاوم می‌شوند، که در واقع نشان‌دهنده نقش پاتوژنزی سلول‌های Th17 در EAE می‌باشد (۱۷). تمایز سلول‌های T مبتدی به سلول‌های Th17 ممکن است وابسته به وجود همزمان ترکیب سایتوکاین‌های (TGF) Transforming growth factor و IL-6 باشد. هم چنین سایتوکاین IL-1 در ترکیب با سایتوکاین‌های IL-6 و IL-23 باعث تمایز فرم پاتوژنیک Th17 می‌شود، که فاکتور نسخه برداری RAR-related orphan (ROR) recepto را بیان می‌کند (۱۸). در حال حاضر چندین مطالعه نشان می‌دهد که سایتوکاین خانواده IL-17 نقش مهمی در پیشبرد EAE دارند (۱۹, ۲۰). بر مبنای یافته های مطالعات قبلی الگوی Th1/Th17 در EAE و MS مشخص شده است. فرض بر این است که سلول‌های Th17 در شروع فاز اولیه بیماری مالتیپل اسکلروزیس نقش مهمی دارند، در حالی که سلول‌های Th1 در مراحل نهایی التهاب در CNS اهمیت پیدا میکنند(۲۱). پس از فعال‌سازی سلول‌های T در بافت های محیطی، سلول‌های T خود واکنشگر باید از سد خونی مغزی عبور کنند تا موجب التهاب در CNS شوند. سلو های Th17 کموکاین رسپتورهای متفاوتی دارند که موجب نفوذ این سلول‌ها به سد خونی مغزی از مسیر های مختلف می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی و بالینی نشان داده است که از طریق عملکرد سایتوکاین‌های IL-17 و IL-22، سلول‌های Th17 به طور موثری می توانند اتصالات محکم سد خونی مغزی را مختل کنند و مقادیر زیادی آنزیم سایتولیتیک گرانزیم B ترشح می‌کنند که باعث فراخوانی لنفوسیت‌های +CD4 از گردش خون به CNS می‌شود (۲۲). سلو های Th17 هم چنین موجب القای کموکاین CXCL1 و CXCL2 می‌شوند که موجب فراخوانی سلول‌های چندهسته‌ای می‌شود که از عوامل اصلی تخریب سد خونی مغزی در EAE می‌باشند (۲۳). سلو های Th17 از طریق بیان رسپتور CCR6 می توانند از نواحی ساب آراکنوییید عبور کنند که این فرایند در شروع EAE نقش موثر دارد (۲۴). همچنین IL-17 از طریق تشکیل گونه های واکنشگر اکسیژن نقش مهمی در تخریب سد خونی مغزی دارد (۲۵). سلول‌های Th17 از طریق بیان Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) و (MCAM) CD146 می توانند وارد CNS شوند (۲۶, ۲۷). از طرفی افزایش جمعیت سلولی Th17 در خون و بافت مغز بیماران MS مشاهده شده است (۲۸). تمامی مطالعات و کشفیات ذکر شده در بالا نشان می‌دهد که سلول‌های Th17 در پاتوژنز بیماری MS و احتمالا در مراحل اولیه و در شروع این بیماری نقش بسیار مهمی دارند.

سلول‌های T helper 1 (Th1)

سلول‌های Th1 از عوامل اصلی بیماری زایی در EAE و MS هستند. این نتیجه گیری بر اساس مشاهده موشهای معیوب (IL-12p40 - / -) IL-12p40 مقاوم به EAE بود، زیرا IL-12 برای تمایز سلول‌های Th1 مورد نیاز است. علاوه بر این، درمان بیماران MS با IFN-γ موجب تشدید بیماری می‌شود(۲۹). سیتوکاین های سلول Th1، IFNγ و TNFα،سطح سرمی هر دو سایتوکاین در بیماران MS بالاتر از حد نرمال است. همچنین تعداد سلول‌های CD4 T که بیانگر IFNγ هستند، در خون و CSF بیماران MS افزایش قابل توجهی دارند. علاوه بر این، نسبت IFNγ / IL-4 سلول‌های CD4 T در بیماران مبتلا به MS به طور قابل توجهی افزایش می یابد(۳۰). فاکتور رونویسی سلول‌های Th1، T-bet است(۸). در بیماری های با زمینه ایمنوژنیک نظیر مدل حیوانی EAE عدم تعادل Th1 و Th2 نقش عمده ای در پاتوژنز و پیشرفت بیماری داشته، بطوریکه سلول‌های Th1 با تولید

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

سایتوکاین‌های التهابی نظیر IFNγ و (TNFα) Tumor necrosis factor نقش مهمی در واکنش‌های التهابی نورونی و ضایعات مغزی ایفا می‌کنند(۳۱).

سلول‌های T تنظیمی (T reg) Regulatory T Cells

سلول‌های T reg بالقوه خاصیت تعدیل و سرکوب سیستم ایمنی را داشته و نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی از طریق القای تحمل به خودی و مهار خود ایمنی ایفا می‌کنند. فاکتور رونویسی سلول‌های Treg، FoxP3 است (۳۲). سلول‌های T reg به طور موثری فرایند فعال‌سازی، تکثیر و تمایز سلول‌های سیستم ایمنی ازجمله سلوهای T اجرایی، سلول‌های B و سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن را کنترل می‌کند. سلول‌های مذکور نقش مهمی در پاتوژنز بیماری MS به عهده دارند (۳۳). سلول‌های T reg عملکرد مهاری خود را از طریق چندین مکانیسم اجرا می‌کنند که شامل ترشح سایتوکاین‌های مهاری همانند IL-10، کشتن مستقیم سلوهای خود ایمنی از طریق گرانزیم ها، غیر فعالسازی سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن از طریق فاکتورهای Lymphocyte-activation gene (LAG3)، 3 Cytotoxic T-Lymphocyte (CTLA4) Associated Protein 4 و آنزیم Indoleamine- (IDO) 2,3-dioxygenase pyrrole. هم چنین نشان داده شده است که سلول‌های T تنظیمی در ترمیم بافت نقش دارند. در CNS این سلول‌ها از طریق تولید مقادیر فراوانی پروتیین رشد تنظیمی (CCN3) Cellular Communication Network Factor 3 موجب بازسازی میلین می‌شوند(۳۴-۳۷). کاهش تعداد سلول‌های T reg و هم چنین نقص در عملکرد این سلول‌ها در بیماران MS مشاهده شده است (۳۸).

ویتامین D

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که از طریق نور خورشید، روغن ماهی و لبنیات غنی شده به دست می آید. به افراد بزرگسال توصیه می‌شود که ۶۰۰ واحد بین المللی از این ویتامین را در هر روز مصرف کنند تا سطح ویتامین D در سرم به مقدار کافی ۷۵ نانو مول در هر لیتر برسد(۳۹). ویتامین D از طریق رسپتوری که بر روی غشا سلول‌ها دارد نسخه برداری ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیشتر این ژن ها در متابولیسم مواد معدنی، هموستاز استخوان، رشد، تکثیر و تمایز سلول‌ها نقش دارد. در خصوص سلول‌های سیستم ایمنی ویتامین D نقش هورمون پاراکراین را دارد و باعث حفظ سلول‌های ایمنی و کاهش التهاب می‌شود(۴۰). کاهش سطح سرمی ویتامین D در بیماران RRMS مشاهده شده است (۴۱). نتایج مطالعاتی که بر روی بیماران RRMS انجام شد، نشان داد که دوز بالای ویتامین D خوراکی باعث کاهش سطح سرمی IL-17 می‌شود (۴۲). این مطالعات در بیماران MS نشان داد که افزایش سطح سرمی ویتامین D باعث افزایش سطح سرمی TGF و هم چنین کاهش سطح سرمی IFNγ و TNFα شده است (۴۳).هم چنین نشان داده شده است افزایش سطح سرمی ویتامین D در بیماران MS باعث کاهش تکثیر و فعالیت سلول‌های T و Matrix metallopeptidase 9 (MMP-9) می‌شود (۴۴). ویتامین D می تواند موجب کاهش سطح سرمی TNFα و بالانس کردن نسبت جمعیت سلولی Th1/Th2 در جهت نرمال شود(۴۵). ویتامین D بیان ژن IL-27 و IL-33 را در طناب نخاعی موش‌های EAE کاهش می‌دهد و موجب بهبود بالینی موش‌های EAE می‌شود (۴۶). هم چنین ویتامین D از طریق افزایش سایتوکاین مهاری IL-10 نقش مهمی در مهار پاتوژنز EAE دارد (۴۷). ویتامین D از طریق افزایش IDO موجب افزایش سلول‌های دندریتیک تولرژن و در نهایت موجب افزایش سلول‌های Treg در موش‌های EAE و تنظیم سیستم ایمنی می‌شود (۴۸). ویتامین D از طریق سرکوب مسیر سیگنالینگ SMAD 7 و ERK موجب مهار تولید سلول‌های ایمنی التهابی می‌شود و از پیشرفت بیماری EAE در موش ها جلوگیری می‌کند (۴۹). ویتامین D از طریق کاهش سایتوکاین‌های IL-6 و IL-17 نقش مهمی در بهبود موش‌های EAE دارد (۵۰). مطالعات نشان داد که ویتامین D از طریق افزایش gelsolin (GSN) موجب کاهش التهاب و آپوپتوزیس در موش‌های EAE می‌شود و اثرات درمانی دارد (۵۱). هم چنین ویتامین D موجب کاهش جمعیت سلولی سلوهای Th17 و Th1 می‌شود که از عوامل مهم پاتوزنز EAE می‌باشند (۵۲). ویتامین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

D از طریق مهار mammalian target of (Mtorc1) rapamycin complex 1 منجر به افزایش کارایی گلوکوکورتیکوییید و در نهایت موجب بهبودی در موش‌های EAE می‌شود (۵۳). به دلیل این که سلول‌های سیستم ایمنی برای ویتامین D رسپتور دارند، ویتامین

D با تأثیر بر روی سلول‌های سیستم ایمنی و مدیاتورهای تولیدی این سلول‌ها، می تواند در درمان و کنترل بیماری MS نقش مهمی داشته باشد(۵۴).

ویتامین A

از سالها قبل نقش سلول‌های Th17 و سلول‌های T reg در پاتوژنز بیماری MS مشخص شده است. در بیماری MS نسبت سلول‌های Th17 به سلول‌های T reg تغییر پیدا می‌کند (۵۵). مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که ویتامین A و فرم فعال آن (رتینوییک اسید) در کنترل التهاب نقش مهمی دارد و این ویتامین از طریق مکانیسم های مختلف موجب بهبود پاتوژنز بیماری MS می‌شود. این مکانیسم ها شامل کاهش سلول‌های التهابی Th1، Th9 و Th17 و افزایش سلول‌های ضد التهابی T reg و Th2، تنظیم عملکرد سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک، افزایش تولرانس در CNS و کاهش فعالیت خود ایمنی می‌شود (۵۶). مطالعات نشان داده است که فرم فعال ویتامین A در سرکوب سلول‌های T پاتوژنیک در بیماری MS نقش دارد. مطالعاتی که بر روی بیماران RRMS انجام شد، نشان داد که فرم فعال ویتامین A باعث کاهش خستگی و افسردگی و بهبود حال بالینی و روانی بیماران می‌شود (۵۷). ویتامین A باعث افزایش ترشح IL-10 از سلول‌های B در بیماران MS می‌شود (۵۸). استفاده از رتینوییک اسید در موش‌های EAE موجب کاهش تحریک لنفوسیت های T در برخورد با MOG می‌شود و می تواند برای درمان بیماران MS مورد استفاده قرار گیرد (۵۹). رتینوییک اسید از طریق سرکوب تولید نیتریک اکساید و هم چنین سایتوکاین‌های التهابی IL-6،TNFα و IL-12 موجب مهار التهاب در میکروگلیا و آستروسیت ها می‌شود و از پیشرفت EAE جلوگیری می‌کند (۶۰). رتتینوییک اسید منجر به تمایز سلول‌های T نابالغ به سلول‌های T تنظیمی FOXP3+ می‌شود. این سلول‌های T reg موجب سرکوب سلول‌های پاتوژن Th17 و Th1 در موش‌های EAE می‌شود واز ایجاد خودایمنی جلوگیری می‌کند (۶۱). هم چنین رتینوییک اسید منجر به کاهش بیان مولکوهای سطحی (MHC) major histocompatibility complex کلاس دو، CD80 و CD86 بر روی سلول‌های دندریتیک می‌شود که در نهایت منجر به کاهش عرضه آنتی ژن به سلول‌های T می‌شود و از تشکیل سلول‌های پاتوژن Th17 و Th1 جلوگیری می‌کند. به علاوه جمعیت سلولی مونوسیت های +CD44 را کاهش می‌دهد (۶۲)؛ بنابراین ویتامین A می تواند در درمان و کنترل بیماری MS نقش داشته باشد(۵۶).

کورکومین

کورکومین از اجزای اصلی تشکیل دهنده زرد چوبه است که متعلق به خانواده زنجبیل است (۶۳). در کشور هند و در قاره اسیا، کورکومین به عنوان ادویه و به علت رنگ زردی که دارد، در پختن مورد استفاده قرار می گیرد. از هزاران سال قبل کورکومین در پزشکی استفاده می شده است. در بیشتر موارد، کورکومین در درمان زخم مورد استفاده قرار می گرفته است (۶۴). مطالعات انجام شده بر روی حیوانات ارتباط مستقیمی بین غلظت داخل سلولی کورکومین و کنترل عوامل التهابی دارد (۶۵). مطالعات انجام شده بر روی رده های سلولی انسان، نتایجی که از مطالعات بر روی حیوان به دست آمده است را تایید می‌کند و نشان می‌دهد که کورکومین نقش ضد التهابی خود را از طریق مهار مسیرهای Cyclooxygenase (COX2) و NF-ķB ایفا می‌کند (۶۶). در دهه های اخیر، مطالعات متعدد نشان داده است که کورکومین خاصیت ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد دیابت و ضد سرطانی دارد (۶۷). مطالعات نشان داده است که کورکومین بر روی هدف های مختلف از طریق مکانیسم های متفاوت عمل می‌کند که این مکانیسم ها شامل تغییر آنزیم ها، گیرنده ها و فعالیت فاکتورهای نسخه برداری است (۶۸). از طرف دیگر گزارش شده است که کورکومین، تقریباً عوارض جانبی ندارد و می تواند جایگزین داروهای anti- (NSAID) Non-steroidal

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

inflammatory drugs باشد که عوارض جانبی شدیدی دارند (۶۹). کورکومین یک ماده آب گریز پلی فنول است که می تواند از سد غشاهای سلولی عبور کند و مسیرهای پیام رسان متفاوتی را تنظیم کند(۷۰).شواهدی وجود دارد که کورکومین موجب پایداری سیستم عصبی می‌شود و نانوپارتیکل های کورکومین می تواند به طور موثری از سد خونی مغزی عبور کنند (۷۱). مطالعات انجام شده آزمایشگاهی و کلینیکال نشان می‌دهد که کورکومین می تواند در درمان اختلالات متنوع نورولوژیک همانند آلزایمر، هانتینگتون و MS نقش داشته باشد (۷۲). کورکومین باعث کاهش مهاجرت سلول‌های التهابی به CNS می‌شود و هم چنین سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی IL-6، IL-17 و IL-21 را کاهش می‌دهد (۷۳، ۷۴) . کورکومین با مهار فاکتور نسخه برداری Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) منجر به مهار تولید سایتو کاین پیش التهابی IL-12 می‌شود که در نهایت از بروز EAE در موش ها جلوگیری می‌کند (۷۵). کورکومین از طریق مهار افزایش سیتوکروم C، کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ موجب جلوگیری از آسیب به میتوکندری و آپوپتوز می‌شود و از این طریق از پیشرفت EAE در موش ها جلوگیری می‌کند (۷۶). یافته های فوق نشان می‌دهد که کورکومین می تواند در درمان بیماری MS نقش موثری داشته باشد (۷۷).

اسیدهای چرب ضروری امگا-۶ و امگا-۳

اسیدهای چرب ضروری امگا-۶ نقش مهمی در سنتز و متابولیسم میلین دارند. در بیماران MS سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی اسیدهای چرب امگا-۶ نسبت به گروه کنترل کاهش قابل توجهی دارد (۷۸-۸۰). نتایج متعدد تحقیقات بالینی نشان می‌دهد که بیماران MS که اسیدهای چرب امگا-۶ دریافت کردند، تعداد عودهای مکرر کمتری داشتند (۸۰). همچنین مشخص شده است که اسیدهای چرب امگا-۳ نقش مهمی در عملکرد طبیعی مغز و CNS دارند (۸۱). کاهش اسیدهای چرب امگا-۳ منجر به افزایش اسیب به میلین می‌شود و مشخص شده است که در بیماران MS سطح سرمی اسیدهای چرب امگا-۳ نسبت گروه کنترل کاهش قابل توجهی دارد (۸۱). MMP-9 نقش مهمی در پاتوژنز بیماری MS دارند. MMP از سلول‌های سیستم ایمنی ترشح می‌شوند که می توانند باعث تخریب سد خونی مغزی می‌شوند و موجب فراخوانی سلول‌های التهابی به CNS شوند. ماتریکس متالوپروتینازها موجب تخریب MBP می‌شوند و عملکرد دمیلیناسیون را تسریع می‌کنند (۸۲). مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ در بیماران MS موجب کاهش ترشح ماتریکس متالوپروتیناز MMP-9 شد (۸۳). یافته های فوق نشان می‌دهد که مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ با افزایش بازسازی میلین می توانند در درمان بیماری MS نقش کمک کننده داشته باشد (۷).

نتیجه‌گیری

نتایج این مقاله نشان می‌دهد که سلول‌های Th17، سلول‌های Th1 و سلول‌های T reg نقش مهمی در پاتوژنز بیماری MS دارند. از طرف دیگر نقش ریزمغذی‌ها و مکمل‌های غذایی در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی به اثبات رسیده است. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مکمل‌های غذایی از جمله ویتامین D، ویتامین A، کوکورمین، با تأثیر کاهشی بر عملکرد و تولید مدیاتورهای سلول‌های Th17 و سلول‌های Th1 موجب کاهش فعالیت این سلول‌ها می‌شود. همچنین های مکمل‌های غدایی ذکر شده با تأثیر بر روی سلول‌های سلول‌های T reg موجب بهبود عملکرد این سلول‌ها می‌شود. هم چنین اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ نقش مهمی در بازسازی میلین دارند. مجموع این عوامل در کنار هم موجب اثرات ضد التهابی می‌شود و می تواند منجر به کاهش عوامل MS از جمله خستگی، آسیب به میلین و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی شود. با این وجود باید مطالعات بیشتری در مورد اثرات مکمل‌های غذایی از جمله ویتامین D، ویتامین A، کوکورمین، اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ صورت گیرد تا بتوان در آینده در درمان بیماری MS مورد استفاده قرار گیرد.

References

1. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

complicated picture of autoimmunity. Nat Immunol. 2007;8(9):913-9.
2. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. J Neurol. 2005;252(5):v3-v9.
3. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet Neurol. 2006;5(11):932-6.
4. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(3):269-85.
5. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. Eur Neurol. 2013;70(5-6):356-63.
6. Gao Z, Tsirka SE. Animal Models of MS Reveal Multiple Roles of Microglia in Disease Pathogenesis. Neurol Res Int. 2011;2011:383087.
7. Tryfonos C, Mantzorou M, Fotiou D, Vrizas M, Vadikolias K, Pavlidou E, et al. Dietary supplements on controlling multiple sclerosis symptoms and relapses: current clinical evidence and future perspectives. Med. 2019;6(3):95.
8. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. Immunity. 2008;28(4):477-87.
9. Mullen AC, High FA, Hutchins AS, Lee HW, Villarino AV, Livingston DM, et al. Role of T-bet in commitment of TH1 cells before IL-12-dependent selection. Science (New York, NY). 2001;292(5523):1907-10.
10. Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. Immunity. 2009;30(5):646-55.
11. Chen Z, Laurence A, O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. Seminars in immunology. 2007;19(6):400-8.
12. Bell E. New player in the generation of TH 17 cells. Nature Rev Immunol. 2007;7(8):581.
13. Burchill MA, Yang J, Vogtenhuber C, Blazar BR, Farrar MA. IL-2 receptor beta-dependent STAT5 activation is required for the development of Foxp3+ regulatory T cells. J Immunol (Baltimore, Md : 1950). 2007;178(1):280-90.
14. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med. 2005;201(2):233-40.
15. Sie C, Korn T, Mitsdoerffer M. Th17 cells in central nervous system autoimmunity. Exp Neurol. 2014;262 Pt A:18-27.
16. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol. 2005;6(11):1123.
17. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature. 2003;421(6924):744.
18. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, et al. Generation of pathogenic T H 17 cells in the absence of TGF-β signalling. Nature. 2010;467(7318):967.
19. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2006;177(1):566-73.
20. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. J Exp Med. 2008;205(5):1063-75.
21. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. J Neurol Sci. 2013;333(1-2):76-87.
22. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human T H 17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nat Med. 2007;13(10):1173.
23. Carlson T, Kroenke M, Rao P, Lane TE, Segal B. The Th17–ELR+ CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. J Exp Med. 2008;205(4):811-23.
24. Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, Benvenuto F, Bottinelli D, Lira S, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. Nat Immunol. 2009;10(5):514-23.
25. Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. FASEB J. 2010;24(4):1023-34.
26. Rothhammer V, Heink S, Petermann F, Srivastava R, Claussen MC, Hemmer B, et al. Th17 lymphocytes traffic to the central nervous system independently of α4 integrin expression during EAE. J Exp Med. 2011;208(12):2465-76.
27. Schneider-Hohendorf T, Rossaint J, Mohan H, Böning D, Breuer J, Kuhlmann T, et al. VLA-4 blockade promotes differential routes into human CNS involving PSGL-1 rolling of T cells and MCAM-adhesion of TH17 cells. J Exp Med. 2014;211(9):1833-46.
28. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon-γ–expressing TH17 cells in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2009;66(3):390-402.
29. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. Lancet (London, England). 1987;1(8538):893-5.
30. Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV, Segal BM. IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. The Journal of experimental medicine. 2008;205(7):1535-41.
31. Chen SJ, Wang YL, Fan HC, Lo WT, Wang CC, Sytwu HK. Current status of the immunomodulation and immunomediated therapeutic strategies for multiple sclerosis. Clin Dev Immunol. 2011;2012.
32. Collison L, Workman C. How regulatory T cells work. Nat Rev. 2008;8(7):523-32.
33. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 2008;133(5):775-87.
34. Shevach EM. Foxp3+ T regulatory cells: still many unanswered questions—a perspective after 20 years of study. Front Immunol. 2018;9:1048.
35. Bluestone JA, Tang Q. Treg cells—the next frontier of cell therapy. Science. 2018;362(6411):154-5.
36. Gravano DM, Vignali DA. The battle against immunopathology: infectious tolerance mediated by regulatory T cells. Cell Mol Life Sci. 2012;69(12):1997-2008.
37. Dombrowski Y, O'hagan T, Dittmer M, Penalva R, Mayoral SR, Bankhead P, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. Nat Neurosci. 2017;20(5):674-80.
38. Duffy SS, Keating BA, Perera CJ, Moalem-Taylor G. The role of regulatory T cells in nervous system pathologies. J Neurosci Res. 2018;96(6):951-68.
39. Drezner M, Rosen C, Mulder J. Patient information: vitamin d deficiency: beyond the basics. 2015.
40. Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. J Cell Biochem. 2008;105(2):338-43.
41. Kubicka K, Pierzchała K. Concentration of 25 (OH) D3 and calcium and phosphorus metabolism in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. A pilot study. Neurol Neurochir Pol. 2013;47(2):126-30.
42. Toghianifar N, Ashtari F, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. Effect of high dose vitamin D intake on interleukin-17 levels in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Neuroimmunol. 2015;285:125-8.
43. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. J Neuroimmunol. 2003;134(1-2):128-32.
44. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(23):1852-9.
45. Soleimani M, Jameie SB, Mehdizadeh M, Keradi M, Masoumipoor M, Mehrabi S. Vitamin D3 influence the Th1/Th2 ratio in C57BL/6 induced model of experimental autoimmune encephalomyelitis. Iran J Basic Med Sci. 2014;17(10):785-92.
46. Ahangar-Parvin R, Mohammadi-Kordkhayli M, Azizi SV, Nemati M, Khorramdelazad H, Taghipour Z, et al. The Modulatory Effects of Vitamin D on the Expression of IL-12 and TGF-β in the Spinal Cord and Serum of Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Iran J Pathol. 2018;13(1):10-22.
47. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2006;177(9):6030-7.
48. Farias AS, Spagnol GS, Bordeaux-Rego P, Oliveira CO, Fontana AG, de Paula RF, et al. Vitamin D3 induces IDO+ tolerogenic DCs and enhances Treg, reducing the severity of EAE. CNS Neurosci Ther. 2013;19(4):269-77.
49. Nanduri R, Mahajan S, Bhagyaraj E, Sethi K, Kalra R, Chandra V, et al. The active form of vitamin D transcriptionally represses Smad7 signaling and activates extracellular signal-regulated kinase (ERK) to inhibit the differentiation of a inflammatory T helper cell subset and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. J Biol Chem. 2015;290(19):12222-36.
50. Chiuso-Minicucci F, Ishikawa LLW, Mimura LAN, de Campos Fraga-Silva TF, França TGD, Zorzella-Pezavento SFG, et al. Treatment with vitamin D/MOG association suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. PLoS One. 2015;10(5):e0125836.
51. Gao J, Qin Z, Guan X, Guo J, Wang H, Liu S. Overexpression of GSN could decrease inflammation and apoptosis in EAE and may enhance vitamin D therapy on EAE/MS. Sci Rep. 2017;7(1):1-12.
52. Zeitelhofer M, Adzemovic MZ, Gomez-Cabrero D, Bergman P, Hochmeister S, N'diaye M, et al. Functional genomics analysis of vitamin D effects on CD4+ T cells in vivo in experimental autoimmune encephalomyelitis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(9):E1678-E87.
53. Hoepner R, Bagnoud M, Pistor M, Salmen A, Briner M, Synn H, et al. Vitamin D increases glucocorticoid efficacy via inhibition of mTORC1 in experimental models of multiple sclerosis. Acta Neuropathol. 2019;138(3):443-56.
54. Tuoresmäki P, Väisänen S, Neme A, Heikkinen S, Carlberg C. Patterns of genome-wide VDR locations. PloS One. 2014;9(4):e96105.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

55. Abdolahi M, Yavari P, Honarvar NM, Bitarafan S, Mahmoudi M, Saboor-Yaraghi AA. Molecular Mechanisms of the Action of Vitamin A in Th17/Treg Axis in Multiple Sclerosis. J Mol Neurosci. 2015;57(4):605-13.

56. Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, Wang S, Mora JR. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. Mol Aspects Med. 2012;33(1):63-76.

57. Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian MA, Nafissi S, Togha M, Beladi Moghadam N, et al. Impact of Vitamin A Supplementation on Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis. Arch Iran Med. 2015;18(7):435-40.

58. Eriksen AB, Berge T, Gustavsen MW, Leikfoss IS, Bos SD, Spurkland A, et al. Retinoic acid enhances the levels of IL-10 in TLR-stimulated B cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2015;278:11-8.

59. Jafarirad S, Siassi F, Harirchian M-H, Sahraian M-A, Eshraghian M-R, Shokri F, et al. The effect of vitamin A supplementation on stimulated T-cell proliferation with myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. JNRP. 2012;3(3):294.

60. Xu J, Drew PD. 9-Cis-retinoic acid suppresses inflammatory responses of microglia and astrocytes. J Immunol. 2006;171(1-2):135-44.

61. Raverdeau M, Christofi M, Malara A, Wilk MM, Misiak A, Kuffova L, et al. Retinoic acid-induced autoantigen-specific type 1 regulatory T cells suppress autoimmunity. EMBO Rep. 2019;20(5).

62. Zhan XX, Liu Y, Yang JF, Wang GY, Mu L, Zhang TS, et al. All-trans-retinoic acid ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by affecting dendritic cell and monocyte development. J Immunol. 2013;138(4):333-45.

63. Sharma R, Gescher A, Steward W. Curcumin: the story so far. Eur J Cancer. 2005;41(13):1955-68.

64. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. Ann N Y Acad Sci. 2005;1056:206-17.

65. Dai Q, Di Zhou LX, Song X. Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats. Drug Des Devel Ther. 2018;12:4095.

66. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. Biotechnol Adv. 2014;32(6):1053-64.

67. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(2):85-94.

68. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J. 2013;15(1):195-218.

69. Hsu C-H, Cheng A-L. Clinical studies with curcumin. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease: Springer; 2007. p. 471-80.

70. Seyedzadeh MH, Safari Z, Zare A, Navashenaq JG, Kardar GA, Khorramizadeh MR. Study of curcumin immunomodulatory effects on reactive astrocyte cell function. Int Immunopharmacol. 2014;22(1):230-5.

71. Cheng KK, Yeung CF, Ho SW, Chow SF, Chow AH, Baum L. Highly stabilized curcumin nanoparticles tested in an in vitro blood–brain barrier model and in Alzheimer's disease Tg2576 mice. AAPS J. 2013;15(2):324-36.

72. Monroy A, Lithgow GJ, Alavez S. Curcumin and neurodegenerative diseases. Biofactors. 2013;39(1):122-32.

73. Xie L, Li X-K, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. Int Immunopharmacol. 2009;9(5):575-81.

74. Yu H, Ma L, Jiang J, Sun S. Protective effect of curcumin on neural myelin sheaths by attenuating interactions between the endoplasmic reticulum and mitochondria after compressed spinal cord. Spine J. 2016;5(4):1-6.

75. Fahey AJ, Adrian Robins R, Constantinescu CS. Curcumin modulation of IFN-beta and IL-12 signalling and cytokine induction in human T cells. J Cell Mol Med. 2007;11(5):1129-37.

76. Feng J, Tao T, Yan W, Chen CS, Qin X. Curcumin inhibits mitochondrial injury and apoptosis from the early stage in EAE mice. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:728751.

77. Yallapu MM, Nagesh PKB, Jaggi M, Chauhan SC. Therapeutic applications of curcumin nanoformulations. AAPS J. 2015;17(6):1341-56.

78. Baker R, Thompson R, Zilkha K. Serum fatty acids in multiple sclerosis. JNNPR. 1964;27(5):408.

79. Belin J, Pettet N, Smith A, Thompson R, Zilkha K. Linoleate metabolism in multiple sclerosis. JNNPR. 1971;34(1):25-9.

80. Tsang W, Belin J, Monro JA, Smith A, Thompson R, Zilkha K. Relationship between plasma and lymphocyte linoleate in multiple sclerosis. JNNPR. 1976;39(8):767-71.

81. Bates D, Cartlidge N, French J, Jackson M, Nightingale S, Shaw D, et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. JNNPR. 1989;52(1):18-22.

82. Mirshafiey A, Asghari B, Ghalamfarsa G, Jadidi-Niaragh F, Azizi G. The significance of matrix metalloproteinases in the immunopathogenesis and treatment of multiple sclerosis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14(1):e13.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

83. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009;80(2-3):131-6.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]