






Sekonder Progresif Multipl Sklerozun Tedavisinde Olası Biyomedikal Çözüm Önerileri

Biomedical Solutions For The Treatment Of Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Özcan GÜNDOĞDU^{1,*} , Halenur ÇELİK² , Sevim ŞAHİN³ 

¹ *Biyomedikal Mühendisliği, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye, Orcid: 0000-0003-0171-3179*

² *Biyomedikal Mühendisliği, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye, Orcid: 0000-0003-0849-6840*

³ *Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı, Fenerbahçe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, Orcid: 0000-0002-0886-3762*

Derleme

Gönderilme Tarihi : 31/03/2021

Kabul Tarihi : 03/01/2022

Anahtar Kelimeler

*Bağışıklık Sistemi,
Miyelin Kılıf,
Multipl Skleroz,
Nanoparçacık,
Sinir Hücreleri*

Research Paper

Received Date : 31/03/2021

Accepted Date : 03/01/2022

Keywords

*Immune System,
Myelin Sheath,
Multiple Sclerosis,
Nanoparticle,
Nerve Cells*

Özet

Multipl Skleroz (MS), vücudun bağışıklık sistemi hücreleri tarafından beyindeki sinir hücrelerinin dış kısmında bulunan miyelin kılıfların zarar görmesi sonucu lezyon veya plak oluşmasına bağlı nörolojik bir hastalıktır. Bu makalenin amacı Sekonder Progresif MS (SPMS) için tıp ve biyomedikal mühendisliği alanında çözüm önerileri üretmek için yapılan çalışmaların anlatılmasıdır. Hastalığın tıp alanında çeşitli tedavi yöntemleri vardır. MS tedavisi kişiye özel olarak yapılmaktadır. Tıp alanında yapılan en temel tedavi yöntemi ilaç ile tedavidir. Son yapılan çalışmalar sonucunda nanoparçacıkların polimerik yapısının içerisine konulan miyelin antijenleri sayesinde bağışıklık sistemi hücrelerinin miyelinli hücrelere saldırmasını engellenerek hastalığın yavaşlatılması sağlanmıştır. Zarar gören miyelin kılıfların onarımı ise kolesterolün düşürülmesinde kullanılan bir molekül sayesinde yapılmıştır. MS tam olarak nedeni bilinmeyen otoimmün ve nörolojik bir hastalıktır. Bu makale çalışmasında ise yapılmış olan deneysel çalışmalara göre üretilen tüm çözüm önerilerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a neurological disease due to the formation of lesions or plaques as a result of damage to myelin sheaths located on the outer part of nerve cells in the brain by the body's immune system cells. The aim of this article is to describe the studies conducted by producing solutions in the field of medical and biomedical engineering for Secondary Progressive MS (SPMS). There are several methods of treating the disease in the medical field. The treatment for MS is usually personal. The most basic method of treatment in the field of medicine is the treatment with medication. As a result of recent studies, myelin antigens placed in the polymeric structure of nanoparticles prevent immune system cells from attacking myelinated cells and slow down the disease progress. The repair of damaged myelin sheaths was realized thanks to a molecule used to reduce cholesterol. MS is an autoimmune and neurological disease whose exact cause is unknown. This paper reviews current literature and all the hypotheses produced from experimental studies.

1. Giriş

Beyin, yüzyıllardan beri insanlar tarafından sürekli olarak araştırılan, günümüzde halen gizemini koruyan, vücuttaki tüm yaşamsal olayların gerçekleşmesini, kontrol edilmesini sağlayan ve sinir hücrelerinden meydana gelen bir santraldir. Düşünebilmeyi, konuşabilmeyi ve herhangi

bir problem karşısında alternatif çözüm üretebilme becerisini, aynı zamanda vücutta meydana gelmesi istenen davranışların komutlar halinde sinir hücrelerinde algılanmasını sağlayan bir uyarı merkezidir. Latince cerebrum olarak adlandırılan, sağ ve sol olmak üzere totalde iki yarımküreden oluşan, kafatasının içerisinde yer alan, sinir hücrelerini içerisinde barındıran önemli bir organdır. Beyinde bulunan ve birçok mekanizmada esas olarak görev yapan sinir hücrelerine nöron denir. Bir nöron temelde hücre gövdesi, dendrit ve akson olmak üzere 3

* Sorumlu Yazar (Corresponding Author): o.gundogdu@kocaeli.edu.tr



farklı yapıdan meydana gelmektedir. Aksonun dış kısmında bulunan, nöronları koruyan aynı zamanda sinirsel iletimin hızını arttıran bu yapıya miyelin kılıf denir. Miyelin kılıf bir nöronun diğer bir nörona bilgi iletimi sırasında sinir hücrelerinin herhangi bir şekilde zarar görmesini engelleyerek yalıtım yapılmasını sağlar. Beyindeki sinir hücrelerinin, varlığını sürdürebilmesi için beslenebilmesi veya oksijen iletiminin sağlanması gerekir. Bu işlevleri yerine getiren diğer bir yapıya nöroglia hücreleri denir. Nöroglia hücreleri sayesinde nöronlar canlılığını korumuş olur. Beyin ve kas sistemi ile özellikle de sinir hücreleriyle ilgilenen tıp bilim dalına nöroloji denir. Sinir hücreleri ile santral sinir sistemi (SSS) organlarının yanlış bir şekilde çalışması sonucu çeşitli nörolojik hastalıklar meydana gelmektedir. Nöroloji ile vücutta zaman içerisinde meydana gelen nörolojik hastalıklar tespit edilerek gerekli olan tanı ve teşhisler konulmaktadır.

En önemli nörolojik hastalıklardan biri olan Multipl Skleroz (MS), beyinde bulunan sinir hücrelerinin dış kısmında yer alan miyelin kılıfların bağışıklık sistemi hücreleri tarafından lezyon oluşturması sonucu kişinin çeşitli motor fonksiyonlarının zaman içerisinde zarar görmesine neden olan bir durumdur [1]. MS ayrıca kişinin vücudunda enflamatuar bir etki yarattığı için klinik bulgulara göre hastanın durumu belirlenmektedir [2]. Vücutta tüm yabancı maddelere karşı savaşan bağışıklık sistemi hücrelerinin kendi sinir hücrelerine saldırarak SSS'deki nöronların dış kısmını kaplayan miyelinli yapılara zarar vererek zaman içerisinde sinirsel iletimi durdurmaya zorlamaktadır [3]. Bu durum sinirsel iletimin aksamamasıyla birlikte vücut içerisinde birçok olumsuz etkiye neden olmaktadır [4]. MS'de yer alan skleroz sözcüğünün temel anlamı, SSS'de bulunan organların çevresinde bağışıklık sistemi hücrelerinin saldırması sonucu oluşan lezyonlardır [5,6]. Hastalığın en önemli belirtileri ise, görme sinirlerinde meydana gelen hasarlar, bitkinlik, günlük olarak yapılması gereken yürüme veya konuşma gibi birçok aktivitenin zorlaşması ve bunun sonucunda 24 saatten uzun bir sürede bu faaliyetleri gerçekleştirilememesi durumu ortaya çıkmaktadır [7].

MS tanısı konulan bireylerin, hastalığının çeşidine bağlı olarak klinik bulgulara dayalı seyir tipleri 4 farklı şekilde ifade edilmektedir; [8]

Relapsing-Remitting MS (RRMS): MS tanısı konulan bireylerin büyük bir yüzdeliğini oluşturan ve en geniş kapsamlı olan seyir tipidir. Hastalığın yeniden ortaya çıkması ve bunun sonucunda belirtilerin kişinin vücudunda artması gözlenebilmektedir. Bu duruma takiben hastanın vücudunda MS'e dair herhangi bir aktivitenin olmadığı bir zaman dilimi de oluşabilmektedir [9].

Sekonder Progresif MS (SPMS): RRMS seyir tipine sahip olan bireylerin vücutlarında meydana gelen

değişiklikler bu seyir tipi için de geçerlidir. Klinik bulgulara dayalı olarak SPMS'nin başlamasının önceliğinde RRMS seyir tipi gibi kendisini göstermektedir. Ancak hastalığın bu çeşidinde negatif anlamda gelişmeler olduğu sürece kişinin beyin ve sinir hasarı artarak motor fonksiyonları ciddi anlamda etkilemektedir [10].

Primer Progresif MS (PPMS): RRMS'ye oranla daha düşük bir yüzdeliğe sahip olan bireylerde görülen klinik seyir tipidir. Beyin ve sinir hücreleri, hastalığın bu çeşidinde gün geçtikçe olumsuz bir durum haline gelmektedir. Bu seyir tipinde hastalığın pozitif veya negatif anlamda devamlılığı söz konusu değildir [10].

Progressive-Relapsing MS (PRMS): Klinik bulgulara dayalı olarak MS'in sık rastlanmayan ve en düşük yüzdeliğine sahip olan seyir tipidir [11].

Hastalığın zaman ilerledikçe daha da olumsuz bir hale geleceği ifade edilmektedir. PRMS'de durum gitgide kişinin beyin ve sinir hücrelerine zarar verecek düzeye gelebileceğinden, hastalığın geri adım atarak düzelmeye veya iyileşme gibi bir durumu söylenemez [11].

Bu çalışmada özellikle de nörolojik hastalıklardan biri olan MS'in tıp alanında yapılan tedavilerin yanında aynı zamanda gelişen teknoloji ile biyomedikal mühendisliği alanında alternatif tedavi yöntemi olabilecek çözüm önerileri anlatılacaktır. MS, kişinin bağışıklık sisteminin bozulması sonucu bağışıklık sistemi hücrelerinin zaman içerisinde miyelin kılıflara saldırılması sonucu plaklar yani lezyonlar oluşmasıdır. Hastanın kendi bağışıklık sistemi hücrelerinin bozulması sonucu meydana geldiği için de otoimmün bir SSS hastalığıdır. Buna bağlı olarak sinir hücrelerinin karakteristik bir şekilde tahrip edilmesiyle kişinin vücudundaki motor fonksiyonlarının aktivitesinde gitgide azalma görülmektedir.

Bu durum sonucunda beyinde oluşan herhangi bir uyarı, nöronlar aracılığıyla vücutta bulunan ilgili hedef sinire ulaşamaz. Sinirlere ulaşmadığı için de o sinirlere bağlı vücudun motor fonksiyonları işlevlerini doğru bir şekilde gerçekleştiremez. Bu çalışmada anlatılacak olan yöntemler MS'in belirtilerine göre özellikle SPMS tanısı konulan hastalara yani motor fonksiyonlarını zaman içerisinde kaybeden kişilere yönelik alternatif tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Çalışmanın amacı ise, SPMS tanısı konulmuş olan kişilere yönelik tıp ve biyomedikal mühendisliği alanında yapılan çalışmaların güncel ve doğru bir şekilde ortaya koyulmasıyla birlikte çözüm önerileri geliştirebilmektir.

2. Kullanılan Malzeme ve Yöntemler

Bu bölümde MS'in güncel klinik tedavi yöntemleri anlatılmıştır. MS tanısı konulan bireylerin tedavisinde ilk olarak atakların yani belirtilerin sıklığının giderilmesi için

genellikle tercih edilen tıp tedavi yöntemlerinden birisi olan ilaç ile tedavi yöntemi kullanılmaktadır. MS'in tedavisinde kullanılan ilaçlardan birisi natalizumab'dır [12]. Bu ilaç bağışıklık sistemi hücrelerinin üzerinde bulunan almaçlara tutunarak, uyarılma ve engelleme yapabilmektedir [12]. MS tedavisi için desteklenen ve benzer etkiler yaratan birçok ilaçtan bazıları alemtuzumab ve rituksimab'tır [12]. Bu ilaçlar kimi hastaların tedavisinde olumlu yanıt verirken kimi hastalarda ise olumsuz cevap verebilmektedir. Bu nedenle ilaç tedavisinin hastaya uygulanıp uygulanmaması kişiye bağlı olarak değişmektedir. İlaç tedavisi dışında hastaların durumuna bağlı olarak farklı tedavi yöntemleri de mevcuttur.

Bu tedavi yöntemlerine örnek olarak plazma değişim yöntemi verilmektedir. Plazma değişim yönteminin temelinde, monomeri aminoasit olan çoklu yapıların oluşturduğu zehirli maddelerin, kanın içerisinde ayrılması durumu vardır. Bu yöntemde eriyik olan madde de kanın içerisinde ayrıldığı için bağışıklık baskılayıcı ilaç tedavilerine göre daha kısa sürede etkisi olmaktadır. Plazma değişim yöntemi ile aynı zamanda bağışıklık baskılayıcı ilaçlar kullanılabilir [13,14]. Plazma değişim yöntemi, MS tanısı konulan kişilerin bağışıklık sistemi hücrelerinin vücut içerisinde düzgün olarak çalışabilmesi ve aynı zamanda organlarda meydana gelen zararı azaltabilmek için kullanılabilir [13,14].

Diğer bir tedavi yöntemi ise kök hücre tedavisidir. Hastanın vücudundan alınmış kök hücreler direkt olarak bu yöntem için uygulanırsa diğer hücrelerle biyouyumluluğu iyi düzeyde olmaktadır. Bu şekilde hastalığın yavaşlatılması anlamında gelişmeler pozitif geri bildirim olarak sağlanabilmektedir. Kemik iliği temelli olan mezenkimal kök hücreler özellikle de beyin ile sinir hücrelerinin tahribatına neden olan ve buna bağlı farklı nörolojik hastalıklara yakalanan kişilerin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır [15]. Yamout ve ark. 2010 senesinde yaptıkları bir çalışmada 10 adet nörolojik hastalığa sahip olan kişilerin vücutlarından kök hücreler almışlardır. Aldıkları kök hücreleri hastaların vücutlarına vererek farklı bir tedavi yöntemi uygulamışlardır. Hastalar yaklaşık olarak 3 ila 6 ay süre boyunca takip edilmiştir. Bunun sonucunda hastaların yarısı daha iyi bir hal alarak hastalıklarının seyri yavaşlamıştır [15]. Bu yöntemlerdeki temel amaç, hastanın sinir hücrelerinin düzgün bir şekilde çalışmasını sağlamak ve SSS'de bulunan organların hasarlarını en aza indirgeyerek onarmaktır. MS'in tıp alanında kesin bir tedavisi yoktur. Sadece hastaların yaşamını daha kaliteli bir şekilde sürdürmesi amacıyla hastalığı yavaşlatabilecek yöntemler uygulanmaktadır.

3. Olası Tedavi Edici Yöntemler

Bu bölümde MS'in deneysel olarak biyomedikal ve tıp alanlarını içeren yeni tedavi yöntemleri anlatılmıştır. Hastalığın tıp alanında kesin bir tedavisinin olmaması tek başına tıbbın MS tedavisinde yeterli olamayacağını düşündürmektedir. Bu nedenle biyomedikal ve tıp alanlarını da içeren yeni tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla çözüm önerileri üretebilmek gerekir. Nanoteknoloji bu hastalığın seyrini yavaşlatabilmek için kullanılmaktadır.

3.1. Sobetirom Molekülü Miyelin Kılıfı Onarabilir Mi?

Bu bölümde polimerik nanoparçacıklar aracılığıyla uygulanan deneysel bir çalışma ile miyelin kılıfın onarımında kullanılan sobetirom molekülü hakkında bilgi verilmiştir. Son yapılan çalışmalarda vücutta bulunan bağışıklık sistemi hücrelerinin, nöronların dış kısmında bulunan miyelin kılıflara hasar vermemesi için miyelin ile ilgili virüs veya bakteri yani antijen kullanılmaktadır. Çalışmada yer alacak olan nanoparçacıklar poli (laktik ko-glikolik asit) (PLG) adı verilen çoklu yapıdan meydana gelmektedir [16]. PLG olarak isimlendirilen bu nanoparçacıkların içerisinde vücutta antikor seviyesini yükseltebilecek virüs veya bakteri yerleştirilmiştir. Farenin lenf sisteminin bir parçası olan dalak kısmına enjektör vasıtasıyla nanoparçacıklar konulmuştur [16].

Bu yöntem ile bağışıklık sistemi hücreleri miyelin kılıflara zarar vermektense vazgeçerek vücut içerisinde enjekte edilen nanoparçacığın içerisindeki bakteri veya virüs ile uğraşmıştır. Böylece bağışıklık sistemi hücreleri için hedef saptırılarak vücudun zararlı ya da hasar oluşturacak bir yapıya karşı tepki göstermesi sağlanmıştır [16]. Bu yöntem fareler üzerinde denenmiş ve pozitif geri bildirimli sonuçlar alınmıştır. Tahrip olmuş miyelin kılıfların nasıl onarılacağı ya da eski hale gelebileceği gibi bir takım sorular akıllara gelmektedir.

Son yapılan çalışmalara göre zarar gören miyelin kılıfların eski haline gelebilmesi için geçmiş zamanlarda kolesterol seviyesini düşürmek amacıyla kullanılmış ve yapay yolla üretilmiş olan, sobetirom adında bir yapı vardır. Bu molekül aracılığıyla sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda miyelin kılıflar onarılarak sinir tahribatı azaltılmıştır. Fakat bu yapının kan-beyin bariyerini geçebilme özelliği olmadığından dolayı biraz daha üst seviyede olan formu geliştirilerek Sob-AM2 adında bir molekülün üretimi sağlanmıştır [17]. Bu yapı sayesinde sobetirom molekülü beyne geçiş sağlayarak miyelin kılıfların onarımı yapılmıştır. Onarım tamamlandıktan sonra Sob-AM2 molekülü sobetirom

molekülüne doğru geçiş yapmıştır. Bu çalışma ile sıçanlarda MS'e bağlı oluşan motor fonksiyonlardaki işlevsel bozuklukların yok edildiği görülmüş ve zarar gören miyelin kılıfların onarımı sağlanmıştır [17].

3.2.Mikrobiyomların Artışı Multipl Skleroza Neden Olabilir mi?

Bu bölümde MS tanısı konulan bireyler ile sağlıklı olan bireylerin bağırsaklarındaki mikroorganizmaların çözümlenmesi hakkında yapılan bir çalışma anlatılmıştır. MS'de vücut içerisinde bulunan bağışıklık sistemi hücrelerinin kendi sinir hücrelerine saldırma nedeni bilinmemektedir. Bu nedenle bilimsel çalışmalar sonucunda elde edilen değişkenlerin doğruluğunun ispatlanabilmesi için sağlıklı ve hasta bireyler üzerinden bir takım araştırmalar yapılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucu MS tanısı konulan bireyler ile sağlıklı olan bireylerin bağırsaklarının içerisindeki zararlı moleküllerin miktarı belirlenmiştir [18].

Baranzini ve ark. tarafından 71 adet MS tanısı konulan ve sağlıklı olan bireylerin vücutlarında yaşayan tüm mikroorganizmalar çözümlenmiştir [18]. Bu çözümlenme sonucunda *Acinetobacter* ile *Akkermansia* adındaki bakterilerin MS tanısı konulan bireylerin vücutlarında daha fazla miktarda olduğu gözlemlenmiştir [18]. Bakterilerin bağışıklık sistemi hücrelerine bağlı olarak MS'i aktive ettiği düşünülmüştür. Bu duruma dair kanıt bulabilmek amacıyla sağlıklı olan bireylerin vücutlarından alınan kan örneklerine mikroorganizmalar yerleştirilmiştir. Bakterilerin zaman içerisinde, hastaların vücutlarında bulunan bağışıklık sistemi hücrelerini aktif hale getirdiği yani T lenfositlerin sayısının arttığı gözlemlenmiştir [18].

Sonuç olarak bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların MS'e bağlı olarak bağışıklık sistemi hücrelerini aktive ettiği düşünülmüştür. Bu deneysel çalışmalar ile MS tanısı konulan bireylerin bağırsak florasında yoğun olarak bulunan mikroorganizmaların, işlevlerini yavaşlatabilmek amacıyla çeşitli probiyotiklerin daha çok tüketilmesi hastalığın gidişatını olumlu yönde etkileyebilmektedir [18]. Yapılan çalışmalar ne kadar deneysel olsa da MS'in klinik seyri kişiden kişiye göre farklılık göstereceği için kesin bir tedavisi yoktur. Elde edilen çözüm önerileri olasılıklar üzerinden ifade edilmektedir. Son yapılan araştırmalar sonucunda insan beyninin içerisinde ve bağışıklık sisteminin çalışmasında görevli olan bir yapı keşfedilmiştir. Bu yapının kararlı iç dengeyi sağlayabilen aynı zamanda beyinde özel olarak varlığını sürdürebilen lenf damarları olduğu tespit edilmiştir [19].

Bu keşif sayesinde SSS'ye uğrayan zararlı maddelerin sadece kan-beyin bariyeri aracılığıyla denetlenmediği

düşünülmüştür [19]. Bu durum MS gibi nörolojik hastalıkların kişiye özel olarak, hastalığı yavaşlatabilmek amacıyla yapılacak olan çalışmalar için kılavuzluk edeceği düşünülmektedir.

3.3.Kemik İliği Kök Hücrelerinin Multipl Skleroz İle Bağlantısı

Bu bölümde kemik iliği kök hücrelerinin kullanılmasıyla üretilen yeni bir iyileştirme yönteminden bahsedilmiştir. MS, insan vücudu içerisinde yangısal tepki oluşturan aynı zamanda bağışıklık sistemi hücrelerinin yok etmesi gereken hücreleri tanıyamamasından kaynaklı olarak miyelin kılıflarda plak veya lezyon meydana getirdiği için bir SSS hastalığıdır [20]. Weian Zhao tarafından devam ettirilen bir çalışmaya göre, kemik iliği kök hücreleri aracılığıyla üretilen yeni bir iyileştirme yöntemiyle kemirgenlerde MS'e bağlı birçok belirti yok edilmiş, bu araştırma MS tanısı konulan birçok birey için umut kaynağı olmuştur [21].

Önceki zamanlarda yapılan çalışmalarda, damar yoluyla sıvı girişine izin verecek şekilde enjeksiyona tabi tutulan kök hücreler, kemik iliği içerisinde çıkartılarak bağışıklık sistemine ait kompleks bir yapı ile aktif hale getirilmiştir [21]. ACS Nano dergisinde açıklanan bu bilimsel çalışmada araştırmacılar tarafından, kemirgenlerin kök hücrelerinden elde edilen eksozom adı verilen protein temelli olan bu parçacıklar kemirgenlere enjeksiyon yöntemiyle verilmiştir. Eksozomlar, yangısal etkinin vücut içerisinde oluşmasını ve sinir hücrelerinde bulunan virüslerin herhangi bir şekilde vücuda zarar vermesini engelleyerek kan-beyin bariyerinden geçebilme özelliğine sahiptir.

Bu araştırma ile kemirgenlerdeki motor fonksiyonların düzgün bir şekilde çalışması sağlanmıştır. MS'in olumsuz etkilerinden biri olan nöron tahribatı zaman içerisinde azaltılmıştır. Kemirgenlerin bağışıklık sistemi hücreleri doğru bir şekilde çalışarak, tıp alanında kullanılan birçok ilaçla tedavi yöntemine göre daha iyi bir sonuç elde edilmiştir [21].

3.4.Beyin Makinesi Arayüz Yaklaşımı Beyni Kontrol Edebilir Mi?

Bu bölümde SPMS tanısı konulan kişilerin motor fonksiyonlarının doğru bir şekilde çalışmasına yardımcı olan beyin makinesi arayüz yaklaşımı anlatılmıştır. SPMS tanısı konulan bireylerde zaman içerisinde hastalığın klinik seyri kötüye gidebilmektedir. Hastalık ilerledikçe kişinin motor fonksiyonlarında çok sayıda bozulmalar meydana gelmektedir. Bu bozulmalar, kişinin günlük hayatta yapması gereken bir takım faaliyetleri gerçekleştirmez

hale getirebilmektedir. Kişinin motor fonksiyonlarının doğru bir şekilde çalışması amacıyla beyin-bilgisayar arayüzü kullanılmaktadır. Bu arayüz çoğunlukla kişinin duyularıyla algılanan veya öğrenilen birçok motor fonksiyonun tedavi edilmesini sağlamaktadır [22].

Beynin elektriksel aktivitesi sonucu oluşan sinyallerin cihaza aktarılması ameliyat ile gerçekleştirileceği gibi kişinin kafatası üzerinden direkt olarak sinyalin alınmasıyla da gerçekleştirilebilmektedir [3]. Yardımcı cihazlar beyinden gelen elektriksel aktiviteye bağlı sinyalleri analiz ederek motor fonksiyonların doğru bir şekilde çalışmasını sağlamaktadır. Beyin makinesi arayüz yöntemi esasında kişinin günlük hayatta yaptığı birçok farklı devinimin beyin tarafından nasıl denetlendiğinin ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır [3].

Beyin içerisinde oluşan elektriksel sinyallerin algılanabilmesi için reel süreli bir makine arayüz yönteminin uygulanabilirliğine dair dört ölçüt sağlanmalıdır; [23,24]

1.Dolaylı olmadan: Sistem direkt olarak beyinden gelen elektriksel sinyallere yönelik çalışma yapmaktadır.

2.Amaçlı denetleme: Amaçlı olarak düzenlenen minimum bir adet yedeklenebilir beyin sinyali aracılığıyla giriş yapılmaktadır.

3.Reel süreli analiz etme: Sinyallerin analizi aktif olarak yapılmakta ve bir haberleşme veya denetleme sinyali olarak iletilmektedir.

4.Cevap vermek: Makine arayüz yöntemini uygulayan bir kişi, haberleşme veya denetleme çalışmalarının olumlu ve olumsuz sonucu ile ilgili bir cevap edinmektedir.

Beyin makinesi arayüz yöntemi ile felçli insanların motor fonksiyonlarının iyi bir şekilde algılanması, analiz edilmesi ve aktarılması sağlanmaktadır [3]. SPMS tanısı konulan bir hastanın klinik seyrinin kötüleşmesi sebebiyle hasta motor fonksiyonlarını zaman içerisinde kaybetmektedir. Beyin makinesi arayüzü, hastanın motor fonksiyonlarının beyin merkezindeki işlevlerini ölçmektedir. Bu işlevlere uygun olarak bilgisayardan, analiz edilmesi için çeşitli komutlar gönderilmektedir. Elde edilen komutların niteliğine göre kişinin beyindeki motor fonksiyonların aktifliğinin ne durumda olduğu tespit edilmektedir. Bir bozukluk varsa kişinin tepki oluşturulacak organına uygun komutlar gönderilerek ilgili kasın hareket ettirilmesi sağlanmaktadır [3]. SPMS tanısı konulan birçok hastanın zaman içerisinde kaybolan motor fonksiyonlarının, beyin makinesi arayüz yöntemi ile kişiye özel olarak tedavi edilebileceği düşünülmektedir.

3.5. Nanokarterler ve MS

Bu bölümde hastalığın tedavisinde veya yavaşlatılmasında kullanılan nanoparçacıklar ile ilaç

taşıyıcı sistemlerin özelliklerinden bahsedilmiştir. Son zamanlarda nanoteknoloji bilimi, SSS amaçlı yapılan sinirsel tedavilere yönelik bakış açısını değiştirerek beyin ve omurilik ile ilgili hastalıkların iyileştirilmesi veya yavaşlatılabilmesi için farklı yöntemler oluşturmaya çalışmaktadır [25]. Bu gelişmeler, SSS'ye ait olan hücre veya dokularda meydana gelebilen zararlı oluşumların önüne geçerek birçok MS tanısı konulan hasta için tedavi anlamında umut verici olmaktadır [25].

SSS'de meydana gelen sinir tahribatını önlemek veya o bölgeyi lokal olarak iyileştirmek amacıyla yapılacak olan ilaç ile ilgili tedavilerde en olumlu gelişme nanopartiküllerin çeşitliliğinin fazla olmasıdır [26].

Nanoteknoloji, özellikle hastanın hasar almış olan hücre veya dokusunun üzerinde kullanılacak nanomalzeme ile laboratuvar koşullarında üretilen farklı malzemelerin duyarlılığı hakkında denetleme yapabilmektedir. Bu durum sinir hücrelerindeki görev dağılımını çeşitlendirmektedir. Vücudun farklı bir cevap oluşturup uyarılmasını sağlamaktadır [27,28]. Özellikle de nanopartiküllerin içerisine konulan ilaçların, vücut içerisinde tahribata uğramış olan sinir hücrelerine yönelik olarak dağılımı bölgesel ve etkisi olabildiğince uzundur.

Bu ilaçlar vücut içerisine yerleştirildiğinde ilgili hücre veya dokuyu en iyi şekilde tanınması gerekmektedir [29,30,31]. Yapılan çalışmalar ile üretilen nanoparçacıklı ilaç sistemlerinin, vücut içerisine yerleştirildiğinde gerektiği zaman parçalanabilen bir özellikte olması gerekmektedir. İlacın, vücudu denetleyici bir biçimde dağılım göstermesi beklenmektedir. Hidrofilik ve hidrofobik uçlara sahip, özellikle de sulu ortamlarda çözünebilirliği fazla olan yapıların vücut içerisinde dağılım gösterebilen bir ilaç kompleksi olarak kullanılabilir olması gerekmektedir [32]. Polimerik yapılar aracılığıyla amacı olmayan birçok hücre, kendi yapısal reaksiyonlarını göz ardı ederek ilaç dağıtımını anlamında vücut içerisinde etkili olmaktadır [33,34]. Böylece ilacın vücut içerisinde homojen olarak dağılıp kendi özelliğini kaybetmesine bağlı olarak zaman içerisinde meydana gelebilecek bozulmalar önlenmektedir. İlaç iletileceği hücre veya dokuya amacı doğrultusunda ilerlemekte ve etkisini gösterebilmektedir [33,34].

Damar yolunda bulunan nanoparçacıkların beyinde keşfedilen lenf damarlarıyla olan ilişkisi, MS tanısı konulan bireyler için tedavi anlamında farklı bir bakış açısı sunmaktadır [19]. Beyinde oluşan lezyonların yanı başında bulunan ekstrasellüler matriksin indirgenmesi ile hastalığın yavaşlatılabilmesi adına ilk adım atılmaktadır [35]. Bu durum sonucunda ekstrasellüler matriks şekil değiştirerek, plak oluşan kısımdaki doku ve hücrelere ulaşmaktadır [36,37]. Tedavi amaçlı kullanılan moleküllerden biri olan lipozom ile protein yapıları arasında bulunan peptid bağları

bağlanarak, lipozomların vücutta oluşan yeni damarlara iletilmesi hedeflenmektedir [38,39].

Bu durum ilaç ile tedaviye göre kişinin vücudunda daha olumlu bir etki yaratmaktadır [38,39].

3.5.1. Nanomalzemelerin Multipl Sklerozdaki Kullanımı

Bu bölümde MS'in tedavisinde kullanılmak üzere belirlenen ilaçların nanomalzemeler aracılığıyla bileşimi hakkında yapılan çalışmalardan bahsedilmiştir. MS tanısı için hastanın beyindeki lezyon veya plak oluşumuna bakılmaktadır. Görüntüleme tekniklerinden biri olan manyetik rezonans görüntüleme aracılığıyla kişinin beyinde bulunan lezyon veya plaklar tespit edilmektedir [40,41,42]. Nanomalzemeler vücut içerisinde biyouyumlu olmalıdır. Malzemeler etkileşim sağlayacağı hücre, doku, organ ve hücre içinde bulunan organellerle biyolojik ve kimyasal reaksiyonlar oluşturarak MS'in tanı ve teşhisinin yapılmasına yardımcı olmaktadır [43,44]. MS'in ilaç tedavisi dışında, araştırmacılar tarafından nanoteknoloji bilimine dayalı yapılan çalışmalarda farklı yapıda nanomalzemeler kullanılmaktadır. Farklı yapıda maddelerin hastalığı yavaşlatabilmek için kullanılmasının temel nedeni; beyin fizyolojik değişkenlere karşı meydana getirdiği durumlara bağlı olarak SSS hastalıklarının perde arkasında vücuda getirmiş olduğu zararları ortaya koyabilmektir [43].

Nanoteknoloji alanında yapılan araştırmalarda, SSS'ye bağlı tüm bozuklukların giderilmesi veya yavaşlatılabilmesi için geleneksel ilaç tedavisinden farklı bir metot sunularak tedaviye yönelik alternatif çözümlerin üretilebilmesi sağlanmaktadır [45]. Nanomalzemeler, spesifik olarak çözünmeyen ve çoklu yapılardan meydana gelen nanometre boyutundaki (1-100 nm) özel maddelerdir [45]. Fakat MS'in tedavisi amacıyla kullanılan malzemeler için belirtilen bu tanım değişkenlik göstermektedir [45]. Vücut içerisine ilaç dağıtımını yapılabilmesi için kullanılan nanomalzemelerin standart boyutları kişinin vücut yapısına bağlı olarak değişebilmektedir. Dolayısıyla kişinin vücuduna göre farklı boyutta parçacıklar oluşturularak daha etkin bir kullanım gerçekleştirilmektedir (>100 nm) [45].

Nanoteknolojinin ürettiği yeni yaklaşımlar, farklı dokulara gitmek üzere yönlendirilmiş ilaçların vücut içerisindeki dağılımına yönelik yeni fikirlerin ve buna bağlı tedavilerin oluşmasını sağlamaktadır [46,47]. Böylelikle nano boyutta üretilen birçok yapı sayesinde hücre ve dokuların onarımının sağlandığı, nöron tahribatlarının en aza indirildiği bilinmektedir [48]. Nanoteknoloji bilim dalının zaman içerisinde gelişimi sürdürelerek, sinir tahribatını azaltmak için beyinde

bulunan kan-beyin bariyeri yapısına gönderilen ilaçların kabul edilmesi ile birçok problem giderilmektedir.

MS gibi nörolojik hastalıkların yavaşlatılması veya durdurulması amacıyla geliştirilen nanopartiküller ile ilaç dağıtım sistemlerinin çeşitlilik göstermesi, hastalar üzerinde pozitif geri bildirim oluşturmaktadır [49,50].

4. Tartışma

MS, kişinin bağışıklık sistemi hücrelerinin vücudun kendi hücrelerini yabancı bir madde olarak görmesi sonucu bağışıklık sistemi hücrelerinin miyelin kılıflara saldırarak lezyon oluşturmasıdır [1]. Bu nedenle hastalığın tedavisi için üretilecek olan çözüm önerileri olasılıklar üzerinden yapılmaktadır. Hastalığın aslında sinir hücrelerinde bir problem olduğu için ortaya çıktığı düşünülürse bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevinde bir problem olmadığı sadece bu hücrelerin yok edeceği hücreyi tanımadığı anlaşılmaktadır. Bu olasılığa göre lezyon veya plak oluşmuş sinir hücrelerinin herhangi bir nedenle mutasyona uğradığı ve böylece genetik yapısının bozulduğu, bu sebeple bağışıklık sistemi hücrelerinin kendi sinir hücrelerine saldırdığı düşünülmektedir. Böyle bir durum tespit edilirse genetiği lokal olarak bozulmuş ya da mutasyona uğramış olan sinir hücrelerinin genetik yapısının değiştirilmesi için gen terapisi yöntemi uygulanabilmektedir. Böylelikle bağışıklık sistemi hücreleri sağlıklı hücreler haline getirilebilmektedir. Bu yöntemde sinir hücrelerinin genetik yapısı değiştirilmektedir. Bir başka olasılığa göre bağışıklık sistemi hücrelerinin miyelin kılıflara saldırmasının temel sebebi, sinir hücrelerinin herhangi bir nedenden dolayı sonradan zararlı mutasyona uğraması olabilmektedir. Bir diğer ihtimal ise, kişinin geçmişte bir virüse veya bakteriye maruz kalması sonucunda beyinde bulunan lenf damarlarının yapısının bozulmasıdır. Lenf damarlarının yapısının bozulması sonucunda lenf düğümlerine iletilecek olan bağışıklık sistemi hücrelerinin de yapısı bozulabilmektedir. Bu durumun sonucunda kişide MS görülebilmektedir. Kişinin geçmişte maruz kaldığı bakteri veya virüs, vücudun içerisine giren bir kimyasalın kan-beyin bariyerinden geçmesi sonucu lenf damarlarına zarar vermiş olabilmektedir [19]. Bir diğer olasılığa göre ise bağışıklık sistemi hücrelerinin karşı koyamadığı yani saldırdığı halde öldüremediği bir tür bakteri veya virüs etkisiyle bağışıklık sistemi hücreleri yok edeceği yapıyı tanıyamaz hale gelebilmektedir. MS teşhisi konulan bireylerde bağışıklık sistemi hücreleri miyelin kılıflara bir takım hasarlar vermektedir. Bu hasarların tedavisi ise miyelin kılıfları onaran yapay bir molekül olan sobetirom ile sağlanmaktadır. Bir süre sonra miyelin kılıflar

onarılacaktır [17]. Fakat onarılan miyelin kılıflarda elektriksel iletimin sağlanması zaman alacaktır.

Bu elektriksel iletimin zaman içerisinde sağlanması amacıyla farklı cihazlar tasarlanmaktadır. Lovley ve ark. tarafından yapılan çalışmada beyinde yer alan nöronların çalışma mekanizmasına benzeyen bir cihaz tasarlanarak nöronların elektriksel iletiminin üretilen cihaz ile gerçekleştirilebileceği vurgulanmaktadır [51]. Geobacter adı verilen mikroorganizmalar aracılığıyla üretilen nanoteller sayesinde nöronlardaki elektriksel iletimin üretilen cihaz ile sağlanılabileceği söylenmektedir [51].

Nanotellerin yapısının biyolojik içerikli olması sentetik olarak üretilen diğer malzemelere göre cihazın çalışabilmesi adına daha iyi bir sonuç vereceği düşünülmektedir [51]. Belirtilen hipotezler ile SPMS tanısı konulan kişilere yönelik hem biyomedikal hem de tıp alanında bir takım çözüm önerileri geliştirilmiştir. Bu çözüm önerilerinin amacı motor fonksiyonlarını kaybeden kişilerin zaman içerisinde belirtilen hipotezlere uygun olarak bir tedavi oluşturulmasıdır. Ayrıca hastaların yeniden motor fonksiyonlarını kazanmasının ve hastalığın olumsuz olan belirtilerinin en aza indirgenmesinin sağlanmasıdır.

5. Sonuç

Bu sistematik derleme çalışması ile SPMS tanısı konulan bireylerin zaman içerisinde yaşamlarını daha kaliteli ve sağlıklı geçirebilmesi amacıyla elde edilen bilgiler doğrultusunda alternatif tedavi yöntemleri açıklanmıştır. Çalışmanın bulgular kısmında bahsedildiği gibi nanoteknoloji her geçen gün tedavisi bulunamayan nörolojik hastalıkların çözümü için ciddi derecede ilerleme kaydedebilen önemli bir bilim dalıdır. Özellikle hedeflenmiş doku veya hücrelere ilaç dağıtımını anlamında farklı nanomalzemeler kullanılarak SPMS tedavisine yönelik hastalarda olumlu geri bildirim sağlayan birçok yöntem bulunmaktadır. Kök hücre tedavisi gibi kişiye özel uygulanabilecek farklı tedavi yöntemleri geliştirilerek MS tanısı konulan birçok bireyin hastalığını yavaşlatıcı ve durdurucu etki yapabileceği anlaşılmaktadır. Sobetirom gibi farklı mekanizmalar için kullanılan birçok molekülün kan-beyin bariyerini geçmesi sonucu beyne etki ederek SPMS tedavisinde rol oynayacağı düşünülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda bir araya getirilen deneysel bulguların ileriye dönük olarak yeni ve umut verici birçok tedavi için ilham kaynağı olacağına inanılmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmemiştir.

Etik Standartlar Beyanı:

Yazarlar bu çalışmada kullanılan materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve yasal-özel izin gerektirmediğini beyan eder.

Kaynaklar

- [1] Coles A., Compston A., 2008. Multiple sclerosis, [abstract]. The Lancet, 372(9648), 1502-1517.
- [2] Ghasemi N., Nikzad E., Razavi S., 2017. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy, [abstract]. Cell Journal, 19(1), 1-10.
- [3] Khare M., Singh A.V., Zamboni P., 2014. Prospect of Brain-Machine Interface in Motor Disabilities: The Future Support for Multiple Sclerosis Patient to Improve Quality of life. Annals of Medical and Health Sciences Research, 4(3), 305-312.
- [4] Goodin D.S., Hauser S.L., 2008. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Medical. New York, USA, 2611-2621.
- [5] Archelos J.J., Hartung H.P., Hemmer B., 2002. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nature Reviews Neuroscience, 3(4), 291-301.
- [6] Carrieri P.B., Delfino M., Gattoni A., Montella S., Petracca M., Sepe C., 2008. Multiple sclerosis and systemic sclerosis: efficacy of interferon beta on skin lesions. Annals of the Rheumatic Diseases, 67(8), 1192-1193.
- [7] Krupp L.B., 2003. Fatigue in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology and Treatment. CNS Drugs, 17(4), 225-234.
- [8] Ascherio A., Munger K.L., 2007. Environmental risk factors for multiple sclerosis, Part I: the role of infection. Annals of Neurology, 61(4), 288-299.
- [9] Mowry E.M., 2011. Natural history of multiple sclerosis: early prognostic factors. Neurologic Clinics, 29(2), 279-292.
- [10] Confavreux C., Vukusic S., 2007. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. Current Opinion in Neurology, 20(3), 269-274.
- [11] Lublin F.D., 2005. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 23(1), 1-15.

- [12] Garriga J.S., Jordana A.V., Tintore M., 2019. Treatment of multiple sclerosis: success from bench to bedside, [abstract]. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 53-58.
- [13] Akpolat T., Arik N., Karaaslan Y., Turgan Ç., 1991. Plazmaferez ve renal hastalıklarda kullanımı. *Türk İlaç ve Tedavi Dergisi*, 4, 557-561.
- [14] Hakim R.M., Siami G.A., 1994. Plasmapheresis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston, USA, 218-241.
- [15] Al-Kutoubi A., Barada W., El-Hajj T., Hourani R., Salti H., Yamout B., ... , Bazarbachi A., 2010. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study, [abstract]. *Journal of Neuroimmunology*, 227(1-2), 185-9.
- [16] Getts D.R., Harp C.T., Hunter Z., McCarthy D.P., Miller S.D., Shea L.D., Yap W.T., 2014. A Biodegradable Nanoparticle Platform for the Induction of Antigen-Specific Immune Tolerance for Treatment of Autoimmune Disease. *ACS Nano*, 8(3), 2148-2160.
- [17] Banerji T., Calkins E., Chaudhary P., Hartley M.D., Kirkemo L.L., Tague I.J., ... , Scanlan T.S., 2019. Myelin repair stimulated by CNS-selective thyroid hormone action. *JCI Insight*, 4(8), e126329.
- [18] Cekanaviciute E., Debelius J.W., Nelson C.A., Runia T.F., Singh S., Yoo B.B., ... , Baranzini S.E., 2017. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10713-10718.
- [19] Eccles J.D., Keyes T.J., Louveau A., Peske J.D., Rouhani S.J., Smirnov I., ... , Kipnis J., 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels, *Nature*, 523, 337-41.
- [20] Brück W., Lassmann H., Lucchinetti C.F., 2007. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview, [abstract]. *Brain Pathology*, 17(2), 210-8.
- [21] Lässer C., Mohammadi M.R., Pone E.J., Riazifar M., Segaliny A.I., Yeri A., ... , Zhao W., 2019. Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders. *ACS Nano*, 13(6), 6670-6688.
- [22] Vidal J.J., 1973. Toward direct brain-computer communication. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering*, 2, 157-80.
- [23] Birbaumer N., McFarland D.J., Pfurtscheller G., Vaughan T.M., Wolpaw J.R., 2002. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clinical Neurophysiology*, 113(6), 767-91.
- [24] Allison B.Z., Bauernfeind G., Brunner C., Pfurtscheller G., Scherer R., Solis-Escalante T., ... , Birbaumer N., 2010. The hybrid BCI. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 3.
- [25] Lin L.N., Liu F.F., Liu Q., Sha J.X., Song L., 2010. Recent advances in nanotechnology based drug delivery to the brain. *Cytotechnology*, 62(5), 377-380.
- [26] Kanwar J.R., Mohan R.R., Punj V., Sriramoju B., Sun X., Zhou S.F., ... , Kanwar R.K., 2012. Nanoparticles in the treatment and diagnosis of neurological disorders: untamed dragon with fire power to heal, [abstract]. *Nanomedicine*, 8(4), 399-414.
- [27] Gailite L., Gianfelice A., Lenardi C., Milani P., Singh A.V., 2009. A simple lift-off-based patterning method for micro- and nanostructuring of functional substrates for cell culture. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 19(11), 115028.
- [28] Forti S., Gailite L., Lenardi C., Matteoli M., Milani P., Singh A.V., Vyas V., 2011. Rapid prototyping of nano- and micro-patterned substrates for the control of cell neurogenesis by topographic and chemical cues. *Materials Science and Engineering:C*, 31(5), 892-899.
- [29] Calafaire R., Chang T.M.S., Gascón A.R., Hernández R.M., Orive G., Vos P.D., ... , Pedraz J.L., 2003. Cell encapsulation: promise and progress. *Nature Medicine*, 9(1), 104-7.
- [30] Fernandes R., Gracias D.H., 2012. Self-folding polymeric containers for encapsulation and delivery of drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(14), 1579-1589.
- [31] Ausländer S., Fussenegger M., Wieland M., 2012. Smart medication through combination of synthetic biology and cell microencapsulation. *Metabolic Engineering*, 14(3), 252-60.
- [32] Falamarzian A., Garg S.M., Lavasanifar A., Xiong X.B., 2011. Engineering of amphiphilic block copolymers for polymeric micellar drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release*, 155(2), 248-61.
- [33] Anitua E., Emerich D. F., Orive G., Pedraz J.L., 2009. Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(9), 682-92.

- [34] Desimone J.M., Petros R.A., 2010. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(8), 615-27.
- [35] Gemmati D., Milani P., Singh A.V., Subhashree L., Zamboni P., 2010. Review: Interplay of iron metallobiology, metalloproteinases, and FXIII, and role of their gene variants in venous leg ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 9(4), 166-79.
- [36] Gutowski N.J., Holley J.E., Newcombe J., Whatmore J.L., 2010. Increased blood vessel density and endothelial cell proliferation in multiple sclerosis cerebral white matter. *Neuroscience Letters*, 470(1), 65-70.
- [37] Dijkstra C.D., Horssen J.V., Vries H.E.D., 2007. The extracellular matrix in multiple sclerosis pathology. *Journal of Neurochemistry*, 103(4), 1293-1301.
- [38] Bicknell R., Neri D., 2005. Tumour vascular targeting. *Nature Reviews Cancer*, 5(6), 436-446.
- [39] Lin K.Y., Maltzahn G.V., Mesters R., Park J.H., Schwöppe C., Singh N., ... ,Bhatia S.N., 2011. Nanoparticles that communicate in vivo to amplify tumour targeting. *Nature Materials*, 10(7), 545-552.
- [40] Gade W.N., Khare M., Singh A.V., Zamboni P., 2012. Theranostic Implications of Nanotechnology in Multiple Sclerosis: A Future Perspective. *Autoimmune Diseases*, 2012, 12.
- [41] Huang Y.M., Link H., 2006. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness *Journal of Neuroimmunology*, 180(1-2), 17-28.
- [42] Stoeckli E.T., 2012. What does the developing brain tell us about neural diseases? *European Journal of Neuroscience*, 35(12), 1811-1817.
- [43] Hassan S., Singh A.V., 2014. Biophysicochemical perspective of nanoparticle compatibility: a critically ignored parameter in nanomedicine. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 14(1), 402-414.
- [44] Cortelli D., Dellasega D., Podestà A., Salve T.S., Singh A.V., Vyas V., ... ,Gade W.N., 2012. Biofilm formation on nanostructured titanium oxide surfaces and a micro/nanofabrication-based preventive strategy using colloidal lithography. *Biofabrication*, 4(2), 2484-2490.
- [45] Kumar B., Ojha S., 2018. A review on nanotechnology based innovations in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Journal of Cellular Immunotherapy*, 4(2), 56-64.
- [46] Certo A., McKay C.A., Pace F., Raymond M., Singh A.V., Zuidema J.M., ... ,Wan L.Q., 2015. Astrocytes increase ATP exocytosis mediated calcium signaling in response to microgroove structures. *Scientific Reports*, 5(1), 7847.
- [47] Han L., Kong D.K., Ma C., Murikinati S., Yuan P., Zheng M.Q., ... ,Zhou J., 2016. Increased Nanoparticle Delivery to Brain Tumors by Autocatalytic Priming for Improved Treatment and Imaging. *ACS Nano*, 10(4), 4209-4218.
- [48] Choonara Y.E., Kumar P., Modi G., Pillay V., 2016. Improving drug delivery technology for treating neurodegenerative disease. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 13(7), 1029-1043.
- [49] Hosseinidoust Z., Park B.W., Singh A.V., Sitti M., Yasa O., 2017. Microemulsion Based Soft Bacteria Driven Microswimmers for Active Cargo Delivery. *ACS Nano*, 11(10), 9759-9769.
- [50] Gidwani M., Singh A.V., 2014. Nanoparticle enabled drug delivery across the blood brain barrier: in vivo and in vitro models, opportunities and challenges. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 14(14), 1201-1212.
- [51] Lovley D.R., Walker D.J.F., 2019. Geobacter Protein Nanowires. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2078.