



## اینترفرونها

### مقدمه:

افزایش عکس العمل سیستم ایمنی بدن بیمار، موجب کاهش تکثیر و افزایش انهدام سلولهای سرطانی می شوند. فرآورده های دارویی این ترکیبات جهت مصرف در اختلالات گوناگون از جمله لوسمی، هیپاتیت C و گرانولوماتوز

اینترفرونها در پاسخ به محرکات مختلف در اکثر سلولهای بدن ساخته میشوند. به نظر میرسد که این ترکیبات نقش مهمی در دفاع از بدن در مقابل عوامل عفونت زا و خصوصاً بعضی از ویروسها داشته باشند. اینترفرونها از طریق

تاکنون تأیید و اثربخشی آنها در اختلالات دیگر از جمله ایدز، لنفوم، عفونتهای ویروسی و باکتریال و موارد متعدد دیگر تحت بررسی قرار دارد.

## ● اینترفرونهای آلفا در عکس العمل به بعضی عفونتهای ویروسی، باکتریال و یا سلولهای بدخیم تولید می شوند.

### اینترفرون

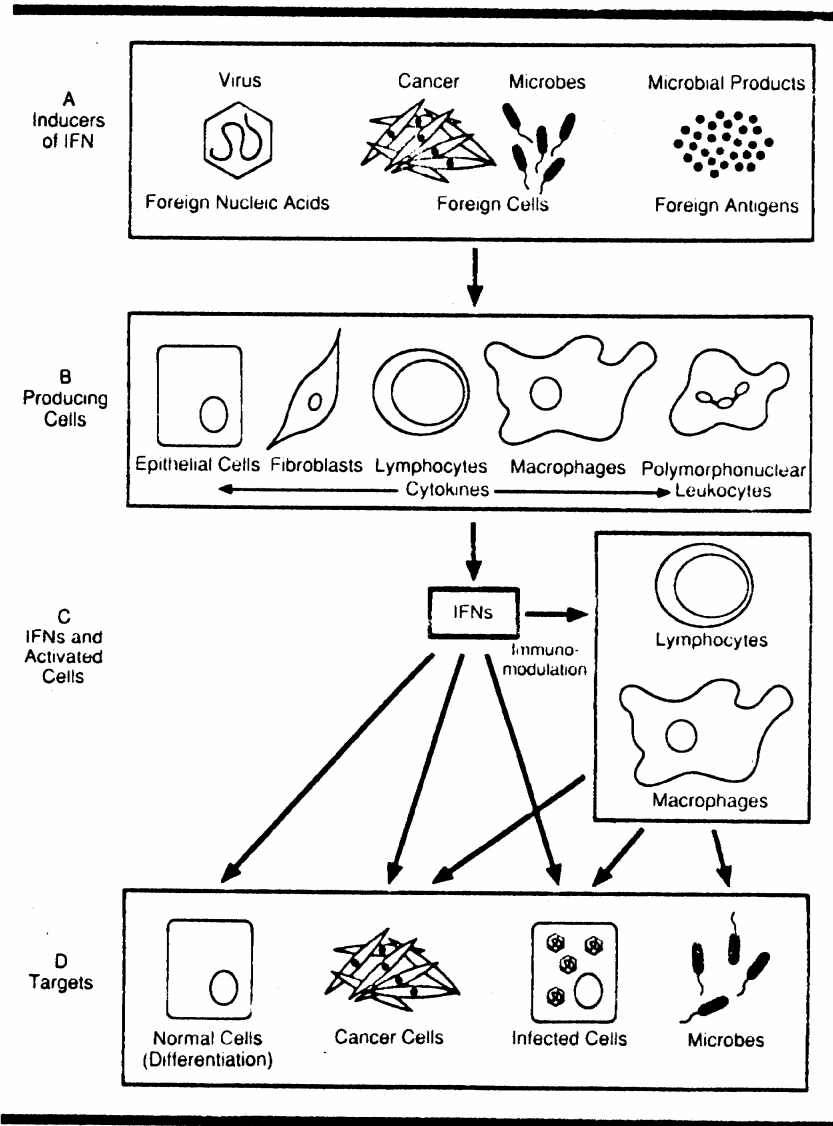
اولین عکس العمل بدن نسبت به یک عفونت ویروسی سنترو آزادسازی پروتئینی به نام اینترفرون (Interferon, INF.) می باشد. اینترفرونها مدافعین طبیعی بدن در برابر ویروسها بوده و علاوه بر این نقش مهمی را در مقابله با سلولهای سرطانی و تنظیم سیستم ایمنی بدن ایفا می نمایند. اینترفرون یک ماده واحد نبوده بلکه یک گروه بزرگ از ترکیبات با ساختمان پروتئینی هستند که بطور وسیعی در جانوران یافت می شوند. در سال ۱۹۵۷ محققین (Isaacs & Lindenmann) به این نتیجه رسیدند که سلولهای آلوده شده به ویروس، با تولید پروتئینی خاص سبب افزایش مقاومت در برابر عفونتهای ویروسی می شوند. این پروتئین خاص بعداً اینترفرون نامیده شد و در سال ۱۹۸۰ W. E. Stewart

خصوصیات لازم برای یک اینترفرون را بدین قرار معرفی نمود «ماده ای پروتئینی که به صورت غیر اختصاصی فعالیت ضد ویروسی خود را در سلولهای همولوگ از طریق مداخله در ساخت RNA و پروتئین اعمال می نماید». اینترفرون را نمی توان در سرم یا ترشحات بدن افراد سالم یافت در حالیکه در افراد مبتلا به ویرمی آنرا در سرم، و در افراد مبتلا به عفونتهای ویروسی مجرای تنفسی در ترشحات بینی یافت می شود. این امر بیانگر نقش احتمالی این پروتئینها در عفونتهای ویروسی می باشد. هنوز معلوم نیست که در غیاب بیماری، نقش فیزیولوژیک اینترفرونها چیست. البته شواهد موجود حاکی از آنند که باید در تنظیم عملکرد

## ● اینترفرونها از طریق القاء مکانیزمهای مختلف درون سلولی از تکثیر بسیاری از انواع ویروسها جلوگیری می نمایند.

سیستم ایمنی بدن نقش داشته باشد. علاوه بر این اینترفرونها ممکن است به طور محسوسی بر سایر اعمال حیاتی سلول از جمله متابولیسم، تکثیر سلولی و پیشرفت سلولهای سرطانی و حتی تحریک هورمونی و کنترل باروری نقش داشته باشند.

با استفاده از روشهای استاندارد



شکل شماره ۱: محرکین تولید، سلولهای تولید کننده و سلولهای هدف اینترفرونها.

بیوشیمیائی، اینترفرونها را به سه گروه آلفا، بتا و گاما تقسیم بندی نموده اند. اینترفرونها در پاسخ به محرکهای مختلف در اکثر سلولهای بدن ساخته می شوند (شکل شماره ۱). تولید اینترفونهای نوع  $\alpha$  در بعضی از گویچه های سفید مثل لنفوسیت های B و

## ● اینترفرونها با افزایش زمان تکثیر سلولی موجب کندی رشد سلولهای سرطانی می گردند.

ماکروفاژها و در عکس العمل به سلولهای مهاجم مثل ویروسها، سلولهای سرطانی و باکتری صورت می پذیرد. حضور اینترفرون  $\alpha$  در سرم بیماران مبتلا به اختلالات ایمنی نیز گزارش شده است. در این راستا تولید نوعی اینترفرون  $\alpha$  غیر معمولی، در بیماران مبتلا به ایدز، لوپوس اریتماتوز، آرتریت روماتوئید و پمفیگوس نیز گزارش شده است.

تاکنون در انسان، در مقابل یک نوع ژن برای هر یک از اینترفرونهای بتا و گاما حداقل ۱۷ نوع ژن مختلف برای اینترفرون آلفا شناسایی شده است.

اینترفرون بتا در عکس العمل به ویروسها و سایر اسیدهای نوکلئیک خارجی در فیروبلاستها، سلولهای اپیتلیال و ماکروفاژها تولید می شود. اینترفرون گاما در عکس العمل به آنتی ژنهای خارجی در لنفوسیت های T ساخته می شود. تحت بعضی شرایط سلولهای کشنده طبیعی\* (NK) نیز ممکن است اینترفرون گاما تولید نمایند. خواص اینترفرونها نشانگر این امر است که احتمالاً می توان آنها را نیز همچون هورمونهای پُروتئینی، لنفوکینها و

\*NK= Natural Killer cells

سایتوکینها به عنوان پروتئینهای نشانه پرداز بین سلولی در نظر گرفت. اینترفرونهای آلفا و بتا به علت داشتن گیرنده واحد اثرات مشابه ای نیز دارند، اما اینترفرون گاما اثرات متفاوتی دارد.

### مکانیزم اثر:

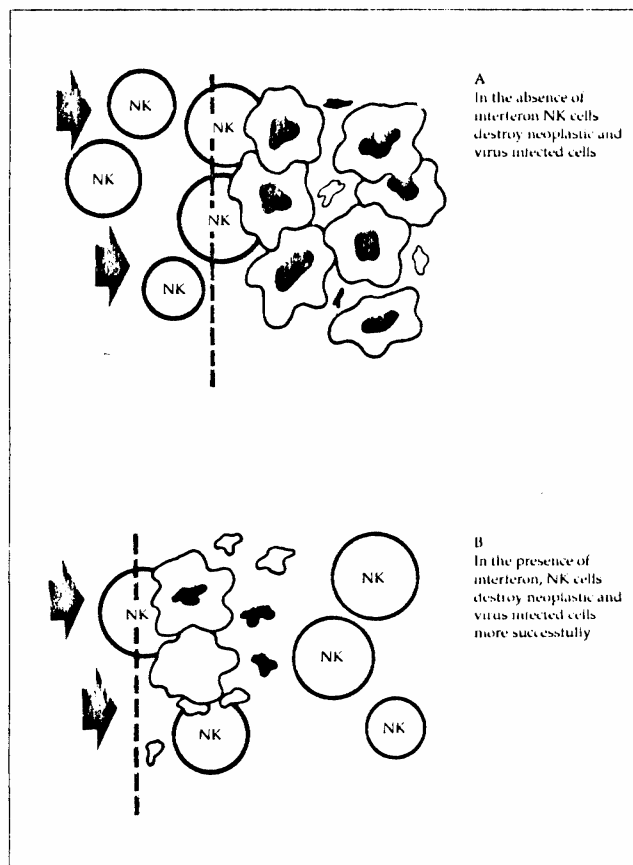
اینترفرونها اثرات ضدویروسی خود را به طور غیرمستقیم اعمال می نمایند. این مواد با اتصال به گیرنده های اختصاصی سلولی باعث شروع یک سری وقایع درون سلولی گردیده و نهایتاً تولید پروتئینهای خاصی را سبب می شوند. اثرات بیولوژیک اینترفرونها از طریق این پروتئینها اعمال می شود. تاکنون بیش از ۱۲ نوع از این پروتئینها شناسایی شده اند. این پروتئینها شامل یک نوع پروتئین کیناز،

## ● اینترفرونها موجب افزایش انهدام سلولهای سرطانی می شوند.

سینتاز، فسفودی استراز، بعضی پروتئینها و آنزیمهای دیگر و آنتی ژنهای می باشند. علاوه بر این بر اثر فعال شدن گیرنده های اینترفرونی فعالیت بعضی از ژنها از جمله اونکوژنها، ژنهای گیرنده های انسولینی، ترانسفرین و فاکتور رشد اپیدرمال کاهش می یابد. طیف وسیع ضدویروسی اینترفرونها به دلیل تأثیر این مواد بر واکنشهای بیوشیمیائی است که از طرق

میرسد که اثر عمده در مرحله ترجمه\* ژنوم ویروسی به پروتئینهای اختصاصی صورت می گیرد، مثلاً مشخص شده است که نوعی اینترفرون  $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) با فسفوریلاسیون جزء  $\alpha$  فاکتور آغاز کننده سنتز پروتئین کیناز موجب اختلال در امر تکثیر سلولی میگردد. در همین راستا نوعی آنزیم سینتتاز تولید

مختلف در پروسه های تکثیر سلولی دخالت دارند. تکثیر ویروسی در چند مرحله صورت می گیرد که مرحله ابتدایی آن تماس اولیه ویروس با سلول هدف و مرحله نهایی آن آزادسازی ویرونهاست بالغ می باشد. اثر ضدویروسی اینترفرونها ممکن است در چندین مرحله از سیکل تکثیر اعمال گردد. البته به نظر



شکل شماره ۲: تأثیر اینترفرون بر سلولهای NK (Natural Killer).

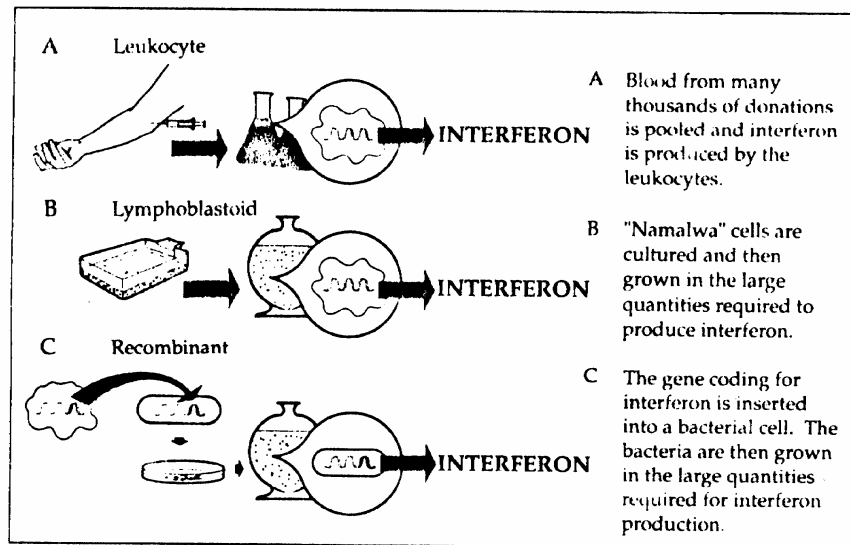
\*Translation

شده توسط اینترفرون، با تجزیه RNA و پروسی مانع از سنتز پروتئینها می شود. علاوه بر این با اثرات شاخصی که اینترفرون بر روی سیستم ایمنی دارد، احتمالاً مکانیزمهای دیگری چون تولید سایتوکینها، فعال نمودن ماکروفاژها، تأثیر بر سلولهای سیتوتوکسیک T و سلولهای کشنده طبیعی (NK)، در اعمال اثرات ضد ویروسی اینترفرونها دخالت دارند. به عنوان مثال در این رابطه می توان به اثر اینترفرون بر سلولهای NK اشاره نمود. حیوانات آزمایشگاهی که اینترفرون یا یک محرک آنرا دریافت نموده باشند احتمالاً افزایش موقتی را در فعالیت سلولهای NK نشان داده و بدین طریق سلولهای مهاجم (ویروسی یا سرطانی) بیشتری را منهدم خواهند نمود (شکل شماره ۲). اطلاعات موجود حاکی از آن است که رابطه بین اینترفرون و سلولهای NK اهمیت ویژه ای در حفاظت از بدن در مقابل انتشار ویروسها و یا محدود نمودن رشد تومورهای سرطانی دارد. با توجه به موارد مطرح شده فوق می توان نتیجه گیری نمود که اینترفرونها از طریق القاء مکانیزمهای مختلف درون سلولی از تکثیر بسیاری از انواع ویروسها جلوگیری می نمایند.

### اثرات ضد سرطانی:

اینترفرونها از دو طریق مستقیم و غیر مستقیم اثرات شدیدی را بر رشد تومورها در بدن اعمال می نمایند. این مواد اثرات مستقیم ضد تکثیری خود را از طریق مکانیزمهای سایتواستاتیک، به صورت افزایش زمان لازم

جهت تکثیر سلولی و در نتیجه کندی رشد سلولهای سرطانی اعمال می نمایند. علاوه بر این با تخلیه سلول از مواد حیاتی برای رشد و همینطور افزایش سرعت شکسته شدن سلولی، اثرات مستقیم دیگری را بر پیکر سلولهای سرطانی وارد می نمایند. البته سلولهای سرطانی و همینطور سلولهای طبیعی بدن حساسیت های متفاوتی را نسبت به انواع مختلف اینترفرونها نشان داده و در نتیجه سلولهای طبیعی بدن همچون سلولهای مغز استخوان نیز ممکن است تا حدودی دچار وقفه گردند. در صورتی که اینترفرونها به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گیرند مثلاً استفاده همزمان از اینترفرون گاما با هر یک از دو اینترفرون آلفا یا بتا ضمن ایجاد اثرات ضد تکثیری شدیدتر بر روی سلولهای سرطانی، به طور نسبی اثرات ضعیفتری را بر روی سلولهای طبیعی بدن خواهند داشت. علاوه بر اثرات مستقیم، اینترفرونها با تحریک سیستم ایمنی بدن بیمار، اثرات غیر مستقیم ضد توموری از خود نشان می دهند. از جمله این اثرات می توان به شناسایی و انهدام دقیق تر سلولهای سرطانی توسط گویچه های سفید، افزایش تولید آنتی بادی نسبت به سلولهای سرطانی و افزایش فعالیت ماکروفاژها، سلولهای NK- و سلولهای T- بر علیه سلولهای سرطانی اشاره نمود. در نتیجه اینترفرونها از طریق افزایش عکس العمل های سیستم ایمنی و سلولهای سایتوتوکسیک بدن بیمار، موجب کاهش تکثیر و افزایش انهدام سلولهای سرطانی می گردند.



شکل شماره ۳: روشهای مختلف تهیه اینترفرون آلفا.

### اثر بر علیه باکتریها

و تک یاخته های بیماریزا:

مطالعات گوناگون نشان داده اند که بعضی باکتریها و تک یاخته های بیماریزا موجب تحریک تولید اینترفرونها می شوند و یا اینکه استفاده از این مواد به صورت دارویی سبب افزایش مقاومت بدن در برابر این عوامل بیماریزا می گردد. بطور کلی مکانیزمهای درگیر در این موارد نیز همان مکانیزمهای مطرح شده قبلی یعنی وقفه تکثیر و افزایش انهدام سلولهای مهاجم می باشد. علاوه بر این به نظر میرسد که تماس بعضی از سلولهای اپیتلیال با اینترفرون باعث افزایش مصونیت این سلولها در مقابل تهاجم بعضی از باکتریها می گردد.

### فرآورده های دارویی

و موارد مصرف بالینی:

تا کنون اینترفرونهای آلفا و گاما جهت استفاده های درمانی مورد تأیید FDA قرار گرفته اند. سه نوع فرآورده دارویی اینترفرون آلفا به اسامی Alferon, Intron, و Roferon جهت کاربردهای درمانی موجود می باشند. به طور کلی جهت تهیه اینترفرونها از روش های مختلف مثل روشهای بیوتکنولوژی و یا روش تهیه از سلولهای طبیعی انسانی استفاده می نمایند (شکل شماره ۳). در این رابطه Intron و Roferon با استفاده از روشهای بیوتکنولوژی ولی Alferon را از گویچه های سفید انسانی تهیه نموده اند. تا کنون فقط یک

نوع فرآورده دارویی اینترفرون گاما (Actimune) که از گویچه‌های سفید انسانی تهیه می‌شود جهت استفاده بالینی مورد تأیید FDA قرار گرفته است. فرآورده طبیعی اینترفرون بتا از سلولهای فیبروبلاست انسانی تهیه میگردد ولیکن فرآورده دارویی آن تا کنون تأیید نشده است.

سازمان دارویی آمریکا تا کنون استفاده از اینترفرون را در درمان پنج نوع بیماری مختلف با اتیولوژی ویروسی (هپاتیت نوع C؛ زگیلهای تناسلی)، سرطانی (لوسمی)

## ● اینترفرون آلفا به عنوان یکی از مؤثرترین روشهای درمانی در لوسمی Hairy Cell شناخته شده است.

Kaposi's sarcoma; Hairy cell در بیماران مبتلا به ایدز) و ایمنی (گرانولوماتوز مزمن) را مورد تأیید قرار داده است. اینترفرون آلفا به عنوان یکی از مؤثرترین روشهای درمانی در لوسمی Hairy cell شناخته شده است. مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که استفاده از مقادیر نسبتاً پائین این دارو باعث بروز بهبود نسبی در بیش از ۹۰ درصد از مبتلایان میگردد. زگیلهای تناسلی رایج‌ترین بیماری است که اثر بخشی اینترفرون آلفا در آن به اثبات رسیده است. اینترفرون

آلفا با مقادیر نسبتاً بالا و با مکانیزمهای مختلف در بیماران مبتلا به ایدز که به Kaposi's sarcoma نیز گرفتار می‌باشند اثر بخشی دارد. اخیراً استفاده از اینترفرون آلفا برای درمان هپاتیت C که تا کنون درمان مؤثری برای آن وجود نداشته نیز تأیید شده است.

بیماری گرانولوماتوز مزمن فعالاً تنها موردی است که در آن از اینترفرون گاما استفاده می‌نمایند. این اختلال ایمنی (عدم عملکرد فاگوسیت‌ها) که منشاء ژنتیک نیز دارد باعث بروز عفونتهای شدید پوستی، غدد لنفاوی، کبد و استخوان میگردد. استفاده از آنتی‌بیوتیکها تا کنون تنها روش درمانی موجود بود ولی با اثبات کارایی اینترفرون گاما در این بیماران، اکنون این دارو به صورت پیشگیرانه مورد استفاده قرار می‌گیرد. نتایج بدست آمده نشان میدهد که با مصرف دارو احتمال ابتلا به اینگونه عفونتها تا حدود ۷۰ درصد کاهش می‌یابد. علاوه بر موارد فوق‌الذکر، هم اکنون استفاده از اینترفرونها در اختلالات گوناگون از جمله سرطانهای خصوصاً انواع لوسمی و لنفوم؛ عفونتهای ویروسی، باکتریال و تک‌یاخته‌ای مثل ایدز، هپاتیت B، جذام و لیشمانیوز؛ اختلالات ایمنی مثل آتریت روماتوئید، درماتیت حساسیتی و لوپوس اریتماتوز و موارد متعدد دیگر تحت بررسی می‌باشد.

### عوارض جانبی:

استفاده از اینترفرونها معمولاً موجب بروز



عوارض ناگوار ولی ملایم سیستمیک میگردد که به یک سندرم شبه سرماخوردگی شباهت دارد. این عوارض شامل تب ملایم، لرز، سردرد، خواب آلودگی و دردهای عضلانی-استخوانی

## ● اثربخشی اینترفرونها در اختلالات متعددی چون لیشمانیوز، آرتريت روماتوئید و در مائیت حساسیتی تحت بررسی می باشد.

می باشد. این اثرات معمولاً ۲ تا ۴ ساعت بعد از اولین تزریق ظاهر، اما بیش از ۸ ساعت دوام نخواهند یافت. اکثر این عوارض وابسته به مقدار مصرف بوده اما شدت آنها طی مصرف مزمن کاهش می یابد. علاوه بر عوارض فوق، مقادیر بالای دارو ممکن است عوارض دیگری چون بی اشتهایی، تهوع و استفراغ، اختلالات یونی، افت فشار خون و تاکی کاردی را نیز سبب گردد. لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و نوروپاتی محیطی نیز در بیماران استفاده کننده از مقادیر بالای اینترفرون گزارش شده است. تقریباً تمامی عوارض یاد شده برگشت پذیر بوده و بعد از قطع دارو از بین می روند. در بعضی از بیماران بروز آنتی بادی نسبت به بعضی از فرآورده های اینترفرون آلفا نیز گزارش شده است هر چند اهمیت این مسئله در خنثی نمودن اثربخشی دارو هنوز نامعلوم می باشد.

## آینده:

در حال حاضر استفاده از اینترفرونها در پنج بیماری مختلف با اتیولوژیهای متفاوت ویروسی، سرطانی و ایمنی مورد تأیید قرار گرفته است. مطالعات متعددی که در طی سالهای اخیر صورت گرفته بیانگر این امر است که احتمالاً در آینده این داروها بطور گسترده تری در کنار سایر سایتو کینها و یا به همراه داروهای متداول سایتوتوکسیک در درمان سرطان نقش خواهند داشت. از جائیکه اینترفرونها با مکانیزم عمل و عوارض سمی متفاوتی نسبت به داروهای متداول ضد سرطان عمل می نمایند، لذا استفاده همزمان ممکن است با اثرات سینرژیک درمانی همراه باشد. در حال حاضر مطالعات متعددی در زمینه استفاده از اینترفرونها به همراه سایر روشهای درمانی مثل جراحی، هورمون درمانی و آنتی بادی مونو کلونال در جریان می باشد. علاوه بر این، اثربخشی این داروها در عفونتهای ویروسی، باکتریال و اختلالات ایمنی به طور وسیعی تحت بررسی می باشد.

## مآخذ:

- 1- Baron, S. et al. : The Interferons (Mechanisms of Action and Clinical Applications). JAMA, 266 (10): 1375-1383, 1991.
- 2- Eddleston, A.L.W.F. & Dixon, B. : Interferons in the Treatment of Chronic Virus Infection of the Liver. Pennix Press, 1st ed., 1-34, 1990.
- 3- Okita, K. & Kancko, T. : The potential of Interferons in Malignant Disease. Drugs, 39(1): 1-6, 1990.