

دکتر جمشید حاجتی *



بررسی اثرات ایمونوساپرسیو FK-506

مقدمه :

مثل سیکلوسپورین A،
گلوکوکورتیکوئیدها، آزاتیوپرین و
متوترکسات جهت جلوگیری از

بعضی از داروهای ایمونوساپرسیو،

* دستیار ایمونولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم
پزشکی تهران

رازی / سال سوم / شماره ۹ / مهر ۷۱ / صفحه ۲۷

و تحقیقات جهت یافتن دارویی که واجد اثرات ایمنوساپرسیو مناسب بوده و حداقل اثرات سوء بر روی سایر اعضا و بافت‌های بدن داشته باشد، منجر به کشف داروهایی از قبیل FD-506 و راپامایسین (RPM) گردید که در این مقاله اثرات ایمنوساپرسیو FK-506 مورد بحث قرار می‌گیرد.

FK-506

نخستین بار در سال ۱۹۸۴ محققان آزمایشگاه‌های تحقیقاتی یکی از کارخانجات دارویی ژاپن پس از بررسی تعداد زیادی از محیط‌های تخمیر قارچی، جهت ممانعت از تولید

• سیکلوسپورین‌ها از آنتی بیوتیک‌های با ساختمان پپتیدی و از متابولیت‌های قارچی هستند که از داروهای ایمنوساپرسیو با سمیت کم برای سلول‌های رده میلوئید به شمار می‌روند.

اینترلوکین II (IL-2) موفق به کشف دارویی از محیط کشت قارچی خاکری، استرپتومایسین تسوکوبانسیس گردیدند که آن را با شماره رمز FK-506 مشخص نمودند و برای اولین بار در سال ۱۹۸۷ یعنی سه سال بعد

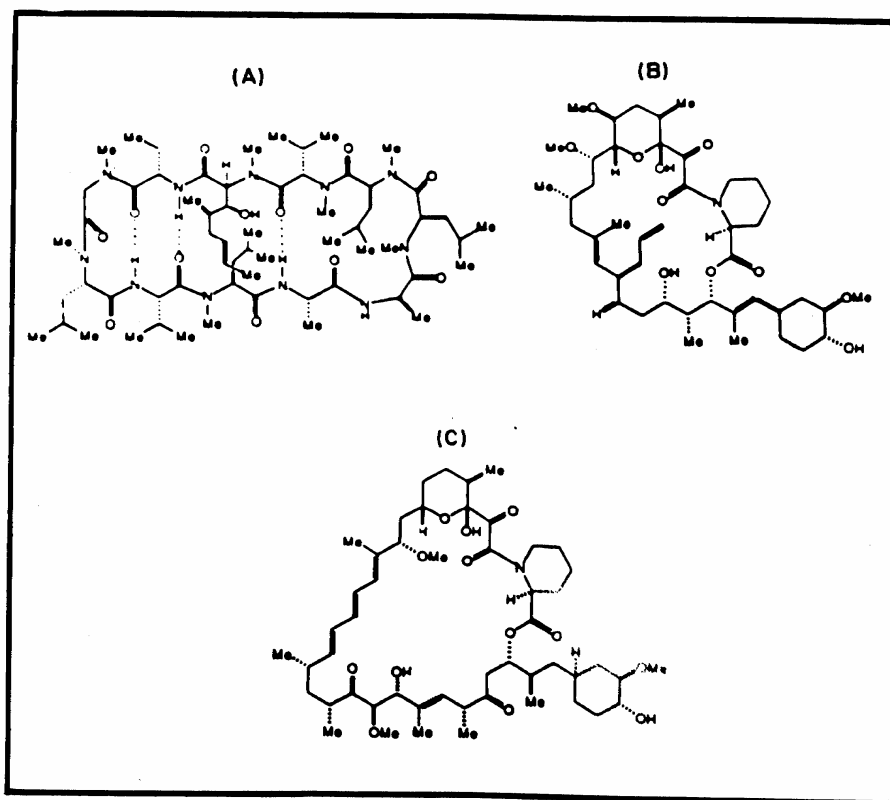
طرز یا واپس زدن اعضا پیوند زده شده، بدخیمی‌های اعضا لنفاوی و بیماری‌های خودایمن مورد استفاده قرار می‌گیرند. در میان این داروها سیکلوسپورین A به علت اثر اختصاصی‌اش بر روی سلول‌های سیستم ایمنی مورد توجه بیشتری قرار دارد (۱). سیکلوسپورین‌ها از آنتی بیوتیک‌های با ساختمان پپتیدی و از متابولیت‌های قارچی هستند که از داروهای ایمنوساپرسیو با سمیت کم برای سلول‌های رده میلوئید (۲) به شمار می‌روند و طی دهه گذشته بطور وسیع جهت مقابله با طرد پیوند اعضا مختلف و مغز استخوان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. سیکلوسپورین A با وجود اثرات مفید در ممانعت از طرد پیوند واجد برخی اثرات سوء نامطلوب از جمله سمیت کلیوی و افزایش فشار خون می‌باشد که موجب اختلال عمل کلیوی در بیمارانی که پیوند کلیه دریافت نموده‌اند و نیز در افراد با کلیه‌های سالم که پیوند قلب یا کبد دریافت کرده‌اند می‌گردد (۳). داروهای استروئیدی نیز از عوامل سرکوب کننده ایمنی هستند که اثرات جنبی نامطلوب آنها نیز زیاد است. سایر روش‌های سرکوب و مهار سیستم ایمنی نیز اثرات نامطلوب متعددی بر روی اعضا و بافت‌های مختلف بدن بر جای می‌گذارند. از این رو مطالعات

کشف آن را گزارش نمودند (۵۴ و ۵).

اثرات FK-506 بر سیستم ایمنی

قبل از بررسی اثرات FK-506 بر سیستم ایمنی ذکر دو نکته ضروری بنظر میرسد. اول آنکه بیشتر مطالعات در مورد اثرات FK-506 بر روی سیستم ایمنی با استفاده از سیستم‌های *in vitro* صورت گرفته است و دوم آنکه قسمت زیادی از اطلاعات موجود در مورد اثرات این دارو بر اعضاء بافتها و سلولهای مختلف از مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی از قبیل موش صحرایی، خرگوش، سگ و پریماتها

است که ساختمان شیمیایی آن به همراه ساختمان شیمیایی سیکلوسپورین A و راپامایسین در شکل ۱ نشان داده شده است. بطوریکه مشخص است ساختمان شیمیایی FK-506 و راپامایسین با هم مشابه و با سیکلوسپورین A متفاوت می‌باشد. در حالیکه اثرات FK-506 تا حد زیادی با سیکلوسپورین A مشابه و با راپامایسین متفاوت می‌باشد (۶).



شکل ۱- ساختمان شیمیایی سیکلوسپورین A (A)، FK-506 (B) و راپامایسین (C)

بدست آمده است که بعلت اختلافات عدیده موجود بین سیستم‌های *in vivo* و *in vitro* و همچنین اختلافات عدیده بین حیوانات آزمایشگاهی و انسان، در تعمیم نتایج حاصل از اینگونه مطالعات در مورد انسان باید با دقت و احتیاط عمل نمود (۶ و ۴).

بطور کلی FK-506 موجب مهار پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال می‌گردد. (۷) در مطالعه‌ای که بر روی موش صحرایی صورت گرفته، FK-506 موجب کاهش تعداد لنفوسیت‌های خون و طحال شده است (۸). همچنین مطالعات بر روی محیط‌های کشت سلولهای CD4+ (سلولهای T کمک کننده) نشان داده که FK-506 موجب کاهش میزان mRNA و مهار تولید سیتوکاین‌های مختلف از جمله اینترلوکین II، اینترلوکین III، اینترلوکین IV، اینترفرون گاما، TNF آلفا و GM-CSF* در پاسخ به محرک‌های مختلف می‌گردد (۹ و ۱۰ و ۱۱).

همچنین نشان داده شده است که FK-506 موجب ممانعت از بروز گیرنده اینترلوکین II روی سلولهای T می‌گردد (۸).

مطالعات سوزوکی و همکاران بر روی سلولهای B انسان نشان داده است که FK-506 با تأثیر بر سلولهای T و سایر سلولهایی که وجودشان جهت فعال شدن سلول B لازم است، موجب ممانعت از فعال شدن سلول B می‌گردد

*granulocyte – monocyte-colony stimulating factor

(۱۲).

با توجه به مطالعات برخی از محققین بر روی تیموسیت‌های موش صحرایی، FK-506 موجب کاهش تعداد تیموسیت‌های بالغ در ناحیه مرکزی تیموس می‌گردد. FK-506 ممکنست مستقیماً موجب از بین رفتن تیموسیت‌های بالغ و یا با مهار تولید لنفو کاینهای بخصوصی مانع از بالغ شدن تیموسیت‌ها گردد (۸).

بیشتر اثرات FK-506 بر سیستم ایمنی، از جمله ممانعت از تولید سیتوکاینها در غلظت‌های ۱۰ تا ۱۰۰ برابر کم‌تر از

• نشان داده شده است که FK-506 موجب ممانعت از بروز گیرنده اینترکولین II روی سلولهای T می‌گردد.

سیکلوسپورین A بوقوع میبندد (۱۳).

مکانیسم اثر FK-506

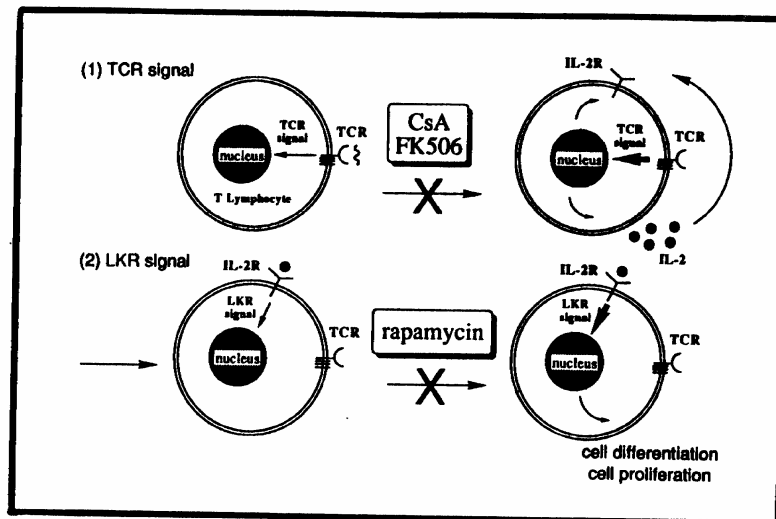
شاید بتوان قسمت عمده اثرات FK-506 بر روی سیستم ایمنی را به ممانعت از فعال شدن سلولهای T بصورت مهار تولید اینترلوکین-II (IL-2) و بروز گیرنده (IL-2R) بر سطح این سلولها نسبت داد. میدانیم که فعال تر شدن سلولهای T از طریق تحریک گیرنده TCR-CD3 توسط آنتیژن صورت می‌گیرد. البته تحریک گیرنده‌های دیگر از قبیل

اختصاصی نسخه برداری هسته‌ای نظیر فاکتور هسته‌ای سلولهای T فعال شده* (NF-AT) می‌گردد. این عوامل موجب تنظیم نسخه برداری از ژنهای فعال شده سلولهای T نظیر ژن اینترلوکین II می‌گردند (۱۴ و ۱۵). نشان داده شده است که FK-506 موجب ممانعت از اتصال NF-AT به جایگاه فعالیش در ناحیه ژنی اینترلوکین II و فعال نمودن نسخه برداری توسط آن می‌گردد (۱۵). FK-506 همچنین از فعالیت برخی دیگر از عوامل تنظیم کننده نسخه برداری ممانعت به عمل می‌آورد (۱۵ و ۱۶). مکانیسم عمل سیکلوسپورین A نیز به همین ترتیب است (۱۶). ولی راپامایسین با مکانیسم متفاوتی عمل می‌نماید (۱۷). (شکل ۲)

CD₂₈ , CD₂ (TP44) نیز میتواند موجب فعال شدن سلول T گردد. تحریک گیرنده‌های فوق توسط محرکهای مناسب موجب هیدرولیز

• یکی از عوارض عمده استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو، ابتلاء به عفونت‌های مختلف می‌باشد.

فسفاتیدیل اینوزیتول بیس فسفات به اینوزیتول تری فسفات (IP₃) و دی آسیل گلیسرول (DAG) میگردد. IP₃ به نوبه خود موجب افزایش کلسیم داخل سلولی و DAG موجب فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) میگردد (۱۳).



شکل ۲- وقایع دخیل در فعال شدن سلول T و محل اثر FK-506 و راپامایسین (۱۵).

*nuclear factor of activated T cell

تحریک TCR و جریان فعل و انفعالات داخل سیتوپلاسمی منجر به فعال شدن عوامل

همانگونه که ذکر شد FK-506 اثرات چندی بر بلوغ تیموسیت‌ها دارد. در تیموس

• ایمونوفیلین‌ها دسته‌ای از پروتئین‌های داخل سلولی می‌باشند که واجد خاصیت آنزیمی بوده و در تبدیل ایزومرهای سیس و ترانس برخی از مولکولهای پروتئین در داخل سلولها با یکدیگر نقش ایفا می‌کنند.

سلولهایی که با خود واکنش نشان می‌دهند* طی پدیده‌های انتخاب منفی** و حذف کلنی*** از بین می‌روند (۱۳). در مطالعات با سلولهای T هیبریدومایی مشاهده شده است که این سلولها متعاقب تحریک کمپلکس TCR-CD3 در طی روندی بطور خودبخود از بین می‌روند که اصطلاحاً «آپوپتوزیس»**** نامیده می‌شود. FK-506 و سیکلوسپورین A (ولی نه راپامایسین) از مهارکننده‌های قوی آپوپتوزیس به شمار می‌روند (۱۵). این مشاهدات مبین آنست که داروهای مزبور

*Autoreactive T Cell

**Negative selection

***Clonal deletion

****Apoptosis

ممکن است مانع از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده متعاقب فعال شدن کمپلکس TCR-CD3 در تیموس گردند. اینکه آیا FK-506 موجب مهار انتخاب منفی و بقاء سلولهای T که با خود واکنش نشان می‌دهند، می‌گردد، نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۱۳).

در توضیح مکانیسم اثر FK-506 بر روی سیستم ایمنی اشاره به ترکیباتی به نام ایمونوفیلین‌ها ضروری بنظر می‌رسد. ایمونوفیلین‌ها دسته‌ای از پروتئین‌های داخل سلولی می‌باشند که واجد خاصیت آنزیمی بوده و در تبدیل ایزومرهای سیس و ترانس برخی از مولکولهای پروتئینی در داخل سلولها به یکدیگر نقش ایفاء می‌کنند. احتمال می‌رود این پروتئین‌ها و اعمالشان در مسیر فعالیت‌های بیولوژیک مختلف سلولهای بدن و از جمله سلولهای سیستم ایمنی از نقشی اساسی برخوردار باشند (۱۵). از سوی دیگر داروهایی از قبیل سیکلوسپورین A، FK-506 و راپامایسین با اتصال به این پروتئین‌ها نقش ایمونوساپرسیو خود را اعمال می‌کنند. در واقع این پروتئین‌ها بعنوان گیرنده داروهای فوق‌الذکر عمل می‌کنند. گیرنده سیکلوسپورین A ترکیبی به نام سیکلوفیلین و گیرنده FK-506 و راپامایسین بطور مشترک ترکیبی به نام FKBP* می‌باشد. داروهای مزبور با اتصال به گیرنده‌های خودمانع از فعالیت آنزیمی آنها می‌گردند. مطالعات گوناگون نشان داده است که ترکیب

*FK-506-Binding Protein.

FK-506 با FKBP و ممانعت از اثر آنزیمی آن جهت اعمال اثرات دارو کافی نمی‌باشد (۱۲ و ۱۳). اخیراً با استفاده از ترکیبی ساختگی بنام 506BD که قابلیت اتصال با FKBP را دارد و از لحاظ ساختمانی واجد شباهت زیادی با FK-506 است، نشان داده شده که FK-506 واجد دو ناحیه اتصالی می‌باشد که یکی از این نواحی به FKBP اتصال می‌یابد (ناحیه اتصالی) و ناحیه دیگر جهت اعمال اثرات دارو احتمالاً به فاکتورهای هسته‌ای و یا سایر نقاط اثر دارو اتصال می‌یابد (۱۸ و ۱۵). تعیین دقیق نقش FKBP و سایر فعالیت‌های بیولوژیک آن و رابطه FK-506 و راپاماسین با آن مطالعات و تحقیقات بیشتری را می‌طلبد و احتمال دارد از همین رهگذر ابهامات بسیاری

• داروهای استروئیدی نیز از عوامل سرکوب‌کننده ایمنی هستند که اثرات جنبی نامطلوب آنها زیاد است.

در مورد چگونگی فعال شدن سلولهای T و همچنین سایر جنبه‌های مبهم سیستم ایمنی روشن گردد (۱۳).

استفاده از FK-506 در انسان و اثرات جنبی آن

FK-506 موجب طولانی شدن بقاء پیوند اعضا و پوست در جوندگان، سگ، خرگوش،

پریماتها و انسان شده است (۷).

نشان داده شده است که FK-506 بطور موفقیت آمیزی موجب معکوس شدن روند پس زدن پیوندهای کبد در افرادی که به داروهای ایمونوساپرسیو متداول مقاومت نشان می‌دهند، می‌گردد (۱۹). همچنین FK-506 بعنوان داروی ایمونوساپرسیو اولیه در ۱۱۰ تن از افرادی که پیوند کبد دریافت نموده بودند مورد استفاده قرار گرفت که در ۹۲٪ از این افراد پیوند به مدت ۱۲-۶ ماه پس از جراحی باقی ماند و حدود ده نفر از بیماران به پیوند دوم و سوم نیاز پیدا کردند. در مقایسه با سیکلوسپورین A میزان نیاز به استروئید تا حد زیادی در درمان با FK-506 کاهش پیدا کرد و در برخی موارد حتی استروئید بصورت موفقیت آمیزی قطع گردید (۲۰ و ۷).

موفقیت استفاده از FK-506 در پیوند کبد را می‌توان به اثر هیپوتروپیک آن نسبت داد که این خاصیت در سیکلوسپورین A وجود ندارد (۲۱). به همین دلیل ممکنست FK-506 در درمان بیماریهای خودایمن کبد مفید واقع گردد (۷).

در مورد پیوند کلیه، اثبات کارآیی FK-506 به اندازه سیکلوسپورین A به مطالعات بیشتری نیاز دارد. استفاده از FK-506 در این موارد در ۵۰٪ از بیماران موجب توقف استفاده از استروئید گردیده است که از این جهت مفید به شمار می‌رود. FK-506 در پیوند سایر اعضا از قبیل قلب، سلولهای جزایر پانکراسی و روده باریک بطور موفقیت آمیزی مورد استفاده قرار

گرفته است (۷).

اثرات جنبی FK-506 و سیکلوسپورین در انسان مشابهند. اگرچه عوارضی از قبیل رویش غیرطبیعی مو، هیپرپلازی لثه تا کنون در مورد FK-506 گزارش نگردیده است. مطالعات اولیه مبین عدم تأثیر سوء FK-506 بر روی عمل کلیه بوده است ولی گزارشهای جدید نشاندهنده اثرات مشابه FK-506 با سیکلوسپورین از این لحاظ می باشد. با توجه به آنکه محل متابولیزه شدن دارو در کبد است، هر گونه اختلال کبدی موجب افزایش غلظت و اثرات سمی آن می گردد.

یکی از عوارض عمده استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو ابتلاء به عفونت های مختلف می باشد. مطالعات برخی از محققان نشان می دهد که میزان بروز عفونت های باکتریایی و ویروسی در بیماران دریافت کننده FK-506 کمتر می باشد. در ۲۳ نفر از ۱۱۰ نفری که پیوند کبد دریافت نموده و از FK-506 استفاده کرده بودند عفونت CMV مشاهده گردید که این عفونت علت اصلی مرگ در این بیماران بود. در حال حاضر مطالعه ای جهت مقایسه اثرات ایمونوساپرسیو FK-506 و سیکلوسپورین A در پیوند کبد، در ۸ مرکز در اروپا و بررسی بیش از ۶۵۰ مورد پیوند کبد در امریکای شمالی دنبال می شود (۷).

با تشکر از آقای دکتر احمد مسعود استاد گروه ایمنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران که در بازبینی این مقاله مساعدت فرمودند.

مآخذ

1. Sawada, S.; Suzuk, G.; et al. J. Immunology, 139(6): 1797-1803, 1987.
2. Borel, J.F.; Feurer, C.; et al. Immunology; 32: 1011-25; 1977.
3. Thiru, S.; In. Cyclosporin. Mode of action and clinical applications. (A.W. Thomson); London; Kluwer; PP 324-64; 1989.
4. Todo, S.; Ueda, Y.; et al. Surgery 104(2): 239-49, 1988.
5. Kino, T.; Hatanaka, H.; et al. J. Antibiotics 23(9): 1449-55, 1987.
6. Morris, R.E.; Immunology today; 12(5): 137-40, 1991.
7. Macleod, A.M.; Thomson, A.W.; Lancet, 337: 25-8, 1991.
8. Woo, J.; Ross, C.S.K.; et al. Clin. Exp. Immunol, 79: 109-14, 1990.
9. Tocci, M.J.; Matkovich, D.A.; et al. J. Immunology, 143: 718-26, 1989.
10. Thomson, A.W.; Transplant Review, 4: 1-13, 1990.
11. Yoshimura, N.; Matsui, S.; et al. Transplantation, 47: 35-59, 1989.
12. Suzuki, N.; Sakana, T.; et al. Clin. Exp. Immunol. 79(2): 240-5, 1990.
13. Bierer, B.E.; Schreiber, S.L.; et al. Eur. J. Immunol. 27: 439-45, 1991.
14. Standaert, R.F.; Galat, A.; et al. Nature, 349: 671-4, 1990.
15. Schreiber, S.L.; Science, 251: 283-7, 1991.
16. Emmel, E.A.; et al. Science, 246: 1917, 1989.
17. Dumont, F.J.; Staruch, M.J.; et al. Immunology, 144: 251, 1990.
18. Bierer, B.E.; Somers, P.K.; et al. Science, 250: 556-9, 1990.
19. Starzl, T.E.; Todo, S.; et al. Lancet, ii, 1000-04, 1989.
20. Thomson, A.W.; Immunology today, 11(2): 35-6, 1990.
21. Francavilla, A.; Barone, M.; et al. Lancet, ii, 1248-49, 1989.