



تالیدومید و سیستم ایمنی

دکتر مرتضی ثمینی، دکتر مهرک جوادی پایدار
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخچه

(Morning sickness) استفاده می‌شد. در سال ۱۹۶۱، ارتباط بالا رفتن تعداد کودکان متولد شده با نقص یا کوتاهی اندام تحتانی و مصرف تالیدومید در سه ماهه اول بارداری شناخته شد و قبل از ممنوع شدن مصرف این دارو توسط FDA، بیش از ۱۲۰۰۰ کودک ناقص در ۴۸ کشور جهان متولد شدند و تالیدومید از بازار مصرف کنار رفت و مصرف آن ممنوع شد ولی از صحنه تحقیقات دارویی کنار نرفت و مشخص شد که این دارو برای درمان التهابات دردناک پوست در جذام

تالیدومید یا α -(N-phthalimido) glutarimide در سال ۱۹۵۴ در آلمان به عنوان یک آنتی‌هیستامین جدید برای درمان آلرژی ساخته شد. بررسی‌های بعدی نشان داد که این ترکیب جدید خاصیت آنتی‌هیستامینی نسبتاً ضعیفی دارد، اما یک خواب‌آور مؤثری است و می‌تواند برای القای خواب به کار رود. این دارو از سال ۱۹۵۷ تا ۱۹۶۱ در اروپا بدون نسخه، به عنوان داروی خواب‌آور و برای تسکین علائم تهوع در دوران بارداری

(لپروسی یا بیماری هانسن)، بسیار مؤثر می باشد. همچنین محققان متوجه اثرات سودمند تالیدومید در جلوگیری از کاهش شدید وزن، زخمهای دهان یا aphthous ulcer در افراد مبتلا به ایدز، سرطان، لوپوس، آرتریت روماتوئید و سایر بیماریهای اتوایمیون شدند. در سال ۱۹۹۷، FDA مشخص کرد که فواید این دارو بر مضرات آن غلبه میکند. بنابراین پس از ۲۵ سال ممنوعیت، در سال ۱۹۹۸، FDA مصرف این دارو را برای درمان Erythema Nodosum Leprosum (ENL)، از دست دادن شدید وزن و کاشکسی به علت ایدز، سرطان و سایر بیماریهای ایمنولوژیک و التهابی، روماتولوژیک، هماتولوژیک، عفونی و پوستی در آمریکا تایید کرد. البته FDA کمپانی سازنده را وادار می کند که فروش دارو تحت شرایط و محدودیتهای بسیار شدیدی انجام گیرد. فقط پزشکان و داروسازانی که نامشان توسط FDA ثبت شده، می توانند این دارو را تجویز یا توزیع کنند، همچنین بیماری که دارو را مصرف می کند، باید در کمپانی سازنده دارو ثبت نام شوند. مصرف این دارو برای خانمهایی که در سنین باروری هستند، ممنوع است، مگر اینکه درمان دیگری وجود نداشته باشد. در این صورت جلوگیری از حاملگی مؤثر با دو روش مطمئن از یک ماه پیش از شروع درمان تا یک ماه بعد از قطع آن باید انجام گیرد. ۲۴ ساعت قبل از شروع درمان باید تست بارداری با حساسیت بالا انجام گیرد و فقط در صورت منفی بودن تست، دارو تجویز شود. سپس در ماه اول درمان، تست بارداری هر

هفته و بعد از آن ماهی یک بار انجام شود.

کاربردهای درمانی جدید تالیدومید

تالیدومید در درمان بیماریهای زیر نقش

مهمی داشته است:

- ۱- بیماریهای عفونی: درمان با تالیدومید در بیماران مبتلا به سل فعال چه HIV-1 مثبت و چه HIV-1 منفی باعث کاهش سطح پلاسمایی tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) و mRNA TNF- α شده است (۱۶). تجویز آن به بیماران مبتلا به سل چه HIV-1 مثبت و چه HIV-1 منفی باعث جبران وزن از دست رفته و تسکین علامتی میشود (۵،۱). در بیماری ایدز که بیمار به شدت وزن از دست می دهد و کاشکسی (لاغری مفرط همراه ضعف و ناتوانی) دارد (۱۶) و همچنین برای درمان زخمهای آفتی دهان در بیماران مبتلا به ایدز، در آفت با منشأ ناشناخته، زخمهای دردناک اوروفارنژ و زخمهای ازوفاز در بیماران آلوده به HIV-1 و در اسهال مزمن بیماران مبتلا به ایدز هم بکار می رود (۴،۳).
- ۲- بیماریهای پوستی: تالیدومید باعث خاصیت تنظیم کننده سیستم ایمنی برای درمان بیماریهای درماتولوژیک بخصوص جذام و ENL بکار میرود. در سایر بیماریهای پوستی مانند فوتودرماتیت، اریتم مولتیفرم و پیودرما گانگرنوزوم هم مصرف می شود.
- ۳ - بیماریهای ایمنولوژیک و روماتولوژیک: تالیدومید اثرات ایمنوساپرسانت و ضدالتهابی دارد (۳).

آن، عارضه تراتوژنیک می باشد. مصرف این دارو حتی یک بار در دوران بارداری، باعث نقایص تولدی کاتاستروفیک می شود که همین موضوع مصرف آن را بسیار محدود کرده است. نقایص عمده تولد در نوزاد انسان که به مصرف تالیدومید در دوران بارداری نسبت داده شده اند به شرح زیر است:

amelia یا فقدان اندامهای تحتانی مانند دست و پا، Phocomelia یا کوتاه بودن دست و پا، هیپوپلاستیسیته استخوانها، فقدان استخوانها، نقایص گوش خارجی (مثل anotia یا فقدان مادرزادی گوش خارجی، micro pinna یا کوچک بودن گوش خارجی، کوچک بودن یا فقدان کانالهای خارجی شنوایی)، فلج صورت، نقایص چشم (مثل anophthalmos یا فقدان چشم، microphthalmos یا کوچکی چشم) و نقایص مادرزادی قلب.

۲- عوارض غیرتراتوژنیک: تالیدومید در بیماران بدون عفونت HIV خوب تحمل می شود. عارضه عمده تالیدومید خواب آلودگی، تب و راش اریتماتوز در بعضی بیماران است، به خصوص تب و بثور که نشان دهنده سمیت با دارو در بیماران مبتلا به HIV می باشد. عارضه رایج دیگر آن یبوست است. تالیدومید روی اعصاب محیطی باعث پلی نوروپاتی اکسونال غیرقابل برگشت می شود که به صورت بیحسی و درد در بازوها، دستها و پاها دیده می شود و این مطلب باید در درمان بیماریهای خود ایمنی مدنظر قرار گیرد (۱۴). ائوزینوفیلی و پانکراتیت

تالیدومید برای درمان آرتریت روماتیسم، لکلرودرما، آسم، درماتیت آتوپیک، لوپوس لریتماتوز، بیماری بهجت، graft-vs-host پس از پیوند مغز استخوان و رد پیوند استفاده می شود (۳،۱). در بیماریهای التهابی روده مانند کرون و کولیت اولسراتیوکارآبی دارد (۱۶).

۴- بیماریهای هماتولوژیک و اونکولوژیک: از این دارو در درمان سرطاناتها از جمله لوسمی، سرطان پروستات، کاپوسی سارکوما و سرطان سینه استفاده است. این دارو برای درمان کاشکسی ناشی از سرطان و ضدتهوع در بیماران مبتلا به سرطان با تهوع مزمن پیشنهاد شده است (۱۴). این دارو در مولتیپل میلانوما انسانی ممکن است فعالیت آنتی آنژیوژنز داشته باشد، یعنی ایمنی ضدتوموری را تقویت می کند (۱۶).

فارماکوکینتیک تالیدومید

تالیدومید به شکل کپسولهای ۵۰ mg وجود دارد. این دارو در داوطلبان سالم به کندی جذب شده و پیک غلظت آن، ۴/۴ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می شود. حجم ظاهری توزیع آن بوده و بهره دهی بیولوژیک کامل دارد. این دارو از سد خونی مغزی عبور می کند. دفع آن از راه کلیه انجام نمی گیرد و نیمه عمر آن، تقریباً ۸ ساعت است (۲۱).

اثرات جانبی تالیدومید

۱- عوارض تراتوژنیک: معروفترین عارضه

از عوارض نادر این دارو هستند (۱۸).

سایر عوارض آن سردرد شدید، دل درد، گیجی و تهوع، سرگیجه یا اضطراب در دوزهای بالاتر، لرزش و وزوز گوش، طعم تلخ دهان، ادم محیطی، اریتم صورت، خشکی دهان و مخاط بینی، افسردگی و احساس کسالت عمومی می‌باشند.

مکانیسمهای محتمل برای عملکرد تالیومید

اثر تالیومید بر سایتوکینهای منوسیتی:

الف - TNF - α : TNF- α یا کاشکتین از سایتوکینهای التهابی است که عمدتاً از مونوسیتها و ماکروفاژها و کمی هم از لنفوسیتها و سلولهای فطرراً قاتل (natural killer) تولید می‌شود. TNF- α نقش ضروری در پاسخهای ایمنی میزبان به عفونتهای باکتریایی، قارچی، انگلی و ویروسی دارد (۱۶) و موقع دفاع علیه عفونت تولید می‌شود. اما تولید بیش از حد آن باعث تب، ضعف، عرق شبانه، نکروز، آنورکسی، میالژی، کاشکسی، شوک و از دست دادن پیشرونده وزن میشود. بنابراین کاهش سطح این سایتوکین می‌تواند باعث کاهش علائم سمیت و بهبود کلینیکی بعضی بیماری‌ها شود (۸).

تالیومید مهارکننده نسبتاً اختصاصی تولید TNF- α از منوسیتهای خونی و ماکروفاژهای بافتی (سلولهای مونونوکلئار انسانی) هم *in vivo* و هم *in vitro* می‌باشد (۷،۴،۳). این دارو با کاهش سطح سرمی TNF- α عمل می‌کند. نیمه

عمر TNF- α mRNA را کوتاه نموده، یعنی تجزیه آن را تسهیل می‌کند. و لذا تولید آن را کاملاً مهار نمی‌کند (۱).

این مکانیسم می‌تواند توضیحی برای بهبودی ENL توسط تالیومید باشد (۳). ENL یک حالت التهابی حاد در لپروماتوز لپروزی است که با تولید TNF- α همراه می‌باشد (۱۱). در بیماران مبتلا به ENL، تالیومید با کاهش سطح سرمی TNF- α باعث بهبود بالینی، کلیرانس لوکوسیت‌های التهابی از پوست و کاهش مولکولهای چسبیده در اندوتلیال پوست و کراتینوسیت می‌شود (۸).

تولید زیاد TNF- α از ماکروفاژهای آلوئولار باعث پیشرفت آسیب دائمی ریه در بیماران مبتلا به سل و سایر بیماریها مثل پنومونی، برونشیت مزمن، سارکوئیدوز و سرطان ریه می‌شود. در این بیماریها، ماکروفاژها با لیپوپلی ساکارید موجود در دیواره سلولی باکتری، تحریک می‌شوند و افزایش تعداد ماکروفاژها باعث افزایش TNF- α می‌شود. انکوباسیون ماکروفاژها با لیپوپلی ساکارید، بیان ژن TNF- α mRNA را افزایش می‌دهد. غیر از لیپوپلی ساکارید، تحریکات دیگر مانند اینترفرون گاما (IFN- γ)، اینترلوکین ۲ (IL-2)، colony stimulating factor-1، فاگوسیتوز، اتصال ایمونوکمپلکسها، اجزای ویروسی و اجزای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باعث آزادسازی TNF- α از ماکروفاژها می‌شوند. اگرچه تولید TNF- α برای کشتن مایکوباکتری ضروری است، ممکن است در روند از دست



محدود کردن عفونت در موش سوری آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هم دخالت دارد. در موشهای آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، سطح خونی $TNF-\alpha$ بالا می‌رود و تجویز آنتی‌بادی ضد $TNF-\alpha$ باعث اختلال در تشکیل گرانولوما، اختلال در ایجاد مقاومت علیه عفونت و افزایش بار باکتریایی می‌شود. بنابراین $TNF-\alpha$ جزئی ضروری برای پاسخ ایمنی است که انتشار باسیل را کنترل می‌کند (۸). تالیدومید باعث کاهش سطح خونی افزایش یافته $TNF-\alpha$ و کاهش بیان $TNF-\alpha$ mRNA و تولید موضعی آن در ریه می‌شوند. درمان موشهای آلوده به باسیل با تالیدومید، در تعداد کل گرانولوما در ریه تغییری ایجاد نمی‌کند، ولی باعث کاهش منطقه گرانولوما و افزایش تراوشات لنفوسیتیک در گرانولوما می‌شود. منطقه نکروز مرکزی در گرانولومای ریه موشهای درمان شده با تالیدومید کمتر می‌شود. بنابراین تالیدومید اندازه و وسعت نکروز گرانولوما را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این نشان می‌دهد که تولید $TNF-\alpha$ به صورت نسبی مهار شده و فعالیت باقیمانده $TNF-\alpha$ ، گرانولوما را در طول عفونت مایکوباکتریایی حفظ می‌کند. مکانیسم کاهش اندازه گرانولوما با تالیدومید نامشخص است. ممکن است تالیدومید با ایجاد تغییرات در سایتوکینهای التهابی، باعث کم شدن ملکولهای adhesion شود و بکارگیری سلولهای التهابی را در ریه تحت تأثیر قرار دهد و از آنجا که سایتوکینها باعث افزایش ملکولهای adhesion

دادن شدید وزن و تبدیل التهاب به فیبروز در بیماریهای مزمن ریه نیز شرکت کند. این یافته‌ها نه تنها در سل، بلکه در سایر بیماریهای فعال ریه که با افزایش $TNF-\alpha$ همراه هستند، هم دیده می‌شوند. مشخص شده است که تجویز آنتی‌بادی ضد $TNF-\alpha$ کاملاً از واکنشهای فیبروتیک جلوگیری می‌کند و انفوزیون مداوم $TNF-\alpha$ نوترکیب، این واکنشها را افزایش می‌دهد. تالیدومید باعث کاهش تعداد ماکروفاژها، کاهش تولید $TNF-\alpha$ و کاهش بیان ژن $TNF-\alpha$ mRNA در ماکروفاژها می‌شود که هر سه آنها در بیماران مبتلا به بیماریهای ریوی همراه با التهاب مثل سل، بالیوپولی ساکارید القا می‌شوند. ماکروفاژهای همه بیماران، بدون در نظر گرفتن نوع تشخیص، پاسخ یکسان به تالیدومید می‌دهند (۱۱).

دگرامتازون در کاهش تولید $TNF-\alpha$ به اندازه تالیدومید موثر است. با این تفاوت که تالیدومید اگر چند ساعت پس از تحریک ماکروفاژها با لیپولی ساکارید به محیط کشت اضافه شود، می‌تواند با تسریع تجزیه نسخه‌های $TNF-\alpha$ ، تولید آن را کاهش دهد، یعنی در مرحله بعد از نسخه برداری عمل می‌کند. اما کورتیکواستروئیدها باید قبل از تحریک با لیپولی ساکارید به محیط کشت اضافه مصرف شوند. این داروها با مهار ترجمه نسخه‌های $TNF-\alpha$ mRNA، یعنی قبل از نسخه برداری عمل می‌کنند (۱۱).

$TNF-\alpha$ در تشکیل گرانولوما در ریه و



سطح سلولهای اندوتلیال عروق می‌شوند با این مکانیسم، تالیدومید اندازه گرانولوما را در ریه کاهش دهد (۸).

TNF- α در القای مسیر آپوپتوتیک نقش دارد. همچنین در توسعه پاسخ گرانولوماتوز به عفونت مایکوباکتریایی دخالت دارد. آپوپتوزیس و نکروز ۲ مکانیسم مرگ سلولی هستند. آپوپتوزیس با کلیرانس غیرالتهابی سلولها همراه است و با سایتوکینهای تنظیم می‌شود. تغییر در سطح سایتوکینهای منوسیت با turnover سلولی آپوپتوتیک در گرانولوما و کاهش در اندازه و وسعت نکروز مرکزی در گرانولوما همراه است. بنابراین ممکن است مکانیسم احتمالی دیگر برای کاهش اندازه گرانولوما با تالیدومید در ریه موشهای آلوده به مایکوباکتریوم، turnover وسیع سلولی از طریق آپوپتوزیس باشد. پس از تالیدومید درمانی و در نتیجه کاهش سطح سایتوکینهای التهابی با دارو، سلولهای آپوپتوتیک بسیاری در گرانولومای ریه حیوانات آلوده به مایکوباکتریوم دیده می‌شود. انتظار می‌رود آپوپتوزیس، بدون تشدید پاسخ التهابی، turnover سلولی را تسهیل کند (۸).

به‌طور *in vitro*، مهار یک فاکتور transcription هسته که فعالیت بسیاری از ژنهای درگیر در پاسخ التهابی را تنظیم می‌کند سلولها را به آپوپتوزیس القا شده با TNF- α حساس می‌کند. بنابراین در حضور مهارکننده‌های این فاکتور، مقادیر کمتر TNF- α برای القا آپوپتوزیس لازم است. تالیدومید مهارکننده این فاکتور در

ماکروفازهای آلوده به HIV-1 است. بنابراین آپوپتوزیس برقرار شده ممکن است اثر مستقیم کاهش فعالیت آن فاکتور با تالیدومید باشد. گرانولوما در ریه موشهای گروه کنترل نسبت به گروه درمان شده با تالیدومید حاوی تعداد بیشتری باکتری می‌باشد. تالیدومید در خوچه هندی آلوده به باسیل باعث کاهش نکروز در گرانولوما می‌شود. پس از درمان با تالیدومید تعداد زیادی سلولهای آپوپتوتیک در گرانولومای نکروتیک ریه‌ها دیده شده که در گروه کنترل وجود ندارد (۸).

مهار تولید TNF- α ممکن است زمینه‌ساز بسیاری از فعالیتهای دیگر تالیدومید، مثل اثر درمانی آن در زخمهای آفتی بیماران آلوده به HIV-1 و اثر ضد ویروس آن در سلولهای آلوده به HIV-1 باشد. اجزای دیواره سلولی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌توانند تولید TNF- α را از فاگوسیتهای تک هسته‌ای در کشتهای سلولی پرومنوسیت، تحریک کنند و این سایتوکین باعث افزایش بیان HIV-1 می‌شود. بنابراین مایکوباکتریوم پیشرفت HIV-1 را تسریع می‌کند. تالیدومید می‌تواند افزایش بیان HIV-1 را در سلولهای منوسیت تحریک شده با اجزای دیواره سلولی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مهار کند.

TNF- α در اعطای مقاومت به عفونتها نقش دارد. به‌طور *in vitro* اضافه کردن TNF- α به ماکروفازهای آلوده به مایکوباکتریوم، کشته شدن داخل سلولی مایکوباکتریا را افزایش



تالیدومید اثری روی بار میکروبی یا سطح خونی $TNF-\alpha$ در موشهای سوری آلوده به مایکوباکتریوم ندارد. بهرحال بسیاری از مهارکننده‌های $TNF-\alpha$ نه تنها مسیر بیوسنتز سایتوکین را در مراحل مختلف مهار می‌کنند، بلکه واقعاً اختصاصی برای $TNF-\alpha$ هم نیستند، مثلاً پنتوکسیفیلین غیر از مهار تولید $TNF-\alpha$ باعث سرکوب تولید $IFN-\gamma$ و $IL-10$ می‌شود یا دگزامتازون تولید چندین سایتوکین را مهار می‌کند. بنابراین، سرکوب یک سایتوکین خاص ممکن است آبشار اثرات شبکه سایوکینی را بهم زده و حساسیت به عفونت را تغییر دهد. وسعت این اثر ممکن است با زمان شروع درمان، غلظت مهارکننده به کار رفته و وضعیت ایمنی میزبان ارتباط داشته باشد (۱۲).

خود $TNF-\alpha$ می‌تواند مدیاتورهای التهابی دیگر را تنظیم کند. بنابراین مهار تولید آن با تالیدومید ممکن است منجر به کاهش آزادسازی ملکولهایی شود که *in vivo*، واکنشهای التهابی را تنظیم می‌کنند. نقش $TNF-\alpha$ در ایجاد مقاومت میزبان در برابر عفونت و بدخیمی، باعث شده تمایل به استفاده از داروهایی که تولید $TNF-\alpha$ را کلاً مهار می‌کنند، کم شده و داروهایی که فقط باعث کاهش آن می‌شوند، جایگزین شوند (۱۱).

$TNF-\alpha$ در جریان تحقیقات برای یافتن ارتباط بین از دست دادن شدید وزن ناشی از بیماریهای عفونی مزمن و اختلال در متابولیسم لیپیدها پیدا شد. تولید بیش از حد آن بسته به محل تولید، نتایج متابولیک و تغذیه‌ای مختلفی دارد، مثلاً

می‌دهد. درمان با $TNF-\alpha$ همراه یا بدون $IL-2$ باعث کاهش بار مایکوباکتریایی در کبد و طحال موشهای سوری می‌شود. تجویز ترکیب آنتی بادی ضد $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ در موشهای سوری، باعث کاهش مقاومت و افزایش بار مایکوباکتریایی در کبد و طحال می‌شود (۱۲). ممکن است اثر $TNF-\alpha$ روی تعداد مایکوباکتريا با تنظیم آپوپتوزیس انجام گیرد. القای آپوپتوزیس در ماکروفاژهای آلوده به مایکوباکتريا همراه با کشته شدن با سیل داخل سلولی است.

مهار تولید $TNF-\alpha$ ، تنظیم آبشار سایتوکین را مختل کرده و منجر به کاهش مقاومت به عفونت می‌شود. از طرفی تولید بیش از حد آن در بیماری ایدز، باعث افزایش همانندسازی ویروس می‌شود. بنابراین آنتاگونیستهای $TNF-\alpha$ که در درمان HIV به کار می‌روند، همانندسازی ویروس القا شده با $TNF-\alpha$ را به طور *in vitro* مهار می‌کنند. ولی این نوع درمان، با ایجاد عدم تعادل یا نقص در یکی از سایتوکینها می‌تواند منجر به افزایش حساسیت به عفونت شده و احتمال ایجاد عفونت با پاتوژنهای فرصت طلب مانند مایکوباکتریوم را تشدید کند. بنابراین درمان بیماران مبتلا به ایدز با داروهای ایمنومدولاتور ممکن است مقاومت آنها به عفونتهای فرصت طلب را کاهش دهد. ولی چون $TNF-\alpha$ تنها سایتوکین یا مکانیسم ایمنولوژیک شرکت کننده در مقاومت علیه عفونت نمی‌باشد و چون ممکن است تالیدومید برای مهار تولید $TNF-\alpha$ در این سیستم کافی نباشد، تجویز



تولید داخل مغزی آن باعث آنورکسی کشنده می‌شود، ولی تولید سیستمیک آن با آنورکسی کمتر و عدم تنظیم متابولیک همراه است (۱۴).
تالییدومید با مهار تولید $TNF-\alpha$ از منوسیتها، می‌تواند باعث جبران وزن از دست رفته در بیماران مبتلا به سل HIV-1 مثبت یا HIV-1 منفی شود (۷،۵). افزایش وزن در بیمارانی که به تنهایی مبتلا به HIV هستند نیز دیده شده است. در بیماران مبتلا به عفونت همزمان سل و HIV، تجویز تالییدومید باعث کاهش سطح پلاسمایی $TNF-\alpha$ و سطح HIV-1 شده، ولی در بیماران مبتلا به عفونت HIV به تنهایی، سطح پلاسمایی هیچ یک از آنها پس از درمان با تالییدومید تغییر نمی‌کند (۷). حتی برخلاف انتظار، درمان با تالییدومید باعث تحریک قابل ملاحظه سیستم ایمنی می‌شود (۱۶). در بیماران مبتلا به HIV، در طول دوره درمان با این دارو، کاهش مشخصی در دفع ادراری نیتروژن دیده شده که پس از قطع تالییدومید به حالت پایه برمی‌گردد. در واقع کاهش دفع ادراری نیتروژن بازتابی از کاهش دفع اوره می‌باشد. درمان با تالییدومید در بیماران مبتلا به ایدز، باعث افزایش وزن بدن بدون اثر روی اشتها و بازگشت نیتروژن در طول درمان می‌شود که نشان‌دهنده آنابولیزم پروتئین می‌باشد. در طول دوره درمان با تالییدومید افزایش توده سلولی، توده چربی و مایع خارج سلولی هم دیده شده است. به نظر می‌رسد پاسخ متابولیکی تالییدومید در بیماران مبتلا به فرم پیشرفته بیماری بارزتر است (۱۴،۹).

$TNF-\alpha$ می‌تواند در کشت‌های سلولی میکروگلیا (ماکروفاژهای مقیم مغز) آنها را به سلولهای بزرگ چند هسته‌ای یا MGC تبدیل کند. MGC از اتصال ماکروفاژها پدید می‌آید و خاصیت ضد میکروبی ماکروفاژها ممکن است با تشکیل MGC برانداخته شود و رشد باکتریایی در ماکروفاژها متصل شده، افزایش یابد. MGC علامت هیستوپاتولوژیک عفونت‌های ایجاد شده با پاتوژنهای داخل سلولی است. تالییدومید با مهار تولید $TNF-\alpha$ در سلولهای میکروگلیال، از تشکیل MGC القا شده با مایکوباکتریوم جلوگیری می‌کند. از آنجا که قدم اول در پاتوژن مننژیت سلی، تشکیل توپرکولوما در پارانشیم مغز می‌باشد، تالییدومید با عبور از سد خونی مغزی و مهار تشکیل MGC میکروگلیال، می‌تواند در مننژیت سلی اثر درمانی داشته باشد (۶).
مننژیت سلی یکی از مهمترین پیامدهای عفونت با مایکوباکتریوم توپرکلوزیس، بخصوص در بچه‌ها و بزرگسالان با نقص سیستم ایمنی می‌باشد. این نشان می‌دهد که یک مکانیسم ایمنی در کنترل انتشار منوسیت‌های آلوده و یا تمامیت سد خونی مغزی شرکت می‌کند. در عفونت انسانی، اولین ارگان درگیر ریه است. باکتری از طریق منوسیت‌های آلوده در جریان خون پخش می‌شود، از سد خونی مغزی عبور می‌کند و در مننژ جایگزین می‌شود. اینکه سد خونی مغزی چگونه در بیماران مبتلا به عفونت سل شکسته می‌شود، نامعلوم است. $TNF-\alpha$ باعث ایجاد نشت در سد خونی مغزی می‌شود.



IL-1 β اندوتلیوم عروقی را تحت تأثیر قرار میدهند، فعالیت پیش انعقادی و تشکیل ترومبوز را القا میکنند، باعث کاهش برداشت مغزی اکسیژن و کاهش طولانی مدت جریان خون مغزی می‌شوند، باعث تولید نیتریک اکسید سنتتاز و التهاب پوشش درونی شریان (اندآرتیت) می‌شوند (۱۷). تخریب عروق، ادم و تغییرات هیدرودینامیک، منجر به افزایش فشار داخل جمجمه و تغییرات عروقی میشوند و انفارکتوس عروقی، نکروز و آسیب مغزی برگشت ناپذیر ایجاد میشود. در مننژیت سلی انسان، انسداد عروق بزرگ و کوچک، باعث انفارکتوس میشود که شایعترین علت فلج عصب کرانیال، ناتوانی یکطرفه بدن یا همیپارزی (hemiparesis) فلج نیمه تحتانی بدن (paraplegia) و مرگ میباشد. بنابراین علاوه بر درمان باکتریولوژیک، جلوگیری از تخریب واسکولار القا شده با سایتوکینهای التهابی و جلوگیری از آسیب نورولوژیک دائمی لازم است (۱۵).

تالیدومید با مهار تولید TNF- α جلوی پیشرفت مننژیت را در خرگوشهای آلوده به مایکوباکتریوم میگیرد (۱۷). درمان با تالیدومید باعث بقای طولانی‌تر و محافظت خرگوشهای آلوده به مایکوباکتریوم در برابر مرگ در طول دوره درمان شده است. اما اگر تالیدومید همراه داروی ضد سل مصرف شود، حتی پس از قطع تالیدومید و ادامه درمان با آنتی بیوتیک، بقا در ۱۰۰٪ حیوانات دیده می‌شود. مصرف همزمان

بنابراین قسمتی از بیماریزایی مایکوباکتریوم بستگی به القای TNF- α دارد که باعث شکسته شدن سد خونی مغزی و آزادسازی ناگهانی آبشار التهابی می‌شود (۱۷). تولید موضعی TNF- α در مغز، در پاسخ به مننژیت باکتریال، باعث تغییر در نفوذپذیری سد خونی مغزی، لکوسیتوز در مایع مغزی نخاعی (CSF) با شیفت از پلی مرفونوکلتر به منونوکلتر، افزایش نفوذ پروتئین و تجمع لاکتات میشود که این علائم در CSF، نشاندهنده آسیب به سد خونی مغزی می‌باشند (۱۵). TNF- α در سیستم عصبی مرکزی، پاسخ تب را القا می‌کند، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را فعال میکند و آزادسازی سایر سایتوکینها را به صورت ماشه‌ای تحریک می‌کند. TNF- α در انتقال مواد به مغز با باز کردن سد خونی مغزی تأثیر میگذارد. سطح بالای TNF- α در CSF با افزایش سطح IL-6 و پروتئین و کاهش سطح گلوکز ارتباط دارد. سطح بالای TNF- α و IL-1 β با تب طولانی، صرع، اسپاستیسیته و مرگ همراه است (۱۷). در مننژیت باکتریال، افزایش سطح TNF- α و IL-1 β در مایع مغزی نخاعی با شدت بیماری و تظاهرات بالینی آن ارتباط دارد. افزایش TNF- α در پلاسما، علائم عفونت سیستمیک را ایجاد میکند. پیک TNF- α همراه با افزایش شدت عفونت و مرگ حیوانات میباشد (۱۵).

TNF- α حتی به مقدار کم میتواند اثرات نامطلوب روی مویرگهای حساس شده با محصولات مایکوباکتریوم داشته باشد. TNF- α و

تالیدومید و آنتی بیوتیک، باعث کم رنگ شدن پاسخ التهابی، کاهش تعداد سلولهای التهابی در مننژ و عدم توسعه عفونت به نواحی عمیقتر اطراف عروق می شود. آنتی بیوتیک به تنهایی میتواند لکوسیتوز را در CSF کاهش دهد، اما اگر به همراه تالیدومید مصرف شود، این کاهش بیشتر میشود. کورتیکواستروئیدها و تالیدومید مقدار TNF- α را در پلاسما و CSF کاهش میدهند و میتوانند پاسخ التهابی را کاهش دهند، ولی داروهای ضد سل مثل اتامبوتول و ریفامپین فقط در حالت التهاب از سد خونی مغزی عبور میکنند. استرپتومایسین حتی در حالت التهاب به سختی از مننژ نفوذ می نماید. بنابراین استفاده از کورتیکواستروئیدها برای کاهش التهاب، باعث کاهش عبور آنتی بیوتیک ضد سل به فضای زیر عنكبوتیه میشود. تالیدومید از سد خونی مغزی به راحتی عبور کرده، وارد CSF شده و لکوسیتوز و پاسخ التهابی مننژ را کاهش میدهد. در حیوانات درمان شده با تالیدومید، فعالیت ضد سلی ایزونیاژید و ریفامپین باقی میماند. یعنی اثر ضد التهاب تالیدومید با قابلیت نفوذ آنتی بیوتیک یا فعالیت ضد مایکوباکتری آن در CSF تداخلی ندارد. ترکیب آنتی بیوتیک و تالیدومید، نتیجه درمانی و بقای خرگوشهای آلوده را بهبود می بخشد (۱۵).

اگر فاکتورهای تنظیم کننده در پاتوژنز مننژیت سلی شناخته شوند، میتوان افراد با ریسک بالا برای عفونت را شناسایی کرده و از مشکلات جدی عفونت سل در بچه ها و

بزرگسالان مبتلا به نقص سیستم ایمنی جلوگیری کرد (۱۷).

TNF- α و رسپتور آن برای تولید واسطه های نیتروژن فعال توسط ماکروفاژها در ابتدای عفونت ضروری هستند. اگرچه TNF- α برای پاسخ ایمنی محافظتی ضروری است، ولی در بیماریهای بیماریهای خودایمنی و عفونی هم نقش دارد. غلظتهای افزایش یافته TNF- α باعث بوجود آمدن اثرات مرگبار سندرم شوک سپتیک میشوند و مهار تولید آن با تالیدومید در موشهایی که لیپوپلی ساکارید (LPS) دریافت میکنند، حیوانات را در مقابل شوک سپتیک محافظت میکند (۱۶).

اثر تالیدومید در درمان بیماریهای التهابی روده مانند کرون، ممکن است ترکیبی از مهار TNF- α و تحریک سلولهای CD₈ T مثبت باشد (۱۶).

البته در بعضی از مطالعات نشان داده شده که ایزومر تالیدومید میتواند تولید TNF- α را در کشتهای مونسیت انسانی تسهیل کند (۳، ۱۰، ۱۴).

ب - γ - IFN: یکی از سایتوکینهای التهابی دیگر است که از لنفوسیتهای T ترشح میشود و باعث القای فعالیت ضد ویروسی و فعال شدن ماکروفاژها میشود (۵). این سایتوکین که در سیستم عصبی محیطی نیز تولید می شود، اجازه ورود آنتی بادیها، مدیاتورهای محلول و سلولهای التهابی را به داخل اندونوریوم می دهد (۱۰). این سایتوکین در محدود کردن

رشد مایکوباکتریوم در موش سوری نقش دارد. در موشهای سوری آلوده به مایکوباکتریوم، سطح سرمی این سایتوکین افزایش می‌یابد (۸). اگر قبل از آلوده شدن سلولها با مایکوباکتریوم، IFN- γ به کشتهای ماکروفاژ اضافه شود، باعث افزایش تولید TNF- α شده و کشته شدن مایکوباکتریوم در ماکروفاژها تسهیل می‌شود (۱۲). تالییدومید به طور *in vivo* می‌تواند تولید IFN- γ را در بیماران مبتلا به سل فعال و ایدز تسهیل کند (۱۴، ۵). به طور *in vitro* تالییدومید تولید IFN- γ را افزایش دهد (۱۶). ولی در یک مطالعه دیگر، درمان با تالییدومید سطح خونی افزایش یافته IFN- γ را در موشهای آلوده به مایکوباکتریوم تغییر نداده است. این نشان می‌دهد دارو بدون تداخل با پاسخ ایمنی تیپ Th1، التهاب را کاهش می‌دهد (۸). در مطالعه سوم، تالییدومید مانند دگزامتازون، تولید IFN- γ را از سلولهای منونوکلر ترشح کننده IFN- γ مهار کرده که این نشان دهنده سرکوب شدن سلولهای شبه Th1 می‌باشد و عوض شدن پاسخ به Th2 بوجود می‌آید (۱۰).

د - IL-6: یکی از سایتوکینهای التهابی است که از لنفوسیت‌های T ترشح می‌شود و عمل فعال کردن لنفوسیت‌های T، B و سایر سلولهای ایمنی را به عهده دارد. سطح خونی این لنفوکین در موشهای آلوده به مایکوباکتریوم افزایش می‌یابد. تالییدومید سطح خونی یافته IL-6 و بیان ژن IL-6 mRNA را در ریه و طحال موشهای آلوده به مایکوباکتریوم کاهش می‌دهد. این عمل دارو همراه با زیاد شدن turnover سلولهای آپوپتوتیک در گرانولوما و کاهش اندازه و وسعت نکروز مرکزی گرانولوما می‌باشد (۸).

ه - IL-10: این سایتوکین در تکثیر mast cells و مهار واکنشهای ایمنی سلولی نقش دارد و به طور عمده از لنفوسیت‌های T ترشح می‌شود. در ریه موشهای آلوده به مایکوباکتریوم توپرکلوزیس، بیان ژن IL-10 mRNA افزایش

رشد مایکوباکتریوم در موش سوری نقش دارد. در موشهای سوری آلوده به مایکوباکتریوم، سطح سرمی این سایتوکین افزایش می‌یابد (۸). اگر قبل از آلوده شدن سلولها با مایکوباکتریوم، IFN- γ به کشتهای ماکروفاژ اضافه شود، باعث افزایش تولید TNF- α شده و کشته شدن مایکوباکتریوم در ماکروفاژها تسهیل می‌شود (۱۲). تالییدومید به طور *in vivo* می‌تواند تولید IFN- γ را در بیماران مبتلا به سل فعال و ایدز تسهیل کند (۱۴، ۵). به طور *in vitro* تالییدومید تولید IFN- γ را افزایش دهد (۱۶). ولی در یک مطالعه دیگر، درمان با تالییدومید سطح خونی افزایش یافته IFN- γ را در موشهای آلوده به مایکوباکتریوم تغییر نداده است. این نشان می‌دهد دارو بدون تداخل با پاسخ ایمنی تیپ Th1، التهاب را کاهش می‌دهد (۸). در مطالعه سوم، تالییدومید مانند دگزامتازون، تولید IFN- γ را از سلولهای منونوکلر ترشح کننده IFN- γ مهار کرده که این نشان دهنده سرکوب شدن سلولهای شبه Th1 می‌باشد و عوض شدن پاسخ به Th2 بوجود می‌آید (۱۰).

ج - IL-2: یک سایتوکین التهابی است که به صورت عمده توسط لنفوسیت‌های T ترشح شده و باعث فعال شدن و تکثیر لنفوسیت‌های T، پرومونسیتها و سلولهای فطرتاً قاتل یا NK می‌شود. تالییدومید در کشت سلولهای مونوکلر انسان، می‌تواند سنتز خارج سلولی و داخل سلولی IL-2 را افزایش دهد. تالییدومید ممکن است در توانایی اتصال IL-2 محلول انسانی به

می‌یابد. درمان با تالیدومید، باعث کاهش بیان ژن mRNA IL-10 در ریه موشهای آلوده می‌شود (۸).

و - IL-12: از سایتوکیت‌های منوسیتی است که عمل فعال کردن لنفوسیت‌های T و natural killer cell را به عهده دارد. در واقع تالیدومید یک اثر دوطرفه روی تولید IL-12 دارد. وقتی سلول‌های مونونوکلئار با LPS تحریک می‌شوند، تولید IL-12 توسط تالیدومید مهار می‌شود، ولی وقتی سلول‌های T توسط رسپتور سلول T تحریک می‌شوند، تولید IL-12 توسط تالیدومید افزایش می‌یابد که این اثر با افزایش بیان لیگاند CD40 سلول‌های T همراه می‌باشد. همچنین درمان با تالیدومید در بیماران مبتلا به HIV و توبرکلوزیس، اسکروزیدوما و سارکومیدوز باعث افزایش سطح IL-12 می‌شود. این اثر دوگانه تالیدومید را می‌توان با تعدیل متمایز سایتوکین‌ها بر اساس نوع سلول هدف و مسیر اختصاصی تحریک سلولی توضیح داد (۱۶).

تولید IL-12 به وسیله راه‌های وابسته و غیروابسته به سلول T تنظیم می‌شود. لیپوپلی‌ساکارید مستقیماً تولید IL-12 را از راه غیروابسته به سلول T تحریک می‌کند که این راه به وسیله تالیدومید مهار می‌شود (۱۶).

در یک مطالعه *in vivo*، در بیماران مبتلا به ایدز و توبرکلوزیس، تالیدومید باعث افزایش سطح پلاسمایی IL-12 شد (۱۹).

IL-12 از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله

تحریک فعالیت سلول‌های NK، فعال شدن سلول‌های T سایتوتوکسیک CD8 مثبت و آنتی‌آنژیوژنز با واسطه IFN- γ ، فعالیت ضد موتوری قوی نشان می‌دهد (۱۶).

اثر تالیدومید بر سلول‌های سیستم ایمنی
تالیدومید در ادم پای رت با کاراجینان، اثر ضد التهاب نشان داده است و می‌تواند کموتاکسی‌نوتروفیلها را مهار کند (۳). ممکن است باعث مهار تکثیر سلول‌های مونونوکلئار خون محیطی شود. در انسان، بیان سطحی مولکول‌های $\beta 2$ integrin adhesion را روی لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها کاهش می‌دهد و کمی نسبت سلول‌های CD₄ مثبت به سلول‌های Th2 را به صورت اختصاصی تسهیل کند و عمل سلول‌های Th1 را مهار کند. اثر مهارتی تالیدومید روی عملکرد Th1، کاربرد درمانی آن را در بیماری‌های خودایمنی دمی‌لینه‌کننده توجیه می‌کند، تا زمانی که عملکرد اعصاب محیطی به دقت کنترل شود. این یافته باعث شده است علی‌رغم عوارض شناخته شده تراتوژنیک و نوروپاتیک این دارو، توجه دوباره به آن معطوف شود (۱۰).

در بیماران مبتلا به ایدز، در طی مدت درمان با تالیدومید، تعداد کل لوکوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و زیر گروه‌های لنفوسیت‌ها نسبت به حالت پایه تغییری نمی‌کند ولی یک هفته پس از قطع تالیدومید در بیماران مبتلا به ایدز، افزایش



شدن سلولهای T می شود، ضروری هستند (۱۶). از آنجا که تحریک آنتی ژنیک در عدم حضور پیامهای کمک تحریکی منجر به عدم پاسخدهی سلول T یا آپوپتوزیس می شود، کمک تحریک در القا و تنظیم ایمنی سلولی اهمیت زیادی دارد. تالیومید می تواند به صورت یک عامل کمک تحریکی برای آن دسته از سلولهای T عمل کند که پیام اول را از طریق رسپتور سلول T دریافت کرده اند. تحریک سلولهای T در *in vitro* با آنتی بادیهای ضد CD3 در غیاب پیام دوم، فقط باعث القای جزئی تکثیر سلولهای T می شود ولی افزودن تالیومید به این کشت سلولی منجر به افزایش وابسته به غلظت در پاسخهای پرولیفراتیو شد. مجموعاً تکثیر سلول T با سطوح افزایش یافته IL-2 و تولید IFN- γ از سلولهای T همراه است. اثر کمک تحریکی تالیومید بیشتر روی سلولهای T CD8 مثبت است تا سلولهای T CD4 مثبت (۱۶).

تالیومید باعث القای افزایش بیان لیگاند CD40 در سلولهای T می شود. پیام رسانی از طریق CD40، APC را فعال می کند و باعث القای بیان مولکولهای کمک تحریکی مانند B7 و تحریک تولید IL-12 می شود. بلوک این مسیر، تولید IL-12 را مهار می کند و اثر تحریکی تالیومید را از بین می برد. پیام رسانی از طریق CD40 منجر به یک مکانیسم فیدبک تحریکی می شود که در آن APC فعال شده، پاسخ سلول T را تشدید می کند. عملکرد لیگاند CD40 برای بقای سلولهای T CD8 مثبت ضروری است و در غیاب آن، این سلولها

لنفوسیت محیطی با تزاید عمده زیر گروه CD8 دیده می شود که این نشان دهنده فعال شدن سلولهای T می باشد. لنفوسیتهای CD4 مثبت هم افزایش ناچیزی نشان می دهند. در مطالعات *in vitro* نشان داده شده است که تالیومید می تواند تکثیر سلولهای T را القا کند (۹).

درمان با تالیومید در بیماران مبتلا به ایدز و سل، تعداد سلولهای T CD4 مثبت و CD8 مثبت و تکثیر لنفوسیتها را افزایش می دهد. بنابراین در حضور تالیومید، پاسخهای ایمنی در *in vitro* در بیماران مبتلا به ایدز و سل تسهیل می شود (۱۹).

بنابراین تالیومید علاوه بر فعالیت مهارى بر مونوسیتها، یک اثر ادجوانتی یا کمک تحریکی روی پاسخ سلول T در *in vitro* دارد. فعال شدن سلول T احتیاج به دو پیام دارد: پیام اول توسط مجموعه آنتی ژن - رسپتور - CD3، از طریق درگیر شدن پپتیدهای خارجی اختصاصی متصل شده به ملکولهای MHC بر سطح یک سلول عرضه کننده آنتی ژن فراهم می شود. این سیگنال را می توان توسط اتصال متقاطع مجموعه رسپتور سلول T با آنتی بادیهای ضد CD3 فراهم کرد (۱۶).

پیام دوم یا کمک تحریکی، غیروابسته به آنتی ژن است و ممکن است توسط سایتوکینها یا لیگاندهای سطحی APC که با رسپتورهایشان روی سلولهای T واکنش می کنند، فراهم شود. پیامهای کمک تحریکی برای القای تکثیر سلول T و ترشح سایتوکینها از جمله IL-2 که باعث فعال



می‌میرند یا پاسخدهی خود را از دست می‌دهند (۱۶).

توازن بین این اثرات (مهار تولید سایتوکینهای منوسیت مثلاً $TNF-\alpha$ و عملکرد کمک تحریکی سلول T) ممکن است خصوصیات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی این دارو را توجیه کند. در موقعیتهای مختلف بالینی میتوان اثرات متناقض و دوگانه تالیدومید را مشاهده کرد. مثلاً درمان بیماران مبتلا به سندرم بهجت با تالیدومید باعث بهبود زخمهای آفتی التهابی می‌شود، اما گاهی همراه با تشدید ندوزوم قرمز است. بدتر شدن بیماری پیوند علیه میزبان و نکروز اپیدرمال سمی با تالیدومید ممکن است اثر تحریکی غیرمنتظره این دارو باشد (۱۶).

اثر تالیدومید روی نورونها

تالیدومید با مکانیسم نامشخص فاگوسیتوز میلین و ادم عصب را مهار می‌کند. همچنین تکثیر سلولهای عصبی را در مراحل اولیه تخریب و اگر بیان مهار می‌کند. در بیماران مبتلا به بیماریهای نورولوژیک دمیلینه‌کننده انسان، مصرف این دارو باید با احتیاط انجام شود و عملکرد اعصاب محیطی با دقت کنترل شود. تعداد سلولهای شوان در گروه درمان شده با تالیدومید نسبت به گروه کنترل بالاتر است که پیشرفت بهبودی را نشان می‌دهد. به‌رحال در درمان بیماریهای خود ایمنی با تالیدومید، عارضه آن روی اعصاب محیطی که منجر به پلی‌نوروپاتی اکسونال می‌شود، باید در نظر

گرفته شود (۱۰).

اثر تالیدومید بر ایمنی هومورال

تالیدومید همانند دکزامتازون، پاسخ سلولهای B را مهار می‌کند و روی ایمنی هومورال اثر دارد. این دارو هیپرگاماگلوبولینمیا را در عفونت HIV و سلولهای CD5 B مثبت را در موش سوری کم می‌کند (سلولهای CD5 B مثبت اتوآنتی بادیهای IgM تولید می‌کنند) (۱۰).

اثر ضد سرطانی تالیدومید

تالیدومید به عنوان یک درمان تجربی برای کاشکسی همراه با HIV و توپرکلوزیس و همچنین در سرطان پیشنهاد شده است (۱۴). این دارو فعالیت ضد موتوری خود را از طریق مهار آنژیوژنز (رگ زایی) در vivo نشان می‌دهد. اثرات تراتوژن دارو را هم به مهار آنژیوژنز نسبت داده‌اند. ولی به نظر نمی‌رسد این اثر از طریق مهار تولید $TNF-\alpha$ انجام شود. احتمال دارد تغییر سطوح نسبت $IFN-\gamma$ به IL-2 تا حدودی مسئول باشد (۱۶).

سایر اثرات تالیدومید

عملکرد تالیدومید به عنوان یک سرکوبگر ایمنی و ضد التهاب ممکن است وابسته به سرکوب عمل لنفوسیتها یا سایتوکینهای التهابی نباشد. نشان داده شده است که تالیدومید، غشای لیزوزومهای سلولهای کبدی را پایدار می‌کند (۳). اثرات تالیدومید بر سیستم ایمنی از طریق مهار



سلولهای منونوکلئر خون محیطی به شدت مهار می‌کنند، بلکه باعث مهار تولید IL-12، IL-1 β و IL-6 از منوسیتها می‌شوند. این داروها محرک قوی IL-10 بوده و غلظت خونی آن را ۲۰۰ تا ۳۰۰ برابر افزایش می‌دهند(۱۶).

گروه Imids و تالیدومید باعث مهار PDE4 یا فسفودی استراز ۴ نمیشوند. PDE4 از ایزوآنزیمهای عمده فسفودی استراز می‌باشد که در سلولهای رده لنفویید و میلوئید انسان یافت می‌شود و از طریق تخریب cAMP عمل می‌کند(۱۶).

داروهای این گروه که PDE4 را مهار نمی‌کنند، عوامل کمک تحریکی قوی سلولهای T می‌باشند و تکثیر سلولی را به صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهند. این ترکیبات مانند تالیدومید اثر کمک تحریکی بیشتری روی سلولهای CD8 T مثبت دارند تا سلولهای CD4 T مثبت. گروه Imids، وقتی به سلولهای T فعال شده با آنتی CD3 افزوده می‌شوند، باعث افزایش قابل توجه در ترشح IL-2، IFN- γ و القای افزایش بیان لیگاند CD40 در سلولهای T فعال شده می‌شوند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که گروه Imids علاوه بر اثر ضدالتهاب قوی، سلولهای T را ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر تالیدومید تحریک می‌کنند. هدف مولکولی این داروها هنوز مشخص نیست(۱۶).

۲- ترکیبات کلاس ۲ یا

Imids (Selective Cytokine Inhibitory Drugs):
داروهای این گروه بیش از گروه قبلی شیبه تالیدومید می‌باشند. این داروها با اینکه

تولید TNF- α و یا تحریک پاسخهای سلول T انجام می‌شود، بدون این که باعث سرکوب ایمنی میزبان شود. برخلاف آن بعضی از داروهای استاندارد مثل سیکلوسپورین A و گلوکوکورتیکوئیدها، طیف وسیع سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دارند(۱۶). عواملی مانند تالیدومید با کنترل انتخابی قسمت‌های زیان آور پاسخ التهابی، می‌توانند عکس‌العمل میزبان را در مبارزه علیه عفونت تنظیم کنند و در ایمونوترپی این بیماری نقش داشته باشند(۲۰).

آنالوگهای تالیدومید

بیماران در طول دوره درمان با تالیدومید به علت اثرات تراتوژن و نوروپاتی محیطی این دارو، باید مونیتور شوند. بنابراین نیاز برای توسعه داروهایی با فعالیت مهارکننده TNF- α و اثرات سمی کمتر وجود دارد(۱۶).

قویترین آنالوگهای تالیدومید ۵۰۰۰۰ بار بیشتر از تالیدومید تولید TNF- α را در سلولهای منونوکلئر خون محیطی تحریک شده با لیپوپلی ساکارید، مهار می‌کنند. بعضی از این ترکیبات به طور *in vivo*، باعث کاهش غلظت خونی TNF- α در موش سوری و مهار پیشرفت آرتрит در موش صحرائی شده‌اند(۱۶).

آنالوگهای تالیدومید را به دو دسته تقسیم می‌کنند:

۱- ترکیبات کلاس ۱ یا

Imids (Immunomodulatory imide drugs):
این ترکیبات نه تنها تولید TNF- α را در



مهارکننده قوی تولید $TNF-\alpha$ هستند، روی تولید $IL-12$ و $IL-1\beta$ اثر کمتری دارند و تولید $IL-6$ را حتی در غلظت‌های بالا مهار نمی‌کنند. بعلاوه یک اثر تحریک کننده متوسط روی $IL-10$ دارند (۱۶).

مطالعات بیشتر روی این گروه نشان داده که این داروها مهارکننده قوی PDE4 هستند. مهار PDE4 باعث افزایش سطح cAMP داخل سلولی می‌شود و در نهایت تولید سایتوکین‌های مختلف از جمله $TNF-\alpha$ را تنظیم میکند. مشخص شده است افزایش سطح cAMP داخل سلولی، باعث مهار تولید $TNF-\alpha$ در منوسیتها می‌شود ولی چگونگی تنظیم این مهار هنوز مشخص نشده است (۱۶).

داروهای این گروه اثر بسیار ناچیزی روی فعال شدن سلول T دارند و فقط مهار خفیف در تکثیر سلول T ایجاد می‌کنند. این اثر قابل پیش‌بینی است، چون مشخص شده که افزایش سطح cAMP داخل سلول T، باعث کاهش توانایی تکثیر می‌شود (۱۶).

از آنجا که داروهای این گروه مهارکننده قوی PDE4 هستند، اثرات ضدالتهابی دارند و در موقعیت‌های بالینی مثل آسم، درماتیت آتوپیک و آرتریت روماتیک که افزایش سطح cAMP داخل سلولی ضروری است، مفید می‌باشند، (۱۶).

دیگر مهارکننده‌های انتخابی PDE4، مثلاً rolipram، اثرات جانبی وابسته به دوز مانند تهوع و استفراغ دارند که استفاده درمانی آنها را محدود می‌کند. این آثار جانبی ممکن است به

دلیل اختصاصی نبودن این داروها و مهار یکی یا چند تا از ایزوفورم‌های PDE در بافت‌های غیرهدف باشد. بنابراین تلاش برای پیدا کردن ترکیبات انتخابی‌تر و با عوارض کمتر ادامه دارد (۱۶).

امروزه دو دسته مختلف از آنالوگ‌های تالیدومید تهیه شده که خاصیت تنظیم کننده سیستم ایمنی داشته و بعضی از آنها غیرسمی و غیرتراتوژن هستند. این داروها بسته به خصوصیات خود در تنظیم سیستم ایمنی می‌توانند در موقعیت‌های بالینی مختلف بکار روند. در ضمن، به عنوان ابزارهای تحقیقاتی در مدل‌های حیوانی برای تعیین مکانیسم‌های بیماری‌زایی و روشن شدن مکانیسم اثر این دسته از داروها به کار می‌روند (۱۶).

منابع:

1. Rook G.A.W and Stanford J.L. The Koch Phenomenon and the Immunopathology of Tuberculosis. In: Shinnick T.M Tuberculosis. Germany. Springer. 1996.240-262.
2. Kaplan G. Cytokine regulation of disease progression in Leprosy and Tuberculosis; Immunobiology 1994; 191(4-5): 564-8.
3. Shannon E.J. and Sandoval F. Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with Concanvalin-A, Staphylococcal enterotoxin A and Purified Protein derivative; Immunopharmacology 1995. 31(1): 109-16.
4. Peterson P.K., Gekker G., Bornemann M., Chatterjee D. and Chao C.C. Thalidomide inhibits Lipoarabinomannan-induced upregulation of human immunodeficiency virus expression;

- Antimicrob Agents Chemother 1995. 39(12): 2807-9.
5. Tramontana J.M., Utaipat U., Molloy A., Akarasewi P. and Burroughs M. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in Patients with Pulmonary Tuberculosis; *Mol Med* 1995. 1(4): 384-97.
 6. Peterson P.K. et al. Multinucleated giant cell formation of swine microglia induced by *Mycobacterium bovis*; *J Infect Dis* 1996. 173(5): 1194-201.
 7. Klausner J.D., Makonkawkeyoon S., Akarasewi P., Nakata K. and Kasinrerker W. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and *M. tuberculosis* infection; *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996. 11(3): 247-57.
 8. Moreira A.L., Tsenova-Berkova L., Wang J., Laochumroonvorapong P. and Freeman S. Effect of cytokine modulation by thalidomide on the granulomatous response in murine tuberculosis; *Tuber Lung Dis* 1997. 78(1): 47-55.
 9. Haslett P. et al. The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of Patients infected with the human immunodeficiency virus; *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997 13 (12): 1047 - 54
 10. Zhu J., Bai X., Mix E., Van der Meide P.H., Zwingerberger K. and Link H. Thalidomide suppresses T - and B-cell responses to myelin antigen in experimental allergic neuritis; *Clin Neuropharmacol* 1997. 20(2): 152 - 64.
 11. Tavares J.L., Wangoo A., Dilworth P., Marshall B., Kotecha S. and Shaw R.J. Thalidomide reduces tumor necrosis factor - alpha production by human alveolar macrophages; *Respir Med* 1997. 91(1): 31-9.
 12. Scully C., Beyli M., Ferreiro M.C., Ficarra G., Gill Y. and Giffiths M. Update on oral Lichen planus: etiopathogenesis and management ; *Crit Rev Oral Biol Med* 1998. 9(1):86-122.
 13. Bala S., Hastings K.L., Kazempour K., Inglis S., and Dempsey W.L. Inhibition of tumor necrosis factor alpha alters resistance to *Mycobacterium avium* complex infection in mice; *Antimicrob Agents Chemother* 1998. 42(9):2336-41.
 14. Haslett P.A. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and Cachexia; *Semin Oncol* 1998. 25(2 Suppl 6): 53-7.
 15. Tsenova L., Sakol K., Freedman V.H. and Kaplan G. A combination of Thalidomide plus antibiotics protects rabbits from mycobacterial meningitis-associated death; *J Infect Dis* 1998. 177(6): 1563-72.
 16. Corral L.G. and Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues; *Ann Rheum Dis* 1999. 58 Suppl 1: 1107 - 13.
 17. Tsenova L., Bergtold A., Freedman V.H., Young R.A., and Kaplan G. Tumor necrosis factor alpha is a determinant of pathogenesis and disease progression in mycobacterial infection in the central nervous system; *Proc Natl Acad Sci USA* 1999. 96(10): 5657 - 62.
 18. Mehta P. Kedar A., Graham Pole J., Skoda Smith S. and Wingard J.R. Thalidomide in children undergoing bone marrow transplantation: Series at a single institution and review of the literature; *Pediatrics* 1999. 103(4): e44.
 19. Bekker L.G., Haslett P., Maartens G., Steyn L. and Kaplan G. Thalidomide - induced antigen - specific immune stimulation in patients with human immunodeficiency virus type 1 and tuberculosis; *J Infect Dis* 2000. 181(3): 954-65.
 20. Holland S.M. Cytokine therapy of mycobacterial infections; *Adv Intern Med* 2000. 45:431-52.
 21. Piscitelli S.C., Figg W.D., Hahn B., Kelly G., Thomas S. and Walker R.E. Single-dose pharmacokinetics of thalidomide in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997. 41(12): 2797 - 2799.