

سایتوکاین و کاربرد آن در درمان بیماری‌ها

دکتر بهمن نیک‌آور: گروه مفردات پزشکی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در غلظت‌های بسیار کم و از طریق گیرنده‌های سطحی سلول‌ها اثرات خود را اعمال می‌کند. سایتوکاین‌ها دارای اثرات مختلفی بر سلول‌های گوناگون می‌باشند. این ترکیبات در یک شبکه درهم تنیده‌ای از لکوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های پایه‌ای خونساز و... عمل می‌کنند و باعث کنترل تکثیر، تمایز، فعال شدن و... می‌گردند. بین سایتوکاین‌های مختلف نیز روابط پیچیده و

سایتوکاین‌ها پروتئین‌هایی هتروژن با وزن مولکولی پایین هستند که به‌طور عمده در بروز تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی و در کنترل خون‌سازی نقش دارند. این ترکیبات توسط ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، سایر لکوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و بعضی از سلول‌های دیگر تولید می‌گردند. اثر این ترکیبات گذرا بوده و اغلب به‌صورت موضعی اثر می‌کنند اما از قدرت اثر بسیار زیادی برخوردار هستند و

وسیع‌تری برقرار است و سلول‌های گوناگون نقش واسطه را در برقرار نمودن این روابط بر عهده دارند. مهم‌ترین سایتوکاین‌هایی که تا به حال شناسایی شده‌اند، عبارتند از:

Interleukins (IL-1,...)

Colony Stimulating Factors (GM-CSF,

G-CSF, M-CSF)

Tumor Necrosis Factors (TNF- α , TNF- β)

Interferons (IFN α , IFN β , IFN γ)

سایتوکاین‌ها نقش مهم و پیشرونده‌ای در ایمنونوفارماکولوژی دارند و کاربردهای فراآینده‌ای در درمان عفونت‌ها، بیماری‌های اتوایمیون، التهابات و سرطان‌ها پیدا کرده‌اند که به‌طور خلاصه به این موارد اشاره خواهد شد.

الف - اینترفرون‌ها

گروهی از گلیکوپروتئین‌های اندوژن با اثرات مختلف ضدویروسی، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و ضدتکثیری می‌باشند. اینترفرون‌ها در پاسخ به محرک‌های ویروسی و سایر محرک‌های مناسب و یا در پاسخ به سایر سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های پستانداران سنتز می‌گردند و در حال حاضر نیز توسط تکنولوژی مهندسی ژنتیک و DNA نو ترکیب جهت کاربردهای دارویی ساخته می‌شوند.

تا به حال سه کلاس اصلی برای اینترفرون‌ها شناسایی شده است که عبارتند از: IFN α ، IFN β و IFN γ . IFN α و IFN β توسط سلول‌های مختلفی چون لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها در پاسخ به حضور ویروس‌ها و سایتوکاین‌های دیگر سنتز می‌گردند. تولید این ترکیبات به شدت توسط ویروس‌ها و به میزان کمتر توسط سایر میکروارگانیزم‌ها و محصولات باکتریایی تحریک

می‌گردد. IFN γ به‌طور عمده توسط سلول‌های T (T-cells) و به‌عنوان بخشی از پاسخ سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌های ویروسی و غیروویروسی و سایر سایتوکاین‌ها تولید می‌گردند.

اینترفرون‌ها دارای اثر ضدویروسی هستند، باعث تب می‌شوند و به‌صورت *in vitro* اثرات ضدتوموری دارند و در حال حاضر اغلب به منظور درمان عفونت‌های ویروسی و سرطان‌ها به‌کار می‌روند. اینترفرون‌ها توسط سلول‌های آلوده به ویروس ساخته و آزاد می‌گردند و به رسپتورهای اختصاصی خود در سلول‌های غیرآلوده متصل می‌شوند. این ترکیبات باعث القای ساخت آنزیم‌های مختلفی چون پروتئین کیناز، فسفودی استراز و اولیگوآدنیلات سنتتاز در سلول‌های سالم می‌گردند و بدین وسیله بر روی سنتز DNA، RNA، پروتئین و ویروسی تأثیر می‌گذارند و اثرات ضدویروسی خود را اعمال می‌کنند.

با توجه به این مکانیسم اثر اینترفرون‌ها مشخص می‌گردد اثر ضدویروسی این ترکیبات اختصاصی نیست. اینترفرون‌ها همچنین بر روی سلول‌های مختلف و فرآیندهای گوناگون سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند (مثلاً باعث افزایش فعالیت سلول‌های کشنده یا Killer cells مختلف می‌گردند) و از این طریق باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی می‌شوند.

تا به حال کاربردهای درمانی مختلفی برای انواع اینترفرون‌ها مورد تأیید قرار گرفته است. فرآورده‌های IFN γ در درمان عفونت‌های مزمن ناشی از هپاتیت B و C، بعضی از انواع زگیل‌های مقعدی - واژینالی ناشی از ویروس‌های پاپیلوما، کاهش انتشار ویروس

هرپس زوستر در بیماران سرطانی و گسترش ویروس‌های پاپیلومای انسانی و برخی از انواع سرطان‌ها چون hairy cell leukemia، لوسمی میلویدی مزمن (CML)، سارکوم کاپوزی در بیماران مبتلا به (ایدز، ملانومای بدخیم، لنفوم غیر هوچکینی فولیکولی کاربردهای روزافزونی دارند.

استفاده از IFN γ به صورت فرآورده‌های داخل بینی است. پیشگیری از سرماخوردگی ویروسی نیز تحت مطالعه است. درمان هپاتیت مزمن B و C با اینترفرون α منجر به بهبود بالینی در برخی از بیماران شده است و از این رو، در حال حاضر از دو نوع IFN α (IFN α -2a و IFN α -2b) بدین منظور استفاده می‌شود، جهت درمان هپاتیت مزمن B و C، اینترفرون‌ها به صورت SC یا IM سه بار در هفته و حداقل به مدت ۱۲ ماه تجویز می‌گردند؛ هرچند در برخی مطالعات نتایج بهتری بعد از ۱۸ تا ۲۴ ماه به دست آمده است. همچنین درمان توام IFN γ و ریباویرین پاسخ‌های درمانی قوی‌تری در مقایسه با درمان تک دارویی ایجاد کرده است. مطالعات بالینی نشان داده است، درمان با IFN γ در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B باعث از بین رفتن آنتی‌ژن سطحی B، عادی شدن سطح آمینوترانسفرازهای سرم، بهبود مشخصات هیستولوژیک و کاهش خطر پیشرفت بیماری کبدی در تقریباً ۱/۳ بیماران شده است.

عوارض ناشی از IFN α عبارتند از: علائم شبه آنفلوآنزا (تب، لرز، سردرد، درد عضلات، خستگی، پثورات جلدی) تحریک دستگاه گوارش، تهوع و اسهال، تضعیف مغز استخوان و عوارض

خونی (نوتروپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی)، اختلال در عملکرد کبد و تیروئید، کاردیومیوپاتی، اختلالات نورولوژیک و واکنش‌های حساسیتی که در برخی از مصرف کنندگان ممکن است رخ دهد. محلول‌های تزریقی اینترفرون‌ها حاوی بنزیل الکل است و بنابراین در بیمارانی که به این ماده حساسیت دارند و یا اطفال نباید استفاده شود.

در حال حاضر فرآورده‌های IFN β برای استفاده در بیماران مبتلا به MS عودکننده مورد تایید قرار گرفته است. IFN β -1b اولین دارویی است که توانایی توقف و حتی برگرداندن بیماری MS را از خود نشان داده است.

در مطالعات بالینی مشخص شده که این دارو می‌تواند باعث کاهش عود و تعداد ضایعات جدید در بیماران مبتلا به MS عودکننده که در ۲ سال اخیر حداقل دچار ۲ بار برانگیختگی بیماری شده‌اند، بشود. مکانیسم دقیق عمل IFN β -1b در درمان و جلوگیری از MS مشخص نیست، اما گفته می‌شود کارآیی و تأثیر آن ممکن است به خاطر خواص ایمونومدولاتوری باشد. IFN β -1b باعث افزایش خاصیت سایتوتوکسیک Natural Killer cells و افزایش فعالیت فاگوسیتوزی ماکروفاژها می‌گردد. علاوه بر این باعث کاهش ترشح IFN γ از لنفوسیت‌های فعال می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده است، IFN γ باعث تشدید علائم بیماری MS می‌گردد و از این رو، کاهش ترشح آن ممکن است باعث توقف بیماری شود.

اینترفرون گاما یکی دیگر از گلیکوپروتئین‌های گروه اینترفرون‌ها است که در حال حاضر به صورت فرآورده دارویی ارابه

می‌گردد. این اینترفرون محرک قوی ماکروفاژها است و دارای اثرات ساینرژستی با سایر اینترفرون‌ها (در مصرف هم‌زمان) می‌باشد. همچنین اثر آنتی‌پرولیفراتیو قوی دارد و می‌تواند باعث تضعیف مغز استخوان شود. این ترکیب در حال حاضر در مبتلایان به بیماری گرانولوماتوز به‌کار می‌رود و باعث کاهش فرکانس و شدت عفونت‌ها در مبتلایان به این بیماری می‌گردد.

ب- فاکتورهای رشد خون‌سازی

تا به حال تقریباً یک دوجین هورمون گلیکوپروتئینی که تمایز و بلوغ سلول‌های پایه را در مغز استخوان تنظیم می‌کنند، شناخته شده است. از این تعداد، ۴ فاکتور رشد جهت درمان بیماران مبتلا به کمبودهای گلبولی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است و در حال حاضر از طریق تکنولوژی مهندسی ژنتیک جهت مصارف دارویی و درمانی تولید می‌گردند.

اریتروپوئین

این ترکیب گلیکوپروتئینی توسط کلیه‌ها تولید می‌گردد. کاهش سنتز آن باعث بروز آنمی ناشی از نارسایی کار کلیه می‌گردد. این ماده از طریق رسپتورهای اختصاصی که بر روی پیش‌ساز اریترویدی در مغز استخوان دارد، باعث تحریک ساخت گلبول‌های قرمز و افزایش آزادسازی آن‌ها از مغز استخوان می‌شود. اریتروپوئین به‌صورت رایج برای درمان آنمی‌های ناشی از نارسایی کلیه به‌کار می‌رود. همچنین در پاره‌ای موارد در بیماران مبتلا به سایر اشکال آنمی ناشی از اختلالات مغز استخوان یا آنمی ناشی از شیمی درمانی یا درمان با زیدوودین، پیوند مغز استخوان، ایدز و

یا سرطان نیز موثر است. این دارو به خوبی تحمل می‌شود و عوارض آن محدود می‌باشد که به‌طور عمده ناشی از افزایش بیش از حد هماتوکریت است. اریتروپوئین به‌صورت SC یا IM و معمولاً ۳ بار در هفته تجویز می‌گردد. مقدار دارو و مدت درمان بستگی به پاسخ بیمار یعنی میزان هماتوکریت دارد. در بیماران تحت درمان با اریتروپوئین به دلیل افزایش مصرف نخایر آهن بدن، لازم است مکمل‌های آهن جهت حفظ اشباع‌شدگی ترانسفرین تجویز شود.

فاکتورهای رشد میلویدی (GM-CSF و G-CSF)

ترکیبات پروتئینی اندوژنی هستند که توسط لکوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شوند و باعث تحریک تولید و عملکرد نوتروفیل‌ها می‌گردند. GM-CSF هم‌چنین باعث تحریک تولید سایر پیش‌سازهای میلویدی و مگاکارپوسیتی می‌شوند. این دو فاکتور اغلب به منظور تسریع برگشت تعداد نوتروفیل‌ها بعد از شیمی درمانی سرطان و درمان سایر اشکال نوتروپنی اولیه و ثانویه (مثلاً آنمی آپلاستیک، نوتروپنی مادرزادی) و پیوند مغز استخوان به‌کار می‌روند.

فرم نوترکیب G-CSF

برگشت گرانولوسیت‌ها را بعد از شیمی درمانی با داروهای تضعف مغز استخوان تسریع می‌کند و بنابراین باعث کاهش بروز عفونت و کوتاه شدن زمان بستری در بیمارستان می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهد، فیلگراستیم برای درمان آنمی آپلاستیک، لوسمی hairy cell leukemia، دیسپلازی میلویدی، آگرانولوسیتوز ناشی از دارو و یا نوع مادرزادی و سایر اشکال

مادرزادی یا اکتسابی نوتروپنی مفید است. سارگراموستیم (فرم نوترکیب GM-CSF) جهت تسریع برگشت سلول‌های میلوئیدی در بیماران مبتلا به لنفوما، لوسمی لنفوئیدی حاد، بیماری هوچکین و افرادی که تحت عمل پیوند مغز استخوان اتولوگ قرار گرفته‌اند و یا تحت شیمی درمانی هستند، به کار می‌رود. این دارو همچنین به منظور کاهش بروز تب و عفونت در بیماران مبتلا به نوتروپنی مزمن شدید مصرف می‌شود. اگرچه GM-CSF باعث تحریک تولید انواع مختلف سلول‌ها می‌شود، سارگراموستیم (فرم نوترکیب GM-CSF) اثر کمی بر روی اریتروسیت‌ها و یا پلاکت‌ها دارد و اغلب باعث تسریع برگشت وضعیت نوتروفیل‌ها می‌گردد.

عوارض ناشی از مصرف فیلگراستیم محدود است و ممکن است گهگاه باعث درد استخوان شود اما سارگراموستیم باعث عوارض شدیدتری چون تب، درد مفاصل و ضایعات مویرگی به همراه ادم می‌شود. واکنش‌های آلرژیک ممکن است به ندرت رخ دهد. فیلگراستیم و سارگراموستیم معمولاً به صورت SC یا IV یک بار در روز برای دو هفته یا تا زمانی که شمارش مطلق نوتروفیل‌ها به $10,000 \text{ ML}$ می‌رسد تجویز می‌شود.

فاکتورهای رشد مگاکارئوسیتی

اینترلوکین-۱۱ (و ترومبوپوئتین) باعث تحریک رشد پیش‌ساز مگاکارئوسیتی و افزایش تعداد پلاکت‌های خون محیطی می‌گردد. فرآورده دارویی حاصل از IL-۱۱ نوترکیب (با نام Oprelvekin) جهت درمان بیماران مبتلا به حملات اولیه ترومبوسیتوپنی بعد از یک دوره

شیمی درمانی به کار می‌رود. در این بیماران، مصرف این دارو باعث کاهش نیاز به انتقال پلاکت می‌گردد. مهم‌ترین عوارض آن خستگی، سردرد، گیجی و احتباس آب است.

ج - آلدسلوکین (Aldesleukin)

یکی دیگر از ترکیبات پروتئینی گروه اینترلوکین‌ها است که جهت کاربردهای درمانی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است و در حال حاضر به کار می‌رود. این ترکیب در واقع همان IL-2 نوترکیب است که باعث تولید سلول‌های Cytotoxic T-cells و Natural killer می‌گردد و بنابراین، از آن به عنوان تقویت کننده سیستم ایمنی استفاده می‌شود. این دارو به عنوان درمان کمکی در کارسینومای سلول کلیه به کار برده می‌شود. همچنین در حال حاضر محققان در حال بررسی کارایی احتمالی آن در برگرداندن عملکرد سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به ایدز و سایر اختلالات نقص ایمنی هستند.

منابع

1. Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology. 8th ed. New York. Mc Graw - Hill; 2001.
2. Rang HR, Dale MM. Ritter JM. pharmacology. 4th ed. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1999.
3. Brenner GM. Pharmacology. 1st ed. Philadelphia. W B. Saunders company. 2000.
4. Kuhn MA. Pharmacotherapeutics: A Nursing process Approach. 4th ed. Philadelphia; Davis company. 1998.

