



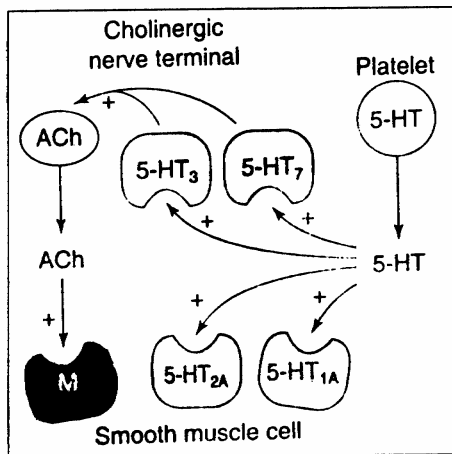
تغییر دهنده‌های HT - 5 به عنوان درمان آسم

ترجمه: دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه مقاله

نشان داده شده که در بیماران مبتلا به آسم با تظاهرات بالینی، غلظت پلاسمایی HT - 5 آزاد در مقایسه با بیماران بدون علامت بالینی افزایش می‌یابد. به علاوه، نشان داده شده که HT - 5 آزاد با وضعیت بالینی به طور مثبتی هم‌خوانی داشته ولی با عملکرد ریوی هم‌خوانی منفی دارد. این یافته‌ها اشاره به این دارند که HT - 5 ممکن است در پاتوفیزیولوژی آسم حاد نقشی را ایفا می‌کند و لذا تغییر دهنده‌های سیستمی که ناقل آن HT - 5 است (ترکیباتی که انتقال HT - 5 و گیرنده‌های پیش اتصالی HT - 5 یا گیرنده‌های پس سیناپسی HT - 5 را تغییر می‌دهند) می‌توانند به عنوان درمان جدیدی برای آسم مطرح باشند.



شکل ۱- اثرات احتمالی 5-HT روی عضله صاف راه‌های هوایی انسان.

در انسان 5-HT در پلاکت‌ها تغلیظ شده و وقتی پلاکت‌ها به هم می‌چسبند آزاد می‌شود. 5-HT آزاد شده از پلاکت‌ها می‌تواند برونشیول‌ها و برونش‌ها را بسته به غلظت هم منقبض و هم شل کند. به نظر می‌رسد که کنترل عملکرد راه‌های هوایی انسان بستگی به چهار زیر گروه از گیرنده‌های 5-HT دارد (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₇). 5-HT به ویژه گیرنده‌های 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} موجود روی عضله صاف راه‌های هوایی را تحریک و به ترتیب موجب انقباض و شل شدن عضله می‌شود. به علاوه قسمتی از 5-HT آزاد شده روی گیرنده‌های پیش‌اتصال 5-HT₃ و 5-HT₇ موجود در پایانه‌های عصب پاراسمپاتیک اثر کرده و آزاد شدن استیل کولین (ACh) را تسهیل می‌کند.

نشان می‌دهند که 5-HT باید در پاتوفیزیولوژی آسم دخیل باشد. در نتیجه دو سوال قابل طرح است:

5-HT در انسان نقش مهمی در عملکرد ریوی بازی می‌کند. 5-HT در عضله صاف راه‌های هوایی گیرنده‌های 5-HT_{2A} و 5-HT_{1A} را فعال کرده و به ترتیب باعث انقباض و شل شدن عضله می‌شود (شکل ۱). به علاوه 5-HT روی گیرنده‌های پیش‌اتصال 5-HT₃ و 5-HT₇ اثر کرده و آزاد کردن استیل کولین (ACh) را تسهیل می‌کند (شکل ۱). غلظت 5-HT در ریه می‌تواند با مهار کردن خروج 5-HT از پلاکت‌ها (توسط دکس فلورامین و سیتالوپرام) که در انتقال 5-HT مداخله می‌کنند) و یا با افزایش برداشت 5-HT به وسیله پلاکت‌ها (توسط Tianeptine) کاهش پیدا کند (شکل ۲).

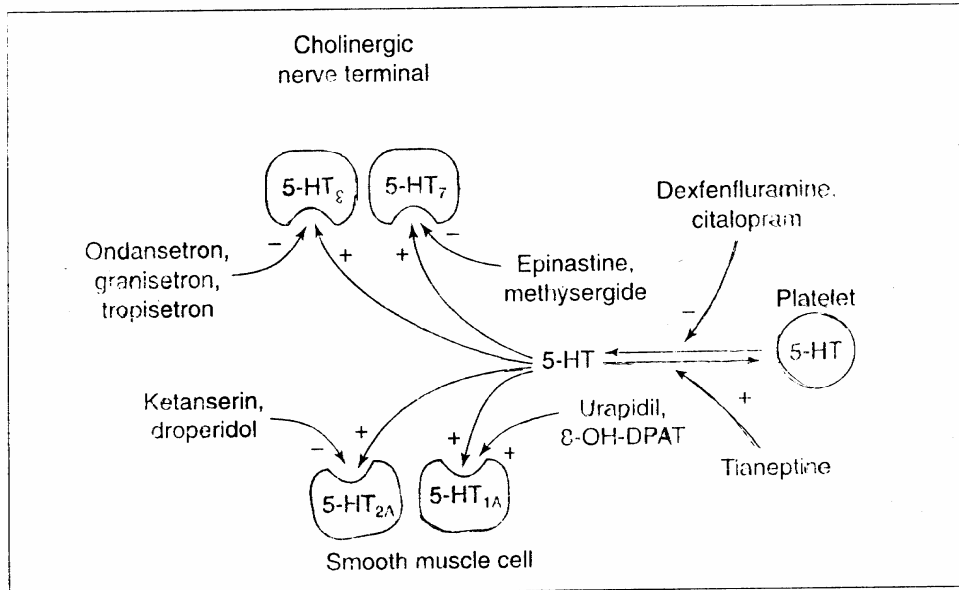
بلاک کردن گیرنده‌های پیش‌اتصال 5-HT₃ یا 5-HT₇ به ترتیب توسط اونداتسترون، گرانی سترون و تروپی سترون یا اپیناستین و متی سرجاید، می‌تواند باعث کاهش آزاد شدن استیل کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک پس گانگلیونی شده لذا AHR (airway hyperresponsiveness) را تعدیل می‌کند. بلاک کردن گیرنده‌های 5-HT_{2A} توسط کتانسیرین یا دروپیریدول یا فعال کردن گیرنده‌های 5-HT_{1A} توسط Urapidil یا 8-OH-DPAT باعث ایجاد اثر ضد آسمی ضعیفی می‌شود. گزارش Lechin و همکارانش دال بر افزایش غلظت 5-HT در بیماران با علائم بالینی آسم در مقایسه با بیماران بدون علائم بالینی آسم، و معلوم شدن این که غلظت 5-HT با وضعیت بالینی ارتباط دارد،

پلاکت‌ها تغلیظ می‌شود و قسمت عمده آن از طریق برداشت از سیستم آنتروکرومافین تامین می‌گردد و وقتی پلاکت‌ها به هم متصل شوند آزاد می‌گردد. پلاکت‌ها می‌توانند توسط IgE فعال شوند و پیشنهاد شده که در مکانیسم‌های افکتور واسطه‌گری شده از طریق IgE دخیل باشد. افزایش در غلظت HT - 5 آزاد می‌تواند توسط

۱- منشأ HT - 5 آزاد چیست؟
۲- مکانیسم اثر این مدياتور در کنترل تون عضله صاف راه‌های هوای انسانی چیست؟

منشأ HT - 5 در سیستم ریوی

مقدار HT - 5 در ریه ارتباط نزدیکی با مقدار پلاکت‌ها در خون دارد. در انسان، HT - 5 در



شکل ۲- جایگاه اثر تغییر دهنده‌های HT - 5 در بیماران مبتلا به آسم.

امکان کاهش غلظت HT - 5 در ریه به وسیله مداخله در انتقال HT - 5 که منجر به مهار خروج HT - 5 از پلاکت‌ها می‌شود یا به وسیله افزایش برداشت مجدد HT - 5 توسط پلاکت‌ها وجود دارد. دکس فن فلورامین و سیتالوپرام باعث مهار خروج HT - 5 و تی آنتیتین باعث افزایش برداشت مجدد HT - 5 توسط پلاکت‌ها می‌شود. کاهش آزاد شدن Ach می‌تواند با مهار گیرنده‌های پیش اتصالی HT₃ - 5 (توسط اوندانسترون، گرانی سیترون و تروپی سترون) یا مهار گیرنده‌های پیش اتصالی HT₃ - 5 (توسط اپی ناستین و متی سرجاید) انجام گیرد که منجر به تعدیل هیپررسمپانسیونس راه‌های هوایی (AHR) می‌شود. مهار گیرنده‌های HT₂ - 5 توسط کتانسرین یا دروپریدول یا فعال کردن گیرنده‌های HT_{1A} - 5 توسط اوراپیدیل 8 - OH - DPAT « ۸ - هیدروکسی - ۲ - دی - n - پروپیل آمینو) تترالین» ایجاد گشاد شدن نسبی راه‌های هوایی می‌کند.

کاهش برداشت HT - 5 به وسیله پلاکت‌ها نیز ایجاد شود. در حقیقت در بیماران مبتلا به آسم خارجی بدون علائم بالینی، انتقال فعال HT - 5 به طور متوسطی مختل است ولی در بیماران مبتلا به آسم آندروژن با علائم بالینی این انتقال به طور چشمگیری تغییر می‌یابد. تغییر انتقال فعال HT - 5 با افزایش مهار برداشت و افزایش غلظت HT - 5 در پلاسما مشخص می‌شود. منابع مهم دیگر برای HT - 5 در سیستم ریوی شامل پایانه‌های عصبی و احتمالاً مست سل‌ها در بعضی از نوع‌های حیوانی (ولی نه در انسان) می‌باشند.

اثرات HT - 5 روی راه‌های هوایی

اثر HT - 5 روی راه‌های هوایی انسان پیچیده است (شکل ۱). در آزمایشگاه، HT - 5 بسته به مقداری که مصرف می‌شود می‌تواند هم انقباض و هم شل شدن برونش‌ها و برونش‌ها را باعث شود، ولی استنشاق آن در بیماران مبتلا به آسم باعث ایجاد افت حاد عملکرد ریه نمی‌شود مگر آن که با مقادیر بیشتر از حد فیزیولوژیک استنشاق شود. با وجود این، HT - 5 می‌تواند حساسیت راه‌های هوایی را افزایش دهد.

HT - 5 می‌تواند از طریق آزاد کردن Ach یا افزایش آزاد شدن Ach از اعصاب کولینرژیک فعال شده باعث تنگ شدن راه‌های هوایی شود. این اوتاکوئید در راه‌های هوایی کوچک هندی ایجاد انقباض و شل شدن می‌کند و این اثر را عمده‌تاً از طریق آزاد کردن Ach و تا حدودی از

طریق تحریک مستقیم عضله صاف راه‌های هوایی ایجاد می‌کند. HT - 5 روی پاسخ‌های ناشی از تحریک در میدان الکتریکی (EFS) اثر سینرژستیک داشته ولی روی پاسخ به Ach یا متاکولین خارجی اثر additive دارد. در موش‌های BP2 مصون شده اوآلبرمین با تحریک آزاد شدن HT - 5 ایجاد انقباض برونش می‌شود که این اثر به نوبه خود از طریق Ach اعمال می‌شود. به علاوه HT - 5 انقباض راه‌های هوایی ناشی از Ach در انسان را تسهیل می‌کند. اثرات HT - 5 روی راه‌های هوایی نتیجه دخالت چندین زیرگروه گیرنده می‌باشد.

گیرنده‌های HT - 5 و راه‌های هوایی

بر اساس تجزیه و تحلیل‌های receptor binding و نوع پیام بر ثانویه و فعالیت لیگاندها، چهار زیرگروه اصلی گیرنده HT - 5 موسوم به HT_1 ، HT_2 ، HT_3 ، HT_4 تعیین هویت شده‌اند. اخیراً تکنیک‌های بیولوژی مولکولی این طبقه‌بندی را تایید نموده است و نشان داده که هر زیرگروه ساختمان پروتئینی نسبتاً غیر متجانس دارند و همین موجب تعیین هویت گیرنده‌های جدید HT - 5 (HT_{1f} ، HT_{5a} ، HT_{5b} ، HT_6 ، HT_7 ، HT_8) گردید. به نظر می‌رسد که در کنترل فانکشن راه‌های هوایی انسان چهار زیرگروه گیرنده HT - 5 (HT_{1A} ، HT_{2A} ، HT_3 ، HT_7 ، HT_8) مهم باشند ولی در این مورد تفاوت‌های نوعی هم وجود دارد به طوری که در موش‌های صحرایی، HT - 5



(۲- متیل-۵- هیدروکسی تریپتامین) شده که نشان دهنده وجود گیرنده‌های HT_3 - 5 در پایانه‌های عصب کولینرژیک پس گانگلیونی است. به علاوه، به نظر می‌رسد اثرات تسهیلی HT - 5 در راه‌های هوایی انسان از طریق گیرنده پیش اتصالی HT_3 - 5 واسطه‌گری می‌شود. در ضمن گیرنده‌های HT_7 - 5 پیش اتصالی در تسهیل آزاد شدن Ach نقش دارند.

تعدیل حساسیت زیاد راه‌های هوایی توسط تغییر دهنده‌های HT - 5

متاسفانه مطالعات محدودی روی اثر تغییر دهنده‌های HT - 5 روی پاسخ آنافیلاکتیک راه‌های هوایی در حیوانات یا انسان مبتلا به آسم انجام شده است. به علاوه، علی‌رغم وجود آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های مختلف HT - 5، تعداد کمی از آنها در تحقیقات انجام شده روی سلول‌های راه‌های هوایی انسانی و یا در درمان بیماران مبتلا به آسم به کار گرفته شده‌اند (شکل ۲).

مطالعات تجربی

دروپریدول (نورولپتیک) که قادر به خنثی کردن اثرات دوپامین و HT - 5 می‌باشد) برونکواسپاسم ناشی از HT - 5 در خوکچه هندی و سگ را خنثی می‌کند. حداقل قسمتی از این اثر اسپاسمولیتیک در پریدول از طریق آنتاگونیسم گیرنده HT_{2A} - 5 اعمال می‌شود. اپی‌ناستین (داروی ضد حساسیت با اثرات

راه‌های هوایی را به طور مستقیم از طریق تحریک HT_{2A} - 5 موجود روی عضله صاف راه‌های هوایی منقبض می‌کند ولی در خوکچه هندی، انقباض برونش از طریق تحریک زیر گروه‌های HT_{2A} - 5، HT_1 - like، HT_3 - 5 ایجاد می‌گردد. پاسخ دوگانه بافت تراشه و برونش‌های انسان به HT - 5 می‌تواند ناشی از عوامل مختلف از جمله اثر HT - 5 روی دو نوع گیرنده متفاوت HT - 5 باشد. اثر انقباضی مستقیم HT - 5 با احتمال زیاد از طریق HT_{2A} - 5 موجود روی عضله صاف اعمال می‌شود در حالی که اثر شل‌کنندگی آن احتمالاً نتیجه فعال شدن گیرنده‌های HT_{1A} - 5 است. به نظر می‌رسد یک ارتباط عملکردی بین فعال شدن گیرنده‌های HT - 5 و کنترل عصب کولینرژیک وجود دارد. در موش‌های صحرایی، گیرنده‌های HT_{2A} - 5 نقش‌ی در اثر تسهیلی HT - 5 روی پاسخ‌های حاصله از عصب کولینرژیک دارند در حالی که گیرنده‌های HT_1 - like - 5 نقش‌ی در تشدید انقباض حاصله از تحریک عصب کولینرژیک در تراشه جدا شده موش سوری دارند. بایستی اشاره کنیم که گیرنده‌های موسوم به HT - like، HT_{1B} - 5، HT_{10} - 5، HT_7 - 5 هستند. در خوکچه هندی، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده HT_3 - 5 (زاکوپراید، اوندانسترون و گرانی سترون) باعث خنثی شدن اثر افزایش انقباضات حاصله از EFS روی تراشه جدا شده توسط HT - 5 و آگونیست اختصاصی گیرنده‌های HT_3 - 5



H₁ - بلاکرها و میل ترکیبی به گیرنده‌های HT₂ - 5 و HT₇ - 5 انقباض حاصله از Ach را در راه‌های هوایی کوچک هندی مهار می‌کند. در موش‌های صحرایی حساس شده، کتانسیرین (آنتاگونیست گیرنده HT_{2A} - 5) و MK571 (آنتاگونیست گیرنده لوکوترین D₄) و MK886 (مهار کننده ۵-لیپواکسیژناز) همگی به طور نسبی انقباض ناشی از اوآلبومین را در نوارهای پارانشیمی مهار کرده در صورتی که مجموعه‌ای از این داروها به طور کامل پاسخ را از بین برده‌اند. در موش سوری حساس شده با اوآلبومین نیز درمان با کتانسیرین و سایمتیدین (آنتاگونیست H₂-رستپتور) منجر به کاهش قابل توجهی در AHR ناشی از اوآلبومین شده و ارتشاح ائوزینوفیل پس از چالش اوآلبومین را کاهش داده است. درمان با methiotepine (آنتاگونیست گیرنده HT₁ - 5) باعث کاهش حساسیت راه‌های هوایی یا ارتشاح ائوزینوفیل‌ها ناشی از اوآلبومین نشده است.

مطالعات بالینی

در مطالعات بالینی نشان داده شده که مهار گیرنده‌های HT_{2A} - 5 توسط کتانسیرین و دروپریدول یا تحریک کردن گیرنده‌های HT_{1A} - 5 توسط Urapidil می‌تواند اثر ضد آسمی ضعیفی ایجاد کند. کتانسیرین برونکواسپاسم ناشی از ادنوزین را کم می‌کند ولی اثری روی برونکواسپاسم ناشی از هیستامین و ورزش (در بزرگسالان مبتلا به

آسم) یا بچه‌های مبتلا به آسم آتوپیک ندارد و اثر خیلی ناچیز روی برونکواسپاسم ناشی از متاکولین در بیماران مبتلا به آسم دارد. دروپریدول نیز که آنتاگونیست گیرنده‌های HT_{2A} - 5 است با موفقیت در درمان دو بیمار مبتلا به حملات مکرر آسم (استاتوس آستما تیکوس) به کار رفته در حالی که وضعیت این بیماران علی‌رغم کسب درمان‌های رایج به اندازه کافی، روز به روز وخیم‌تر می‌شد. به علاوه، تزریق داخل وریدی اورادپیل (آگونیست گیرنده‌های HT_{1A} - 5) موجب گشاد شدن نسبی راه‌های هوایی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی راه‌های هوایی شده است.

اخیراً گزارش شده که در یک مقایسه دوسوکور Cross-over بین تیاپنتین و دارونما در ۶۹ بچه مبتلا به آسم فعال، تیاپنتین غلظت پلاسمایی HT - 5 را کاهش می‌دهد و برداشت HT - 5 توسط پلاکت‌ها را افزایش داده و برداشت HT - 5 توسط نوروں‌های سروتونرژیک را نیز افزایش می‌دهد. طول مدت مطالعه ۵۲ هفته بوده است. تیاپنتین ایجاد یک کاهش قابل توجه و ناگهانی در وضعیت بالینی و غلظت سروتونین آزاد در پلاسما داشته و عملکرد ریوی را افزایش داده است. بنابراین فرض کرده‌اند که HT - 5 باید در آسم انسان نقشی داشته باشد ولی اثرات مرکزی این دارو را رد نکرده‌اند. این نتایج نشان می‌دهند که درمانی که قادر به کاهش غلظت HT - 5 شود می‌تواند در درمان آسم سودمند باشد. ولی هنوز تاییدی بر این یافته توسط



مشخص شده است.

در حال حاضر تنها دلیلی که تغییر دهنده‌های HT - 5 می‌توانند به عنوان داروهای ضد التهاب باشند در یک مدل موش murine model of asthma برای آسم بااثبات رسیده است. امروزه آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف زیر گروه‌های گیرنده HT - 5 کشف شده‌اند که می‌توانند با اثر انتخابی روی گیرنده‌های پیش اتصالی HT - 5 عمل کنند. به علاوه، داروهای دیگری مثل دکس فن فلورامین و سیتالوپرام که مهارکننده‌های انتخابی انتقال HT - 5 (HTT - 5) می‌باشند و غلظت HT - 5 آزاد خون بیماران مبتلا به آسم را تحت تاثیر قرار می‌دهند نشان می‌دهند که خروج HT - 5 فقط توسط HTT - 5 واسطه‌گری می‌شود. فرض بر این است که همه این داروها به بینش بیشتر ما درباره فارماکولوژی و فیزیولوژی HT - 5 در آسم کمک خواهند کرد.

منبع:

1. Cazzola M and Matera MG. 5-HT modifiers as a potential treatment of asthma. Trends Pharmacol Sci. 2000, 21:13 - 16

محققین دیگر ارائه نشده و اشاره زیادی بر نقش میانجی بودن HT - 5 در آسم انسان وجود ندارد. با وجود این، در گزارشی، اظهار شده که با اضافه شدن سرترالین (مهارکننده برداشت HT - 5) به برنامه درمان هفت بیمار مبتلا به بیماری انسدادی راه‌های هوایی در دیسپنه (تنگی نفس) آنها بهبودی ایجاد شده است. بدیهی است که بهبودی ذهنی تنگی نفس می‌باید مربوط به تغییر علائم اضطراب یا خلق و خو و یا به اثر مستقیم روی سیستم‌های مرکزی تنفس باشد. به نظر نمی‌رسد که در ۴ نفر از هفت نفر بیمار یاد شده معیار اختلال خلق و خو یا اضطراب مطابقت وجود داشته باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصله از کارهای تجربی و بالینی روی تغییر دهنده‌های HT - 5 جالب بوده و ارزش کارهای تحقیقی بیشتری را دارد کارهای ابتدایی نشان داده‌اند که تغییر دهنده‌های HT - 5 می‌توانند به عنوان داروهای ضد التهاب عمل کنند و ارتباط بین التهاب و مقدار HT - 5 در ریه

