

۱۹۹۳ بر داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی

ترجمه: دکتر غلامرضا کریمی

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کلیات

با نگرشی بر اصول ایمنی‌شناسی می‌توان بسیاری از بیماری‌های انسانی را تشخیص داد و آنها را پیشگیری یا درمان نمود. کنترل بیماری‌ها از طریق اثر بر ایمنی به دو ترتیب می‌باشد:

۱ - ایجاد ایمنی مطلوب

۲ - حذف واکنش‌های نامطلوب ایمنی. در این بحث سعی می‌گردد به‌طور خلاصه مروری داشته باشیم بر عوامل شیمیایی و بیولوژیک که به نحوی بر سیستم ایمنی اثر کرده و فرآیندهای مطلوب در ارتباط با بیماری‌ها را فراهم می‌آورند.

انواع ایمنی اکتسابی

دو نوع اصلی اما نزدیک به هم ایمنی اکتسابی در بدن بوجود می‌آید.

به غیر از لنفوسیت‌های موجود در بافت لنفویید، عملاً میلیون‌ها ماکروفاژ در همان بافت وجود دارد.

در یکی از این دو نوع، بدن آنتی‌کورهایی تولید می‌کند که قادرند به عامل مهاجم حمله نمایند. این نوع ایمنی هومورال یا ایمنی سلولهای بتا نامیده می‌شود. نوع دوم از راه تشکیل تعداد

زیادی لنفوسیت‌های فعال شده که به‌طور اختصاصی برای انهدام عامل خارجی طراحی شده‌اند، عمل می‌نماید.

مکانیسم فعال کردن یک خانواده لنفوسیتی: هر خانواده لنفوسیتی فقط به یک نوع آنتی‌ژن جواب می‌دهد. دلیل این امر به قرار زیر است: در مورد لنفوسیت‌های بتا هر یک از آنها در غشای خود حدود صد هزار مولکول آنتی‌کور دارد که به‌طور اختصاصی با یک نوع آنتی‌ژن وارد واکنش می‌شوند. در مورد لنفوسیت‌های T مولکول‌هایی شبیه به آنتی‌کور موسوم به پروتئین‌های سطحی در غشاء سلول وجود دارند که برای یک نوع آنتی‌ژن جنبه اختصاصی دارد.

نقش ماکروفاژها در روند فعال کردن لنفوسیت‌ها

به غیر از لنفوسیت‌های موجود در بافت لنفویید عملاً میلیون‌ها ماکروفاژ در همان بافت وجود دارد. قسمت اعظم میکروارگانیزم‌های مهاجم ابتدا توسط ماکروفاژها فاگوسیت‌ه و تا حدودی هضم می‌شوند و سپس فرآورده‌های آنتی‌ژنی به داخل سیتوسل ماکروفاژها آزاد می‌گردند. در مرحله بعد آنتی‌ژن‌ها از ماکروفاژها به لنفوسیت‌ها رفته و به این ترتیب منجر به فعال شدن خانواده لنفوسیتی اختصاصی می‌شوند. ماکروفاژها هم چنین ماده فعال‌کننده‌ای ترشح

می‌کنند که موجب پیشبرد رشد و تولید مثل لنفوسیت‌های اختصاصی می‌شود. این ماده موسوم به اینترلوکین I است.

سیستم کمپلمان برای عمل آنتی کورها

کمپلمان یک واژه عام برای توصیف سیستمی است مرکب از ۲۰ پروتئین که بسیاری از آنها پیشاهنگهای آنزیمی به شمار می‌آیند. اعضای اصلی این سیستم ۱۱ پروتئین است که با علامت C1 تا C9 و B و D مشخص می‌شوند. در روش برای فعال شدن آنها وجود دارد.

۱- مسیر کلاسیک: هر گاه یک آنتی کور به یک آنتی ژن بچسبد، یک محل واکنش اختصاصی بر روی قسمت ثابت آنتی کور آشکار می‌گردد. این محل مستقیماً به مولکول C1 از کمپلمان چسبیده

در غیاب سلولهای T کمک کننده، خانواده‌های مسؤول تولید سلولهای T سیتوتوکسیک و سلولهای T تضعیف کننده، به‌طور ناچیزی توسط آنتی ژن‌ها تحریک می‌شوند.

و یک سری از واکنشهای متوالی را به راه می‌اندازد. نتیجه این واکنشها به یکی از صورتهای زیر بروز می‌کند:

۱- فعال شدن فاگوسیتوز توسط نوتروفیلها و ماکروفاژها. این عمل با واسطه C3b انجام می‌شود.

۲- لیز سلولی، قطعه‌ای از کمپلمان موسوم به C5b678 موجب لیز غشای باکتریها یا سایر

ارگانیزمها می‌شود.

۳- آگلوتیناسیون ارگانیزمها به یکدیگر.

۴- خنثی کردن ویروسها

۵- کموتاکسی که توسط C5a انجام شده و موجب جلب نوتروفیلها و ماکروفاژها می‌شود.

۶- فعال کردن ماستوسیتها و بازوفیلها که آنها را وادار به آزاد کردن هیستامین و مواد واسطه دیگر می‌کند.

۲- مسیر غیر کلاسیک: سیستم کمپلمان گاهی بدون میانجیگری واکنش آنتی ژن-آنتی بادی فعال می‌شود. این امر به ویژه در پاسخ به مولکولهای پلی ساکاریدی درشت در غشای بعضی از ارگانیزمهای مهاجم به وجود می‌آید. این مواد ابتدا با فاکتورهای D, B وارد واکنش می‌شوند.

سلولهای T کمک کننده و نقش آنها در

سیستم ایمنی

سلولهای T کمک کننده فراوانترین نوع سلولهای T بوده و به روشهای متعددی به اعمال سیستم ایمنی کمک می‌کند. در میان لنفوکینهای مهمی که توسط سلولهای T کمک دهنده ترشح می‌شوند، می‌توان از موارد زیر یاد کرد: اینترلوکین II, III, IV, V, VI. فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت ماکروفاژ و اینترفرون ۷.

در غیاب سلولهای T کمک کننده، خانواده‌های مسؤول تولید سلولهای T سیتوتوکسیک و سلولهای T تضعیف کننده، به‌طور ناچیزی توسط آنتی ژن‌ها تحریک می‌شوند. اینترلوکین II یک اثر قوی در این امر دارد. اینترلوکین IV و V اثر کمتری دارند. اثرات مستقیم آنتی ژن در رشد و تکثیر سلولهای B و ترشح آنتی کورها نیز بدون دخالت سلولهای T کمک کننده ناچیز است. اینترلوکین

VI, VII, IV دارای اثرات پر قدرتی بر سلولهای B هستند. خود اینترلوکین II اثر تحریک کننده بر روی فعالیت T کمک کننده دارد. اینترلوکین III اثر تحریکی بر روی ماست سلها دارد.

سلولهای T سیتوتوکسیک

این سلولها یک عامل حمله کننده مستقیم بوده و قادر هستند میکروارگانیزمها و گاهی حتی بعضی از سلولهای خود بدن را از بین ببرند. پروتئینهایی که بر سطح این سلولها قرار دارند، سبب می شوند این سلولها به طور محکم به میکروارگانیزمها یا سلولهایی که محتوی آنی ژنهای اختصاصی برای آن گیرنده ها هستند، بچسبند. این سلولها، پروتئینهای سوراخ کننده موسوم به perforin ترشح می کنند که سوراخهایی در غشای سلول ایجاد می کنند و سپس مواد خود را از طریق آن به داخل عوامل مهاجم می ریزند. این سلولها نقش مهمی در از بین بردن سلولهای سرطانی و آلوده به ویروس بر عهده دارند.

سلولهای T تضعیف کننده

این سلولها قادرند اعمال سلولهای T کمک کننده و سیتوتوکسیک را تضعیف نمایند. منظور از وجود این سلولها تنظیم فعالیت سایر سلولها و باز داشتن آنها از ایجاد واکنشهای ایمنی شدید است که ممکن است برای بدن آسیب رساننده باشد. با این مقدمه نگرشی کوتاه بر داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی خواهیم داشت.

۱ - کورتیکواستروئیدها: تحقیقات انجام شده نشان می دهد که کورتیکواستروئیدها بر روی عمل لوکوسیتها و سیستم مونسیت -

ماکروفاژ تاثیر کرده و می توانند ساخته شدن مواد کموتاکتیک و فاکتورهایی که واسطه افزایش نفوذپذیری مویرگی، گشاد شدن عروق و انقباض بعضی ماهیچه های صاف هستند را جلوگیری نمایند. در حال حاضر مشخص شده است که سنتز و یا آزاد شدن مواد زیر به وسیله کورتیکواستروئیدها جلوگیری می شود:

۱ - آراشیدونیک اسید و متابولیت های آن (پروستاگلاندین ها و لوکوترین ها).

گلوکوکورتیکوئیدها قادر هستند موجب تحریک ساخت دو پروتئین بنام های lipocortin و macrocortin شوند. این دو ترکیب موجب مهار فعالیت فسفولیپاز A2 می شوند.

۲ - فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF).

۳ - فاکتور نکروز توموری (TNF یا کاشکتین) که موجب تحریک فرایند التهاب می شود و به وسیله سلولهای فاگوسیتیک تحریک شده با اندوتوکسین های باکتریایی تولید می شود.

۴ - اینترلوکین I که به وسیله سیستم مونسیت ماکروفاژ تولید می شود. این ماده اعمال مختلفی را انجام می دهد. از جمله: تحریک ساخت PGE2 و کلاژناز، فعال کردن لنفوسیت های B و T و فیبروبلاستها. هم چنین به عنوان یک ماده کموتاکتیک عمل نموده و موجب نوتروفیلی می شود. گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار ساخت آنزیم تبدیل کننده پلاسمینوژن به پلاسمین نیز می شوند (پلاسمین عامل تسهیل مهاجرت لکوسیتها به منطقه التهابی است از دیگر اعمال گلوکوکورتیکوئیدها مهار عمل فاکتور مهارکننده مهاجرت ماکروفاژ (MIF) است (MIF باعث تجمع ماکروفاژها در ناحیه التهاب می شود). گلوکوکورتیکوئیدها با تداخل در عمل

پروتئین‌ها شرکت می‌کنند. اتصال به سیکلوفیلین برای فعالیت ایمونوساپرسیو لازم ولی کافی نیست (سیکلوفیلین انتقال پیام‌های سلولی از سیتوپلاسم به هسته را میانجیگری می‌کند). سیکلوسپورین اگر چه از فعال شدن سلولهای T کمک کننده متعاقب تولید اینترلوکین جلوگیری می‌کند، ولی از تحریک سلولی به وسیله اینترلوکین نمی‌تواند جلوگیری کند. اندام هدف سمیت این دارو کلیه است.

بسیاری از عوامل شیمی درمانی ضد سرطان موجب سمیت مغز استخوان شده و متعاقباً اثرات ایمونوساپرسیو از خود نشان می‌دهند.

FK-506 نیز یک آنتی بیوتیک با ساختمان ماکروسیکلیک است که دارای خصوصیات مشابه سیکلوسپورین می‌باشد. در مطالعات خارج بدنی * ۱۰۰ برابر قویتر از سیکلوسپورین بوده، در حالی که سمیت کمتری داشته است.

آزاتیوپورین

بسیاری از عوامل شیمیایی (شیمی) درمانی ضد سرطان موجب سمیت مغز استخوان شده و متعاقباً اثرات ایمونوساپرسیو از خود نشان می‌دهند. آزاتیوپورین یکی از این داروها است که امکان پیوند بافتی را فراهم آورده است. در بدن نوکلئوفیلهایی مانند کلوتایتون، آزاتیوپورین را به مرکاپتوپورین که یک آنالوگ پورین است تبدیل می‌کند و سپس از طریق وارد شدن در

اینترفرون گاما موجب مهار فرآیند آماده سازی آنتی ژن برای ارایه به لنفوسیت‌ها و فعال کردن آنها می‌شوند (فرآیند آماده سازی که شامل فاگوسیتوز و هضم ارگانیزم‌های مهاجم و انتقال به لنفوسیت‌ها است، توسط ماکروفاژها انجام می‌گیرد). تحقیقات نشان داده است که گلوکوکورتیکوئیدها از سنتز DNA در بعضی سلولها مانند سلولهای کبد و معده، جلوگیری می‌کنند.

تبصره: Tcellهای فعال شده، اینترلوکین II و گاما اینترفرون تولید می‌کنند. اینترلوکین II موجب پرولیفراسیون Tcell و ایجاد انواع اختصاصی آن می‌شود. ماده فوق الذکر در فعال سازی B سلها و تبدیل آنها به پلاسماسل نیز نقش مهمی را ایفا می‌نماید.

سیکلوسپورین و FK-506

تحقیقات نشان داده است که سیکلوسپورین قادر است فعال شدن Tcellها را مهار نماید. بر خلاف دیگر ترکیبات ایمونوساپرسیو در غلظتهای درمانی اثر تضعیفی آن بر روی مغز استخوان کم است. محل اثر سیکلوسپورین بر روی سلولها به طور دقیق مشخص نشده است ولی شواهد نشان می‌دهد که پاسخ زودرس سلولی به عوامل آنتی ژنیک را مهار کرده و جلوگیری از تمایز و فعال شدن سلولها می‌نماید. این اثر به ویژه بر روی Tcellهای کمک کننده واضح تر است. تحقیقات نشان داده که این دارو بر روی خانواده‌ای از پروتئین‌ها بنام سیکلوفیلین‌ها اثر می‌کند. این پروتئین‌ها در بافتهای لنفوییدی به مقدار فراوان وجود دارند و از لحاظ ساختمانی شبیه آنزیمهایی هستند به نام پپتیدیل پرولین که در تا خوردن

ساختمان نوکلئوتیدها موجب اختلال عمل در سنتز DNA و RNA می‌شود. باید دقت داشت که استفاده هم زمان از آزاتیوپورین و آلپورینول احتمال سمیت داروی اول را بالا می‌برد، زیرا آلپورینول از طریق مهار گزانتین اکسیداز جلوگیری از ایجاد متابولیت‌های غیر فعال مرکاپتوپورین می‌نماید. اندام هدف سمیت آزاتیوپورین، مغز استخوان است.

متوترکسات

این دارو از مهار کننده‌های قوی دی‌هیدروفولات ردوکتاز است که بر روی بیوسنتز تیمیدیلات و پورین اختلال حاصل می‌کند. این ترکیب اثرات ایمنوساپرسیو را بیشتر بر روی همانند سازی T cell و به مقدار کمتری بر روی B cell اعمال می‌نماید. متوترکسات به همراه سیکلوسپورین در پیوند مغز استخوان به‌کار می‌رود. اندام هدف سمیت، کلیه است.

سیکلو فسفامید

این دارو در داخل بدن توسط سیتوکروم p450 کبدی تبدیل به یک ترکیب الکیل کننده که قادر به واکنش با DNA است، می‌شود. بیشتر در پیوند مغز استخوان به‌کار می‌رود و اندام هدف سمیت، قلب و مثانه است.

آنتی کورها

تهیه آنتی کورهای اختصاصی مستلزم ایجاد مصنوعیت و گرفتن آنتی سرم و سپس تصفیه و خالص کردن آن است. امروزه با کشف تکنیک هیبریدوما امکان تهیه آنتی کورهای اختصاصی با خلوص بیشتر فراهم آمده است.

هیبریدوما سلولی است که از آمیزش سلول مولد آنتی کور و سلول پلاسموسیت به‌دست می‌آید. این سلولها را می‌توان کشت داد و مقادیر انبوه آنتی کور از آنها به‌دست آورد.

آنتی کور ضد لنفوسیت

این آنتی کورها در درجه اول روی لنفوسیت‌های T محیطی که بین خون و لنف در گردش هستند، اثر می‌کنند. لیکن با ادامه تجویز، لنفوسیت‌های موجود در تیموس نیز به تدریج وارد خون شده و لایه‌های فولیکولی از وجود آنها تهی می‌شود. این آنتی کورها روی سطح T سلها پیوند شده و با واسطه کمپلمان سرم موجب انهدام آنها می‌شوند. در نتیجه انهدام T سلها، مصنوعیت سلولی و حساسیت تأخیری دچار نارسایی می‌شود ولی ایمنی هومورال تقریباً دست نخورده باقی می‌ماند. از این آنتی کورها در درمان لوسمی T سل و لنفوما و پیوند مغز استخوان استفاده شده است. نوعی دیگر از این آنتی کورها به نام OKT3 در واقع علیه آنتی ژنهای سطحی T سلها که در امر تمایز و فعال سازی آنها دخالت دارند، عمل می‌کنند.

ایمونوگلوبین Rh(D)

بیماری همولیتیک Rh در نوزادان متکی بر این مشاهدات است که واکنش آنتی کور اولیه در برابر آنتی ژن را می‌توان با تجویز همان آنتی کور از خارج متوقف نمود. این ترکیب محلول غلیظ IgG (۱۵٪) انسانی است که حاوی عیار بالایی از آنتی کورهای ضد آنتی ژن Rh(D) گلوبولهای قرمز است. این دارو بایستی هنگام نشت گلوبول قرمز Rh مثبت به داخل بدن مادر Rh

منفی در ظرف ۷۲ ساعت به مادر تزریق شود. مکانیسم وقفه واکنش مصونیت ممکن است دفع سریع و کامل آنتی ژن بعد از ترکیب با آنتی کور و یا ناشی از فیدبک وقفه مصونیت باشد که در آن تغییر حاصله در آنتی ژن به علت ترکیب با آنتی کور موجب می شود بدن آنتی ژن مذکور را به عنوان جسم خارجی تشخیص ندهد.

تیموزین

هورمونی پروتئینی است که بوسیله تیموس سنتز می شود و جدیداً از غدد تیموس انسان و گاو استخراج و تصفیه شده است. این ترکیب به عنوان عامل رشد و کمال TCell تلقی می شود. فرآورده تصفیه شده این هورمون در سندرم دی جورج و دیگر انواع عدم کفایت T سلها کاربرد دارد.

تهیه آنتی کورهای اختصاصی مستلزم ایجاد مصونیت و گرفتن آنتی سرم و سپس تصفیه و خالص کردن آن است.

از دیگر ترکیباتی که بر روی سیستم ایمنی تأثیر دارند می توان به Levamisole و Inosiplex اشاره کرد. تحقیقات نشان می دهد که لوامیزول تعداد Tcellها را در مطالعات خارج بدنی* و واکنش نسبت به تست جلدی را در مطالعات داخل بدنی** افزایش می دهد. هم چنین اکسیداسیون یک پیش ساز مولکولی را به ماده وقفه دهنده پاسخ های ایمنی تحریک می کند و از این جهت در آرتریت روماتوئید به کار می رود. Inosiplex نیز بر روی فعالیت T سلها و سلولهای

کشنده و مونوسیت اثر تحریکی دارد.

داروهای جدیدی که اخیراً مورد استفاده بالینی قرار گرفته اند.

Mycofenolate mofetil که از قارچ penicillium glaucum به دست آمده است و در مطالعات خارج بدنی* تعدادی از پاسخ های لنفوسیتی را مهار می کند. عمل آن بستگی به این دارد که تا چه حد در مسیر denovo بیوسنتز پورین مهار ایجاد نماید. اخیراً از آن در پیوند کلیه و کبد به عنوان جایگزین برای سیکلوسپورین یا FK-506 در کسانی که آنها را تحمل نمی کنند، به کار می رود.

Mizoribine نیز دارویی با مکانیسم مشابه است که در پیوند کلیه موثر واقع شده در ژاپن به عنوان جایگزین برای آزاتیوپورین استفاده شده است. داروی دیگر در همین گروه Brequinar sodium است که مسیر denovo سنتز پیریمیدین را مهار می کند و در درمان سرطان و پیوند بافتها در حال گذراندن آزمایشهای کلینیکی است.

15-Deoxyspex gualin که از باسیل Laterosporus به دست آمده و دارای خاصیت ضد مونوسیتی است و این کار را از طریق کاهش بیان آنتی ژنهای MHC و جلوگیری از تولید رادیکالهای آزاد انجام می دهد. این دارو هم چنین دارای اثرات ضد لنفوسیتی است و از ایجاد آنتی بادی جلوگیری می نماید. در پیوند کلیه از آن استفاده شده است.

Rapamycin (Sirolimus) یک آنتی بیوتیک ماکرولیدی است که از قارچ Hygroscopicus به دست آمده و دارای ساختمان مشابه FK-506 است و می تواند مشابه آن به FKBP متصل شود. این

دارو نمی‌تواند از تولید اینترلوکین به وسیله T سل‌ها جلوگیری نماید، ولی قادر است پاسخ T سل‌ها به سیتوکین‌ها را مهار نماید. در مطالعات حیوانی در پیوند کلیه و قلب به کار رفته است.

عوامل گوناگونی که با تاثیر بر سیستم ایمنی در درمان بیماریها به کار می‌روند:

۱ - BCG گونه‌ای از مایکوباکتریوم گاوی است که برای مصنوعیت علیه سل به کار رفته است. به عنوان عامل کمکی غیر اختصاصی در درمان سرطان مثانه به کار رفته است. اثر آن تا حدی مربوط به فعال کردن ماکروفاژها و آزاد کردن TNF از آن است.

۲ - امروزه با اتصال پادتن‌های اختصاصی بر علیه مارکرهای سلولهای سرطانی به پلی‌پپتیدهای مهارکننده پروتئین سازی، توانسته‌اند بعضی از سرطانها را درمان نمایند. از جمله این پلی‌پپتیدها زنجیره A ریسین حاصل از دانه کرچک است که با اتصال به پادتن‌های اختصاصی ضد سلولهای سرطانی، در درمان تومورها به کار رفته است.

آنتی کور ضد لنفوسیت در درجه اول روی لنفوسیت‌های T محیطی که بین خون و لنف در گردش هستند، اثر می‌کنند.

۳ - فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ باعث تولید مغز استخوان در حیوانات و انسان می‌شود و هم چنین می‌تواند فاگوسیتوز را در نوتروفیلها و ماکروفاژها فعال نماید.

۴ - استفاده از انتر فرونها در درمان عفونت‌های

ویروسی و باکتریایی. در درمان بعضی از انواع سرطان و ایدز نیز موفقیت‌هایی به دست آمده است. لازم به تذکر است که انتر فرون آلفا توسط لکوسیت‌ها، بتا به وسیله فیبروبلاستها و گاما توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شود.

۵ - ساخت واکسنهای مصنوعی: با استفاده از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک توالی پلی‌پپتیدها و ژنهای تولید کننده آنها را در میکروبیها شناسایی کرده و با استفاده از روشهای DNA Recombinant (نوآرایی DNA) آنها را تولید کرده‌اند و از آن در جهت ساخت واکسن استفاده کرده‌اند.

از مزیت این واکسنها می‌توان به امکان تولید انبوه و بروز عوارض جانبی کمتر به علت خلوص آنها اشاره کرد.

۶ - از آنجایی که لنفوسیت‌ها آنتی ژنهای بیگانه را در کنار مولکولهای MHC می‌شناسند، امروز به کمک پپتیدهای مصنوعی جایگاه MHC پوشانده شده و مانع از فعالیت و شناسایی آنتی ژن بیگانه توسط سیستم ایمنی می‌شوند. از این تکنیک می‌توان در درمان بیماریهای خود ایمن استفاده کرد.

زیر نویس:

- in vitro studies
- in vivo studies

منابع:

1. Bach JF. Immunosuppressive therapy of autoimmune diseases. Trends Pharmacol sciences. 1993, 14:213-216.
2. Diasio RB LoBuglio AF. Immunomodulators. Hardman GJ. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. New York: McGraw - Hill; 1996: 1291 - 1308.
3. Guyton. AC. Textbook of medical physiology. Ninth edition. Philadelphia: saunders company; 1996: 445 - 454.