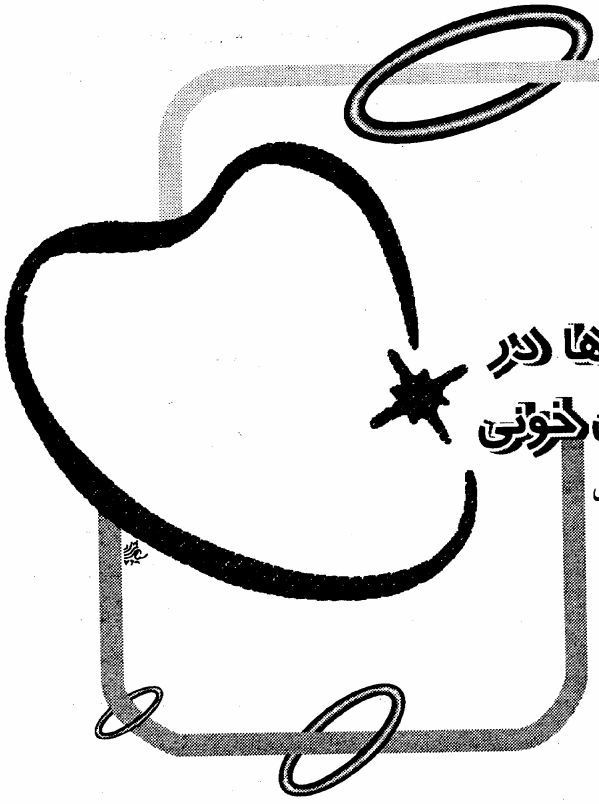


نقش سایتوکین‌ها در تشکیل سلول‌های خونی

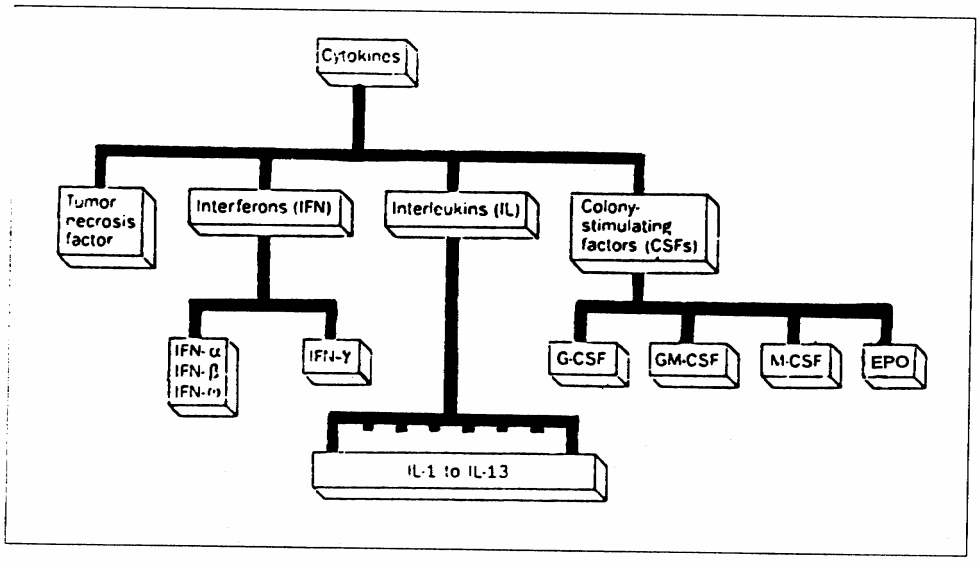
دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

سایتوکین از دو واژه «Cyto» به معنای «سلول» و «Kinesis» به معنی «نگهداری و حفظ فیزیولوژی» تشکیل شده است. این رده ملکولی با تماس برقرار کردن بین سلولها باعث نگهداری و حفظ فیزیولوژی سلول می‌گردند. این تماس می‌تواند به سه طریق انجام پذیرد:

۱ـ اتوکرین ۲ـ پاراکرین و ۳ـ اندوکرین.

سایتوکین‌ها نقش موثری در اتوکرین و پاراکرین دارند و تمام اعمال زیر را به یکی از این دو طریق انجام می‌دهند.



شکل ۱ ـ طبقه‌بندی سایتوکین‌ها

سایتوکین‌ها در تشکیل سلولهای خونی و بکارگیری سلولها برای دفاع میزبان نقش دارند و نه تنها در تکامل طبیعی گلبول‌های سفید، بلکه به هنگام استرس که نیاز به افزایش تعداد این گلبولها وجود دارد، بسیار مهم هستند. سایتوکین‌ها مسئول پاسخ‌های التهابی و سایتوتوکسیک تعدادی از لکوسیت‌ها به عفونت و تومورها می‌باشند.

اطلاعات حاصل از مطالعات in vitro که در آنها نوع خاصی از سلولهای پیش‌ساز هماتوپوئتیک در مغز استخوان در محیط کشت نیمه جامد رشد داده شده‌اند نشان می‌دهند که تعدادی از سایتوکین‌ها در بلوغ و تنظیم تولید سلولهای خونی نقش دارند که از بین آنها می‌توان به فاکتورهای محرک کلنی اشاره کرد. در این مقاله نقش این فاکتورها در تشکیل سلولهای خونی بررسی می‌گردد.

* * *

تولید سلولهای خونی یکی از پیچیده‌ترین مثال‌های تمایز چند دودمانی می‌باشد. مجموعه‌ای از سلولهای بنیادین چند دودمانی (pluripotent stem cells) که غالباً در مغز استخوان قرار دارند، به تعداد زیادی از گلبولهای قرمز، نوتروفیل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها، پلاکت‌ها و لنفوسیتها تبدیل می‌شوند. از آنجایی که این عناصر خونی عمر کوتاهی دارند، بایستی پیوسته تولید گردند، علاوه بر آن، میزان سلولهای بالغ در اثر استرس محیطی به صورت وحشتناکی افزایش می‌یابند. به عنوان مثال، میزان گرانولوسیت‌ها از تقریباً ۵۰۰۰ عدد در میکرولیتر در انسان سالم به بیش از ۵۰۰۰۰ عدد در فرد مبتلا به عفونت افزایش می‌یابد. این تغییر که متناظر با تولید تقریباً ۲×۱۰^{۱۱} سلول می‌باشد طی چند روز حاصل می‌شود.

عامل مهم در پیشرفت مطالعه تمایز سلولهای

خونی، خود خون بود که یک بافت مایع با اجزای تک سلولی می‌باشد. توسعه ۳۰ سال اخیر در مورد سیستم‌های کشت سلولی برای رشد کلنی سلولهای پیش ساز خونی در محیط نیمه جامد نیز در کشف تقسیم سلولی و تمایز این سلول‌ها که وابسته به گلیکوپروتئین‌های خاصی هستند، نقش مهمی داشت. این گلیکوپروتئین‌ها را که تمایز، تکثیر و قابلیت حیات سلولهای خونی به آنها وابسته است و ابتدا در محیط کشت کلنی یافت شد، فاکتورهای محرک کلنی (Colony Stimulating Factor : CSF) خواندند (۱).

از آنجایی که اختلال عملکرد سلولهای خونی یا هیپرپلازی (لوسمی) مسائل جدی پزشکی هستند و به خاطر آنکه این احتمال می‌رود که CSF_s بتوانند در in vivo به عنوان تنظیم‌کننده سلولهای خونی عمل کنند و بنابراین دارای موارد مصرف گسترده‌ای باشند، علاقه بسیاری از بیولوژیست‌ها و صنایع بیوتکنولوژی بدان معطوف شده است.

فاکتورهای محرک کلنی مختلفی شناسائی شده‌اند با بررسی سیستم هماتوپوئتیک موش، چهار نوع اصلی شناسایی شده‌اند. IL - 3 و GM - CSF بر سلولهای بنیادین چند دودمانی اثر می‌کنند و منجر به تمایز، تجدید حیات و تکثیر آنان می‌گردند. G - CSF و M - CSF با تأخیر در تشکیل سلولهای خونی شرکت می‌کنند و بر روی رده خاصی از سلولها موثر هستند (۲). IL - 3 باعث تحریک سلولهای مادر میلوئیدی و تبدیل آن به چند تیپ سلولی مختلف مثل اریتروسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و مگاکاریوسیت‌ها می‌گردد. GM - CSF باعث تکامل به رده‌های نوتروفیل، ماکروفاژ و ائوزینوفیل می‌گردد. حضور اریتروپوئتین و GM - CSF یا IL - 3 باعث تکامل مگاکاریوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها می‌شوند (۳). به نظر می‌رسد که IL - 11 و IL - 9 به ترتیب فاکتورهای اضافی تمایز برای مگاکاریوسیتها و اریتروسیت‌ها باشند (۲). در حضور G - CSF، کلنی‌ها غالباً حاوی نوتروفیل‌ها و پیش‌سازهایشان هستند، در حالی که وجود M - CSF باعث می‌گردد تا کلنی‌ها اغلب حاوی ماکروفاژها باشند (۳). وجود IL - 5 و IL - 4 به ترتیب باعث تولید ائوزینوفیل‌ها و مست‌سل‌ها (mast cells) می‌شوند (۲).

اطلاعات حاصل نشان می‌دهند که IL - 3 روی سلولهای مادر اولیه اثر می‌گذارند و باعث تکامل آنها به سلولهای بالغ در چندین رده می‌گردند، GM - CSF نیز تقریباً دارای چنین اثری می‌باشد اما G - CSF، M - CSF، IL - 4 و IL - 5 متعهد به اثر بر روی رده خاصی از سلولها هستند. هماتوپوئتین I (IL - 1) باعث تحریک سلولهای بنیادین برای پاسخ به فاکتورهای محرک کلنی (CSF) می‌شوند، IL - 2، IL - 3، IL - 4، IL - 5 و IL - 6 نیز در گسترش کلنی سلولهای مختلف موثر هستند (۲ و ۳).

TGF - β بر تشکیل سلولهای خونی اثرات منفی می‌گذارد، TGF - β بیان رسپتورهای سطح سلول برای ملکول‌های علامت دهنده رشد (Growth - Signaling Molecules) را کاهش می‌دهد و در علامت دهی داخل سلولی از سطح سلول دخالت می‌کند (۴).

ژن اکثر سایتوکین‌ها از سه یا چهار انترون (intron) و چهار یا پنج اگزون (exon) تشکیل شده است که روی کروموزوم‌های مختلف قرار

گرفته‌اند (جدول ۱). در انسان، تعدادی از ژن‌ها روی بازوی بلند کروموزوم ۵ واقع شده‌اند. ژن TNF و لنفوتوکسین (LT) روی کروموزوم ۶ قرار دارد و با ژن کمپلکس اصلی ناسازگاری بافتی (MHC) کاملاً مرتبط است. قرار گرفتن این ژنها روی یک کروموزوم نشان دهنده این احتمال است که TNF و LT با MHC کاملاً مرتبط هستند و تحت نفوذ عناصر تنظیمی مشترک می‌باشند (۵).

اطلاعات حاصل از ترتیب اسیدهای آمینه نشان می‌دهد که بسیاری از سایتوکین‌ها دارای اسید آمینه سیستئین (Cysteine) هستند که ممکن است در تشکیل پیوندهای دی‌سولفید داخل ملکولی نقش مهمی بازی کنند (۳).

تعیین وزن ملکولی سایتوکین‌های خالص شده از منشاء طبیعی اغلب بیانگر هتروژنی آنها می‌باشد و بزرگتر از وزن ملکولی پیش‌بینی شده از ژنهای کلن گشته هستند. این اختلاف بین وزن ملکولی پیش‌بینی شده و وزن ملکولی مشاهده شده ناشی از اصلاحات پس از ترجمه بویژه گلیکوزیلاسیون می‌باشد. اغلب سایتوکین‌ها گلیکوزیله می‌گردند و پروتئین‌های گلیکوزیله تشکیل اولیگومر (Oligomer) می‌دهند. نقش گلیکوزیلاسیون هنوز به خوبی روشن نیست زیرا محصولات نوترکیب که در اشریشیا کلی

جدول ۱ ـ ساختمان سایتوکین‌های انسانی

cytokine	native protein	NO of amino acids		Glycosylation site	Cysteines	Location
	MOL wt(kDa)	Precursor	mature protein			
IL-1α	17.5	271	159	–	–	2q12-q21
IL-1β	17.3	269	153	–	–	2q13-q21
IL-2	15-20	153	133	1(0)	3	4q26-q27
IL-3	14-30	152	133	2(N)	2	5q23-q31
IL-4	15-19	153	129	2(N)	6	5q23-q31
IL-5	22.5*	134	115	2(N)	2	5q23-q31
IL-6	26	212	184	2(N)	4	7q21-q14
IL-7	20-28	177	152	3(N)	6	8q12-q13
IL-9	32-39	144	126	4(N)	10	5q31-q32
IL-10	19*	178	160	1(N)	4	1
IL-11	23	199	180	–	–	
IL-12	35 and 40**	253 and 328	197and 306	3 and 4	7and 10	
GM-CSF	22	144	127		4	5q21-5q32
G-CSF	18-22	204	174		5	17q21-q22
M-CSF	40-90*	554 or 256	522 or 224	10 or none	10 or 7	5q33.1

→* Exists as Homodimer → ** Exists as heterodimer

(Esherichia coli) ساخته می‌شوند، قادر به گلیلوزیلاسیون نیستند اما همان فعالیت بیولوژیک را دارا می‌باشند. با این وجود، گلیکوزیلاسیون ممکنست بر نیمه عمر سایتوکین و توزیع آن در in vitro موثر باشد (۶).

سلولها معمولاً سایتوکین را در پاسخ به علامت‌های القایی تولید شده از سطح سلول تولید می‌کنند. تولید آنها به طور عمده در سطح ترجمه‌ای (Level of transcription) کنترل می‌گردد (۷).

اکنون پس از این بررسی کلی و اجمالی به توضیح در مورد فاکتورهای محرک ممکن پرداخته می‌شود.

فاکتورهای محرک کلنی گرانولوسیت ـ ماکروفاژ (GM - CSF)

GM - CSF یک گلیکوپروتئین $22KD_a$ است که قادر به تحریک تکامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌باشد، همچنین می‌تواند سلولهای مادر اریتروئید اولیه ائوزینوفیلی و مگاکاریوسیتی را وادار به تکثیر و تکامل کند. GM - CSF می‌تواند به‌وسیله سلولهای اندوتلیال، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و سلولهای T فعال شده تولید گردد (۷).

این فاکتور رشد پلیوتروپی از طریق فعال‌سازی عملکرد سلولهای بالغ خون‌ساز، خواص چسبندگی (adherence)، مهار مهاجرت نوتروفیل‌ها از جایگاه‌های التهاب و اثرات میتوژنیک روی سلولهای اندوتلیال نقش مهمی در دفاع میزبان بازی می‌کند (۶).

مطالعات in vivo اثر گسترده GM - CSF بر روی سلولهای میلوئید را آشکار ساخته است. وقتی GM - CSF به پریمات تزریق می‌شود، باعث ازدیاد سریع لکوسیت‌ها و در نتیجه افزایش تعداد نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های گردش خون می‌گردد (۷).

زنجیره α و β در رسپتور GM - CSF اعضای خانواده رسپتوری هماتوپوئتین می‌باشد. زنجیره α دارای وزن ملکولی $80 KD_a$ و زنجیره β دارای وزن ملکولی $30 KD_a$ است (۵).

مطالعات فارماکوکینتیک با استفاده از ELISA نشان داده است که بعد از تزریق IV، نیمه عمر توزیع GM - CSF ($t_{\frac{1}{2}}\alpha$) کمتر از ۵ دقیقه و نیمه عمر دفع آن ($t_{\frac{1}{2}}\beta$) بین ۸۰ تا ۱۵۰ دقیقه می‌باشد. تزریق زیرجلدی دارو به صورت منبعی آهسته رهش عمل می‌کند و در صورتی که دوز بیش از ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در روز باشد، میزان دارو برای حداقل ۱۶ ساعت بیش از $1ngml^{-1}$ باقی می‌ماند (نمودار ۱) (۶).

فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت (G - CSF)

G - CSF یک گلیکوپروتئین $19/6KD_a$ با $pH = 5/5$ می‌باشد که ابتدا به صورت فاکتور برای تمایز سلولهای لوسمی شناسایی گردید. اکنون G - CSF به عنوان یک فاکتور رشد پلیوتروپی در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند تکامل سلولهای مادر متعهد به نوتروفیل‌ها را تحریک کند و همچنین باعث می‌شود تا سلولهای بنیادین چند دودمانی فاز Go را ترک نمایند و به سیکل سلولی وارد گردند. G - CSF تکثیر سلولهای اندوتلیال را نیز تحریک می‌کند (۸). G - CSF یک عامل کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها است و می‌تواند فعالیت فاگوسیتی آنها (۶)،

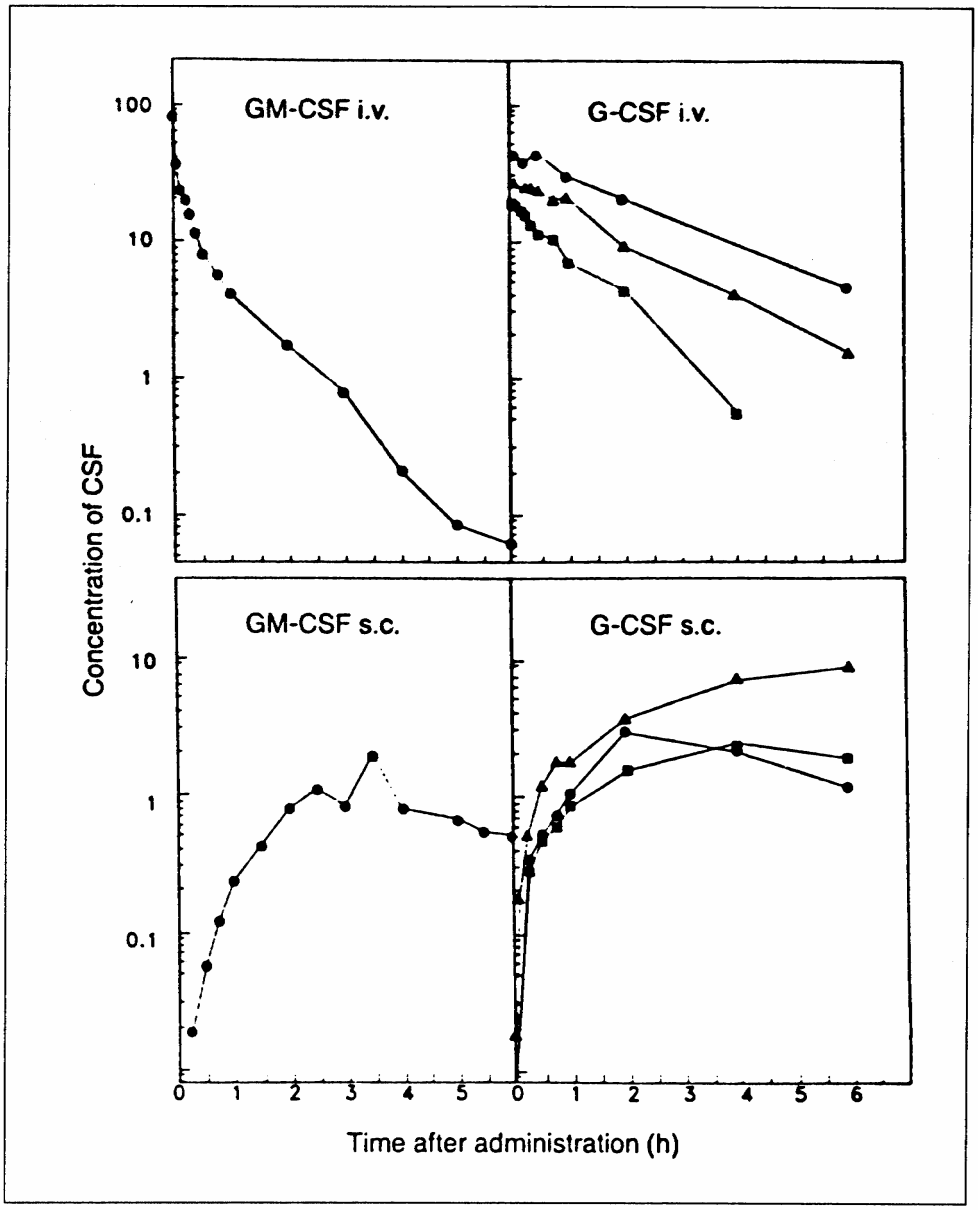
جدول ۲ ـ خواص بیولوژیک GM - CSF
□ تحریک گرانولوسیت‌ها، ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌ها برای تکثیر و تمایز از سلولهای مادر مغز استخوان و فعال کردن ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌های تکامل یافته (سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی، فاگوسیتوز و تولید سوپراکساید)
□ کموتاکتیک برای منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها
□ افزایش قدرت کشندگی ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها
□ تحریک ماکروفاژها برای تولید IL - 1, GM - CSF, G - CSF, TNF

متابولیسم اکسیداتیوشان (۸) و سمیت سلولی در آنتی بادی وابسته به سلول را افزایش دهد (۸). G - CSF توسط بسیاری از سلول‌ها مثل منوسیت‌ها، سلولهای اندوتلیال، سلولهای اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها تولید می‌گردند (۶).

مطالعات نشان داده‌اند که تمام سلولها از دسته گرانولوسیت نوتروفیلی به G - CSF متصل می‌شوند (۸). رسپتورهای G - CSF اعضای خانواده رسپتور هماتوپوئتین می‌باشند و مثل رسپتورهای دیگر، این رسپتورها همراه با پلی‌پپتیدهای دیگری هستند که میزان تمایل را افزایش می‌دهند (۵).

فارماکوکینتیک G - CSF با استفاده از رادیو ـ ایمونواسی قابل مطالعه است. Gabrilove و همکاران گزارش کردند که نیمه عمر دفع آن ۰/۵ ± ۵/۱ ساعت برای دوز ۶۰ - ۱۰ μgkg^{-1} می‌باشد (۹). Goliaee و Sarkandy دریافتند که نیمه عمر وابسته به دوز می‌باشد: دوزهای ۱/۵ ـ ۰/۵ μgkg^{-1} با نیمه عمری معادل ۰/۳ ± ۱/۴ ساعت و دوزهای $5\mu gkg^{-1}$، $15\mu gkg^{-1}$، $30\mu gkg^{-1}$ با نیمه عمری معادل ۱/۱ ± ۳/۷ ساعت دفع می‌شوند، آنها پیشنهاد می‌کنند که در دوز $5\mu gkg^{-1}$ مکانیسم دفع به صورت اشباع در می‌آید و معادلهٔ آن از درجه صفر تبعیت می‌کند (نمودار ۱)(۱۰).

جدول ۳ ـ فعالیت بیولوژیک G - CSF
□ تحریک تکثیر و تمایز سلولهای مادر متعهد به دودمان گرانولوسیت‌ها
□ افزایش سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی، فاگوسیتوز تولید سوپراکساید توسط گرانولوسیت‌ها
□ افزایش لیزتومور توسط گرانولوسیت‌ها
□ کموآتراکتانت (chemoattractant) برای گرانولوسیت‌ها و سلولهای اندوتلیال



نمودار ۱ ـ فارماکوکینتیک GM - CSF , G - CSF

فاکتور محرک کلنی ماکروفاژ (M - CSF)

M - CSF تشکیل کلنی ماکروفاژی از سلولهای بنیادین چند دودمانی را تحریک می‌کنند. M - CSF انسانی دارای وزن ملکولی ۹۰ KD_a – ۷۰ می‌باشند و از دو زیرواحد یکسان (۴۵KD_a - ۳۵) تشکیل شده‌اند. زیرواحدهای جدا شده از هم دارای فعالیت بیولوژیک نیستند (۶،۲).

رسپتور M - CSF توسط پروتوانکوژن C - fms کد می‌شود. این رسپتور دارای یک دومین (domain) تیروزین کینازی داخل سلولی است که عضوی از خانواده فوق ژنی ایمونوگلوبولین می‌باشد. این رسپتور روی منوسیت‌ها و ماکروفاژها وجود دارد اما بر روی اریتروئید، لنفوئید، ائوزینوفیل یا سلولهای مگاکاریوسیتی نمی‌توان آن را یافت و بر روی نوتروفیل‌ها نیز تعداد رسپتورها بسیار کم می‌باشد (۵).

دودمانی و تبدیل آن به انواع سلول‌های مختلف به ویژه سلول‌های میلوئید و اریتروئید را حمایت می‌کند.

لنفوسیت‌های T_h (T کمک کننده) فعال شده و مست سل‌ها (mast cells)، IL - 3 را تولید می‌کنند (۱۱،۲). IL - 3 در in vitro سلول‌های مادر میلوئید را تحریک به تولید می‌کنند، اما از آنجایی که سلول‌های T آنها را تولید می‌کنند و نه سلول‌های استرومای مغز استخوان، مشخص نیست که چگونه بر رشد آنها در in vitro اثر می‌نمایند (۱۱).

جدول ۴ - فعالیت بیولوژیک M - CSF

- تحریک تکثیر و تمایز سلولهای مادر متعهد به دودمان ماکروفاژ
- عامل زنده ماندن و تمایز ماکروفاژی تکامل یافته در محیط کشت
- افزایش بیان MHC کلاس II و رسپتور Fc
- افزایش تولید سایتوکین از منوسیت‌ها و ماکروفاژها
- افزایش فعالیت کشندگی تومور در منوسیت‌ها و ماکروفاژها
- افزایش کشندگی میکروبی و فعالیت خود بررسی در منوسیت‌ها و ماکروفاژها

انترلوکین سه (IL - 3)

فاکتور رشد تشکیل سلولهای خونی می‌باشد که رشد و تمایز سلول‌های بنیادین چند

در مواردی مثل بیماری پیوند بر علیه میزبان (Graft versus host disease) که تحریک سلول‌های T بسیار زیاد است میتوان آن را در سرم شناسایی کرد و در غیر اینصورت در سرم غیرقابل شناسایی می‌باشد. بسیاری از محققین اعتقاد دارند که IL - 3 حلقه پیوندی بین سیستم تشکیل سلول‌های خونی و ایمنی است. فعالیت‌های بیولوژیک IL - 3 در (جدول ۵) دیده می‌شود.

ژن انسانی برای IL - 3 روی کروموزوم ۵ قرار دارد و یک پروتئین ۱۵۴ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند. این پروتئین دارای دو جایگاه گلیکوزیلاسیون و دو اسید آمینه درگیر در یک

جدول ۵ ـ فعالیت بیولوژیک IL - 3
□ تحریک تولید و تمایز سلولهای مادر دودمان‌های مختلف (منوسیت، گرانولوسیت، بازوفیل، ائوزینوفیل، مست سل، سلول اریتروبید و مگاکاریوسیت) از سلول‌های بنیادین چند دودمانی در in vitro
□ تحریک تشکیل سلول‌های خونی در in vitro
□ القای بیان Thy^{-1} روی لنفوسیت‌ها
□ طولانی کردن عمر مست سل‌های مخاط
□ القای تقسیم محدود و افزایش بیگانه خواری ماکروفاژها
□ فعال ساختن بازوفیل‌ها
□ تحریک بیگانه خواری سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی و تولید سوپراکسید توسط ائوزینوفیل

پیوند دی‌سولفید بین اسید آمینه‌های ۱۶ و ۸۴ می‌باشد.

رسپتور IL - 3 حداقل دو زیر واحد دارد که اعضای رسپتورهای خانواده فوق ژنی هماتوپوئتین می‌باشند. یک زنجیره α که بطور اختصاصی به IL - 3 متصل می‌شود و یک زنجیره β که باعث ایجاد میزان تمایل بالا می‌گردد (۵).

کاربرد بالینی فاکتورهای محرک کلنی

کاربرد بالینی فاکتورهای محرک کلنی بر سه محور اساسی قرار دارد:

۱ ـ بهبود اختلال سلولهای خونی با افزایش تعداد سلولها به سطح طبیعی

۲ ـ افزایش دفاع میزبان بر علیه عفونت

۳ ـ در بیماریهای بدخیم با تحریک تولید بیش از حد سلولهای افکتور

مهار میلوپوئز که در گرانولوسیتوپنی، ترمبوسیتوپنی و آنمی دیده می‌شود یکی از عوارض جانبی شایع شیمی درمانی یا پرتو درمانی است. در واقع، چنین اختلالی در تشکیل سلولهای خونی یکی از دلایل عمده مرگ و میر در بیماران سرطانی می‌باشد. معالجه آرتریت روماتوئید و دیگر اختلالات خود ایمن با داروهای سایتوتوکسیک معمولاً به خاطر سمیت مغز استخوان محدود می‌گردد. قربانیان سوختگی شدید معمولاً تعداد گلبولهای سفیدشان به شدت پایین است. اختلالات دیگر مغز استخوان، به ویژه پان سیتوپنی که غالباً با ایدز همراه است و با درمان به وسیله داروهای میلوساپرسیو بدتر می‌شوند از مسایل مورد توجه طب نوین است. در حالی که آنمی و ترمبوسیتوپنی با تزریق خون درمان می‌گردند، روش مفیدی برای بهبود میزان گرانولوسیت و منوسیت ـ ماکروفاژ وجود ندارد. گرانولوسیت‌ها عمر کاملاً کوتاهی در سیستم

گردش خون دارند و مسئله مهم بالینی از نقص در گرانولوسیت‌های نوتروفیلی ناشی میگردد. این بیماران مبتلا به نوتروپنی بسیار حساس به عفونت ناشی از میکروب‌ها، قارچ‌ها و انگل‌های دیگر هستند. شواهد نشان می‌دهند که GM - CSF قادر است میزان گرانولوسیت‌ها را تنظیم کند (۷). بنابراین یکی از شرکتهای دارویی (ساندوز) ارزیابی بالینی GM - CSF نوترکیب را برای معالجه نوتروپنی حاصل از تعداد زیادی عوامل از شیمی درمانی گرفته تا پیوند مغز استخوان و ایدز را آغاز کرد. یکی دیگر از شرکت‌های دارویی (Amgen) نیز شروع به مطالعه G - CSF در بیماران سرطانی نمود.

نتایج موفقیت‌آمیز استفاده از فاکتورهای محرک کلنی در ایدز نشان داد که این فاکتورها می‌توانند تعداد گلبولهای‌سفید راافزایش دهند (۱۲).

مطالعات ابتدایی نشان داد که در بیماران مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) و لوسمی میلوژن مزمن (CML)، گلبولهای سفید، قرمز و پلاکت‌ها به حد طبیعی بازگشته‌اند (۱۲) اما مطالعات اخیر بیانگر آن هستند که فقط تعداد نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد (۱۳).

بسیاری از هماتولوژیستها امیدوارند که با استفاده از CSF_s بتوانند دفاع میزبان بر علیه عفونتها و تومورها را تقویت نمایند. GM - CSF و G - CSF در عفونت باکتریایی که پاسخ نوتروفیل بسیار مهم است، موثر هستند. M - CSF و GM - CSF برای مکانیسم‌های سیستم ایمنی که میانجی آنها ماکروفاژ است و بر قارچها و باکتریهای داخل سلولی بیماریزا اثر دارند، در نظر گرفته شده است. این آلودگی‌های عفونی در ایدز شایع هستند. افزایش تعداد ماکروفاژها و عملکرد آنها با M - CSF و GM - CSF به عنوان علاجی در اشکال خاصی از سرطان مدنظر می‌باشد که احتمالاً می‌توان آنها را با آنتی‌بادیهای ضدتومور منوکلونال برای تسهیل سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی تجویز کرد (۱۴).

ترومبوسیتوپنی همراه با مهار مغز استخوان ممکن است با فاکتورهای محرک کلنی درمان شود. از آنجایی که IL - 3 یک فاکتور محرک کلنی مگاکاریوسیت در in vitro می‌باشد، این علاقه وجود دارد که تعیین کنند آیا به عنوان تنظیم‌کننده پلاکت در in vivo هم می‌تواند عمل‌کند یا خیر (۱۲).

ترکیب فاکتورهای محرک کلنی مختلف ممکن است موثرتر باشد. برای مثال، آنمی شدید ممکن است به خوبی به ترکیبی از GM - CSF یا IL - 3 با اریتروپوئتین پاسخ دهد. IL - 3 می‌تواند با GM - CSF برای کاهش زمان لازم برای بهبود در پیوند مغز استخوان یا با IL - 2 برای تحریک تولید لنفوسیت بکار رود.

استفاده از GM - CSF یا IL - 3 با G - CSF احتمال دارد پاسخ گرانولوسیت‌ها را به حداکثر برساند.

سلولهای لوسمی میلوئید می‌توانند از IL - 3، GM - CSF، G - CSF به عنوان فاکتور رشد استفاده کنند (۱۴).

در حالی که بعضی ممکن است با این نظر موافق باشند که با افزایش میزان تکثیر سلولهای بدخیم که به CSF پاسخ می‌دهند، فرصت درمانی مناسبی است و سلولها را به شیمی درمانی حساس می‌کند اما کاملاً واضح است که چنین درمانی بدون خطر نیست.

همان‌گونه، بیماران خاصی ممکن است از

درمـان بـا G - CSF سـود بـبرند، اگـر سـلولهای لوسمی با تمایز نهایی سریع به این فاکتورها پاسخ بدهند. با این وجود، در این بیماران، چنین درمانی می‌تواند خـطرناک بـاشد. اگـر سـلولهای لوسـمی کلونوژنیک ـ کـه مـعمولاً نسـبت کـمی از جـمعیت سلولی را شامل می‌شوند ـ در پـاسخ بـه G - CSF تکـثیر یـابند، لوسـمی لنـفوئید بـه GM - CSF یـا G - CSF پاسخ نمی‌دهند و بنابرایـن فـاکـتورهای مـحرک کـلنی مـمکن است نـقشی در مـعالجه ایـن بیماریها و لنفوم بازی کنند (۱۴).

مصرف سیستمیک هـر داروی قـوی مـیانجی ایمنی مـمکنست اثـرات جـانبی سـمی ایـجاد کـند. مـقدار مـصرف رایـج GM - CSF بـین ۱ تـا ۱۰ مـیکروگرم بـه ازای هـر کـیلوگرم از وزن بـدن می‌باشد که عوارضی از قبیل درد اسـتخوان، درد عضلانی، ضایعات منتشر پوستی، برافـروختگی، بی‌اشتهایی و تغییرات وزن ایجاد مـی‌کند. مـقادیر مصرف بیش از ۲۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بـه خـوبی تـحمل نـمی‌شوند و بـاعث تجمع مایع در پری‌کارد و پلور و ترومبوز وریدی، احـتباس آب در بـدن، پـلوریت و پـری‌کاردیت می‌گردد (۱۵).

مقدار مـصرف مـعمولی G - CSF بـین ۳ تـا ۸ مـیکروگرم بـه ازای هـر کـیلوگرم از وزن بـدن می‌باشد. دارو معمولاً عارضه جانبی مهمی ندارد، دردهای استخوانی معمولاًخفیف‌بوده و به‌خوبی‌با استامینوفن برطرف می شود (۱۲). سوزش ادرار خفیف، اختلالات قابل برگشت در تستهای کـبدی، اسید اوریک و LDH نیز ممکن است مشاهده گردد.

اثرات جانبی IL - 3 بسیار خـفیف مـی‌باشد و شامل تب پایین، سردرد، قـرمزی مـوضعی و درد استخوان می‌باشد (۱۲).

منابع:

1. Metcalf D. Burgess AW. Camkaris J. Purificaftion and properties of colony stimulating factor from mouse lung - conditioned medium. J Biol Chem. 1977; 252: 1998 - 2003.
2. Clark SC.Kamen R. The human hematopoietic colony stimulating factor. Science. 1987; 236: 1229 - 1237.
3. Heath JK. Smith AG. Rathjen PD. Growth and differentiation factors of pluripotential stem cells. J cell sci. 1990; suppl 13: 75 - 85.
4. Männel D. Murray C.Clauss M. Tumor necrosis: factors and principles. Immunol Today. 1996; 17: 254 - 256.
5. Hamblin AS. Cytokines and cytokine receptors. New York: IRL press; 1993: 1 - 19.
6. Whetton AD. The biology and clinical potential of growth factors that regulate myeloid cell production. Trends pharmacol Sci. 1990; 11: 285 - 289.
7. Edmonson JH. Granulocyte - Macrophage colony stimulating factor. Cancer. 1992; 70: 2529 - 2539.
8. Metcalf D. Dexter TM. Effect of rh G - CSF on haemopoietic progenitor cells in cancer patients. Blood. 1988; 72: 2074 - 2081.
9. Gabrilove JL. pharmacokinetics of G - CSF. J Clin Invest. 1988; 82: 1454 - 1461.
10. Goliaee B. Sarkandy M. pharmacokinetics of G - CSF: a dose dependent half - life. J Clin Invest. (accepted for print 1997).
11. Takaue Y. Molina JM. Goldstone AH. Effects of rh GCSF, GM - CSF, IL - 3 and IL - 1α on the growth of purified human peripheral blood progenitors. Blood. 1990; 74: 330 - 335.
12. Groopman JE. Scadden DT. Haemopoietic growth factors: biology and clinical applications. N Engl J Med. 1989; 321: 1442 - 1449.
13. Henderson B. Blake S. Therapeutic potential of cytokine manipulation. Trends pharmacol Sci. 1992; 13: 145 - 152.
14. Vose JM. Armitage JO. Clinical applications of hematopoietic growth factors. J Clin Oncol. 1995; 13: 1023 - 1035.
15. Heil G. GM - CSF in a double blind randomized placebo controlled trial in the therapy of adult patients with denovo AMl. Leukemia. 1995; 9: 3 - 5