



اینترفرونها و کاربردهای بالینی آنها

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

توسط ویروسها و سایر محرکها تولید می‌شوند. این مواد اعضاء یک خانواده بزرگتر بنام سایتوکینها می‌باشند که ترکیباتی چون اینترلوکینها و فاکتورهای محرک کولونی را نیز شامل می‌شوند. (شکل ۱)

❖ اینترفرونها امروزه در درمان بیماریهای ویروسی، سرطان بافت‌های سفت و خونی و اختلالات ایمنی مصرف می‌شوند. ❖

چهار نوع اینترفرون تعیین هویت شده‌اند:

$IFN - \alpha$ و $IFN - \beta$ و $IFN - \gamma$ و $IFN - \omega$ ، که ساختمان شیمیایی آنها مشخص شده و ژنهای رمزنامه آنها در باکتریها منتقل شده (کلون) و باکتری جدید قادر به تولید اینترفرونها می‌باشد (expressed). امروزه اینترفرونهای

از زمان کشف عاملی که سلولها را در برابر عفونت ویروسی محافظت می‌کند تقریباً ۳۸ سال می‌گذرد. این عامل توسط سلولهای غشاء کوریوآلاتوئیک (مربوط به کیسه خارج جنینی) تخم مرغ که در معرض ویروس آنفلوآنزا قرار گرفته بود تولید شد و بخاطر اینکه در فعالیت ویروسی مداخله می‌کند بنام اینترفرون (Interferon) نامیده شد.

معلوم شده که اینترفرونها (IFNs) دارای فعالیت بیولوژیک گسترده‌ای هستند و امروزه در درمان بیماریهای بدخیم و ایمونولوژیک و نیز عفونتهای ویروسی مصرف می‌شوند.

اینترفرونها چی هستند؟

اینترفرونها گروهی از پروتئینها هستند که توسط سلولهای پستانداران در پاسخ به آلودگی

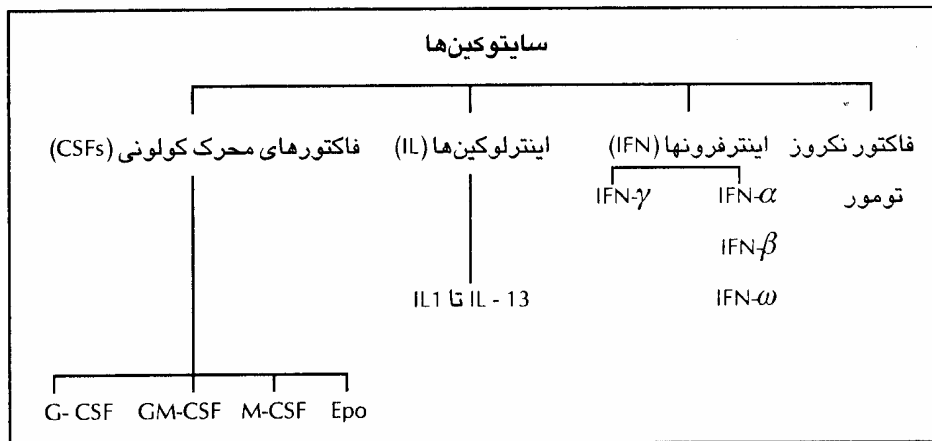
خالص تولید شده توسط تکنیک‌های مهندسی ژنتیک یا کشت سلولی برای مصارف بالینی در دسترس هستند.

●● برای بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن، درمان با اینترفرون گاما یک درمان مؤثر، خوب و تحمل شونده است که فرکانس عفونت‌های شدید را کاهش می‌دهد. ●●

چهار نوع اینترفرون ساختمانی متفاوت داشته و وزن مولکولی آنها از ۱۶۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰ می‌باشد. تولید آنها با محرک‌های مختلف تحریک می‌شود و در انواع مختلف سلولها می‌توانند تولید شوند.

اونکوژن و تعدیل کنندگی سیستم ایمنی مثل تنظیم اعمال ایمنی، فعال کردن ماکروفاژ، افزایش سایتوتوکسیسیته لنفوسیتها می‌باشد. اینترفرونها این اثرات را با مکانیسم‌های مختلف و متفاوت ایجاد می‌کنند (شکل ۲). آنها می‌توانند مستقیماً با سلولهای هدف (مثل سلولهای تومور) ترکیب شوند، به گیرنده‌های اختصاصی در سطح سلول متصل شوند و متابولیسم سلولی را تغییر دهند. اینترفرونها همچنین می‌توانند سلولهای سایتوتوکسیک افکتور چون T- لنفوسیتها، سلولهای NK و ماکروفاژهای سیستم ایمنی میزبان را فعال کنند.

اثرات بیولوژیک اینترفرونها باید در شبکه سایتوکین، در رابطه با تداخل آنها با

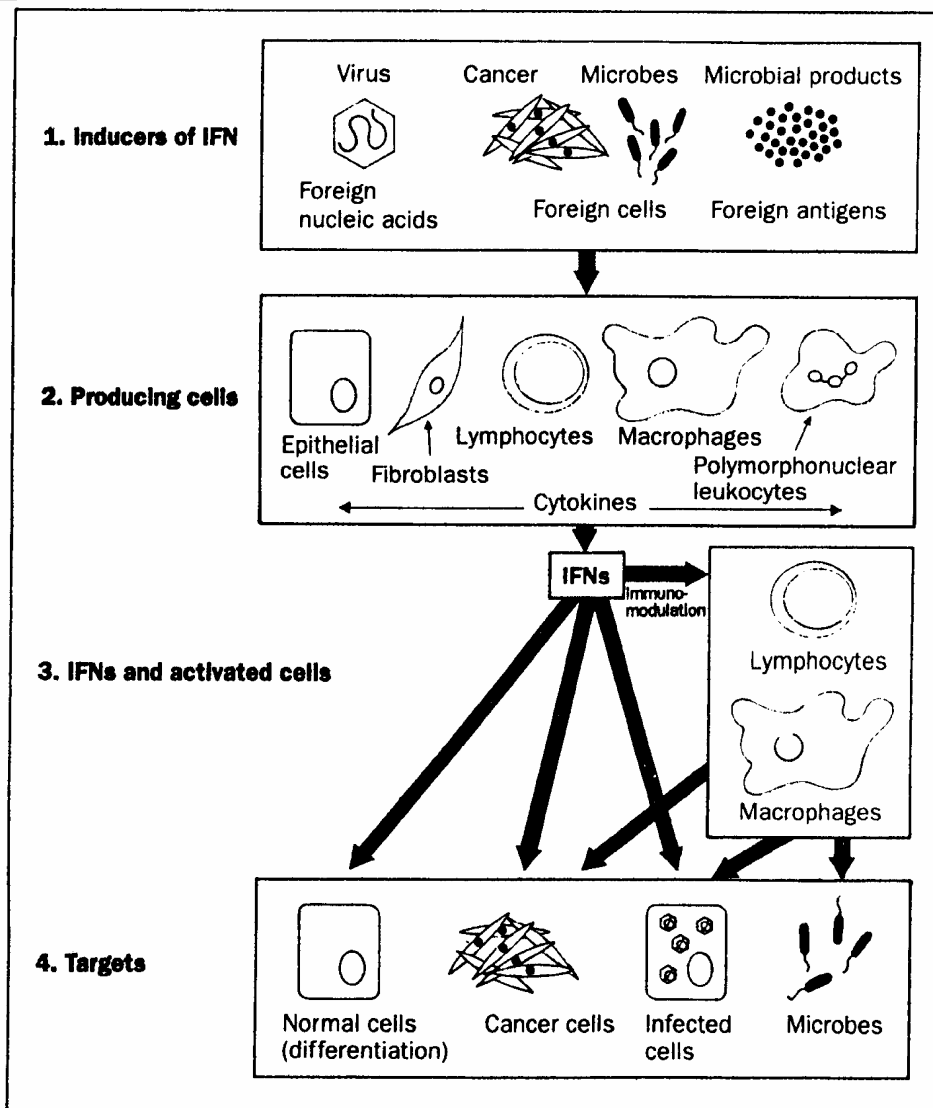


(شکل - ۱): اینترفرونها اعضاء فامیل سایتوکین هستند که شامل اینتر لوکین‌ها و فاکتورهای محرک کولونی می‌باشند.

سایتوکین‌های دیگر دیده شود. تداخل‌های متعددی بین سایتوکین‌های مختلف مشخص شده‌اند و این یکی از زمینه‌های فعال تحقیق

اثرات اینترفرونها

اینترفرونها دارای اثرات ضد ویروسی، ضد سرطانی و مهار کنندگی روی نمو سلول، تنظیم



شکل - ۲: مواد خارجی، تولید اینترفرونها را در سلولهای مولد آنها تحریک می‌کنند.

اینترفرونها می‌توانند مستقیماً روی سلولهای هدف عمل کرده و یا باعث فعال شدن

لنفوسیت‌های قاتل (NK) یا ماکروفاژها شوند.

امروزی است ولی مکانیسم‌های پیچیده دخیل در ایجاد حفاظت در مقابل بیمار هنوز بطور کامل شناخته نشده‌اند.

تقسیم‌بندی اینترفرون‌ها

اینترفرون‌ها به دو گروه متفاوت تقسیم می‌شوند: نوع I که شامل اینترفرون α و β و ω بوده و نوع II که شامل اینترفرون γ می‌باشد.

اینترفرون α

اینترفرون α - توسط لنفوسیت‌های B، لنفوسیت‌های فاقد اطلاعات، و ماکروفاژها در پاسخ به تحریک توسط سلول‌های خارجی، سلول‌های تومور، سلول‌های آلوده به ویروس یا باکتریها تولید می‌شوند (شکل ۲). اینترفرون - α انسان مرکب از بیش از ۲۵ پروتئین با ساختمان مشابه بهم هستند که از ۱۶۵ تا ۱۶۶ اسید آمینه ساخته شده‌اند که بعضی از آنها گلیکوزیله هستند. ملکول‌های اینترفرون α بازسازی شده یا نوترکیب که در درمان‌شناسی بکار می‌رود زیر گروه ویژهای از خانواده اینترفرون α هستند مثل $IFN-\alpha-2a$ ، $IFN-\alpha-2b$ ، $IFN-\alpha-2c$ زیر گروه‌های مختلف اینترفرون α ، فعالیت‌های ضد ویروسی، ضد سرطانی و تعدیل‌کنندگی ایمنی متفاوتی را نشان می‌دهند.

اینترفرون β

اینترفرون β - بدن‌بال تحریک فیبروبلاستها، سلول‌های اپی‌تلیال و ماکروفاژها توسط اسیدهای نوکلئیک ویروسی و سایر اسیدهای

نوکلئیک خارجی تولید می‌شوند. اینترفرون - بتای طبیعی انسان یک گلیکوپروتئین، با ۱۶۶ اسید آمینه و با وزن ملکولی ۲۲ تا ۲۳ کیلو دالتون است. در ژنوم انسان برای اینترفرون بتا فقط یک ژن وجود دارد. نوع نوترکیب اینترفرون - بتا انسانی با جایگزینی سرین در دسترس می‌باشد.

اینترفرون - α و اینترفرون - β انسانی از لحاظ گیرنده‌های موجود در سطح سلول‌ها و فعالیت‌های بیولوژیک آنها مشترک و شبیه هستند. کاربرد بالینی $IFN-\beta$ کمتر از $IFN-\alpha$ پیشرفت داشته است. در اکثر مواردی که اینترفرون - بتا مورد مطالعه قرار گرفته، کارآیی بالینی آن مشابه کارایی اینترفرون - α بوده و از این دو معمولاً یک جا بحث می‌شوند. بنظر می‌رسد که اثرات جانبی با اینترفرون - β کمتر از اینترفرون - α باشد لذا دوزهای بزرگتر اینترفرون - بتا می‌تواند تجویز شود، ولی این مزیت منجر به فعالیت بیشتر بالینی نمی‌شود.

اینترفرون ω

جدیدترین اینترفرون کشف شده است که از لحاظ ترتیب اسیدهای آمینه، ۶۰ درصد شبیه اینترفرون‌های α انسانی است. این اینترفرون مثل $IFN-\alpha$ و $IFN-\beta$ با گیرنده‌های سطح سلول ترکیب می‌شود و هنوز برای مصرف بالینی در دسترس نیست ولی پتانسیل درمانی آن در حال بررسی است.

اینترفرون γ (ایمون اینترفرون)

اینترفرون γ در پاسخ به عفونت و مبارزه

آنتی ژنیک توسط T- لنفوسیتها و سلولهای NK فعال شده، تولید می‌شود. فقط یک ژن انسانی γ -IFN تعیین هویت شده است.

اینترفرون γ - طبیعی یک گروه از ملکولهای ناهمگن هستند که همگی ۱۴۶ اسید آمینه دارند ولی به علت حضور مقادیر متغیری کاربوهدرات، دارای وزن ملکولی متفاوت هستند. γ -IFN-1b نوترکیب برای مصرف بالینی در دسترس می‌باشد. این ترکیب دی‌مری از دو زنجیر مساوی ۱۴۰ اسید آمینه‌ای است و فعالیت بیولوژیک یکسان با γ -IFN طبیعی دارد.

● اینترفرون آلفا و اینترفرون بتا انسانی از لحاظ گیرنده‌های موجود در سطح سلولها و فعالیتهای بیولوژیک آنها مشترک و شبیه هستند.

γ -IFN دارای اثرات بیولوژیک Pleiotropic است و انواع مختلف سلولها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مثل همه اینترفرونها، اینترفرون γ فعالیت ضد ویروسی و ضد تکثیر دارد ولی از جنبه‌های مختلف با اینترفرونهای α و β و ω فرق دارد. اینترفرون γ - به یک گیرنده انحصاری متصل می‌شود و چند فعالیت بیولوژیک دارد که اینترفرونهای دیگر این فعالیتها را ندارند. علی‌رغم نام این اینترفرون، از لحاظ بیولوژیک بیشتر از آنکه شبیه اینترفرونها باشد شبیه اینترلوکینها است.

برجسته‌ترین تفاوت بین γ -IFN و سایر IFNs،

نقش آن به عنوان میانجی اصلی پاسخ‌های ایمنی است. سسایتوکینها (مسئله γ -IFN) نقش کلیدی در مکانیسم‌های ایمنی دارند. وقتی میزبان با یک پاتوژن مبارزه می‌کند، سسایتوکینها در محل منشاء (in situ) سنتز می‌شوند. اثرات بعدی آنها ایجاد ایمنی در برابر پاتوژن است. اینترفرون γ -، اثرات متعددی روی سلولهای دخیل در پاسخ ایمنی دارد. (جدول ۱).

کاربرد بالینی اینترفرونها α -IFN و β -IFN:

گرچه اینترفرونها اولین بار با فعالیت ضد ویروسی خودشان تعیین هویت شدند ولی بعدها مشخص شد که آنها در درمان بیماریهای غیر ویروسی مؤثر می‌باشند. α -IFN علاوه بر بیماریهای ویروسی مثل هپاتیت مزمن، برای درمان سرطانهای مختلف خونی و سرطانهای بافتهای سفت مورد تأیید قرار گرفته است. موارد مصرف مورد تأیید اینترفرون α - در جدول شماره ۲ آمده است. β -IFN-1b در درمان مالتیپل اسکلروزیس (MS) مؤثر است و اثرش را از طریق اثر تنظیمی روی سیستم ایمنی ایجاد می‌کند و یکی از درمانهای جدید برای بیماری MS می‌باشد.

γ -IFN:

γ -IFN-1b یا اینترفرون گامای نوترکیبی در انگلستان به عنوان درمان کمکی جهت کاهش فرکانس عفونتهای شدید در بیمارانی که از بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) رنج می‌برند، اجازه مصرف پیدا کرده بود.

CGD وابسته به جنس که توسط این اینترفرون درمان شدند، در تولید سوپر اکسید توسط گرانولوسیتها و منوسیتها حدود ۵ تا ۱۰ برابر افزایش دیده شده است. این نتایج دلگرم کننده

CGD گروهی از بیماریهای ارثی است که سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می دهد. بهبودی قطعی برای آنها وجود ندارد و پیش آگهی آنها خوب نیست. حتی وقتی با مصرف

IFN- γ	INF- α/β	نوع اثر روی سیستم ایمنی
++	+	فعال سازی ماکروفاژ
++	o	فعال سازی گرنولوسیت
++	+	فعال سازی سلولهای قاتل طبیعی (NK)
++	o	فعال سازی تی-سل های سیتوتوکسیک
++	o	کلید گروه ایمونوگلوبولین
++	+	ظهور آنتی ژن HLA گروه I
++	o	ظهور آنتی ژن HLA گروه II
+	+	فعال سازی B-سل ها
+	+	ظهور گیرنده Fc
+	+	تحریک تمایز سلولی

جدول - ۱: مقایسه اثرات تعدیل ایمنی اینترفرونها

باعث شده که یک مطالعه بین المللی چند مرکزی از نوع فاز سوم در باره کارایی rIFN- γ -1b در جلوگیری از عفونت در CGD راه اندازی شده و از نتایج مطالعه، این نتیجه گیری شده که برای بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن، درمان با اینترفرون گاما یک روش مؤثر و به خوبی قابل تحمل است که فرکانس عفونتهای شدید را کاهش می دهد. دوز اینترفرون - گاما، ۵۰ مایکرو گرم برای هر متر مربع سطح بدن بیمار بوده است. اینترفرون گاما در درمان درماتیت آلرژیک سودمند بوده و شاید با مهار فعال شدن زیادی T-سل ها عمل می کند.

پروفاکتیک آنتی بیوتیکها کنترل شوند پنجاه در صد بیماران قبل از سن ۲۰ سالگی می میرند.

دلیل مصرف IFN- γ در CGD این است که مطالعات Preclinic و پایلوت نشان داده که IFN- γ -1b می تواند تا حدودی نقص متابولیک در چند بیمار مبتلا به انواع مختلف CGD را اصلاح کند. مصرف in vivo اینترفرون گامای نو ترکیب به سه بیمار مبتلا به CGD اتوزومی مغلوب تولید سوپر اکسید توسط منوسیتها را افزایش داد. همچنین توانایی منوسیتها و نوتروفیلها برای کشتن باکتریها را افزایش می دهد. در یک مطالعه دیگر، در چهار بیمار با

انواع	نوع بیماری
هپاتیت مزمن فعال B و C Condyломاتا acuminata، پاپیلوماتوز حنجره‌ای، کراتیت هرپس سیمپلکس	ویروسی
لوسمی میلوجنوس مزمن (CML) لوسمی hairy cell لنفومای تی سل جلدی مالتیپل میولما (ابقاء بهبودی نسبی) لنفومای غیرهاچکینی سرطان کلیوی (عود یا متاستاز) ملانومای بدخیم سارکومای کاپوسی در بیماران مبتلا به AIDS کارسینوئید	سرطانی

جدول شماره ۲: موارد مصرف مورد تایید اینترفرون α

آینده اینترفرون - گاما

اینترفرون - گاما اکنون برای چهار مورد در سطح جهانی مورد مصرف پیدا کرده است: بیماری گرانولوماتوز مزمن، آرتریت روماتوئید، کارسینومهای سلولهای کلیوی، فونگوئید میکوزیس. این اینترفرون یک تنظیم کننده قوی سیستم ایمنی است که اثر متعددی روی سیستم ایمنی داشته و پتانسیل کاربردهای بالینی در بیماریهای مختلف را دارد. IFN- γ -1b، برای موارد مختلف از جمله بیماریهای عفونی در بیماران که سیستم ایمنی مختل شده دارند، در بیماران که سیستم ایمنی آنها دچار بد تنظیمی (disregulation) شده و همچنین در انواع مختلف بیماریهای بدخیم در حال بررسی است.

منابع:

1. Bloomfield, G. Clinical applications of the interferons, Hospital Update Plus, 3-7, 1993.
2. The IFN Multiple Sclerosis Study group, Interferon beta - 1 b is effective in relapsing - remitting multiple Sclerosis, Neurology, 43:655-661, 1993.
3. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperrative Study group, A Controlled Trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous Disease, N Engl Med, 324: 509-516, 1991.
4. Musial, J et al, Interferon - gamma in the treatment of atopic dermatitis: influence on T - cell activation, Allergy, 50: 520 - 523, 1995.
5. Panitch, H.S. Interferons in Multiple Sclerosis. Drugs 44: 946-962, 1992.

