

دکتر علیرضا محجل نایبی  
دستیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی  
شهید بهشتی

## روش‌های درمانی مختلف

### در کاهش فعالیت اینترلوکین - ۱

#### مقدمه:

ساب تایپ IL-1a و IL-1B تقسیم می‌شود. نوع دیگری از IL-1 به اسم IL-1Ra (آنتاگونیست رسپتورهای IL-1) وجود دارد که فعالیت IL-1 را مهار می‌کند. از خواص B و IL-1a می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ایجاد تب، القاء خواب، کاهش اشتها، کاهش فشار خون، تحریک ریلیز هورمون‌های هیپوفیزی، افزایش سنتز کلاژناز و انهدام غضروف، تحریک سنتز پروستاگلاندین‌ها، کاهش آستانه درد، انهدام سلولهای B جزایر لانگرهانس، ایجاد التهاب در آرتريت و کولیت و بالاخره ایجاد پلاک آتروسکلروز.

#### روش‌های مختلف برای کاهش فعالیت IL-1 به روش *In vivo* و *In vitro*:

الف - مهار شکسته شدن پروتولیتیک  
پیش‌سازهای IL-1B: پیش‌ساز IL-1B که وزن آن

در سال ۱۹۷۲ از سوپرناتانت محیط کشت سلولهای خون محیطی فاکتوری به اسم Lymphocyte activating factor (LAF) جدا گردید. این فاکتور (LAF) خاصیت میتوزنی داشته و پاسخ پروليفراتیو تیموسیت‌ها را در برابر کان‌کان‌والین آ (Con A) و یا فیتوماگلوتینین (PHA) افزایش می‌داد. دو سال بعد (۱۹۷۴) از محیط کشت منوسیت‌های انسانی فاکتور دیگری به اسم B cell activating factor (BAF) جدا شد که در ترشح آنتی‌بادی از سلولهای B نقش داشت. بعدها به کمک تکنیک‌های پیشرفته مشخص شد که این دو فاکتور خواص بیوشیمیائی و ساختمان یکسان دارند و در سال ۱۹۷۹ دو فاکتور LAF و BAF هر دو به اسم اینترلوکین - ۱ (IL - I) نامیده شدند (۲).

#### ساختمان و خواص اینترلوکین - ۱:

اینترلوکین - ۱ ساختمان پلی‌پپتیدی داشته و به ۲

## □ رسپتورهای محلول همان پروتئین خارج سلولی هستند که از سلول جدا شده‌اند.

## □ در موش‌هایی که پیوند قلبی دریافت کرده بودند با تزریق IL-IRI مدّت بقاء پیوند افزایش یافت.

۳۱KDa است توسط آنزیم سیستین پروتاز به فرم فعال که وزن آن ۱۷KDa است تبدیل می‌شود. اسم دیگر آنزیم سیستین پروتاز آنزیم (IL-IB) ICE (Converting Enzyme) می‌باشد. عواملی که این آنزیم را مهار می‌کنند مانع تبدیل پیش‌ساز IL-IB به فرم فعال می‌شوند.

**ب - رسپتورهای محلول:** رسپتورهای محلول همان پروتئین خارج سلولی هستند که از سلول جدا شده‌اند. دو نوع رسپتور سطحی برای IL-I شناخته شده است:

رسپتور تیپ I (IL-IRI) در بیشتر سلولها یافت می‌شود و در القاء فعالیت IL-I مهم می‌باشد. رسپتور تیپ II (IL-IRII) در نوتروفیلها - منوسیتها - سلولهای مغز استخوان و سلولهای B پیدا می‌شود. تیپ I به IL-Ia و تیپ II به IL-IB تمایل اتصال بیشتری

دارد.

در موش‌هایی که تحت عمل پیوند قلبی قرار گرفته بودند با تزریق IL-IRI مدت بقاء پیوند افزایش یافت. مطالعات در انسان نشان می‌دهد که IL-IRI می‌تواند از بروز التهاب جلوگیری کند.

**پ - آنتی‌بادی علیه اینترلوکین - ۱:** آنتی‌بادی ضد IL-IB تب ایجاد شده توسط آندوتوکسین‌ها در حیوانات را کاهش می‌دهد، همچنین سبب کاهش پرولیفراسیون سلولی در لوسمی می‌شود.

**ت - مسدود کردن رسپتورهای اینترلوکین - ۱:** IL-IRa از نظر ساختمانی شباهت زیادی به IL-I دارد و از همان سلولهای تولیدکننده IL-I تولید می‌شود. با تزریق IL-IRa و انسداد رسپتورهای IL-I می‌توان از اثرات IL-I جلوگیری کرد.

## روش‌های درمانی در بیماری‌های ناشی از افزایش IL-I

**الف - سندرم شوک سپتیک:** IL-I از طریق افزایش میانجی‌هایی چون PAF، PGها و NO باعث ایجاد شوک سپتیک می‌شود. این میانجی‌ها گشادکننده‌های عروقی قوی هستند که در حیوانات آزمایشگاهی باعث ایجاد شوک سپتیک می‌گردند. در انسان نیز مصرف وریدی IL-I باعث کاهش سریع فشار خون می‌شود و در دُزهای بالاتر از  $30 \cdot \text{ngk}^{-1}\text{g}$  می‌تواند باعث هیپوتانسیون شدید گردد. انفوزیون ثابت IL-IRA به مدت ۳ روز میزان مرگ و میر ناشی از شوک سپتیک را از ۴۴٪ درصد (گروه تحت درمان با پلاسبو) به ۱۶٪ کاهش می‌دهد.

**ب - بیماری‌های التهابی: IL-I در پاتوژنز کولیت** نقش دارد و مهار آن توسط IL-IRA شدت التهاب و غلظت ایکوزانوئیدها را در روده کاهش می‌دهد.

**ب - لوسمی میلوژنیک مزمن و حاد:** در این بیماری IL-I به عنوان فاکتور رشد سبب تولید بیش از حد سلولهای سفید خون می‌شود. در خون محیطی افراد مبتلا به این بیماری mRNA مسئول ساخت IL-IB افزایش می‌یابد. با بکار بردن آنتی‌بادی علیه IL-IB و یا با مهار شکسته شدن پروتئولیتیک پیش‌سازهای IL-I می‌توان اثر بیماریزای اینترلوکین ۱ - در این بیماری جلوگیری کرد.

**ت - آتروسکلروز:** پرولیفراسیون عضلات صاف عروق توسط IL-I افزایش می‌یابد. در سلولهای Foam

جدا شده از پلاک آتروسکلروز در خرگوش‌های هیپرکلسترولمیک مقادیر زیادی IL-IB و mRNA مسئول ساخت IL-IB دیده شده است. جذب LDL اکسید شده توسط منوسیت‌های خون محیطی موجب افزایش تولید IL-I توسط این سلولها می‌گردد. بنابراین مصرف داروهای آنتی‌اکسیدان می‌تواند از اکسیده شدن LDL و متعاقب آن افزایش تولید IL-I جلوگیری کند. IL-I همچنین تولید فاکتور رشد پلاکتی را تحریک می‌کند از این رو افزایش آن می‌تواند موجب گسترش پلاک‌های آتروسکلروتیک گردد.

### نتیجه‌گیری:

اینترلوکین ۱ - در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد. افزایش تولید IL-I می‌تواند در ایجاد سندرم شوک سپتیک، بیماری‌های التهابی چون کولیت، لوسمی مزمن و حاد و آتروسکلروز نقش داشته باشد. باتوجه به اهمیت زیاد افزایش تولید IL-I در بیماری‌های مختلف، روش‌های درمانی مختلفی چون مهار آنزیم dCE، استفاده از رسپتورهای محلول، استفاده از آنتی‌بادی علیه IL-I و IL-IRA (آنتاگونیست رسپتور IL-I) مطرح گردیده‌اند و تا حدودی در کلینیک این روش‌های درمانی بکار برده می‌شوند ولی کاربرد گسترده این روش‌ها نیاز به بررسی و مطالعه بیشتر دارد. (۱)

### منبع:

- 1- Dinarello, Ch. A: Modalities for reducing interleukin 1 activity in disease. TIPS. [vol. 14] P: 155-159, May 1993.
- 2- Sittes D.P. Basic Human Immunology P: 78-86, 1991.