



# داروهای جدید ضد آسم در رابطه با لنفوسیت‌های TH<sub>2</sub>

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقاله

التهابی وابسته به IgE ممکن است مسؤول بسیاری از ناراحتی‌های آتوپیک مختلف مانند رینیت آلرژیک، آسم، اگزما، آلرژی پاه، ورم گوش میانی و آنافیلاکسی باشد. فعالیت ماست سل و آزاد شدن میانجی‌ها در جواب به آلرژن IgE منجر به یک جواب آبشاری، اوج لنفوسیت‌های B، لنفوسیت‌های T، اتوزینوفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلات صاف و فعالیت اندوتلیال می‌شود. این تداخل سلولی پیچیده، آزاد شدن سایتوکین‌ها کموکین‌ها و فاکتورهای رشد و تغییر وضع التهابی مجرای تنفسی منجر به آسم مزمن می‌گردد. با وجود

امروزه به خوبی شناخته شده است که آسم یک التهاب مزمن راه هوایی است که توسط انفیلتراسیون مخاط با واسطه سلول‌های التهابی افزایش ترشحات، فیبروز پایه غشایی، هیپرتروفی عضلات صاف، از بین رفتن اپی تلیال و تغییرات آنژیوژنیز مشخص می‌شود. نتیجه این تغییرات انسداد راه هوایی و اثر تجمعی التهاب در آن و تغییر وضع ساختمانی آن است. پدیده التهاب در بسیاری از بیماران مبتلا به آسم توسط یک ایمونوگلوبولین E (IgE) وابسته به آن ایجاد می‌شود. جواب‌های

معمول ضد آسم به طرف ترکیبات جدیدی سیر می‌کند که روی جواب‌های التهابی سلول‌های TH<sub>2</sub> مجرای تنفسی هدف‌گیری شده است. چندین ترکیب جدید جهت نشانه‌گیری اختصاصی پدیده‌های التهابی آسم توسعه یافته‌اند که از جمله می‌توان از آنتی‌کورهای ضد ایمونوگلوبولین E، به نام اومالیزوماب (Omalizumab)، سایتوکین‌ها آنتاگونیست‌های کموکلین‌ها، ایمونومودولاتورها و آنتاگونیست‌های مولکول‌هایی با کشش سطحی نام برد، اگرچه تاثیر آن‌ها به‌طور اختصاصی به اثبات نرسیده است. در حقیقت، تنها دارویی از این گروه که به بازار دارویی عرضه شده اومالیزوماب است که ممکن است این دارو روی بیماران آسمی مقاوم بسیار شدید و همچنین بیمارانی که چندین بار جهت مراقبت در بیمارستان بستری شده‌اند بیشترین تاثیر را داشته باشد.

#### ■ اثر داروهای ضد آسم معمولی روی سلول‌های TH<sub>2</sub>

لنفوسیت‌های T کمک کننده (Helper-T, HT) در جواب التهابی ناشی از آسم اهمیت زیادی دارند. دو نوع سلول‌های TH وجود دارد: TH<sub>1</sub> و TH<sub>2</sub>. تعداد سلول‌های TH<sub>2</sub> فعال شده در راه هوایی بیمار آسمی زیاد شده و باعث تولید سایتوکین‌هایی مانند انترلوکین - 4 (IL-4) و IL-5 می‌شوند. IL-4 سنتز IgE را تحریک می‌کند ولی IL-5 روی ائوزینوفیل‌ها تاثیر می‌گذارد. TH<sub>1</sub> تولید انترفرون  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) را باعث می‌شود. بیشتر محققان بالینی عقیده دارند که آسم آتوپیک احتمالاً بیشتر توسط لنفوسیت‌های TH<sub>2</sub> تولید

داروهای مورد دسترس، عده کمی از بیماران به این داروها جواب نداده و بیماری آن‌ها بسیار شدید و حتی منجر به مرگ می‌گردد.

ترشح سلول‌های TH<sub>2</sub> یک مجموعه مشخصی از سایتوکین‌ها است مانند: انترلوکین - 4 (IL-4) و IL-5 و IL-13 که یک نقش محوری در آسم بازی می‌کند. با وجود پیشرفت در درمان آسم و پیدایش داروهای با پتانسی بالا و بهبوددهنده (مانند: استروئیدهای استنشاقی، آگونیست‌های بتا دو آدرنژیک طولانی اثر و تجویز توام آن‌ها و همچنین آنتاگونیست‌های لوکوترین‌ها) هنوز ۳۸-۵۳ درصد بیماران مصرف‌کننده این داروها به طور ضعیف کنترل می‌شوند و نیاز به داروهای جانشینی می‌باشد. این بیماران ممکن است مشکلات بیماری‌های غیروابسته به آسم را مانند رفلاکس مری، سینوزیت مزمن یا حساسیت شدید به آلرژن‌های خانگی یا مواد موجود در هوای آلوده را تجربه کنند. خطر مرگ و میر این بیماران بالا و ۶ برابر بیشتر از مرگ و میر بیماران بعد از ۳ سال مرخصی از بیمارستان است. آسم بیماری شایعی است که در سرتاسر دنیا بیماران با آن دست به‌گریبان هستند. موثرترین داروهای ضد آسم معمول قابل دسترس شامل ترکیبات استنشاقی  $\beta_2$ -آگونیست‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند که کنترل‌کننده قریب به اتفاق بیماران مبتلا به آسم هستند. با این وجود، درمان‌های آینده باید بر روی ۱۰-۵ درصد بیمارانی معطوف شود که به این درمان‌ها به‌خوبی جواب نمی‌دهند و یا افرادی که ۵۰ درصد هزینه‌های درمانی آسم را به‌خود اختصاص می‌دهند. توسعه داروهای

می‌شود و در یافته‌های دیگران از عدم تعادل بین جواب‌های ایمنی  $TH_1$  و  $TH_2$  در ایجاد آسم خبر می‌دهند که در این مورد نتایج قطعی نیست. با وجودی که مطالعات بالینی زیادی روی اثرات داروهای ضد آسم (مانند گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی) جهت سرکوب التهاب مجرای هوایی بیماران آسمی انجام گرفته است ولی جای مطالعات بالینی کنترل شده در اثرات داروها روی لنفوسیت‌های  $TH_2 / Tc_2$  در مجاری هوایی این بیماران خالی است. به خصوص هنوز مشخص نیست که گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی بتوانند باعث کاهش بسیج لنفوسیت‌های  $TH_2$  یا درجه تمایز و یا فعالیت آن‌ها بشوند.

### ■ اثرات گلوکوکورتیکوئید روی سلول‌های $TH_2$

گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی تنها داروهای ضد آسمی هستند که به‌طور واضح التهاب مزمن اختصاصی راه هوایی را در آسم معکوس می‌کنند و اثر ضدالتهابی در راه هوایی بیماران آسمی را دارند و وقتی این بیماران تحت درمان با این داروها قرار می‌گیرند به‌طور مشخص از تعداد ماست‌سل‌ها ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و ائوزینوفیل‌ها در خلط و محلول شستشوی برنکوآلوئولی و جدار آلوئول‌ها کاسته می‌شود. به‌علاوه، این داروها باعث معکوس شدن ریزش سلول‌های اپی‌تلیال هیپرپلازی سلول‌های مخاطی و ضخیم‌شدن پایه غشایی قابل مشاهده در نمونه‌های بیوپسی بیماران مبتلا به آسم می‌گردد. اگرچه در بیماران مبتلا به آسم که عملکرد راه هوایی آن‌ها ضعیف است

با وجودی که با دوز زیاد گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی یا سیستمیک درمان آن‌ها به‌طور منظم و طولانی ادامه داشته ولی هنوز مقداری التهاب در راه هوایی این بیماران خودنمایی می‌کند. به نظر می‌رسد قسمتی از التهاب موجود در راه هوایی افراد مبتلا به آسم که بیشترین جواب را به کورتیکوئیدها می‌دهند، التهاب ائوزینوفیلیک باشد. برخی از بیماران که کنترل درمانی آن‌ها با اشکال مواجه می‌شود، ممکن است حتی با درمان با گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی بیماری آن‌ها توسعه یابد که به نظر می‌رسد این اتفاق به علت دارا بودن یک مکانیسم التهابی مستقل از ائوزینوفیلی باشد. گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است اثرات مہاری مستقیم روی بسیاری از سلول‌هایی که در التهاب راه هوایی بیماران درگیر هستند داشته باشند، مانند ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T ائوزینوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، عضلات صاف مجرای تنفسی و سلول‌های اپی‌تلیال. به‌طور *in vitro* نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها از راه تحریک آپوپتوزیس موجب کاهش سایتوکین‌های واسطه ائوزینوفیل‌های فعال می‌شوند. این پدیده ممکن است کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها را در جریان خون و قسمت پایینی مجرای تنفسی بیمار آسمی را در طول درمان توجیه کند. کورتیکوئیدها باعث خاموش شدن افزایش آلرژیک ائوزینوفیل‌های خون محیطی و واحدهای تشکیل کلونی ائوزینوفیل / بازوفیل می‌شوند. این داروها ممکن است موجب مهار آزاد شدن میانجی‌ها از ماست‌سل‌ها نشوند ولی تعداد ماست‌سل‌های داخلی مجرای تنفسی را کم می‌کنند. به‌طور کلی

لنفوسیت‌ها + CD4 در راه تنفسی این بیماران می‌دانند. مقادیر کم تثوفیلین هم‌چنین تعداد + CD4، + CD8، لنفوسیت‌های T و انترلوکین 4 (IL-4) و IL-5 حاوی سلول‌های برنشی افراد مبتلا به آسم را کاهش می‌دهد. به علاوه، مصرف مقدار کم تثوفیلین به‌طور منظم باعث نقصان بیان ائوزینوفیل و IL-5 در خلط بیماران آسمی می‌شود و با همین مقدار به‌طور *in vitro* می‌تواند باعث مهار مهاجرت لنفوسیت‌های T نسبت به فاکتورهای کموتاکتیک شود و نشان داده‌اند که این دارو با غلظت زیاد تولید IL-2 توسط T cell و IL-2 وابسته به پرولیفراسیون T cell را کاهش داده و فعالیت غیراختصاصی لنفوسیت‌های خون محیطی انسان را سرکوب می‌نماید.

#### ■ اثرات آنتاگونیست‌های گیرنده‌های لوکوترین و سنتز مهارکننده‌ها بر روی سلول‌های TH<sub>2</sub> راه هوایی بیماران مبتلا به آسم

آنتاگونیست‌های گیرنده لوکوترین (مانند Pranlukast، Zafirlukast و Montelukast) و مهارکننده‌های لیپواکسیژناز 5 (zileuton) موجب کاهش افزایش جواب برنشی شدید بیماران آسمی می‌شوند. این مواد در بیماران آسمی می‌توانند ائوزینوفیلی ناشی از آلرژن، اسپیرین سولفوردی‌اکساید یا لوکوترین E4 را در خلط بیوپسی برنشی و خون محیطی این بیماران را کاهش دهند.

جالب توجه آن که درمان کودکان مبتلا به رینیت آلرژیک با داروی مونته‌لوکاست موجب کاهش

گلوکوکورتيكوبيدها اصولاً موجب کاهش پروسه ماست سل / ائوزینوفیل / لنفوسیت می‌شوند. در حالی که روی پروسه بازوفیل بی‌تاثیر و یا حتی آن را افزایش می‌دهند. گلوکوکورتيكوبيدها از راه افزایش تولید لوکوترین و سوپراکساید و هم‌چنین مهار آپوپتوزیس عملکرد نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهند. قسمتی از اثر ضدالتهابی این داروها در آسم ممکن است شامل کاهش ماکروفاژها و سنتز سلول‌های مقیم ایکوزانوئید (لوکوترین B<sub>4</sub> و ترمبوکسان B<sub>2</sub>)، سایتوکین‌ها، و کموکین (مانند IL-β، IL-8، IL-5، IL-4، IL-B و TNF-α) باشد.

گلوکوکورتيكوبيدها علاوه بر سرکوب سلول‌های التهابی ممکن است از ترشح موکوس و اکزودا در مجرای تنفسی ملتهب به‌کاهد. اگرچه روی غلظت فیبرینوژن خلط اثری ندارد. در بیماران آسمی عروق مخاط برنش افزایش نشان می‌دهد که گلوکوکورتيكوبيدهای استنشاقی ممکن است این واسکولاریته و جریان خون مخاطی راه تنفسی را کم کند. تجویز توام فلوتیکازون (یک فرآورده استنشاقی کورتيكوبيدی) و سالمترون (β2 آگونیست طولانی اثر) به‌طور مشخص موجب مهار تولید INF-γ می‌شود ولی روی سایتوکین‌های TH<sub>2</sub> اثری ندارد.

#### ■ اثرات تثوفیلین روی سلول‌های TH<sub>2</sub> راه تنفسی بیماران مبتلا به آسم

سال‌ها است که تثوفیلین در درمان بیماران آسمی مصرف می‌شود. به تازگی نشان داده‌اند که تثوفیلین اثر ضدالتهابی مشخصی در راه هوایی این بیماران دارد. مکانیسم این عمل تثوفیلین را ناشی از کاهش انفیلتراسیون ائوزینوفیل‌ها و

مشخص IL-4 و IL-13 در محلول شستشوی بینی آن‌ها و افزایش واضح میزان IFN- $\gamma$  می‌شود.

### ■ اثر بتا دو آگونیست‌ها روی سلول‌های TH<sub>2</sub> راه هوایی بیماران مبتلا آسم

پیشنهاد شده است  $\beta_2$  آگونیست‌ها موجب تسریع تولید سایتوکین TH<sub>2</sub> می‌شود.

اثر این داروها از راه استنشاقی سریع است ولی ممکن است از این راه به قسمت مسدود شده مجرای هوایی نرسند. این داروها از راه خوراکی و تزریقی نیز ممکن است مصرف شوند که البته اثر آن‌ها آهسته‌تر ظاهر می‌شود.  $\beta_2$  آگونیست‌ها مهارکننده‌های قوی و انتخابی LPS و IL-12 وابسته به CD40-CD40L هستند و با آزمایشات *in vitro* پیشنهاد کرده‌اند که اثر انبساط دهنده برنشی و بهبود علائم آسم با این داروهای استنشاقی طولانی اثر ممکن است بالقوه افزایش التهاب را پوشانده و بدتر شدن آسم را به تاخیر اندازند و همچنین ترشح IL-4 و IL-5 را مهار کنند. در آزمایش‌های دیگری نشان دادند که بتا - دو آگونیست‌ها توسعه سلول‌های TH<sub>1</sub> را مهار ولی توسعه سلول‌های TH<sub>2</sub> را ممکن است افزایش دهند. در موارد آسم حاد ممکن است این داروها را با آمینوفیلین و ایپراتروپیوم تواما تجویز کرد. مصرف بیش از حد درمانی بتا دو آگونیست ممکن است خطرناک و آریتمی قلبی بدهد. مصرف طولانی مدت آن‌ها ممکن است باعث انقباض برنش، نارسایی تنفس و حتی مرگ بشود. تاکنون ۲۶ فرآورده از این مولکول‌ها در بازار دارویی معرفی شده‌اند مانند سالمترول، آرفومتروپول تربوتالین و غیره.

### ■ اثر کرموگلیکات و ندوکرومیل بر روی سلول‌های TH<sub>2</sub> بیماران مبتلا به آسم

نشان داده‌اند که کرموگلیکات (کرمولین) باعث مهار آزاد شدن میانجی‌های با واسطه IGE از سلول‌های ماست سل انسانی می‌شود و فعالیت آزاد شدن میانجی‌های سایر سلول‌های التهاب‌زا (مانند ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها) را سرکوب می‌نماید. درمان طولانی مدت افراد مبتلا به آسم با کرمولین موجب کاهش درصد ائوزینوفیل‌های خون، خلط و محلول شستشوی برنکوالوئولی می‌گردد. بدین ترتیب پیشنهاد می‌شود این دارو یک اثر مستقیم ضدالتهابی در راه هوایی بیماران مبتلا به آسم دارد.

کرمولین و ندوکرومیل هر دو خوب تحمل می‌شوند و هنوز در برخی کشورها برای کودکان نسخه می‌شوند ولی آزمایش‌های کنترل شده زیادی نشان داده‌اند که این داروها در مقایسه با دارونما تاثیری در درمان آسم‌های مقاوم و مداوم ندارند اما در عین حال بعضی اثرات را در بهبود انقباض برنشی ناشی از تمرینات بدنی مشاهده کرده‌اند (۱).

### ■ اومالیزوماب

#### (Omalizumab)

یک ماده جدید برای درمان آسم مزمن است که از راه باندینگ و مهار اثرات IGE عمل می‌کند و در نتیجه، در یکی از مناظر آبشار آسم دخالت می‌نماید. این ماده یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است که متضاد IGE بوده و اثرات مفیدی را در آسم‌های مقاوم و شدید نشان داده است که

۲- آنافیلاکسی که می‌تواند بعد از تزریق اتفاق افتد (۰/۱ درصد) که در ۶۱ درصد موارد این عارضه بعد از ۲ ساعت رخ داده است.

۳- بدخیمی و سرطان برخی اعضا مانند پستان پروستات، ملانوما و پاروتید گزارش شده که وفور آن ۰/۵ درصد نسبت به شاهد (۰/۲ درصد) بوده است (۲).

### ■ اثر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی روی سلول‌های TH<sub>2</sub>

متوترکسات دارای یک اثر مختصر نگاه‌دارنده گلوکوکورتیکوئید در افراد بالغ مبتلا به آسم است که وابسته با گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی هستند. این پتانسیل مختصر متوترکسات در کاهش با برخورد اثرات جانبی کورتیکواستروئیدها احتمالاً برای جبران اثرات جانبی متوترکسات کافی نمی‌باشد.

سیکلوپورین A واکنش تاخیری ناشی از آلرژن را در بیماران آسمی مهار می‌کند و به‌طور *in vitro* با غلظت درمانی فرض شده دارای اثر آنتی‌پرولیفراتیو روی لنفوسیت‌های T حساس به گلوکوکورتیکوئیدها و بیماران آسمی مقاوم می‌باشد. به‌طور کلی، اثر نگاه‌دارنده گلوکوکورتیکوئیدی سیکلوپورین A مختصر بوده و از نظر بالینی قابل سؤال است و به‌علت اثرات جانبی این دارو در درمان بیماران آسمی وابسته به گلوکوکورتیکوئیدها توصیه نمی‌شود. البته، داروهای دیگری هم وجود دارند که پتانسیل دخالت در سلول‌های TH<sub>2</sub> بیماران آسمی را دارند مانند مهارکننده‌های انتخابی فسفودی استراز ۴ (soflumilast, cilomilast)، آنتاگونیست‌های

البته عوارض آن را مانند آنافیلاکسی باید در نظر داشت. این ماده علاوه بر آسم در چندین مورد آلرژیک دیگر مانند کهیر، اگزما، رینیت آلرژیک آنژیوادم، آلرژی لاتکس و آلرژی پا موثر است ولی هنوز مطالعات برای مصرف موارد فوق محدود است. همچنین اومالیزوماب به علت داشتن یک نقش نگاه‌دارنده استروئیدی ممکن است موجب کاهش اثرات جانبی مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها در برخی بیماران بشود. در حقیقت این ماده از دو راه عمل می‌کند.

۱- اثرات مستقیم که شامل کاهش میزان IgE آزاد و کم کردن تمایل گیرنده IgE روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شود.

۲- اثرات غیرمستقیم که باعث کاهش میزان اتوزینوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها و سلول‌های B و سلول‌های T در نسج می‌شود. پیشنهاد شده است که اومالیزوماب دارای یک اثر تثبیت‌کننده روی ماست‌سل‌ها می‌باشد.

اومالیزوماب معمولاً از راه زیرجلدی مصرف می‌شود. فراهمی زیستی آن ۶۲ درصد و بعد از ۷-۸ روز حداکثر غلظت خونی را پیدا می‌کند. نیمه عمر آن ۱۹-۲۲ روز است. مقدار استعمال آن برحسب میزان سرمی IgE و وزن بیمار تعیین می‌شود.

### ■ عوارض اومالیزوماب

پس از تزریق آن سه حادثه ممکن است اتفاق افتاد.

۱- گرمی، اریتم، کبودی، ورم و بثورات شبه کهیر. این واکنش‌های موضعی گاهی شدید هستند (۱۲ درصد).

بالینی مسؤولیت بزرگی را ارایه داده و اثرات مواد نگه‌دارنده استروئیدی جدید را کاهش می‌دهند. با این وجود، هنوز مکانیسم التهاب مداوم و مقاوم در آسم به خوبی روشن نیست و دلیل این که چرا برخی بیماران دچار یک نوع آسم تهدیدکننده حیات بوده و سایر بیماران به نوع خفیف آن دچار می‌شوند، معلوم نیست. به نظر می‌رسد در پاتوژنز آسم یک نقش مرکزی برای لنفوسیت‌های T وجود دارد.

گیرنده‌های متعدد کموکین‌ها، بلوکرهای STAT1 و STAT6 مهارکننده‌های JNKs, P38MAPK مولکول‌های شبه‌هیپارین، بلوکرهای IL-4, IL-13, IL-18, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 گیرنده‌های سایتوکین‌های خانواده کلاس II تعدیل‌کننده‌های IL-19, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-27, IL-33 پروتئین‌های سورفاکتانت، suplatost و غیره که این مواد یا در حالت مراحل مختلف فارماکولوژی بالینی یا آزمایش‌های بالینی هستند و هنوز از نظر بالینی تایید نشده‌اند ولی امید می‌رود در سال‌های آینده افق روشنی را در پیش روی بیماران آسمی مقاوم و شدید باز کنند(۱).

به‌هرحال، نتیجه آن که درمان‌های رایج آسم بیماری را به‌طور قطع معالجه نمی‌کند و بعد از درمان طولانی چنانچه درمان قطع شود، به زودی علائم بیماری بازگشت پیدا می‌کنند. با وجودی که گلوکوکورتیکوئیدها در کنترل پدیده التهاب در آسم بسیار موثر هستند، به نظر می‌رسد اثر کمی روی تغییر وضعیت راه‌های تحتانی داشته باشد. توسعه داروهای جدید ممکن است این تغییرات را حل کند. به‌علاوه، بیماران که شدیداً به گلوکوکورتیکوئیدها وابسته بوده یا مبتلا به آسم مقاوم هستند، از نظر

#### منابع

1. Caremori G. Groneberg D. Ito K. New drugs targeting Th2 lymphocytes in Asthma. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3(Suppl): S6.
2. Miller CW. Krishnawamy N. Johnson C. Severe asthma and omalizumab option. *Clin Mol Allerg* 2008; 16:4.
3. Goleva E. Dunlap A. Leung DY. Differential control of Th1 versus Th2 cell responses by the combination of dose steroids with beta-2 agonists. *J Allerg Clin Immunol*. 2004; 114: 183-191.
4. Rated G. Asthma Drug therapy: Adrenergic Agonist. <http://www.squidoo.com/Asthma-drug-therapy>.

