

## سایتوکین‌ها، گیرنده‌های سایتوکین

## مهارکننده‌های سایتوکین



دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

### ■ مقدمه

در ۲۰ سال گذشته سایتوکین‌ها و مهارکننده‌های اثر آن‌ها از دیدگاه تحقیق در صنایع دارویی بسیار مورد توجه بوده و هدف دستیابی به داروهای ضد سرطان، داروهای جدید برای درمان بیماری‌های عفونی، التهابی و بیماری‌های سیستم ایمنی از طریق تقلید اثر سایتوکین‌ها یا بلاک کردن اثرات سایتوکین‌ها بوده و امروزه انواع نو ترکیب (recombinant forms) سایتوکین‌های طبیعی مثل اینترلوکین ۲، اینترفرون - آلفا و بتا اریتروپوئیتین (سایتوکین غیرایمونولوژیکی) و فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی و در ضمن

مهارکننده‌های سایتوکین‌ها مثل آنکینرا اینفلیکسی‌ماب، اتانرست و آدالی‌میباب در دسترس قرار گرفته‌اند.

### ■ سایتوکین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها

سایتوکین‌ها (cytokines) مولکول‌های کوچک پروتئینی با وزن مولکولی کوچک‌تر از ۸۰ کیلو دالتون هستند که ممکن است گلیکوزیله یا غیر گلیکوزیله باشند و می‌توانند به صورت پپتیدها، پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌ها طبقه‌بندی شوند. سایتوکین یک اصطلاح کلی برای انواع مولکول‌های ارتباطی (communication molecules)

است (بدون توجه به منشا و وظیفه آن‌ها). در متون مختلف اسامی متفاوتی وجود دارند که همگی سایتوکین می‌باشند. به عنوان مثال، لنفوکین‌ها سایتوکین‌هایی هستند که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند. لوکوکین‌ها، سایتوکین‌هایی هستند که توسط لوکوسیت‌ها یا گلبول‌های سفید تولید می‌شوند. کموکین‌ها مثل L-8، سایتوکین‌های کموتاکتیک هستند که باعث تحرک WBCs به محل التهاب شده و در آن‌جا باعث آزاد شدن killing agents و بلعیده شدن بقایای بافت‌های آسیب دیده می‌شوند. به عبارت دیگر، وقتی سایتوکین‌ها باعث فراخواندن WBCs به یک ناحیه می‌شوند، به نام کموکین‌ها نامیده می‌گردند. این‌ها در ناحیه دچار عفونت یا ناحیه آسیب دیده آزاد شده و سلول‌های ایمنی را برای کمک به ترمیم آسیب و دفاع علیه عفونت به آن ناحیه فرا می‌خوانند. تولید زیاد این سایتوکین‌ها خود می‌تواند باعث آسیب به بافت سالم شود، به طوری که این سایتوکین‌ها می‌توانند در پاتوژنز بعضی از بیماری‌ها مثل آرتریت روماتوئید، پنومونیا، آسم، سندروم زجر تنفسی در بزرگسالان و شوک سپتیک دخیل باشند. بنابراین کموکین‌ها هم نقش در روندهای طبیعی و هم نقش پاتوفیزیولوژیک دارند. منوکین‌ها، سایتوکین‌هایی هستند توسط منوسیت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. اینترلوکین‌ها، سایتوکین‌های با اثر ارتباطی بین لوکوسیت‌ها می‌باشند. اینترفرون‌ها سایتوکین‌هایی هستند که باعث افزایش توانایی سیستم ایمنی بدن برای شناسایی سلول‌های مهاجم و سلول‌های بدخیم می‌شوند. فاکتور نکروز تومور (TNF) که نام آن نشان‌دهنده خواص

ضدتوموری آن است.

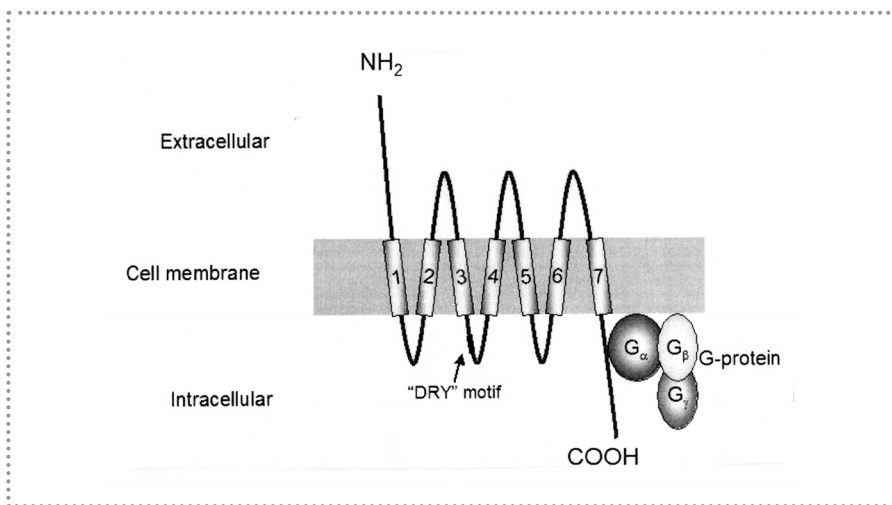
سایتوکین‌ها نقش خیلی مهمی در سرتاسر بدن دارند. این‌ها به مقادیر زیاد توسط سلول‌های مختلف مثل سلول‌های گلیا در سیستم عصبی و سلول‌های سیستم ایمنی تولید شده ولی حتی با مقادیر کم نیز بسیار قوی عمل می‌کنند. اثر سایتوکین‌ها معمولاً محدود به سلول‌های ناحیه‌ای است که در آن‌جا تولید می‌شوند (اثر autocrine و paracrine) ولی می‌توانند مثل هورمون‌ها وارد جریان عمومی خون شده و اثر سیستمیک نیز ایجاد کنند (اثر endocrine).

سایتوکین‌ها برای ایجاد اثر باید با گیرنده‌های اختصاصی خود موسوم به گیرنده‌های سایتوکین روی سلول‌های هدف ترکیب شوند. به نظر می‌رسد که هر سایتوکینی گیرنده ویژه خود را داشته باشد ولی تاکنون فقط گیرنده‌های بعضی از سایتوکین‌ها شناسایی شده‌اند. مشکل شناسایی گیرنده‌های سایتوکین‌ها به تعداد کم آن‌ها (۱۰ تا ۱۰۰۰۰ گیرنده) روی سلول‌ها مربوط می‌شود و بنابراین، خالص‌سازی و شناسایی ساختار آن‌ها مشکل می‌باشد. به دنبال اتصال سایتوکین به گیرنده خود، تغییرات قابل توجهی در سلول‌های هدف ایجاد شده و نهایتاً منجر به پاسخ سلول هدف می‌شود. به عنوان مثال، گیرنده‌های کموکین (chemokine receptors) گیرنده‌های سایتوکین هستند که در سطح بعضی از سلول‌ها وجود دارند و با نوعی از سایتوکین به نام کموکین ترکیب می‌شوند. گیرنده‌های کموکین از لحاظ ساختاری دارای ساختار 7-transmembrane هستند و به جی - پروتئین متصل می‌باشند که با فعال شدن آن

گیرنده‌های کموکین از ۳۵۰ اسید آمینه ساخته شده‌اند که یک پایانه کوتاه و اسیدی N-ترمینال هفت ناحیه ترنس ممبران مارپیچی و یک پایانه C-ترمینال حاوی باقی‌مانده‌های سرین و ترونین می‌باشند که پایانه C-ترمینال به عنوان جایگاه فسفریلاسیون عمل می‌کند. پایانه N-ترمینال گیرنده به لیگاند (کمولین) متصل می‌شود و از لحاظ ویژگی لیگاند اهمیت دارد. جی - پروتئین به پایانه C-ترمینال متصل است (شکل ۱) که از لحاظ پیام‌رسانی، پس از اتصال لیگاند مهم می‌باشد. به دنبال اتصال لیگاند به گیرنده کموکین و فعال شدن جی - پروتئین، آنزیم فسفولیپاز C (PLC) فعال شده و باعث شکسته شدن PIP2 به دو پیام بر ثانویه یعنی IP3 و DAG می‌شود. DAG پروتئین کیناز (PKC) را فعال کرده و IP3 باعث

انتقال پیام به داخل سلول منتقل می‌شود (شکل ۱). به دنبال ترکیب شدن کموکین با گیرنده خود غلظت یون‌های کلسیم در داخل سلول‌های هدف افزایش یافته (calcium signaling) و موجب ایجاد پاسخ (مثل آغاز فرآیند کموتاکسی) می‌شود که باعث جلب یا کشیده شدن سلول‌ها به ناحیه مورد نظر می‌شوند. گیرنده‌های کموکین بسته به انواع متفاوت کموکین‌ها (XC کموکین CC کموکین، CX3C کموکین و CXC کموکین) که به آن‌ها متصل می‌شوند به ۴ گروه زیر تقسیم می‌شوند:

- XC chemokine receptors
- CC chemokine receptors
- CX3C chemokine receptors
- CXC chemokine receptors



**شکل ۱ -** ساختار گیرنده کموکین با ۷ ناحیه در عرض غشا و DRY motif مشخص در دومین ناحیه داخل سلولی (DRY motif یک سکسوانس سه آمینواسیدی شامل اسید آسپارتیک، آرژنین و تایروزین می‌باشد)

تولید سایر سایتوکین‌ها می‌شود که سیستم ایمنی را بیشتر تحریک می‌کنند. اینترلوکین ۱ می‌تواند سلول‌ها را در مقابل تابش (رادیاسیون) محافظت کرده و تکثیر سلول‌های ایمنی را افزایش داده و T-سل‌ها را به حالت حساس و پاسخ‌دهنده در آورد. اثر حفاظتی آن‌ها در برابر رادیاسیون، از توانایی آن برای تحریک سلول‌ها برای تولید سوپراکساید دیسموتاز (SOD) ناشی می‌شود. SOD مولکول خنثی‌کننده رادیکال‌های سوپراکساید مخربی است که در اثر تماس بافت‌های بدن با اشعه تولید می‌شوند. اثرات اینترلوکین ۱ خیلی شبیه به اثرات TNF است و این دو اثر همدیگر را تقویت می‌کنند (Synergy). اینترلوکین ۱۸ نیز مانند اینترلوکین ۱ عمل می‌کند و در یک گروه قرار می‌گیرند. یکی از اثرات مضر اینترلوکین ۱، تولید زیاد آن در آرتریت روماتوئید و ایجاد التهاب و تخریب بافتی می‌باشد. امروزه داروهایی تولید شده که باعث مهار اثر اینترلوکین ۱ می‌شوند. یکی از این داروها آناکینرا (anakinra) است که با نام برند kineret وارد بازار مصرف شده است. این دارو با مهار اتصال IL-1 به گیرنده خودش در درمان آرتریت روماتوئید سودمند واقع می‌شود. این دارو باعث کاهش علائم و آهسته شدن پیشرفت آسیب ساختمانی در این بیماری می‌شود و می‌تواند تنها یا همراه با داروهای DMARD (غیر از بلاک‌های TNF) مصرف شود. دوز معمول آناکینرا، ۱۰۰ میلی‌گرم زیر جلدی یک بار در روز است، در بیمارانی که کلیه‌های سالمی ندارند، این دوز را می‌توان یک روز در میان تزریق نمود. مدت درمان ۲۴ تا ۴۸ هفته بوده و نشان داده شده که این دارو پیشرفت آرتریت را آهسته

آزاد شدن کلسیم از منابع درون سلولی شده و نهایتاً ایجاد پاسخ می‌کند. به عنوان مثال، وقتی CXCL8 (اینترلوکین ۸) به گیرنده خود (گیرنده کموکین CXC) متصل شود، بالا رفتن کلسیم داخل سلولی، فسفولیپاز D (PLD) را فعال نموده و آن هم باعث آغاز فعالیت در مسیر MAP Kinase در درون سلول می‌شود که این مسیر باعث فعال شدن مکانیسم‌های ویژه درون سلولی دخیل در کموتاکسی، آزاد شدن آنیون‌های سوپراکساید و غیره می‌شود. سایتوکین‌های مختلف روی یک سلول اثرات متفاوت دارند ولی اثر یک سایتوکین با سایتوکین‌های دیگر تا حد زیادی اثرات مشترک (over lap) دارد.

از گروه‌های کلیدی سایتوکین‌ها که اعمال بسیار مهمی را انجام می‌دهند می‌توان به اینترلوکین ۱ (IL-1)، اینترلوکین ۲ (IL-2)، اینترفرون‌ها، فاکتور نکروز تومور (TNF) و فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی (CSFs) اشاره نمود.

## ■ اینترلوکین ۱ (Interleukin-1)

### و مهارکننده‌های آن

اینترلوکین ۱ در نوع آلفا و بتا دارد که اثرات بیولوژیک هر دو نوع شبیه هم است. اینترلوکین ۱، میانجی کلیدی در تشدید بسیاری از اعمال ایمونولوژیک است و می‌تواند اثرات سودمند و مضر ایجاد کند. تولیدکننده اصلی آن ماکروفاژها است. وقتی بافتی آسیب ببیند یا توسط پاتوژن‌ها تهدید شود غلظت اینترلوکین ۱ به سرعت افزایش می‌یابد و روی سلول‌های هدف به طور مستقیم اثر کرده و همچنین باعث افزایش

درمان با پرولوکین باید در بیمارستان و تحت نظر پزشک متخصص صورت گیرد. عوارض جانبی مهم آن شامل افت فشار خون، کاهش حجم ادرار عوارض گوارشی، عوارض تنفسی و قلبی و ایجاد عفونت می‌باشند.

### ■ فاکتور نکروز تومور (TNF) و مهارکننده‌های آن

TNF- $\alpha$  عمدتاً توسط ماکروفاژها و در پاسخ به عفونت توسط باکتری‌ها و پاتوژن‌های دیگر تولید می‌شود. TNF باعث افزایش تولید سایتوکین‌های دیگر مثل IL-1 می‌شود. TNF هم‌چنین افزایش تحرک T- سل‌ها، B- سل‌ها و سایر سلول‌های سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ بیشتر آن‌ها در مقابل آنتی‌ژن می‌شود. TNF با افزایش expression of MHC class I and II اصلاح آشکارسازی آنتی‌ژن می‌شود. TNF یک مهارکننده سایتوکین ضدویروس است به طوری که باعث مهار RNA ویروس‌ها و DNA ویروس‌ها (مثل هرپس سیمپلکس ویروس) می‌شود. عفونت هرپس سیمپلکس باعث آغاز آزاد شدن TNF از ماکروفاژها شده و روی سلول‌های آلوده به ویروس اثر کرده و کمک به تخریب و انهدام آن‌ها می‌کند. TNF اثر سیتوتوکسیک علیه بعضی از سلول‌های بدخیم دارد. در تخریب تومور، توانایی آن برای افزایش فعالیت T- سل‌های سیتوتوکسیک مهم است ولی یک اثر انتخابی برای کاهش عروق خونی در تومور نیز دارد. از طرف دیگر TNF می‌تواند ضرر و زیان‌هایی نیز داشته باشد، به طوری که می‌تواند اثر سوء روی سلول‌های آندوتلیال

کرده است. آن‌کینرا فعالیت بیولوژیک اینترلوکین ۱ مثل التهاب و تجزیه شدن غضروف در آرتریت روماتوئید را بلاک می‌کند. اینترکولین ۱ در پاسخ به تحریکات التهابی آزاد شده و اثرات فیزیولوژیک مثل تحریک سیستم ایمنی ایجاد می‌کند. در ضمن، باعث تحریک تحلیل استخوان (bone resorption) و آسیب به غضروف و در نتیجه، از دست رفتن پروتئوگلیکان‌ها می‌شود. از عوارض جانبی آن‌کینرا می‌توان به عوارضی مثل درد و التهاب در ناحیه تزریق عوارض گوارشی، آلرژیک و تنفسی و کاهش تعداد نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها اشاره نمود.

### ■ اینترلوکین ۲ (IL-2)

نیز نوعی سایتوکین است که اثرش را با اتصال به گیرنده اینترلوکین ۲ ایجاد می‌کند و باعث فعال شدن T- سل‌ها، B- سل‌ها، ماکروفاژها و ترشح اینترلوکین‌های دیگر می‌شود. این اینترلوکین اثر ضدسرطانی دارد و نوع نوترکیب (recombinant) آن که به روش مهندسی ژنتیک تولید می‌شود با نام Aldeslenkin با نام تجاری Proleukin در دسترس است که برای درمان سرطان متاستاتیک کلیه و ملانومای متاستاتیک مصرف می‌شود. این دارو باعث افزایش سیتوتوکسیسیته ناشی از لنفوسیت‌ها و فعالیت killer cells و افزایش فعالیت اینترفرون گاما می‌شود. این دارو با دوز ۰/۰۳۷mg/kg / (۶۰۰۰۰IU/kg) هر ساعت در عرض ۱۵ دقیقه انفوزیون وریدی می‌شود (حداکثر ۱۴ روز). پس از ۹ روز، ۱۴ روز دیگر تکرار می‌شود.

از بیمارهای خود ایمن مثل آرتريت روماتويد و بیماری کرون دخیل است. اینفلیکسی ماب همراه با متوترکسات، بهتر از متوترکسات تنها، باعث بهبودی علائم و نشانه‌های آرتريت روماتويد می‌شود. در بیماران مبتلا به بیماری کرون فعال که به درمان‌های دیگر جواب نمی‌دهد از اینفلیکسی ماب استفاده می‌شود. این دارو در آمریکا برای درمان علائم آرتريت روماتويد تأیید شده و همراه با متوترکسات در بیمارانی که به متوترکسات تنها پاسخ نمی‌دهند، مصرف می‌شود. در ۱۵ درصد از بیماران تحت درمان با این دارو در عرض ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف ممکن است واکنش انفوزیون مثل تب، کهیر، هیپوتانسیون و دیسپنه ایجاد شود. گاهی نیز عفونت شدید به ویژه در قسمت فوقانی دستگاه تنفس و دستگاه ادراری و سندروم شبه لوپوس در بیماران تحت درمان با این دارو دیده می‌شود. دوز نگهدارنده آن هر ۸ هفته، دوز ۵mg/kg از راه داخل وریدی در عرض ۲ ساعت است.

#### ■ اتانرسپت (Etanercept)

با این که آنتی‌بادی منوکلونال نیست ولی  $TNF-\alpha$  را هدف قرار می‌دهد و با اتصال به  $TNF-\alpha$  باعث جلوگیری از اتصال آن به گیرنده مربوطش می‌شود. مصرف اتانرسپت در آمریکا برای درمان آرتريت روماتويد در بیمارانی که به درمان‌های دیگر پاسخ ندهند، تأیید شده است. این دارو نیز می‌تواند همراه متوترکسات در بیمارانی که به متوترکسات تنها جواب ندهند، مصرف شود. با مصرف این دارو نیز گاهی عفونت‌های شدید اتفاق می‌افتد.

ایجاد کند که باعث ساخته شدن دیواره عروق خونی بدن می‌شوند. این اثر می‌تواند در مبارزه با تومور اثر مطلوب بوده ولی برای بافت‌های سالم مضر باشد. سلول‌های آندوتلیال در حالت نرمال خواص ضدانعقادی دارند و مانع تشکیل لخته در عروق خونی سالم می‌شوند.  $TNF$  ضمن افزایش خاصیت لخته شدن خون، باعث می‌شود که بعضی از سلول‌های سیستم ایمنی به سطح عروق خونی چسبیده و با ایجاد رادیکال‌های اکسیژن موجب تخریب عروق خونی و بافت‌های اطراف شود. این اتفاق موقعی می‌افتد که  $TNF$  به مدت طولانی و با مقادیر زیاد آزاد شود. به عنوان مثال،  $TNF$  یک میانجی کلیدی در تخریب بافت در سیتی سمی باکتریایی است. از اثرات سوء دیگر  $TNF$  تولید مقدار زیاد آن در آرتريت روماتويد و ایجاد التهاب و تخریب بافت می‌باشد.

امروزه داروهایی تولید شده‌اند که باعث مهار اثر  $TNF-\alpha$  می‌شوند. به این داروها مهارکننده‌ها یا بلاکرهای  $TNF$  یا Anti-TNF reagents گفته می‌شود. این داروها با اتصال به  $TNF$  باعث جلوگیری از اتصال آن به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های هدف می‌شوند. نمونه این داروها اینفلیکسی ماب (Remicade)، اتانرسپت (Enbrel) و آدلی میماب (Humira) هستند.

#### ■ اینفلیکسی ماب (Infliximab)

یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد  $TNF$  است که میل ترکیبی زیاد به  $TNF-\alpha$  داشته و با اتصال به آن مانع اتصال این سایتوکین به گیرنده خود می‌شود. به طوری که اشاره شد  $TNF-\alpha$  در پاتوژنز عده‌ای

در ارتباط با سیستم ایمنی اطلاق می‌شود که به دو نوع I و II تقسیم می‌شوند. اینترفرون‌های Type I شامل اینترفرون - آلفا، اینترفرون - بتا اینترفرون - امگا و اینترفرون تاف و اینترفرون type II شامل اینترفرون گاما می‌باشد. اینترفرون‌های تیپ I توسط همه سلول‌های بدن در موقع آلوده شدن به ویروس (Virus infected cells) یا سایر آنتی‌ژن‌های پاتوژنیک غیرخودی (non-self pathogenic-antigens) تولید می‌شوند و قادر به ایجاد مقاومت در برابر حمله ویروسی هستند. اینترفرون تیپ II توسط T - سل‌های فعال شده تولید شده و باعث افزایش فعالیت اجزا سیستم ایمنی سلولی می‌شود. اینترفرون - آلفا خود شامل حداقل ۱۵ زیر نوع می‌باشد. همه اینترفرون‌ها برای افزایش مقاومت در برابر حمله پاتوژنیک با IL-1 و TNF همکاری دارند. اینترفرون‌ها باعث افزایش expression of MHC class I and II شده و بنابراین، باعث بهتر شدن آشکارسازی آنتی‌ژن می‌شوند. اینترفرون‌ها همچنین باعث فعال شدن T - سل‌ها و ماکروفاژها برای انجام قابلیت‌های تخریبی و فاگوسیتی علیه عفونت می‌شوند. اینترفرون‌ها همچنین به طور مستقیم از طریق بلاک کردن تکثیر ویروس‌ها باعث محدودیت فعالیت آن‌ها می‌شوند. اینترفرون‌ها سلول‌هایی را که هنوز به ویروس آلوده نشده‌اند، وادار به تولید دو آنزیم موسوم به کیناز و آدنیل سینتتاز می‌کنند که کیناز تولید پروتئین‌ها و سینتتاز به عنوان خرد کننده RNA عمل کرده و فعالیت ویروس‌ها را کاهش می‌دهند. با این اثر، نه تنها باعث جلوگیری

دوز اتانرسپت ۲۵ میلی‌گرم ۲ بار در هفته از راه زیرجلدی است. ایجاد درد، ورم و خارش در ناحیه تزریق (injection-site reactions) در یک سوم بیماران اتفاق می‌افتد.

### ■ آدالی میماب (Adalimumab)

آنتی - TNF دیگری است که در درمان آرتریت روماتوئید مصرف می‌شود. این دارو با نام تجاری Humira پس از اینفلیکسی ماب و اتانرسپت در آمریکا برای مصرف تأیید شده است و مانند این دو دارو به TNF- $\alpha$  متصل شده و از فعال شدن گیرنده‌های TNF جلوگیری می‌کند. یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که از سال ۲۰۰۸ توسط FDA برای درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریازیس، اسپوندیلیت آنکیلوز دهنده، بیماری کرون، پسوریازیس و آرتریت ایدیوپاتیک بچه‌ها تأیید شده است. هومیرا به علت تخریب توسط آنزیم‌های دستگاه گوارش قابل مصرف از راه خوراکی نیست. این دارو از راه زیر جلدی مصرف می‌شود. دوز آن پس از یک دوز حمله اولیه، ۴۰ میلی‌گرم یک هفته در میان است. دوز حمله آن با توجه به نوع بیماری متفاوت است. به عنوان مثال، در درمان بیماری کرون، در دو روز اول هر روز دو تزریق انجام شده و دو هفته بعد، دو تزریق ۴۰ میلی‌گرمی انجام شده و در نهایت، درمان با دوز نگهدارنده ۴۰ میلی‌گرم یک هفته در میان ادامه می‌یابد.

### ■ اینترفرون‌ها (Interferons)

اصطلاح اینترفرون به گروهی از گلیکوپروتئین‌ها

و منوسیت‌ها متصل می‌شود، باعث فعال شدن و مهار آپوپتوزیس آن‌ها می‌شود. GM-CSF باعث افزایش چسبندگی این سلول‌ها به دیواره مویرگی در ضمن دپاندز شده و فعالیت فاگوسیتوزی و سیتوتوکسیسیته آن‌ها را افزایش می‌دهد. CSFs توسط T - لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دیگر تولید می‌شوند. امروزه از طریق تکنولوژی recombinant DNA، G-CSF با نام فیلگراستین (Neupogen) و GM-CSF با نام سارگراموستین (leukine) تولید شده و برای تحریک میلوپوئیزیز در درمان نوتروپنی به کار می‌روند.

■ **رابطه سائیتوکین‌ها با انواع مختلف T - سل**  
 T - سل‌های ساپره‌سور به عنوان ترمز سیستم ایمنی عمل می‌کنند و باعث محدود شدن فعالیت T - سل‌های سیتوتوکسیک و T - سل‌های هلپر می‌شوند. نقش T - سل‌های ساپره‌سور بسیار مهم است، زیرا بدون اعمال نقش آن‌ها، هر نوع پاسخ ایمنی در مقابل پاتوژن‌ها، ممکن است غیر قابل کنترل باشد. وقتی یک پاتوژن یا تهدید دیگری توسط سیستم ایمنی برطرف می‌شود، باید التهاب خاموش شود. در غیر این صورت، التهاب حتی در عدم حضور پاتوژن می‌تواند تا مدت نامعینی ادامه یافته و منجر به پیدایش پاسخ خود ایمنی شود. سلول‌های ساپره‌سور، کمک به خاموش شدن پاسخ التهابی، پس از ناپدید شدن پاتوژن از سیستم می‌شوند. T - سل‌های ساپره‌سور T - سل‌های انحصاری نیستند و امروزه عقیده بر این است که T - سل‌های هلپر نیز می‌توانند سلول‌های

از رونوشت‌برداری m-RNA و ویروسی بلکه نهایتاً باعث مرگ سلول میزبان (که تبدیل به کارخانه تولید ویروس شده) می‌شوند. ایجاد تب و احساس خستگی در حین ابتلا به عفونت، نتیجه تولید اینترفرون‌ها و IL-1 و تاثیر آن‌ها روی مغز است. بسیاری از پاتوژن‌ها به دما حساس هستند و تب با نامناسب کردن محیط برای عوامل عفونت‌زا، بدن را در مقابله با پاتوژن‌ها کمک می‌کند. خواب، با کمک به ذخیره شدن انرژی، افزایش فعالیت ایمنی و فراهم کردن ترمیم بافت‌های آسیب دیده، به بیمار کمک می‌کند. امروزه اینترفرون‌ها در درمان بیماری‌های مختلف مصرف می‌شوند. به عنوان مثال، اینترفرون آلفا - Za در درمان لوسمی HC و سارکوما کاپوسی در بیماران مبتلا به ایدز و هپاتیت C مزمن، اینترفرون آلفا - Zb در درمان بیماری MS و اینترفرون گاما - 1b در درمان بیماری گرانولوماتوز مزمن به کار می‌روند. اینترفرون امگا نیز برای درمان هپاتیت C در دست بررسی است.

### ■ فاکتورهای Colony-stimulating (CSFs)

این فاکتورها شامل فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت (G-CSF)، فاکتور تحریک‌کننده کلنی ماکروفاژ (M-CSA) و فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) هستند که باعث افزایش تولید لوکوسیت‌های مختلف در مغز استخوان و افزایش فعالیت آن‌ها شده و برای درمان نوتروپنی از آن‌ها استفاده می‌شود. وقتی GM-CSF به گیرنده خود در سطح نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها



کردن سایتوکین‌های فیبروزنیک مثل  $TNF-\alpha$  و IL-1 باعث ساخته شدن بافت گرانولوسیون و اسکار می‌شود. توده حاصل به نام گرانولوما نامیده می‌شود و برای منظور لوکالیزه کردن عفونت توسط بدن ایجاد می‌شود.

ساپره‌سور باشند. T - سل‌های هلیپر دو نوع پاسخ نشان می‌دهند: پاسخ Th 1 type و Th 2 type. وقتی T - سل‌های هلیپر در التهاب شرکت می‌کنند و به T - سل‌های سیتوتوکسیک در نابود کردن پاتوژن کمک می‌کنند، در واقع پاسخ Th 1 type را انجام می‌دهند. در این مورد یک یا چند نوع سایتوکین مثل IL-1، IL-2، IL-6، IL-12 و اینترفرون آلفا و بتا و گاما تولید شده و باعث تحریک T - سل‌های سیتوتوکسیک و T - سل‌های هلیپر می‌شوند. وقتی تهدید به پایان برسد و پاتوژن از بین برود T - سل‌های هلیپر به تدریج پاسخ Th 2 type نشان می‌دهند، یعنی تولید سایتوکین‌هایی مثل IL-4، IL-10 و یک سایتوکین ساپره‌سور قوی به نام TGF-beta (Transforming growth factor beta) می‌کنند که این‌ها باعث غیرفعال شدن T - سل‌های سیتوتوکسیک و T - سل‌های هلیپر شده و بنابراین پاسخ التهابی فروکش کرده و T - سل‌ها به حالت استراحت برمی‌گردند.  $TGF-\beta$  باعث افزایش سلول‌های ساپره‌سور و مهار تولید سایتوکین‌های التهابی مثل اینترفرون گاما و IL-2 می‌شود.

#### منابع

1. Brunton L. Goodman and Gilman's manual's of pharmacology and therapeutics; 2008: 919-921.
2. Fleischmann RM. Safety of extended treatment with anakinra in pateints with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(8): 1006-1012.
3. Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. Nature Rev Immun 2006; 6(8): 595-601.
4. <http://www.keratin.com/am/am023.shtml>. Adalimumab
5. <http://www.keratin.com/am/am023.shtml>. cytokines
6. <http://student.scbcmd.edu/courses/bio141/lccguide/unit2/bacpath/cytokines5.html>

#### ■ سایتوکین‌ها و ایجاد گرانولوما

ساخته شدن گرانولوما (گره) در عفونت‌هایی مثل توبرکلوزیس (سل)، لپروسی ( جذام) هیستوپلاسموزیس و کوکسی‌دیوایدو میکوزیس پاسخ‌های واسطه‌گری شده توسط سایتوکین است. با توجه به این‌که ماکروفاژها در از بین بردن میکروب‌های مسبب این بیماری‌ها مشکل دارند ترشح مداوم سایتوکین‌ها منجر به تجمع متراکمی از ماکروفاژها در اطراف میکروب‌ها شده و با آزاد