

اومالی زوماب آنتی بادی منوکلونال موثر در آسم آلرژیک شدید

دکتر مرتضی ثمینی

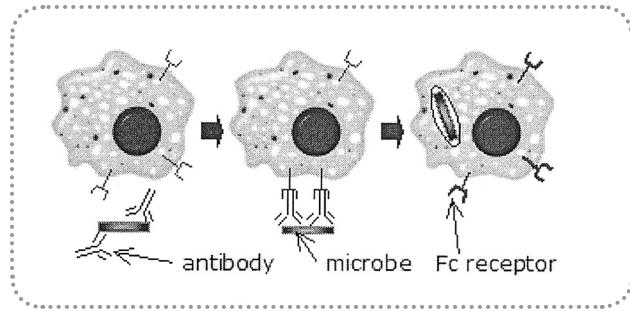
استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

در پاسخ سیستم ایمنی به اکثر کرم‌های انگل مثل شیستوزوما مانسونی، فاسیولاهپاتیکا، تریشینا - اسپیرالیس دخیل بوده و در دفاع علیه بعضی از پروتوزوها مثل پلاسمودیوم فالسیپاروم نیز نقش دارد. IGE مثل هر آنتی‌بادی دیگر، دو جایگاه به اسامی ناحیه Fab (ناحیه‌ای که با آن به آنتی‌ژن متصل می‌شود) و ناحیه FC (ناحیه‌ای که با آن به گیرنده FCεRI متصل می‌شود) دارد. گیرنده FC یک پروتئین است که در سطح بعضی از سلول‌ها مثل مست‌سل‌ها، سلول‌های natural killer فاگوسیت‌ها (مثل ماکروفاژها)، گرانولوسیت‌ها (مثل فنوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها) وجود دارد. وجه

اومالی زوماب یک آنتی‌بادی منوکلونال humanized است که از طریق مهار اتصال IGE به گیرنده‌های IGE (گیرنده FCεRI) موجود در سطح مست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها عمل کرده و باعث کاهش آزاد شدن میانجی‌های پاسخ آلرژیک می‌شود. این دارو در ضمن باعث کاهش تعداد گیرنده‌های FCεRI روی بازوفیل‌های بیماران اتوپیک می‌شود.

ایمونوگلوبولین E (IGE) یک آنتی‌بادی موجود در پستانداران است که نقش مهمی در آلرژی به ویژه هیپر سنسیتیویته نوع I دارد. این آنتی‌بادی هم‌چنین



شکل ۱- شناسایی میکروب متصل شده به آنتی‌بادی توسط گیرنده FC و فعال شدن فاگوسیت برای انجام فاگوسیتوز و کشتن میکروب

رسمی آنتی‌بادی‌های منوکلونال هیومنایزد به پسوند zumab- ختم می‌شود.

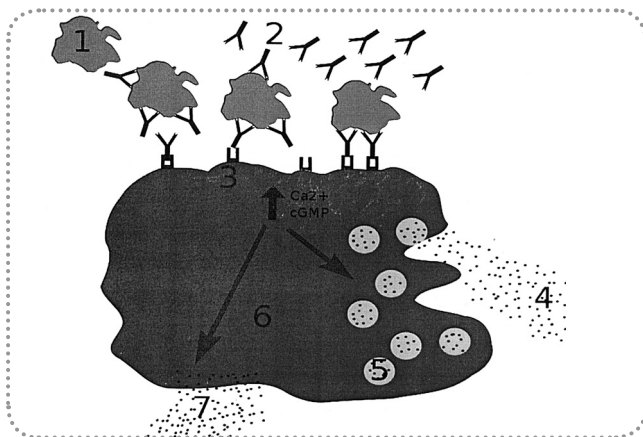
■ اومالی‌زوماب (Omalizumab) و درمان آس‌م

آس‌م یک بیماری کمپلکس و هتروژن است که با فنوتیپ‌های ایمونوپاتولوژیک و بالینی گوناگون مشخص می‌شود. این بیماری با التهاب راه‌های هوایی همراه است که در ایجاد این التهاب، سیستم ایمنی و انواع سلول‌های التهابی مثل T- لنفوسیت‌ها و B- لنفوسیت‌ها، مست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها / ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی و نیز سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی دخیل هستند. این بیماری تنفسی که از اثرات متقابل مختلف بین عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی مثل آلرژن‌ها، ویروس‌های تنفسی و پولن‌ها معلق در هوا منشأ می‌گیرد با حملات راجعه تنگی نفس، تنفس صدادر و احساس تنگی در سینه و سرفه مشخص می‌شود. این بیماری معمولاً همراه با محدودیت برگشت‌پذیر در جریان

تسمیه آن به گیرنده FC این است که به ناحیه FC آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود. اتصال آنتی‌بادی (IgE) به گیرنده FC در فاگوسیت‌ها باعث بلعیده شدن ایمنوگلوبولین و پاتوژن متصل به ناحیه Fab آن و نهایتاً کشته شدن پاتوژن می‌شود (شکل ۱).

اتصال آنتی‌بادی (IgE) متصل به آنتی‌ژن آلرژن به گیرنده FC در سطح مست‌سل‌ها باعث فعال شدن مست‌سل شده و منجر به دگرانوله شدن و آزاد شدن میانجی‌های موجود در گرانول‌های سیتوپلاسمیک مثل هیستامین، پروتوگلیکان‌ها و پروتازها می‌شود (شکل ۲). در ضمن گرانول‌های فعال شده شروع به سنتز و ترشح میانجی‌های مشتق از لیپید مثل پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها PAF (فاکتور فعال‌کننده پلاکت)، سایتوکین‌هایی مثل GM-CSF، TNF- α و اینترکولین‌ها می‌شود که همگی در ایجاد التهاب شرکت می‌کنند.

منظور از آنتی‌بادی منوکلونال humanized آنتی‌بادی است که از منابع غیرانسانی مثل موش بوده ولی در آن‌ها در سکوانس پروتئین تغییراتی ایجاد شده تا به آنتی‌بادی انسان شبیه شود. نام



شکل ۲ - شناسایی آلرژن متصل شده به IgE توسط FCεRI و فعال شدن مست‌سل:

- ۱ - آنتیژن
- ۲ - آنتی‌بادی IgE
- ۳ - گیرنده FCεRI
- ۴ - میانجی‌های از پیش ساخته شده (هیستامین، پروتقازها)
- ۵ - گراولها
- ۶ - مست‌سل‌ها
- ۷ - میانجی‌های تازه تولید شده (پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها، ترومبوکسان‌ها، PAF)

درمان با داروهای ذکر شده، علایم آسم باقی مانده و کنترل کافی ایجاد نمی‌شود و بنابراین، بیماران زندگی سختی را سپری می‌کنند. در این بیماران علایم آسم می‌تواند با ابتلا همزمان به رینیت سینوزیت، ریفلاکس معدی، چاقی و آپنه انسدادی شبانه بدتر شود. در بیمارانی که آسم خوب کنترل نمی‌شود، خطر عارضه‌زایی و مرگ و میر بالا است و از این رو، نیاز مبرم به ویزیت‌های فوری، بستری شدن در بیمارستان و مداوا با داروهای اضافی برای جلوگیری از تشدید حملات دارند. مشکل اجتماعی و اقتصادی بیشتر در مورد این بیماران ناتوانی در حضور مرتب در مدرسه یا سرکار می‌باشد. علاوه بر این، بیماران مبتلا به آسم شدید غالباً مستعد ابتلا به اضطراب و افسردگی هستند که می‌تواند با کم

هوا و ایجاد پاسخ تنگی نفس در مقابل محرک‌های مختلف است که به این خاصیت (airway hyper-responsiveness) گفته می‌شود. آسم یک بیماری ایجادکننده مشکل پزشکی، اجتماعی و اقتصادی است که شیوع آن به صورت یکنواخت در حال افزایش است و تقریباً ۳۰۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به این بیماری هستند و تخمین زده می‌شود که این تعداد در چند دهه آینده افزایش خواهد یافت. با این که با استفاده از درمان‌های استاندارد جاری (عمدتاً ترکیبی از کورتیکواستروئیدها و β_2 -آگونیست‌های استنشاقی) در تعداد زیادی از بیماران کنترل خوبی روی علایم آسم ایجاد می‌شود ولی درصد کمی از بیماران مبتلا به آسم (۵ تا ۱۰ درصد) که مبتلا به نوع شدید بیماری هستند، علی‌رغم

کردن توانایی تبعیت آن‌ها در مصرف داروها، کنترل بیماری را مشکل‌تر کند.

IgE دخالت قطعی در ایجاد، ابقا و تشدید بیماری دارد. IgE، مثل سایر آنتی‌بادی‌ها شامل دو قسمت antigen-binding و یک قسمت receptor-binding (مرسوم به FC) دارد. IgE با وزن ملکولی ۱۹۰kD، به گیرنده FCεRI ویژه خود روی مست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، منوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های عضله صاف متصل می‌شود. اتصال ایمونوگلوبولین E به گیرنده خود در سطح مست‌سل‌ها منجر به دگرانولاسیون مست‌سل‌ها می‌شود (شکل ۲).

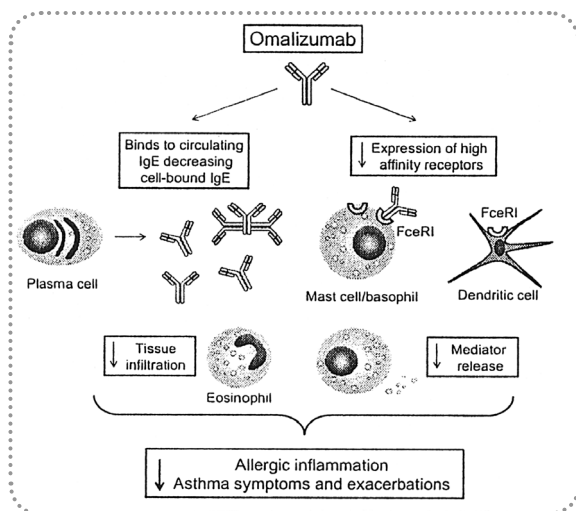
بنابراین، با توجه به اهمیت کلیدی IgE در مکانیسم التهابی آسم آلرژیک، امروزه از درمان‌هایی استفاده می‌شود که IgE را هدف‌گیری می‌کنند (IgE-targeted Therapies).

اومالی‌زوماب (omalizumab) یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد IgE (anti-IgE) است که در سال ۲۰۰۳ توسط FDA برای درمان آسم شدید در بیماران بالای ۱۲ سال و در سال ۲۰۰۵ توسط EMA (European Medicines Agency) به عنوان add-on Therapy برای کنترل آسم شدید و مداوم در بیماران مبتلا به آسم بزرگسال (بالای ۱۲ سال) تایید شده است که این بیماران علی‌رغم مصرف روزانه کورتیکواستروئیدها و β_2 -آگونیست‌های طولانی اثر استنشاقی، حملات شدید آسم نشان می‌دهند. اخیراً، EMA مصرف اومالی‌زوماب را در بچه‌های ۶ ساله و بزرگتر از ۶ سال نیز تایید کرده است. این دارو با نام تجاری Xolair به صورت ویال به بازار عرضه شده که

به علت پیچیده بودن، پروسه تولید آن داروی گران‌قیمت است و هزینه درمان با آن برای یک سال از ۱۰,۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ دلار می‌باشد. در داخل ویال، ۱۵۰mg پودر سفید و لیوفیلیزه اومالی‌زوماب وجود دارد که با ۱/۴ میلی‌لیتر آب استریل برای تزریق (SWFI) به صورت محلول درآمده و از طریق زیرجلدی تزریق می‌شود. این دارو هر ۲ تا ۴ هفته یک بار تزریق می‌شود و محتوی ویال باید در عرض ۱۰-۵ ثانیه تزریق شود. در صورت نیاز به دوز بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم، بقیه دوز باید در محل دیگری تزریق شود. (در یک ناحیه نباید بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم تزریق شود). اومالی‌زوماب یک آنتی‌بادی هیومنایزد نوترکیب (recombinant) است که با میلی‌ترکیبی زیاد به ناحیه Cε3 گیرنده IgE متصل می‌شود. اتصال اومالی‌زوماب به IgE آزاد باعث ساخته شدن IgE/anti-IgE complex شده و از این‌رو، مانع اتصال IgE به گیرنده IgE می‌شود. به عبارت دیگر این دارو اتصال IgE به گیرنده خود را مهار کرده و به عنوان یک عامل حفاظتی در برابر آلرژن‌های وارد شده به بدن عمل می‌کند. شکل (۳) مکانیسم اثر اومالی‌زوماب را نشان می‌دهد. کمپلکس IgE/anti-IgE به آسانی توسط سیستم رتیکیولو آندوتلیال از جریان خون خارج می‌شود.

■ فارماکوکینتیکس اومالی‌زوماب

اومالی‌زوماب از تزریق زیرجلدی حدود ۶۲ درصد جذب می‌شود. جذب اومالی‌زوماب آهسته است و به دنبال یک تزریق زیرجلدی، ۷ تا ۸ روز دیگر به غلظت خونی حداکثر می‌رسد. حجم توزیع اومالی‌زوماب به دنبال تزریق زیرجلدی 32 ± 78



شکل ۳ - مکانیسم اثر اومالی‌زوماب. اومالی‌زوماب به IgE متصل شده و بنابراین، ایجاد کمپلکس IgE/anti-IgE کرده و غلظت IgE آزاد در جریان خون را کاهش داده و در نتیجه، از ترکیب شدن IgE با گیرنده‌های خود در سطح سلول‌ها (مست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، اتوزینوفیل‌ها و سلول‌های دندریتی) جلوگیری می‌کند. در نتیجه مثلاً آشکارسازی آنتی‌ژن و دگرانوله شدن (مست‌سل‌ها) و نفوذ اتوزینوفیل‌ها مهار می‌شود. آنتی - IgE ترابی با اومالی‌زوماب همچنین باعث کاهش بیان گیرنده FCεRI می‌شود. همه این اثرات مسؤول کاهش التهاب آلرژیک راه‌های هوایی و نیز علائم آسم می‌شود.

بیماران اتفاق افتاده است که باید درمان فوری انجام شود. آنافیلاکسی ممکن است بلافاصله یا چند ساعت پس از تزریق رخ دهد. آنافیلاکسی می‌تواند پس از تزریق اول یا پس از چند تزریق اتفاق افتد.

میلی‌لیتر برای هر کیلوگرم بوده و در بیماران مبتلا به آسم نیمه عمر حذف اومالی‌زوماب حدود ۲۶ روز است.

■ عوارض جانبی اومالی‌زوماب

از عوارض جانبی اومالی‌زوماب می‌توان به خارش، قرمزی و سوزش یا درد در ناحیه تزریق اشاره نمود. واکنش آلرژیک به این دارو غیرمحمتمل است ولی در صورت بروز باید اقدامات لازم انجام شود. علائم یک واکنش آلرژیک شامل بثورات پوستی، خارش و ورم در صورت، گلو و زبان سرگیجه، سرفه و اختلال در تنفس است. واکنش آلرژیک شدید موسوم به آنافیلاکسی در بعضی از

منابع

1. Pelaia G. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthm Allergy* 2011; 4: 49-59
2. Presta L. The binding Site of a human immunoglobuline E for its high affinity receptor. *J Biol Chem* 1994; 269 (42): 26368-26373
3. Yamasaki S. Regulation of mast cell activation through FC epsilon RI. *Chem Immunol Allergy* 2005; 87: 22-31
4. Xolair (omalizumab) Drug information. <http://www.rxlist.com/xolair-drug.htm>