

آنتی‌بادی‌های منوکلونال (بخش سوم)

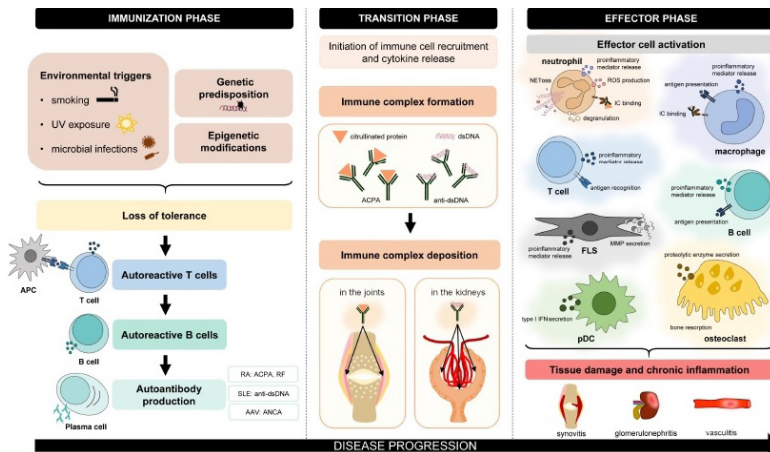
دکتر مجتبی سرکندی

چند بافت بدن را تحت تأثیر قرار دهد. این شرایط اخیر، بیماری‌های خود ایمنی سیستمیک، بخش قابل توجهی از جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بروز آن‌ها در حال افزایش است، اغلب به صورت اختلالات شدید/تهدید کننده اندام یا زندگی ظاهر می‌شوند و گروهی از بیماران هنوز نمی‌توانند به بهبودی بالینی برسند.

خود ایمنی بیماری‌ها زمانی اتفاق می‌افتد که مولکول‌های خاص باعث ایجاد پاسخ التهابی گسترده توسط سلول‌های T یا B خودفعال و یا اتوآنتی‌بادی‌ها می‌شوند که سلول‌های ایمنی ذاتی و سازگارتر را جذب می‌کنند. التهاب متعاقب آن می‌تواند به یک اندام محدود شود (به‌عنوان مثال، در تیروئیدیت خود ایمنی) یا می‌تواند

خود ایمنی، شباهت‌های زیادی نیز بین آن‌ها وجود دارند. اعتقاد بر این است که اختلالات خود ایمنی دارای سه مرحله می‌باشند (شکل ۱). در مرحله اول به اصطلاح «ایمن‌سازی»، بیماران معمولاً از علائم بالینی بی اطلاع

اختلالات خود ایمنی با التهاب مزمن مشخص می‌شود که می‌تواند اندام‌ها و بافت‌های مختلف را تحت تأثیر قرار داده و به آن‌ها آسیب برساند. با وجود تفاوت‌های فراوان در پاتوژنز و تظاهرات بالینی بیماری‌های

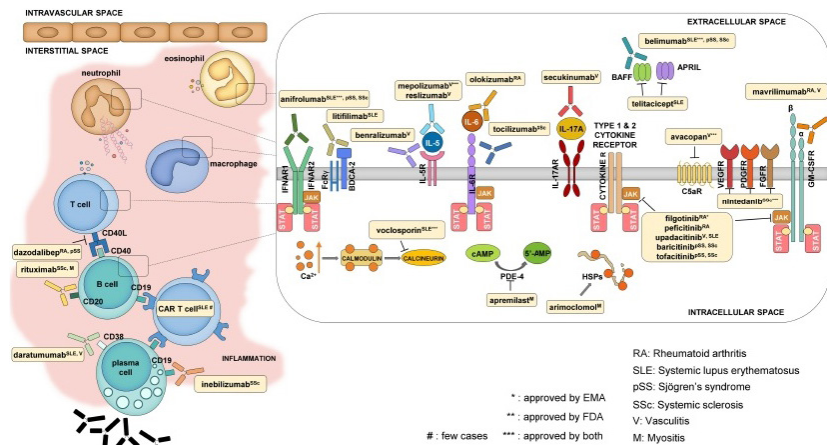


شکل ۱- ویژگی‌های مشترک پاتوژنز اختلالات خود ایمنی. پاتوژنز بیماری‌های خود ایمنی مختلف جنبه‌های مشابه زیادی دارند. به‌طور کلی، عوامل ژنتیکی و محرک‌های محیطی در مجموع مستعد ایجاد خود ایمنی هستند. به دلیل از دست دادن تحمل ایمنی، مرحله شروع منجر به ظهور لنفوسیت‌های T خود واکنشی می‌شود که به بلوغ لنفوسیت‌های B خود واکنشی و تولید اتوانتی بادی کمک می‌کند. در طول مرحله انتقال، فرآیندهای پیچیده ایمونولوژیک مانند تشکیل و رسوب کمپلکس ایمنی یا شروع به کارگیری سلول‌های ایمنی رخ می‌دهد. در فاز افکتور، انواع مختلف سلولی فعال می‌شوند که واسطه آسیب بافتی و التهاب مزمن می‌باشند.

AAV، واسکولیت مرتبط با ANCA؛ ACPA، آنتی‌بادی پروتئین ضد سیتروکلین؛ ANCA، آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل؛ APC، سلول ارایه دهنده آنتی‌ژن؛ FLS، سینوویوسیت فیبروبلاست مانند؛ IC، کمپلکس ایمنی؛ MMP، ماتریکس متالوپروتئیناز؛ NETosis، تشکیل تله خارج سلولی نوتروفیل؛ pDC، سلول دندریتیک پلاسماستیتوئید؛ RA، آرتریت روماتوئید؛ RF، فاکتور روماتوئید؛ ROS، گونه‌های اکسیژن فعال؛ SLE، سیستمیک لوپوس اریتماتوز.

ایمنولوژیک پیچیده‌ای مانند تشکیل یا رسوب کمپلکس ایمنی (به‌عنوان مثال، در مفاصل یا کلیه) و شروع جذب سلول‌های ایمنی رخ می‌دهد (۳، ۴). در نتیجه، در مرحله موثر، بسیاری از انواع سلول‌ها فعال می‌شوند و پاسخ‌های سلولی را آغاز می‌کنند. این عملکردهای موثر واسطه آسیب بافت میزبان و حفظ التهاب مزمن است. براساس این مراحل مشابه پاتوژنز، کاندیداهای دارویی که عوامل مشترک شرکت کننده را هدف قرار می‌دهند، ممکن است اثرات مفیدی در درمان اختلالات خود ایمنی مختلف داشته باشند.

هستند (۱). اغلب عوامل ژنتیکی (آل‌های اصلاح شده) و محرک‌های محیطی (به‌عنوان مثال، سیگار کشیدن، نور ماوراء بنفش و عفونت‌های میکروبی) در مجموع مستعد ایجاد خود ایمنی هستند (۱). این فرآیند منجر به از دست دادن تحمل ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی با ظهور لنفوسیت‌های T خود واکنشی می‌شود که از تحمل مرکزی فرار می‌کنند (۲). در نتیجه، لنفوسیت‌های T خود واکنشی می‌توانند به توسعه لنفوسیت‌های B خودواکنشی و تولید اتوآنتی‌بادی کمک کنند (۲). در طول مرحله انتقال، فرآیندهای



شکل ۲- مکانیسم اثر برخی از درمان‌های منتخب جدید تأیید شده و نامزدهای دارویی امیدوارکننده. انواع سلول‌های اصلی که در ایجاد بیماری‌های خودایمنی سیستمیک نقش دارند، سلول‌های T و B، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هستند. داروهای بررسی شده عمدتاً یا با هدف قرار دادن عملکردهای سلولی از سمت خارج سلولی (مانند مسدودهای گیرنده سیتوکین و یا سیتوکین) یا با اصلاح سیگنال‌دهی درون سلولی بر این سلول‌ها تأثیر می‌گذارند.

قابل توجهی از بیماران حاصل نمی‌شود. با این حال، طیف وسیعی از درمان‌های موجود به دلیل تعداد زیادی از داروهای که با موفقیت در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده‌اند، به‌طور مداوم در حال گسترش می‌باشند (جدول ۱ و شکل ۲).

افرادی که با بیماری‌های خود ایمنی سیستمیک زندگی می‌کنند، نیاز به درمان مادام‌العمر دارند و بنابراین، انتخاب داروی مناسب کلید پیامد طولانی‌مدت است. اگرچه چند روش درمانی در دسترس است، بهبودی کامل مطلوب در بخش

جدول ۱- داروهای تازه تایید شده و برخی از کاندیداهای امیدوارکننده انتخاب شده از آزمایشات فاز ۲ یا ۳.

دارو	هدف	وضعیت (مصوب یا فاز بالینی)	بیماری
Anifrolumab	Type I interferon receptor subunit 1	Approved (FDA, EMA) Phase 2 Phase 3	SLE Sjögren's syndrome SSc
Belimumab	BAFF/BlyS	Approved (FDA, EMA) Phase 2 Phase 2	SLE SSc Sjögren's syndrome
Sifalimumab	Interferon-a	Phase 2	SLE
Obinutuzumab	CD20	Phase 3	SLE
Ianalumab	BAFF receptor	Phase 3	SLE Sjögren's syndrome
Daratumumab	CD38	Phase 2	SLE
Litifilimab	BDCA-2	Phase 3	SLE, CLE
Mavrilimumab	GM-CSFR	Phase 2	RA, GCA
Olokizumab	IL-6	Phase 3	RA
Tocilizumab	IL-6R	Phase 3	SSc
Brodalumab	IL-17A receptor	Phase 3	SSc
Inebilizumab	CD19	Phase 3	SSc
Secukinumab	IL-17A	Phase 2	GCA
Mepolizumab	IL-5	Approved (FDA, EMA)	EGPA
Reslizumab		Phase 2	EGPA
Benralizumab	IL-5R	Phase 3	EGPA

EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; GCA, giant cell arteritis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis.

درمان‌های لوپوس

قرار دهد. آنیفرولماب (Anifrolumab) یک آنتی‌بادی منوکلونال علیه زیرواحد ۱ گیرنده انترفرون نوع ۱ (IFNAR1) است که در یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ در بیماران مبتلا به لوپوس که هر ۴ هفته به مدت ۴۸ هفته یک بار تزریق داخل وریدی دریافت می‌کنند، براساس پاسخ ارزیابی لوپوس ترکیبی (BICLA) مبتنی بر گروه ارزیابی لوپوس جزایر بریتانیا (BILAG) موثر است. به نظر می‌رسد آنیفرولماب یک درمان بیولوژیک نسبتاً ایمن باشد و با افزایش متوسطی در بروز هرپس زوستر در مقایسه با دارونما همراه بود (۵). این داده‌ها منجر به تایید دارو توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA) اتحادیه اروپا برای تظاهرات غیر کلیوی شد. یک مطالعه طولانی مدت ۳ ساله - که در آن وقوع عفونت‌های غیر فرصت طلب، بدخیمی یا حوادث حاد قلبی - عروقی عمده با گروه دارونما قابل مقایسه بود - بیشتر نشان داد که نسبت منافع-خطر خوبی در بیماران با فعالیت بیماری متوسط تا شدید وجود دارد. سلول‌های B بازیگران کلیدی در پاتوژنز SLE هستند و سطوح بالای سرمی BAFF/BLYS را می‌توان در این بیماران تشخیص داد (۶). آنتی‌بادی منوکلونال BAFF/BLYSanti-بلیوماب (Belimumab) اولین درمان بیولوژیک تایید شده برای بیماران مبتلا به لوپوس اتوآنتی‌بادی مثبت بود. با این حال، این اندیکاسیون محدود به تظاهرات

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) می‌تواند چند اندام را تحت تأثیر قرار دهد، اغلب در زنان در گروه سنی باروری، که منجر به کاهش قابل توجه کیفیت زندگی در اکثر موارد می‌شود. سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی به‌طور مشترک مسؤول ایجاد SLE هستند (۴). وجود کمپلکس‌های ایمنی حاوی اسید نوکلئیک باعث تولید انترفرون نوع ۱ (IFN) در سلول‌های دندریتیک پلاسماستیتوید از طریق یک مسیر وابسته به گیرنده یا مستقل از گیرنده مانند Toll می‌شود و چند سلول ایمنی را فعال می‌کند (۴). جمعیت سلول‌های T کمکی تا حدی از طریق بستن CD40L-CD40 به فعال‌سازی و تکثیر بیش از حد سلول‌های B خود واکنشی کمک می‌کند، در حالی که کاهش تولید انترلوکین-۲ (IL-2) و اختلال عملکرد سلول‌های T تنظیمی نیز در SLE دیده می‌شود (۴). وجود عوامل تقویت کننده تکثیر و تمایز (به‌عنوان مثال، BAFF/BLYS) به بقای سلول‌های B خود واکنشی کمک می‌کند که می‌توانند به سلول‌های پلاسمایی تولید کننده اتوآنتی‌بادی تمایز یابند (۴). در چند سال گذشته، درمان‌های جدیدی برای درمان لوپوس اریتماتوز سیستمیک تایید شده است.

در حالی که چند دهه است که مشخص گردیده انترفرون‌های نوع ۱ نقش مهمی در پاتوژنز SLE دارند، زمان زیادی طول کشید تا اولین داروی تایید شده این مسیر را هدف

غیر کلیوی می‌باشد. در یک کارآزمایی فاز ۳ دو ساله، چند مرکزی، تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، بلیوماب (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ماهانه) به همراه درمان استاندارد (مایکوفنولات موفتیل یا سیکلوفسفامید) نسبت به درمان استاندارد به تنهایی در بیماران نفریت لوپوسی میزان پاسخ کلیوی بهتری داشت (۷). اثربخشی پایدار بود و هیچ نگرانی جدیدی در مورد ایمنی در طول یک مطالعه ۲۸ هفته‌ای، توسعه برچسب باز مطرح نشد (۸).

کاندیداهای دارویی امیدوار کننده

اثر آنیفرولماب در بیماران نفریت لوپوسی در حال آزمایش است. در یک مطالعه فاز ۲، نقطه پایانی اولیه (تغییر در نسبت پروتئین ادرار ۲۴ ساعته به کراتینین در هفته ۵۲) به دست نیامد. با این حال، بیماران بیشتری در مقایسه با دارونما (همه شرکت کنندگان مایکوفنولات موفتیل و گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی دریافت کردند) با نسبت پروتئین به کراتینین ادرار مساوی یا کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌گرم یا کاهش مداوم دوز گلوکوکورتیکوئید خوراکی (مساوی یا کمتر از ۷/۵ میلی‌گرم در روز، از هفته ۲۴ تا هفته ۵۲) در گروه رژیم تشدید شده (دریافت ۹۰۰ میلی‌گرم آنیفرولوماب سه بار و ۳۰۰ میلی‌گرم بعد از آن) در مقایسه با دارونما (همه شرکت کنندگان موفتیل و گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی دریافت کردند) دست یافتند (۹). براساس این نتایج، محققان

تصمیم گرفتند یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ را ادامه دهند. ذکر این نکته ضروری است که عوامل مسدود انترفرون دیگری نیز در خط تولید وجود دارد. سیفالیموماب یک آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 κ کاملاً انسانی است که به اکثر زیرگروه‌های IFN-a متصل می‌شود (۱۰). در یک مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما با بیماران مبتلا به لوپوس فعال متوسط تا شدید، دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم در ماه سیفالیموماب باعث افزایش میزان پاسخ به شاخص پاسخ دهنده SLE-4 (SRI-4) تا هفته ۵۲ در مقایسه با دارونما شد، در حالی که میزان پاسخ به ناحیه و شاخص شدت بیماری لوپوس اریتماتوز پوستی (CLASI) نیز در گروه‌های سیفالیموماب بیشتر بود (۱۰). در همین حال، سیفالیموماب یک پروفایل ایمنی قابل تحمل را نشان داد، با نرخ عوارض جانبی جدی قابل مقایسه با دارونما، در حالی که عفونت‌های هرپس زوستر در افراد تحت درمان با سیفالیموماب شایع تر بود (۱۰). تحمل‌پذیری با یک مطالعه فاز ۲ اخیر با بیماران ژاپنی بیشتر تقویت شد (۱۱). با این حال، تحقیقات بیشتری برای بررسی اثربخشی سیفالیموماب در بیماران مبتلا به لوپوس فعال مورد نیاز است.

علاوه بر بلیوماب، سایر درمان‌های هدفمند سلول B نیز در بیماران مبتلا به لوپوس آزمایش شده‌اند و برخی از آن‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای دارند. در حالی که ریتوکسیماب، یک آنتی‌بادی کایمیریک ضد

تا ۶ ماه به بهبودی کلیوی رسیدند (۲۰). به نظر می‌رسد اوفاتومومب یک عامل امیدوارکننده در درمان بیماران با تظاهرات میلیویدی تهدید کننده زندگی و در افراد مبتلا به لوپوس نوجوانان براساس گزارش‌های موردی باشد (۲۴-۲۱). داده‌های پایه تحقیقات نشان می‌دهد که یک عضو جدید از آنتی‌بادی‌های ضد CD20، اوپینوتوزوماب، در دستیابی به تخلیه سلول‌های B موثرتر از ریتوکسیماب است (۲۶، ۲۵). در یک مطالعه فاز ۲، بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی که اوپینوتوزوماب را با مایکوفنولات و درمان با کورتیکواستروئید دریافت کردند، نسبت به گروه دارونما، میزان بالاتری از دستیابی به پاسخ کامل کلیوی در هفته ۵۲ داشتند، در حالی که اوپینوتوزوماب به خوبی تحمل شد (۲۷). یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ در حال حاضر در حال انجام است.

analumab، یک آنتی‌بادی منوکلونال علیه گیرنده BAFF، در یک کارآزمایی چند مرکزی، تصادفی و دو سو کور در بیماران SLE به نقطه پایانی اولیه پاسخ SRI-4 رسید (۲۸). گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک (CAR) یک پروتئین مصنوعی مهندسی شده ویژه است که در آزمایشگاه تولید می‌گردد و از یک اتصال آنتی‌ژن مشتق شده از آنتی‌بادی، یک لولا یا اسپیسر، یک غشایی و دو ناحیه داخل سلولی (هم تحریکی و CD3z) تشکیل گردیده است (۳۰، ۲۹). سلول‌های T بیان کننده CAR این مزیت را دارند که به روشی مستقل از MHC

CD20، نتوانست اثربخشی قابل توجهی را در یک کارآزمایی تصادفی، دوسوکور و فاز ۲ یا ۳ در بیماران مبتلا به لوپوس خارج کلیوی نشان دهد، این امر احتمالاً به دلیل طراحی مطالعه ناخوشایند بود، زیرا بسیاری از داده‌های بالینی غیرمبتنی بر کارآزمایی وجود دارند که استفاده موفقیت آمیز از ریتوکسیماب را در افراد مبتلا به لوپوس نشان می‌دهد (۱۵-۱۲). براساس تجربیات بالینی مثبت با تجویز (بدون برچسب) ریتوکسیماب در شرایط بالینی غیرمرتبط با مطالعه، آنتی‌بادی منوکلونال در به روزرسانی سال ۲۰۱۹، توصیه درمان لوپوس اتحاد انجمن‌های اروپایی روماتولوژی (EULAR) به‌عنوان درمان خط دوم برای بیماران مبتلا به لوپوس مقاوم به درمان و غیر کلیوی شدید گنجانده شد (ریتوکسیماب را می‌توان در به روزرسانی سال ۲۰۲۳ با اندیکاسیون‌های کلیوی و غیر کلیوی یافت) (۱۷، ۱۶). توجه به این نکته مهم است که درمان بلیوموماب پس از درمان با ریتوکسیماب می‌تواند مفید باشد (۱۸). اوفاتوموماب، یک آنتی‌بادی منوکلونال کاملاً انسانی ضد CD20، می‌تواند یک گزینه جایگزین برای تخلیه سلول‌های B در بیمارانی باشد که قبلاً واکنش آلرژیک به درمان بدون برچسب ریتوکسیماب داشته‌اند (۱۹). در یک سری موارد گذشته‌نگر تک مرکزی متشکل از ۱۶ بیمار مبتلا به لوپوس، استفاده از اوفاتوموماب در ۱۴ نفر به خوبی تحمل شد، ۱۲ بیمار به تخلیه سلول B و شش بیمار نفریت لوپوسی (از ۱۲ نفر)

سلول B قبل و بعد از درمان نشان داد که سلول‌های حافظه B پاتوگنومونیک CD11c + CD210 از خون ناپدید می‌شوند، در حالی که این درمان تأثیر اصلی بر پاسخ‌های واکسیناسیون قبلی ندارد (۳۴). تحمل‌پذیری درمان قابل قبول بود، زیرا فقط یک بیمار مبتلا به سندروم رهایش سیتوکین خفیف گردید که با موفقیت با توسیلیزوماب درمان شد (۳۴). علاوه بر درمان با سلول‌های CAR T، عوامل درگیر کننده سلول T نیز منجر به مرگ سلول‌های B از طریق فعال سازی سلول‌های T می‌شوند. با این حال، داده‌های موجود در این زمینه حتی محدودتر هستند.

داراتوموماب عمدتاً سلول‌های پلازما را با اتصال به CD38 هدف قرار می‌دهد و برای درمان مولتیپل میلوما تایید شده است (۱۷). اوستندورف و همکارانش موارد دو بیمار مبتلا به لوپوس مقاوم به درمان تهدیدکننده زندگی را توصیف کردند که به خوبی به این درمان ضد CD38 پاسخ دادند و کاهش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار، سطح کراتینین سرم، تیترا ضد dsDNA سرم و نمرات SLEDAI-2K را پس از درمان نشان دادند (۱۷). علاوه بر این، داراتوموماب در پنج بیمار از شش بیمار مبتلا به نفریت لوپوس مقاوم به درمان در یک بررسی دیگر موفقیت‌آمیز بود (۱۸). یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ با برچسب باز برای بررسی اثربخشی داراتوموماب در بیماران مبتلا به لوپوس مقاوم به درمان در حال انجام است. سلول‌های

به آنتی‌ژن متصل می‌شوند (۳۰). در طول درمان با سلول‌های CAR T، سلول‌های T از خون محیطی بیمار جمع‌آوری می‌شوند، سازه CAR در سلول‌ها وارد می‌شود و سلول‌های CAR T دوباره به بیمار تزریق می‌شوند. درمان با سلول‌های CAR T باعث انقلابی در درمان بدخیمی‌های خونی مقاوم به درمان شد، اما اثر آن در تومورهای جامد نیز بررسی می‌گردد (۳۲، ۳۱). در سال ۲۰۲۱، یک گروه آلمانی گزارشی در مورد یک زن ۲۰ ساله مبتلا به لوپوس شدید و مقاوم به آن، مبتلا به نفریت لوپوس، سندروم نفروتیک، آرتریت، پریکاردیت، ذات‌الجنب و بشورات پوستی را منتشر کرد، که در آن درمان‌های قبلی با هیدروکسی کلروکین، گلوکوکورتیکوئیدهای با دوز بالا، سیکلوفسفامید، مایکوفنولات موفتیل، تاکرولیموس، ریتوکسیماب و بلیوماب قادر به کنترل بیماری نبودند و در آن درمان با سلول‌های T ضد CAR 19 CD منجر به بهبودی کامل شد (۳۳). این مشاهده توسط پنج بیمار دیگر مبتلا به لوپوس مبتلا به بیماری مقاوم که درمان با سلول‌های T اتولوگ ضد CAR 19 CD دریافت کردند و به بهبودی بدون دارو دست یافتند، بیشتر تقویت شد (۳۴). در نتیجه درمان، همه بیماران تا ماه ۳ به فعالیت کم بیماری یا بهبودی دست یافتند.

در حالی که سطح پروتئینوری و ضد dsDNA کاهش و سطح کمپلمان C3 آن‌ها افزایش یافت (۳۴). فنوتیپ ایمنی

نیمی از بیماران در گروه بورتزومیب درمان را به دلیل عوارض جانبی قطع کردند (۳۸). در حالی که کاهش در تیترا آنتی‌بادی مشاهده نشد، به نظر می‌رسید بورتزومیب از نظر شاخص پاسخ SLE موثر باشد (۸۱). با این حال، استفاده محتاطانه به دلیل بسیاری از عوارض جانبی ضروری است (۳۸).

یک لکتین نوع C مخصوص سلول دندرتیک پلاسماستیتوید، BDCA-2، قادر به سرکوب تولید انترفرون پس از بستن است (۳۹). نشان داده شده که لیتیفیلی ماب (Litifilimab)، یک آنتی‌بادی جدید ضد BDCA-2، ترشح انترفرون سلول‌های دندرتیک پلاسماستیتوید را کاهش می‌دهد و می‌تواند درگیری مفصلی را در بیماران مبتلا به لوپوس در مقایسه با دارونما در یک کارآزمایی چند مرکزی و فاز ۲ کاهش دهد. علاوه بر این، لیتیفیلی ماب زیر جلدی در کاهش ناحیه پوست درگیر در لوپوس اریتماتوز پوستی (CLE) در یکی دیگر از فاز ۲ مطالعه بالینی مؤثر بود (۲۰). در همین حال، میزان عوارض جانبی در گروه‌های لیتیفیلی ماب و دارونما مشابه، با تمایل متوسط به افزایش حساسیت به عفونت‌های ویروسی در بیماران CLE (۱۹، ۲۰) بود. این موارد منجر به ادامه تست این عامل در کارآزمایی‌های فاز ۳ در افراد SLE و CLE شد.

درمان RA

آرتريت روماتوئید (RA) شیوع ۰/۵ تا ۱ درصد در جمعیت دارد و می‌تواند باعث آسیب

پلازما نسبت به سایر انواع سلول‌ها بیشتر در معرض مهار پروتئازوم هستند و بنابراین، داروهایی با این مکانیسم عمل برای درمان بیماری‌های وابسته به آنتی‌بادی و سلول‌های پلازما مانند SLE ساخته شده‌اند (۳۵). این داروها شامل بورتزومیب هستند که قبلاً توسط EMA و FDA برای درمان مولتیپل میلوما تایید شده بود. در یک مطالعه موردی، درمان با دگزامتازون با تزریق بورتزومیب در بیمارانی که علاوه بر SLE مبتلا به مولتیپل میلوما تشخیص داده شده بود، ترکیب شد (۳۶). در طول دو چرخه، هر دو بیماری به بهبودی رسیدند (۳۶). در یک مطالعه، درمان با بورتزومیب تعداد سلول‌های پلازما را در خون محیطی و مغز استخوان کاهش داد، در حالی که سطح ضد dsDNA در گردش خون و فعالیت بیماری SLE را کاهش داد (۳۷). با این حال، چند بیمار درمان با بورتزومیب را به دلیل عوارض جانبی قطع کردند (۳۷). براساس یک مقاله دیگر، در سه نفر از هر پنج بیمار مبتلا به نفریت لوپوس، ترکیب بورتزومیب و گلوکوکورتیکوئید باعث بهبودی کامل شد و درمان سطح آنتی‌بادی در گردش خون را کاهش داد و عملکرد کلیه را بهبود بخشید. در مطالعه دیگری، درمان با بورتزومیب باعث بهبودی کامل در یک بیمار از هر ۱۲ بیمار مبتلا به نفریت لوپوس و بهبودی نسبی در ۱۰ بیمار گردید، در حالی که دو بیمار مجبور شدند درمان را به دلیل عوارض جانبی متوقف کنند. در مقایسه با دارونما در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور،

مقایسه با دارونما، منوتراپی زیر جلدی ماوریلیموماب در دوزهای ۳۰ میلی‌گرم و ۱۰۰ میلی‌گرم به بیماران بیشتری کمک کرد تا در هفته ۱۲ در یک کارآزمایی بالینی فاز 2a به بیش از ۱/۲ کاهش در نمره DAS28-CRP دست یابند (۴۳). علاوه بر این، هیچ نگرانی عمده‌ای در مورد تحمل پذیری آن مطرح نشد (۴۴، ۴۵).

اتصال CD40L-CD40 برای توسعه پاسخ ایمنی هومورال مورد نیاز است زیرا نقش عمده‌ای در فعال‌سازی سلول‌های B و تولید سلول‌های پلازما دارد. Dazodalibep CD40L را متصل می‌کند و از اتصال لیگاند به گیرنده آن جلوگیری می‌کند. در یک کارآزمایی فاز ۲ کنترل شده با دارونما، محققان دریافتند که تجویز داخل وریدی دازودالیپ منجر به کاهش قابل توجهی در نمره DAS28-CRP تا روز ۱۱۳ می‌شود، در حالی که هیچ نگرانی عمده‌ای در مورد ایمنی مطرح نشده است (۳۰، ۳۱).

اولوکیزوماب یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی علیه سیتوکین پیش التهابی IL-6 است که به روش‌های مختلف در پاتوژنز آرتریت روماتوئید نقش دارد (۴۶). تجویز زیرجلدی اولوکیزوماب (۶۴ میلی‌گرم هر ۲ هفته یا ۶۴ میلی‌گرم هر ۴ هفته در ترکیب با متوتروکسات) منجر به بهبود قابل توجهی در نشانه‌ها و عملکرد فیزیکی در بیماران با پاسخ ناکافی به متوتروکسات یا مهارکننده‌های TNF- α

برگشت‌ناپذیر مفصل و از دست دادن عملکرد مفصلی در بیماران شود، در حالی که با عوارض قلبی - عروقی و مرگ و میر بالاتر همراه است (۳، ۴۰). علیرغم این واقعیت که تعداد فزاینده‌ای از درمان‌ها وجود دارند، بخش قابل توجهی از بیماران هنوز به هیچ وجه به اندازه کافی به درمان پاسخ نمی‌دهند (RA با درمان دشوار) (۴۱). چند نوع سلول و واسطه نقش مهمی در پاتوژنز ایفا می‌کنند: سلول‌های ساکن در سینوویوم (به‌عنوان مثال، سینوویوسیت‌های شبه ماکروفاژ و فیبروبلاست‌های سینوویال) و لکوسیت‌های به کار گرفته شده (به‌عنوان مثال، سلول‌های T و B و نوتروفیل‌ها)، که فعال می‌شوند و منجر به آزاد شدن سیتوکین‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) می‌شوند) و اینترلوکین-6 (IL-6) (که در روال بالینی روزمره به اهداف درمانی تبدیل شدند) یا فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ گرانولوسیت (GM-CSF) (۳). واسطه‌های مختلف از طریق تیروزین کینازهای مختلف سیگنال می‌دهند [به‌عنوان مثال، Janus kinases (JAKs)] و به ایجاد آسیب مفصلی، فرسایش استخوان و حفظ التهاب مزمن کمک می‌کنند.

ماوریلیموماب یک آنتی‌بادی منوکلونال کاملاً انسانی علیه گیرنده GM-CSF یک زنجیره است. GM-CSF نقش اصلی را در توسعه RA ایفا می‌کند و اتصال سیتوکین به گیرنده آن منجر به فعال شدن مسیر سیگنالینگ JAK/STAT می‌شود (۴۲). در

کاندیداهای دارویی جدید در درمان سندروم شوگرن

سندروم شوگرن، با شیوع ۰/۰۱-۰/۷۲ درصد، عمدتاً با اختلال عملکرد غدد برون‌ریز و در نتیجه، خشکی غشاهای مخاطی همراه است، اما همچنین می‌تواند چند اندام داخلی (به‌عنوان مثال، دستگاه تنفسی) را در طول زمان تحت تاثیر قرار دهد. در سندروم شوگرن اولیه (PSS) سلول‌های اپیتلیال انواع مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی را بیان می‌کنند که - از طریق افزایش تولید سیتوکین و کموکین (به‌عنوان مثال، IL-7، IL-17 و IL-23) - عملکرد غیرطبیعی سلول‌های T و B و تولید اتوآنتی‌بادی را القا می‌کنند، در فعال‌سازی سیگنالینگ انترفرون شرکت می‌کنند و باعث تجمع و فعال شدن سلول‌های ایمنی مختلف می‌شوند و باعث التهاب مزمن و اختلال در عملکرد غدد برون‌ریز می‌شوند (۴۸). چند سیتوکین که در سیگنال پاتوژنز از طریق مسیر JAK/STAT نقش دارند. از آنجایی که PSS یک بیماری خودایمنی سیستمیک نسبتاً شایع با نشانه‌هایی است که کیفیت زندگی را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد و در حال حاضر، هیچ درمان هدفمند مجوزی ندارد، توسعه داروهای بالقوه جدید بسیار ضروری است.

Efgartigimo یک قطعه آنتی‌بادی است که گیرنده‌های Fc نوزادان را که در

شد، در حالی که درمان با اولوکیزوماب با توجه به نرخ پاسخ ACR20 در ۱۲ هفته در کارآزمایی دیگر کمتر از آدالیموماب بود (۳۳-۳۵). در همین حال، مشخصات ایمنی مشابهی با سایر مسددهای تایید شده IL-6 مشاهده شد (۳۳-۳۵). می‌توان حدس زد که آیا تفاوت‌های عمده‌ای در ویژگی‌های درمانی مسدود کردن IL-6 به جای IL-6R وجود دارد یا خیر. اثربخشی و ایمنی اولوکیزوماب با دو ملاک IL-6R (توسیلیزوماب و ساریلوماب) در یک متآنالیز میان‌بیماران مبتلا به RA غیرپاسخ‌دهنده متوتروکسات (MTX) مقایسه شد (۴۷). بر این اساس، هر سه دارو اثربخشی و ایمنی بسیار مشابهی را نشان دادند (۴۷).

پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ۱ (PD-1) روی سلول‌های T نقش مهمی در کاهش تنظیم فعال شدن سلول‌های T پس از اتصال به PD-L1 دارد. پرسولیماب یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد PD-1 انسانی است که این مسیر مهارتی را فعال می‌کند (به عبارت دیگر، اثرات معکوس مهارکننده‌های چک پوینت دارد) (۱۰۱). در یک کارآزمایی بالینی فاز 2a، درمان با پرسولیماب منجر به کاهش قابل توجهی در نمره DAS28-CRP در هفته ۱۲ در مقایسه با دارونما شد، که امکان کنترل التهاب خود ایمنی را با تأثیرگذاری بر مسیر مهارتی PD-1 افزایش می‌دهد.

در یک مطالعه بیشتر، ترکیب بلیوماب و ریتوکسیماب در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ در بیماران مبتلا به PSS مورد آزمایش قرار گرفت (۵۱). بیماران به طور تصادفی به چهار گروه دارونما، ریتوکسیماب تزریقی، بلیوماب زیرجلدی و ریتوکسیماب همراه با بلیوماب زیرجلدی تقسیم شدند. پروفایل ایمنی درمان ترکیبی مشابه ایمنی منوتراپی‌ها بود (۵۱). علاوه بر این، تخلیه تقریباً کامل سلول‌های CD20+ B در غدد بزاقی جزئی و کاهش بیشتر و پایدارتر سلول‌های CD19+ B محیطی با بلیوماب همراه با ریتوکسیماب در مقایسه با منوتراپی مشاهده شد (۵۱).

ایسکالیمب یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD40 است. اثر ایسکالیماب در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ چند مرکزی، دو سو کور، کنترل شده با دارونما مورد بررسی قرار گرفت، که در آن بیماران ایسکالیماب زیرجلدی (با دوز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا ایسکالیماب داخل وریدی (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند (۵۲). یافته‌ها امیدوارکننده بودند، زیرا درمان داخل وریدی منجر به کاهش قابل توجه نمره ESSDAI در مقایسه با دارونما شد. با این حال، تفاوت معنی‌داری از نظر نمره ESSDAI بین ایسکالیماب زیرجلدی و گروه دارونما وجود نداشت (۵۲).

بازیافت مولکول‌های IgG مهم هستند، متصل می‌کند، بنابراین نیمه عمر آنتی‌بادی‌ها را افزایش می‌دهد. Efgartigimو که قبلاً در درمان بیماران میاستنی گراویس استفاده می‌شد، در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ مورد بررسی قرار گرفته است.

یک هدف احتمالی در درمان PSS مسیر BAFF/BLYS است. بنابراین، iallymab، یک آنتی‌بادی منوکلونال علیه گیرنده BAFF، در یک مطالعه فاز ۳ در حال آزمایش است. iallymab در یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی، فاز 2b در بیماران مبتلا به PSS مورد آزمایش قرار گرفت (۴۹). یافته‌ها امیدوارکننده بودند و کاهش نمره شاخص فعالیت بیماری سندروم شوگرن EULAR نسبت به خط پایه را می‌توان در تمام دوزها تشخیص داد (۴۹). توجه به این نکته مهم است که دوزهای بالاتر با کاهش بیشتر نمره ESSDAI (۴۹) مرتبط بود. تجویز ۳۰۰ میلی‌گرم iallymab به طور قابل توجهی نمره ارزیابی جهانی پزشکی (PGA) را کاهش داد و افزایش جریان بزاقی تحریک شده (میلی‌لیتر در دقیقه) مشاهده گردید (۴۹). علاوه بر این، دو آزمایش بالینی فاز ۲ با برچسب باز انجام شده است، جایی که به نظر می‌رسد BAFF/ BLYS که بلیوماب را به عنوان منوتراپی هدف قرار می‌دهد، برای بیماران PSS کارآمد باشد (۵۰، ۹).

1. Rosenblum MD. Remedios KA. Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest* 2015; 125: 2228–2233.
2. Theofilopoulos AN. Kono DH. Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* 2017; 18: 716–724.
3. Smolen JS. Aletaha D. Barton A. Burmester GR, Emery P. Firestein GS. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18001.
4. Kaul A. Gordon C. Crow MK. Touma Z. Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16039.
5. Morand EF. Furie R. Tanaka Y. Bruce IN. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382: 211–221.
6. Rovin BH. Teng YKO. Ginzler EM. Arriens C. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2070–2080.
7. Furie R. Rovin BH. Houssiau F. Malvar A. Teng YKO. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1117–1128.
8. Furie R. Rovin BH. Houssiau F. Contreras G. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis: open-label extension of BLISS- LN study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 1620–1630.
9. Mariette X. Seror R. Quartuccio L. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 526–531.
10. De Vita S. Quartuccio L. Seror R. Salvin S. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjogren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatol (Oxford)* 2015; 54: 2249–2256.
11. Jayne D. Rovin B. Mysler EF. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 496–506.
12. Merrill JT. Neuwelt CM. Wallace DJ. Shanahan JC. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222–233.
13. Sans-Pola C. Danes I. Bosch JA. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1159794.
14. Aguiar R. Araujo C. Martins-Coelho G. Isenberg D. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus: A single center experience over 14 years. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 257–262.
15. Fanouriakis A. Kostopoulou M. Andersen J. Aringer M. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update 2023; 83(1).
16. Fanouriakis A. Kostopoulou M. Alunno A. Aringer M. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736–745.
17. Shipa M. Embleton-Thirsk A. Parvaz M. Effectiveness of belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1647–1657.
18. Masoud S. McAdoo SP. Bedi R. Cairns TD. Lightstone L. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatol (Oxford)* 2018; 57: 1156–1161.

19. Karageorgas T. Zomas A. Kazakou P. Katsimbri P. Mantzourani M. Boumpas D. Successful treatment of life-threatening autoimmune haemolytic anaemia with ofatumumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (Oxford)* 2016; 55: 2085–2087.
20. Lei L. Muhammad S. Al-Obaidi M. Sebire N. Successful use of ofatumumab in two cases of early-onset juvenile SLE with thrombocytopenia caused by a mutation in protein kinase C delta. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 61.

در نگارش این مقاله از ۵۳ منبع استفاده شده است. همکاران علاقه‌مند به دریافت کامل منابع، با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.