مجلهٔ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال شانزدهم ،شماره ۲،۱، صفحه ۱۹

عوامل رشد سلولهای خونی

دکتر داوُد منادیزاده*

نکات ارزنده و برجسته در میزان و اهمیت تولید عوامل رشد سلولهای خونی *(Erythropietin,G.CSF,GM-CSF,IL$_3$)* که در کنفرانسهای سی‌ویکمین، سی‌ودومین و سی‌وسومین کنگره انجمن بیماریهای خونی آمریکا (سالهای ۱۹۸۹ ، ۱۹۹۰) و پانزدهمین کنگره بین‌المللی سرطان (سال ۱۹۹۰) مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

خلاصه

موضوع عوامل رشد سلولهای خونی G. CSF, GM. CSF, IL$_3$ و اریتروپوئیتین اخیراً در علم پزشکی جایگاه ویژه‌ای پیداکرده است. در این زمینه در چند سال اخیر مقالات زیادی منتشر شده، مسلم گردیده است که این عوامل در بهبودی کمخونیها و پان‌سیتوپنی‌ها اثرات درمانی مفیدی دارند. امروزه این مواد، تهیه و در دسترس بعضی از مراکز تحقیقی و درمانی معتبر امریکا، اروپا و ژاپن قرار داده شده است (۳). چندسالی است که اریتروپوئیتین در بیماران مبتلا به کمخونیهای نارسایی کلیه، عفونتهای مزمن، مبتلایان به سرطان، بیمارانی که با شیمی درمانی معالجه می‌شوند و نیز در ایدز به‌کار می‌رود و نتایج خوبی نیز به‌همراه داشته است. تشکیل، رشد و تکامل و اعمال مؤثر نوتروفیلها و ماکروفاژها در اختیار چهار ماده گلیکوپروتئینی فعال می‌باشد که عبارتند از GM. CSF, G. CSF, M. CSF, IL$_3$. گرچه هریک از این مواد قرار است رشد و تکامل سلولهای مخصوصی را تنظیم کنند ولی اکثراً اثرات و فعالیت گسترده‌ای دارند، به همین دلیل عمل آنها در سلولهای خونی تداخل پیداکرده و یک نوع یاخته خونی تحت اثر تحریک‌کننده‌های مختلف قرارگرفته و در مقابل آنها واکنش نشان می‌دهد.

امروزه عوامل محرک کلونیهای خونی شناخته شده، به‌طور خالص تهیه می‌شود و در سطح سلولهای خونی رسپتورهای مخصوص آنها کشف شده است. تزریق محرکهای سلولهای خونی (Recombinant CSF$_3$) باعث می‌شود که تعداد گرانولوسیتها و ماکروفاژها افزایش یابند. پاسخ و نحوه ازدیاد سلولهای خونی ـ نسبت به هرکدام از این محرکها ـ شکل و الگوی بخصوصی دارد. قدرت عمل گرانولوسیتها و ماکروفاژهای تکامل یافته، توسط محرکهای سلولی فزونی یافته، مقاومت بیمار را بالا می‌برد و سبب می‌شود که عفونتها و مرگ و میر بیماران پرتودرمانی و شیمی‌درمانی شده را کاهش دهد(۳).

از نظر بالینی مصرف محرکهای سلولی (G.CSF, GM. CSF) در بالا بردن گرانولوسیتها و منوسیتها در

* استاد دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی

خون محیطی و مغزاستخوان تا به امروز بسیار زیاد، وسیع و مؤثر بوده است و این محرکها را در مبتلایان به ایدز، هیپوپلازی مغزاستخوان در نتیجه شیمی‌درمانی سرطانها، پیوند مغزاستخوان و MDS به‌کار می‌برند. در حال حاضر اثر این مواد در تقویت مقاومت بدن و کاهش عفونتها ـ در افرادی که به‌طور تناوبی (سیکلیک) نوتروپنی مادرزادی داشته‌اند ـ کاملاً مسجل شده است. اثرات سمی نسبتاً کم محرکهای سلولی ایجاب می‌کند که در آینده مصرف این مواد در پزشکی گسترش زیادی پیدا کند.

اریتروپوئیتین. گلیکوپروتئینی است که در کلیه ساخته می‌شود و از طریق جریان خون به مغزاستخوان رسیده، به رسپتورهای سلولهای پیشتاز گویچه‌های سرخ ملحق شده موجب تکثیر و ازدیاد گویچه‌های سرخ می‌شود و در نتیجه مقدار اکسیژن بدن افزایش می‌یابد.

در سال ۱۹۷۷ وزن ملکولی این ماده ۳۰۴۰۰ دالتن تعیین شد، یعنی از دو قسمت تشکیل می‌شود: ۶۰ درصد پلی‌پپتید و ۴۰ درصد کربوهیدرات، به عقیده گولدواسر (Gold Wasser) از دانشگاه شیکاگو قسمت فعال و مؤثر این ماده در منطقهٔ پلی‌پپتید آن می‌باشد (انجمن خون‌شناسی آمریکا، ۱۹۸۹). به‌نظر می‌رسد که مگاکاریوسیتها نیز، برای این ماده گیرنده خاصی داشته باشند(۱).

اریتروپوئیتین قادر است کمخونی بیماران مبتلا به نارسایی کلیه را درمان کند و جهت جبران کمخونی بیمارانی که سرطانهای پیشرفته دارند، آنان که شیمی‌درمانی شده‌اند، مبتلایان به ایدز، عفونتهای مزمن و آرتریت روماتوئید مؤثر باشد. این ماده در بهبودی آنمی‌های اطفال نارس، سندرم میلودیسپلاستیک مفید بوده و از آن، در جمع‌آوری خون بیماران، قبل از جراحی، و تزریق آن به خودشان، هنگام عمل جراحی و در موارد لزوم استفاده کرده‌اند.

اثر اریتروپوئیتین در مراحل پیشرفته نارسایی کلیه از دانشکده پزشکی دانشگاه Vander bilts نش‌ویل تنسی توسط Sanford B. Krantz در بیش از ۳۰۰ بیمار و در انجمن خون‌شناسی آمریکا گزارش گردید که در زیر شرح داده می‌شود(۱).

از ۳۰۹ مورد نارسایی مزمن کلیه، ۳۰۱ نفر به این ماده واکنش مساعد نشان دادند؛ به‌طوری که در ۱۲۷ مورد مطلقاً به تزریق خون نیاز نشد. دوسوم بیماران در ۴ هفته اول و بقیه در عرض ۱۲ تا ۱۹ هفته بهبودی پیدا کردند. در هفته نوزدهم، ۹۷درصد بیماران ازنظر کمخونی مداوا شدند؛ توان کاری آنان به نحو قابل توجهی افزایش یافت؛ از اکسیژن بیشتری برخوردار شدند؛ و در نتیجه، اسیدوز که سبب خستگی شدید آنها می‌شد، ازبین رفت. ۲۸درصد این بیماران هنگام دریافت این ماده، به زیاد کردن داروهای ضد فشارخون نیاز پیدا کردند.

بررسی دیگری در ۱۱۷ فرد مبتلا به نارسایی کلیه، قبل از دیالیز، نشانداد که:

الف) جواب درمان، متناسب با مقدار دارو می‌باشد؛

ب) ازدیاد فشارخون در اینها مادام که مقدار اریتروپوئیتین تجویز شده از ۵۰ تا ۱۰۰ واحد ـ به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن ـ تجاوز نکرده است نسبت به گروه کنترل فرقی نمی‌کند.

آنان که به درمان اریتروپوئیتین جواب مساعد نمی‌دهند می‌بایست به عوارض دیگری، همچون مسمومیت با آلومینیوم، فقرآهن، عفونت یا اشکالی در مغزاستخوان دچار باشند.

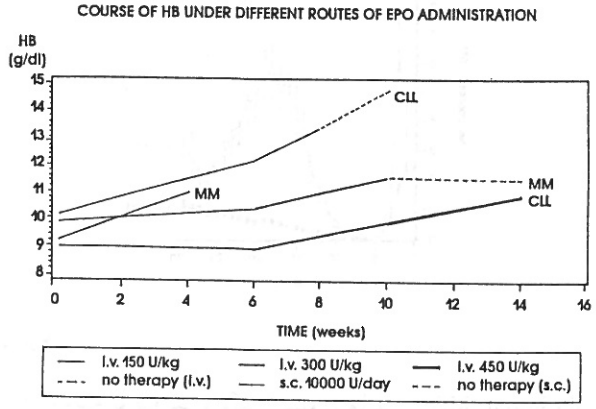
تجویز EPO به مقدار ۵۰ واحد برحسب کیلوگرم وزن بدن، ماهانه ۳درصد و تجویز ۱۵۰ واحد، ماهانه ۸درصد هماتوکریت بیماران را افزایش می‌دهد. به منظور پیشگیری از عارضه فزونی فشارخون، بهتر است هماتوکریت این بیماران را بتدریج بالا آورد و توصیه می‌شود که عیار هماتوکریت آنان از ۳۶درصد تجاوز نکند. بهتر است مقدار دارو را هر ۴ـ۸ هفته یک بار زیاد کرد(۴).

در مورد بیماری **ایدز**: از آنجا که ۷۵درصد این بیماران نیاز به تزریق خون و اریتروپوئیتین با عیارکم در خون دارند، این ماده در این بیماران امتحان شد و معلوم گردید که نیازمندی افرادی که با اریتروپوئیتین معالجه می‌شوند به ۱۸/۵ واحد ـ در مقابل گروه کنترل که ۵۷/۴ واحد خون دریافت شده ـ کاهش یافت. در این زمینه دکتر Randy L. Levine از بیمارستان ST.Lukes Roosevelt نیویورک درباره میزان تحمل مبتلایان به ایدز به این ماده اظهار کرد که در ۶ مورد از این بیماران مقدار ۴۰۰ واحد، به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن، سه بار در هفته شروع شد و بتدریج مقدار دارو تا ۱۵۰۰ واحد، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، سه بار در هفته افزایش یافت. به روشنی معلوم شد که ۴ بیمار به‌طور کامل دیگر نیازی به تجویز خون نداشتند. یک بیمار اصلاً جواب نداد و بیمار دیگر در زمان بحث، تحت مطالعه بود. هیچ‌گونه عارضه سمی چون فشارخون، تشنج، سکته‌مغزی و قلبی ـ که دیگران گزارش کرده بودند ـ در این بیماران مشاهده نشد. او معتقد بود که کلیه بیماران اگر به مقدارکم و یا متوسط این ماده جواب ندهند به میزان زیاد آن واکنش نشان می‌دهند و نیز قادر خواهند بود که حتی مقدار ۴۵۰۰ واحد، به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن از این ماده را تحمل نمایند. بیماران مبتلا به ایدز، دو گروه می‌باشند. گروه

اول آنان که عیار اریتروپوئیتین سرم آنان از ۵۰۰ واحد در میلیلیتر کمتر است و به درمان با EPO جواب مساعد می‌دهند؛ گروه دوم که عیار اریتروپوئیتین آنان از ۵۰۰ واحد در میلیلیتر بیشتر می‌باشد، به درمان با EPO واکنش مثبت نشان نخواهند داد(۴).

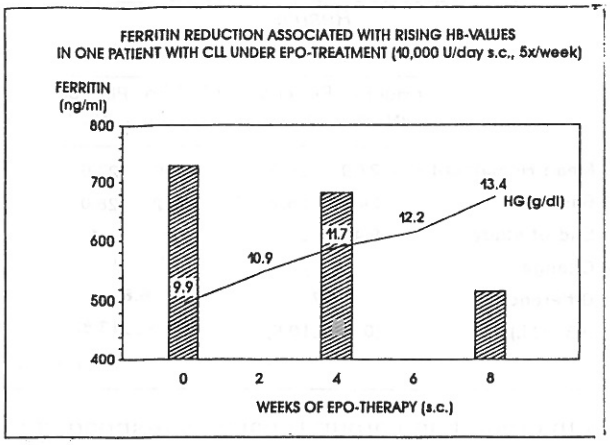
اثر درمانی اریتروپوئیتین در بهبودی کمخونی ۳۲ بیمار سرطانی که در دانشگاه Vander bilt نشویل تنسی تحت شیمی درمانی بودند از نظر استاتیستیک بسیار چشمگیر بود. در این زمینه گزارش دیگری از بخش هماتولوژی دانشگاه Mainz آلمان توسط دکتر Wolfgan Oster در ۶ مورد بیماران مبتلا به درجه پایین لنفوم NHD، میلوم مولتیپل ارائه شد. محقق این ماده را ابتدا به صورت تزریق درون سیاهرگی ۱۵۰ واحد، به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن و ۲ بار در هفته شروع کرد و در بیمارانی که جواب مساعد ندادند مقدار آن را بتدریج به ۳۰۰ و یا ۴۵۰ واحد برحسب کیلوگرم وزن بدن در طول ۱۴ هفته بالا برد. در بیشتر این بیماران عیار فری‌تین به علت ترانسفوزیونهای قبلی بالا بود؛ مقدار اریتروپوئیتین آندوژن سرم آنها نیز بالا بود(۱).

در ۵ نفر این بیماران فعالیت اریتروپوئیز افزایش یافت و عیار فری‌تین و نیاز به تزریق خون در آنان کاهش یافت. مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گویچه‌های سرخ بالا رفت. در یک مورد میلوم مولتیپل علاوه بر نکات بالا، تعداد پاکتها نیز به ۱۰۰،۰۰۰ در میلیمتر مکعب رسید. اثرات جانبی این ماده در این بیماران بسیار ناچیز بود. در یکی از ۶ بیمار ذکر شده مبتلا به Folicular Mixed NHL به علت وسعت شدید بیماری جواب مساعدی مشاهده نشد (نمودار ۱ و ۲).



نمودار۱

پژوهشگر تجویز EPO را در دو گروه به دو راه درون سیاهرگی و زیرجلدی تجویز و مشاهده کرد که مصرف این ماده به طریق زیرجلدی نسبت به داخل سیاهرگی اثر سریعتری داشته است. در هردو گروه می‌توان اریتروپوئیتین را بعد از چند هفته قطع نمود. مشاهده‌های دیگر در این ماده دلالت بر این داشت که:



نمودار۲

الف) عیار فری‌تین بیمار مبتلا به CGL پایین آمد ولی هموگلوبین و هماتوکریت به اندازه بیماران دیگر بالا نرفت.

ب) اریتروپوئیتین در بهبودی کمخونی بیمارانی که شیمی‌درمانی با داروهایی که باز Cisplatin داشت بسیار مؤثر بود. هموگلوبین و رتیکولوسیتهای آنها بالا رفته، عیار فری‌تین کاهش پیدا می‌کند.

گزارش سوم توسط دکتر David H.Henry از بیمارستان Graduate فیلادلفیا ارائه گردید: در این گزارش ۳۲ بیمار کمخون مبتلا به سرطان، تحت درمان داروهای سایتوتوکسیک با و یا بدون Platin گزیده و به دو دسته ۱۶ نفری تقسیم شدند.

دسته اول ۱۶ نفر بودند که شیمی‌درمانی نشدند و گروه دوم ۱۶ نفر بودند که تحت شیمی درمانی قرار داشتند. این بیماران به‌طور تصادفی یا دارونما (Placebo) هفته‌ای ۳ بار به مدت ۱۲ هفته r HU EPO (Recombinant Erythropoietin) دریافت کردند.

ازدیاد هموگلوبین و هماتوکریت و احساس بهبودی و سلامتی در گروهی که اریتروپوئیتین می‌گرفتند به‌طور قابل توجهی مشاهده گردید. عارضه این ماده بسیار ناچیز بود (نمودار ۳ و ۴). نمودار۳

Treatment Schema

Design: Double-blind,placebo controlled

Dose: r-HuEPo 100 U/kg sq (group I)
150 U/kg sq (group II)
or
Placebo
} 3x/wk

Duration: 8 wks (group I)
12 wks (group II)
or until achieved Hct 38-40%

CME1.02A

Group I patients had cancer but received no chemotherapy. Group II patients had cancer and received cisplatin-based chemotherapy.

Results

	Grpip I		Group II	
	r-HuEPo (N=6)	Placebo (N=7)	r-HuEPo (N=6)	Placebo (N=7)
Mean Hematocrit (%)	27.9	28.0	29.0	27.6
Baseline	34.3	28.7	36.2	28.0
End of study	6.4	0.7	7.2	o.4
Change				
Difference	5.7		6.8	
(95%C.I.)	(0.7 __10.6)		(-0.3__13.8)	

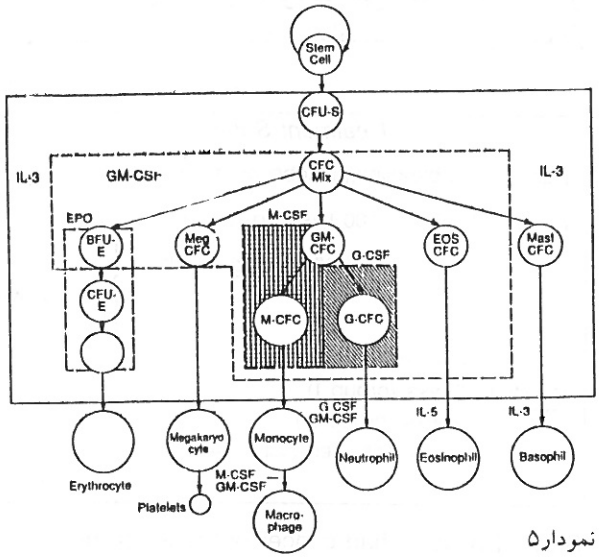
CME1.04

Both group I and group Π patients responded to rHuEPO.

نمودار۴

دکتر هنری (Henry) بر این باور بود که اریتروپوئیتین جای تزریق خون را در بعضی از بیماران خواهد گرفت و می‌شود آنرا با تزریق خون تواماً به‌کار برد. این ماده در کمخونیهای مزمن که بی‌شباهت به کمخونیهای بیماران سرطانی نیستند مؤثر خواهد بود. می‌توان تجویز این ماده را همانند انسولین به بیماران تعلیم داد تا در منزل از آن استفاده کرده از مراجعه به مراکز تزریق خون، بیمارستانها و پزشکان رهایی یابند. در مورد ترمیم کمخونی آرتریت روماتوئید و عفونتهای مزمن ـ نسبت به نارسایی کلیه ـ نیاز بیشتری به تجویز این ماده وجود دارد (۴).

عوامل رشد سلولهای خونی (Hematopoietic Growth Factors) یعنی EPO & GM. CSF[۲]-G.CSF-IL$_3$[۱] در پیشگیری اثر مواد سمی داروهای شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، بعضی از عفونتها، آنتی‌بیوتیکها و داروهای ضد ویروسها در مغزاستخوان اهمیت زیادی دارند. هریک از این مواد در محل و سری بخصوصی از سلولهای خونی و پیشتازهای آنها اثر می‌گذارند و در تکامل آنها نقش بخصوصی دارند(نمودار ۵).



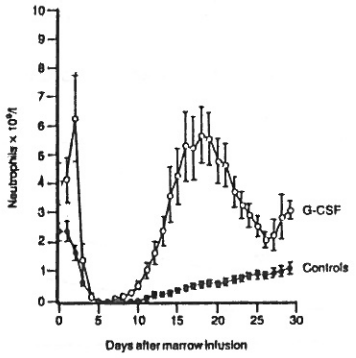
نمودار۵

نمودار ۵)کنترل هماتوپوئیز: عوامل رشد سلولهای خونی بر تمام سلولهایی که در داخل محدوده مشخص هستند تأثیر می‌گذارد.

مصرف درست این مواد قادر است مغزاستخوان را وادار نماید که تعداد گویچه‌های سفید، قرمز، پلاکتها و نیز تکامل آنها را فزونی بخشد. با تجربه‌های به‌دست آمده و مطالعات زیادی که در ۲ـ۳ سال اخیر در مورد مصرف این مواد صورت گرفته، معلوم شده است که تجویز آنها نه‌تنها باعث بهبودی وضعیت سلولهای خونی شده و شیوع عفونت و مصرف آنتی‌بیوتیکها را کاهش می‌دهد، بلکه از ایجاد بعضی از عوارض داروهای شیمی‌درمانی، چون Mucositis پیشگیری کرده است(۲).

دکتر مرستین (Morstyn) از انستیتو لودویگ (Ludwig) و بیمارستان استین (Austin) استرالیا مصرف G. CSF را در بیش از ۱۸۰ بیمار گزارش کرده، اظهار می‌دارد که تمام بیماران این ماده را بسیار خوب تحمل کردند. تنها عارضه‌ای که در بعضی از آنان دیده شد درد استخوانی بود (۵) که احتمالاً در اثر گسترش رشد سلولی در مغزاستخوان (۴) عارض شده بود و با داروهای مسکن مانند پاراستامل (Paracetamol) تسکین یافت و در مقایسه با GM.CSF که در محل تزریق، ضایعات جلدی ایجاد می‌کرد، G.CSF چنین عارضه‌ای نداشت.

مطالعه‌های این محقق و سایرین نشان می‌دهد که مصرف G.CSF در پیوند مغزاستخوان اتولوگوگ، نوتروپنی این بیماران را از ۲۱ روز ۱۰ روز کاهش می‌دهد (نمودار ۶).



نمودار۶

در زمینه نوتروپنی، دکتر استیون مایلز (Steven Miles) از مرکز بیماریهای ایدز دانشگاه UCLA و انستیتو بیماریهای آلرژی و عفونی Bethesda دو سال پیش (۱) اظهار کرد که مصرف GM.CSF و G.CSF توانسته پان‌سیتوپنی در اثر عفونت HIV و عارضه سمی در نتیجه Zidovudine تعدادی از این بیماران را درمان نماید. ازدیاد تعداد گویچه‌های سفید با مقدار تجویز شده GM.CSF رابطه مستقیم داشت ولی بعد از قطع این ماده به مدت

۱۴ روز گویچه‌های سفید کاهش یافتند. به‌همین دلیل تحقیق در مورد تجویز طولانی این ماده شروع شد و معلوم گردید که می‌توان آنرا برای همیشه به‌کار برد تا تعداد گویچه‌های سفید در حد بالا باقی بماند. تجویز ۰/۵ mcg/kg زیرجلدی منجر به افزایش گویچه‌های سفید، تا ۵۰۰۰ گردید و تعداد زیادی از بیماران بیش از یک سال است که فاکتور رشد ـ بدون اینکه در تعداد استم سل‌های مغزاستخوان و یا ذخیرهٔ سلولی مغزاستخوان اختلالی پدید آید ـ را دریافت می‌کنند.

با وجودی که مطالعات در آزمایشگاه دلالت بر ازدیاد واکنش (Replication) ویروسها در تجویز GM.CSF نموده و به‌خوبی تکثیر آنها را شدت می‌دهد ولی تا زمان تحقیق، از این نظر خطری متوجه بیماران نشده، تجویز GM.CSF در بعضی از بیماران باعث تب و درد عضلانی ـ استخوانی گردید. این عارضه با مقدار تجویز بستگی مستقیم داشت و اکثراً چهار ماه بعد بروز می‌کرد که در بعضی از بیماران مجبور شدند که این دارو را قطع کنند؛ در حالی که در مورد G. CSF چندان عارضه‌ای دیده نشد. درشت طحالی (اسپلنومگالی) و ترومبوسیتوپنی گذران به‌وجود آمد، ولی بستگی به مقدار این ماده نداشت. ائوزینوفیلی، منوسیتوز، ضایعات پوستی و درد عضلانی اصلاً وجود نداشت. در این مرکز GM.CSF در ۲۰ مورد بیماری که با AZT مداوا می‌شدند و G.CSF در ۲۰ مورد دیگر توأم با اریتروپوئیتین در بیمارانی که عیار هموگلوبین آنها کمتر از ۱۱/۵ گرم و تعداد گویچه‌های سفید ۱۵۰۰ در میلیمتر مکعب بود، مصرف شد. بیش از نیمی از بیماران نیازی به تزریق خون نداشتند و تعداد گویچه‌های سفید آنان به ۱۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب رسید. عیار این مواد را تا حدی که گویچه‌های سفید به ۵۰۰۰ در میلیمتر مکعب برسد، تعدیل کردند. سازوکار (مکانیسم) ازدیاد سلولهای خونی در ارتباط با نکات زیر می‌باشد:

۱) تکثیر کوتاه مدت یاخته‌های پیشتاز گویچه‌های سفید مغزاستخوان؛

۲) سرعت حرکت سلولهای Post mitotic؛

۳) آزاد شدن زودرس و ورود نوتروفیلهای ذخیره شده مغزاستخوان به خون محیطی (۴).

تحقیقات دیگر در مورد مصرف Ganciclovir (داروی جدید ضد ویروس) توأم باAZT و G. CSF نشانداد تا زمانی که این داروها باهم مصرف می‌شوند مفید بوده، ولی در چند مورد به علت پیدایش ترومبوسیتوپنی، سپتی‌سمی و عفونت فرصت‌طلب، مصرف این مواد، به اجبار محدود گردید.

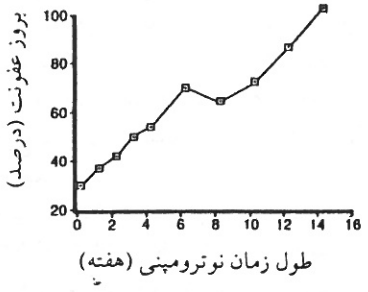
گزارش دیگر از مدرسه هاروارد در کنگره بین‌المللی سرطان (سال ۱۹۹۰) در بیماران مبتلا به ایدز که با مواد ضد ویروسی AZT و ضد تکامل ویروسی آلفااینترفرون درمان می‌شوند و در بعضی از آنها اثر دپرسیون مغزاستخوان عارض می‌شود، به منظور غلبه بر این عارضه در افرادی که تعداد گویچه‌های سفید آنان به کمتر از ۱۰۰۰ در میلیمتر مکعب رسید GM.CSF را به ترتیب زیر تجویز کردند(۲).

AZT روزانه ۱۲۰۰ میلیگرم ۹ آلفاانترفرون (ITF∝) میلیون واحد زیر جلدی، چهار هفته پس از AZT توأم با GM.CSF به مقدار ۲۵ mcg به ازاء هر مترمربع سطح بدن در زیر جلد تزریق شد:

در ۲۹ بیمار مبتلا به سرطان کاپوزی در اثر ایدز، ۱۹ مورد نیاز به GM.CSF پیدا کردند (۶۳درصد). بلافاصله در تمام بیماران ازدیاد نوتروفیلها مشاهده شد و فقط در دو نفر از آنان لازم شد که مقدار این دارو را افزایش دهند.

گزارش تجربیات بالینی این ماده (RHU-GM.CSF) از بخش پژوهشهای بالینی Behring werk و AG,Marbury در نارساییهای مختلف مغزاستخوان توسط شولتز (G.Schulz) و همکاران به قرار زیر می‌باشد:

الف) مطالعهٔ کور متقابل (Double blind) این ماده با دارونما (Placebo) در ۸۲ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد NHL,(ALL) بعد از پیوند اتولوگ مغزاستخوان Autologous bone marrow transplant (ABMT) سبب کوتاه شدن زمان نوتروپنی، تب و کاهش شیوع عفونت در این بیماران گردید (نمودار ۷).



نمودار ۷) ارتباط بین ریسک عفونت و طول مدت نوتروپنی

ب) مطالعهٔ تصادفی دیگر در ۲۹ بیمار مبتلا به NHL که شیمی‌درمانی تهاجمی با ARA-C و Mitoxantrone می‌گرفتند، نشانداد که در ۱۶ موردی که علاوه بر شیمی‌درمانی rhu GM.CSF دریافت کردند بروز عفونت و طول زمان نوتروپنی ـ نسبت به افراد کنترل ـ کاهش یافت.

ج) در ۲۰ مورد تومور سفت (Solid tumor) بعد از اولین دوره شیمی‌درمانی GM.CSF به‌کار رفت. این ماده سبب کاهش شدید نوتروپنی: از ۱۱۶ به ۶۶؛ تب: از ۴۵ به ۳۵؛ دریافت

آنتی‌بیوتیک: از ۹۸ به ۳۹ روز گردید. زخم دهان mucositis اصلاً به‌وجود نیامد درحالی که در نخستین دوره شیمی‌درمانی شیوع این عارضه بسیار زیاد بود.

د) در آپلازی مغزاستخوان، ۷ مورد از ۱۵ بیماری که با این ماده به مدت ۲ هفته معالجه می‌شوند، تعداد گویچه‌های سفید بیش از ۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب گردید ولی در رتیکولوسیتها، افزایش مشاهده نشد. همین‌طور در ۹ بیماری که از نوتروپنی مزمن و عفونتهای مقاوم رنج می‌بردند و در وضعی بودند که عمل جراحی ممکن نبود تجویز این ماده نتیجه‌ای بسیار خوب و سریع به همراه داشت به‌طوری که آبسه‌ها و عفونتهای مزمن آنها بهبود یافت.

در زمینه اثرات وسمیت (rh GM-CSF(Immunex/Hoechst Roussel Behring) از بخش پیوند مغزاستخوان دکتر توماس برنده جایزه نوبل سال ۱۹۹۰ مرکز تحقیقات سرطان فرد هاتچینسون دانشگاه واشنگتن این ماده به‌صورت کور متقابل تصادفی در ۳۰ مورد از ۴۰ بیماری نئوپلاستیک لنفاوی که پیوند مغزاستخوان از خود (ABMT) گرفته بودند مطالعه شد(۲). به ۱۷ بیمار GM.CSF و به ۱۳ بیمار دارونما داده شد. GM.CSF به مقدار ۲۵۰ Ug/m_2 در مدت دو ساعت از روز صفر (روز تزریق مغزاستخوان) تا روز بیستم تجویز گردید. اولاً تجویز این ماده هیچ‌گونه عارضه سمی به همراه نداشت؛ ثانیاً، نکاتی دیده شد که در جدول ۱ آمده است.

به رغم بهبودی غیرقابل توجه تعداد گویچه‌های سفید، مصرف GM.CSF عوارض پیوند اتولوگ مغزاستخوان را کاهش داد: به این ترتیب که این بیماران کمتر تب کردند. تهوع، استفراغ، تغذیه از راه سیاهرگ، مصرف آنتی‌بیوتیک و آمفوتریسین - ب کمتری داشتند. آنان که این ماده را دریافت کردند ۲۷ روز و بیمارانی که دارونما مصرف کردند ۳۶ روز در بیمارستان بستری بودند. خرج درمان این بیماران از ۱۱۲۰۰۰ دلار به ۷۹۰۰۰ دلار کاهش یافت.

از تحقیقات عامل رشد در مورد حیوانات می‌توان از گزارش F.R. Seiler, D.Krumwieh که در پانزدهمین کنگره بین‌المللی سرطان (هامبورگ، ۱۹۹۰) ارائه گردید، نام برد(۲). این دانشمندان $GM.CSF,IL_3$ را در میمونها مصرف کرده، اثرات سینرژیک آنها را نشاندادند. یعنی نه‌تنها سبب تحریک میلوپوئیز، بلکه موجب ازدیاد ترومبوسیتها نیز گردید. این اثر در تجویز هریک از آنها به‌تنهایی دیده نمی‌شود.

در این مطالعه $1L_3$ یا GM.CSF با EPO تواماً یکی پس از دیگری مصرف شد (IL_3 سپس EPO) و ملاحظه شد که رتیکولوسیتها و سپس هموگلوبین و هماتوکریت رو به افزایش گذاشت. مقدار تجویز این مواد پایینتر از حد مطلوب انتخاب شد و از نظر راه تجویز (درون سیاهرگی و یا زیرجلدی) فرقی مشاهده نشد. تجویز GM.CSF سپس EPO نیز باعث ازدیاد و تکامل میلومنوسیتها واریتروپویز و همچنین ازدیاد مگاکاریوسیتها گردید. در نتیجه اثرات مفید IL_3 یا GM.CSF توام با EPO را در درمان و ترمیم کمخونیهای یاتروژنیک، مرحله میلوسوپرسیون داروهای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی و کاهش نیاز بیمار به تزریق خون و پلاکت توصیه شد.

در این کنگره هرمان (Hermann) از دانشگاه فرایبورگ (Freiburg) عنوان کرد که کشف رسپتور اریتروپوئیتین روی مگاکاریوسیتها روشن می‌سازد که چرا EPO باعث بهبودی ترومبوسیتوپنی و عوارض خونریزی دهنده بیماران مختلف نارسایی مغزاستخوان و یا در اثر شیمی‌درمانی و یا سرطانی می‌شود.

در زمینهٔ اثرات توأم GM.CSF و EPO و IL_3 در درمان سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) به منظور مطالعه:

۱) تحریک هموپویزیس در افزایش گویچه‌های سفید، پلاکتها واریتروسیتها؛

۲) برقراری تکامل سلولی در یاخته‌های سرطانی؛

۳) تحریک و رشد سلولهای لوسمیک در حدی که بتوان داروهای سایتوتوکسیک را شروع کرد،انجام می‌شود.

دکتر Hoelzer از دانشگاه فرانکفورت در UICC 15 اظهار می‌دارد:

GM.CSF در ۱۰ مورد از ۱۱ بیمار مبتلا به MDS باعث ازدیاد چشمگیر نوتروفیلها، ائوزینوفیلها و منوسیتها گردید ولی اثر این ماده در ایترومگاکاریوپویزیس سطحی بود. مطالعات بعدی در تعداد بیشتری از بیماران نشانداد که G-CSF، در افرادی که مبتلا به نوتروپنی شدید هستند، باعث افزایش گویچه‌های سفید می‌شود و عفونت آنان را کاهش می‌دهد؛ ولی بر کمخونی و ترومبوسیتوپنی آنها اثری برجای نمی‌گذارد و روشن نیست که

جدول ۱

	روزی‌که‌گویچه‌های سفیداز ۱۰۰۰بیشتر می‌شود	روزی‌که‌نیازبه‌پلاکت نخواهد بود	تعدادواحدپلاکتهای دریافت شده	تعداد واحدخون دریافت شده	حدمتوسط‌ماکزیمم کراتینین‌خون	حدمتوسط‌ماکزیمم بیلیروبین‌خون
GM.CSF	۱۹	۲۱	۵۶	۶	۱/۰	۲/۴۹
PLACEBO	۲۳	۲۹	۱۰۰	۱۴	۱/۶	۶/۲۱
P-VALUE	۰/۰۹	۰/۰۰۷	۰/۰۰۶	۰/۰۱۷	۰/۰۰۵	۰/۰۶

آیا این ماده در طول عمر بیماران مبتلا به MDS مؤثر است یا نه(۴).

تحریک یاخته‌های لوسمیک در بعضی از موارد باعث شد که مصرف GM.CSF توأم با مقدار کم سایتوزین آرابینوزاید را در مورد ۵۲ بیمار در مراکز متعدد سایر کشورهای اروپایی امتحان نمایند که نتیجه بعداً ارائه خواهد شد.

بررسی Pilot تجویز EPO در بعضی از بیماران MDS باعث ازدیاد هموگلوبین و هماتوکریت گردید و نظریه کرانتز (Krantz) در ASH, 1989 را در این مورد تأیید کرد. ادامه و پیگیری پژوهشهای بعدی و مصرف G-CSF و GM-CSF در تعداد بیشتری از بیماران سبب شد که FDA اجازه ساخت و مصرف این مواد (Immunex) را در اوائل سال ۱۹۹۱ تصویب کند و امروزه در تعداد زیادی از مراکز طبی آمریکا، اروپا و سایر جهان از آنها استفاده می‌شود(۴).

در حال حاضر مسلم شده است که مصرف طولانی (چند ماه تاچندسال) G-CSF در نوتروپنی شدید مزمن، نوتروپنی خانوادگی، نوتروپنی دوره‌ای و نوتروپنی خودبخود، بسیار مفید می‌باشد. ۹۰درصد این بیماران به مقدار ۱-۱۰ ug/Kg روزانه جواب مساعد داده، تعداد گویچه‌های سفید آنها از ۵۰۰ به بیش از ۱۰۰۰ عدد در میلیمتر مکعب افزایش می‌یابد؛ از میزان تب، عفونت مزمن دهان و لثه، لنفادنوپاتی، مصرف آنتی‌بیوتیک و زمان بستری بودن در بیمارستان کاسته می‌گردد.

در تجربه‌های مقدماتی مصرف GM-CSF درون سیاهرگی به مقدار زیاد، عوارضی همچون تب، بثورات جلدی، علائم سرماخوردگی و در بعضی از افراد اختلالات تنفسی را باعث می‌شد، ولی با کاهش مقدار این دارو و تجویز آن از راه زیرجلدی، این عوارض ازبین رفت (۴).

به‌نظر می‌رسد که مؤثرترین و قویترین ماده در تحریک هموپویزیس در این بیماران IL_3 باشد. این ماده توانسته است تعداد نوتروفیلها، پلاکتها و رتیکولوسیتها را در نیمی از بیماران مبتلا به MDS افزایش دهد.

جهت تجویز توأم IL_3،EPO,GM.CSF درکمخونیهای مقاوم و داروهای سایتوتوکسیک در بیماران مبتلا به(RAEB) Refractory Anemia with Excessive Blast و (RAEBT) Refractory Anemia with Excessive Blast Transformation بایستی مطالعات بیشتری صورت گیرد.

از مرکز M.D. Anderson Houston تگزاس تجویز IL_3(Immunex,Seattle WA) را در ۱۸ بیمار به مقدار ۳۰،۶۰،۱۲۵،۲۵۰،۵۰۰،۷۵۰ ug/m^2 به‌صورت تزریق درون سیاهرگی چهار ساعته برای ۲۸ روز تجویز کردند(۲). همه این بیماران که آپلازی مغزاستخوان، ۶ مورد؛ MDS، ۹ مورد و مصرف داروهای ضدسرطانی، ۳ مورد را شامل می‌شدند، گرفتار پان‌سیتوپنی بودند. در ۷ مورد بهبودی و تغییرات خونی مشاهده شد که از هفته سوم تا چهارم شروع گردید و تا ۱-۱۲ هفته پس از قطع IL_3ادامه داشت.

عوارض شایع این ماده عبارت بود از تب در موقع تزریق داخل سیاهرگی در همه بیماران؛ سردرد در ۵ مورد و فیبریلاسیون دهلیزی، پلورزی و سردرد در سه مورد که از این ماده به مقدار ۲۵۰-۵۰۰ ug/m^2 استفاده می‌کردند.

علاوه بر تب و سردرد، سفتی عضلات گردن و درد استخوانی در بیماران بخش خون دانشگاه فرانکفورت توسط A.Ganzer مشاهده شده بود که از rh IL_3(Expressed in Yeast) به مقدار ۳۰-۵۰ ug/m^2 به شکل زیرجلدی، در مدت ۱۵ روز درمان می‌شدند. این ماده یک نوع گلیکوپروتئینی است که در ازدیاد پلاکتها، گویچه‌های سفید بسیار مؤثر بود ولی اثر آنرا در اریتروپوئیزیس کمتر بیان شد. اثر این ماده بیشتر در بیماران سرطانی پیشرفته و در درجه‌های بعد MDS و آپلازی مغزاستخوان گزارش گردید.

مراجع

1) The 31 St Annual Meeting of The American Society of Hematology Decem 2-5 1989 Atlanta.

Sanford B. Kantz, MD. Director of the Hematology Division, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tenn.

Randy L.Levine. MD, and her colleagues. St. Lukes-Roosevelt Hospital Philadelphia.

Steven Miles, MD, The UCLA AIDS Center and AIDS clinical Trials Group, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda.

Eugene Gold Wasser, MD. Section of Hematology/Oncology. Department of biology. University of Chicago.

Wolfgang Oster, MD, Department of Hematology, University of Mainz, Mainz, Germany.

2) The 15th International Cancer Congress (UICC) Hamburg, August 16-22, 1990

J.E. Groopman, MD, Harvard Medical School, Boston, U.S.A. G. Morstyn MD, Ludwing Institute and Austin Hospital, Heidelberg, Victoria, Australia.

J. Aisner, MD, University of Maryland Cancer Center, Maryland U.S.A.

G. Schulz, H. Link, Department of Clinical Research, Behringwezke AG, Marburg,

J. Nemunaitis, J. Hansen E.D. Thomas, Fred Hutchinson Cancer research center. University of Washington, Seattle, Washington, U.S.A.

D. Krumvieh and F.R. Seiler, Research Laboratories, Behringwerke AG, Marburg/Lahn.

A. Ganser, MD, Department of Hematology, University of Frankfurt, theodor-Stern-Kai7, Frankfurt, FRG D. Hoelez, A Gaser, O.G, Ottmann, G. Seiplet, Department of Hematology Center of Internal Medicine University of Frankfurt, Theodor Stern KAI7, Frankfurt 70 FRG.

R. Kursrock, M. Talpaz, Dep of Clinical Immunology and Biological Threapy, M.D. Anderson Cancer Center, Houston TX, U.S.A

3) The 32nd Annual meeting of the American Society of Hematology and International society of Hematology, November 28- December 4 1990 Boston, MA

Donald Metcalf, The Colony Stimulating Factors: Discovery to Clinical Use. the Ham. Wasserman Lecture, Royal Melbourne Hospital, Victoria, Australia.

4) The 33nd Annual Meeting of the American Society of Hematology December 6-10, 1991 Denver, Colorado

Peter J. Quesenberry, M.D., Seth Rudnick, Ph.D., and david C. Dale M.D. Hematopoietic Growth Factors. Education program.

David C. Dale, M.D. Department of Medicine University of Washington, Seatle. The Effect of CSFS on Neutrophil production and function. Scientific Program. George D. Demetri, M.D. Harvard Medical School Boston. Dose Intensification; Impact of G. CSF on Chemo Therapeutic Regimens Scientific program.

Monadizadeh D

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

Growth factors or colony stimulating factors (CSFs)recently became the subject of headlines around the world. Many published articles in the last few years indicate that the CSFs can correct anemia and pancytopenia of the great majority of patients. Recombinant CSFs are available to the many scientific and therapeutic centers in the U.S.A, Europe and Japan these days. Erythropoietin (EPO)increases hemoglobin and hematocrit levels in patients with endstage renal disease, advanced cancer disease, those anemias due to chemotherapy, AIDS and chronic infections.

Four highly active glycoprotein regulators, the colony stimulating factors, GM-CSF, G-CSF, M-CSF and IL_3 are responsible in the formating, maturation and functional activity of Granulocytes, Monocytes and Macrophages. Each regulator is polyfunctional. While each factor has some distinctive action, to a large part CSFs overlap in their actions, and individual cells can simultaneously respond to more than one factor. The CSFs have now been isolated and purified. Their biologically active recombinant form produced. More recently, CSF membrane receptors have been recognized on individual cells.

When injected in vivo. recombinant CSFs are able to increase production of granulocytes and macrophages in a distinctive pattern of response. The functional activity of the mature granulocytes and monocytes not only is enhanced by CSFs, but also the injection of CSF has been shown to increase resistance to infections and reduce mortality from whole body irradiation or chemotherapy. Clinical trials to date have been most extensive of G.CSF and GM.CSF, both of which are able to elevate blood and bone marrow levels of granulocytes and monocytes of disease. States including AIDS. hypoplastic stage following cancer chemotherapy or marrow transplantation and the myelodys - plastic syndrome.

The clearest evidence so far of the ability of CSFs to enhance resistance to infections has come from the studies on patient with cyclic or congenital neutropenia.

the relative low toxicity of the CSFs indicate a future use of these agents in clinical medicine. It may effect a revolution in medicine as the introduction of antibiotics half a century ago.