# كتيب رقم 11: "BIOLOGICS" لعلاجالربو

لأكثر من نصف قرن، كانت الكورتيكوستيرويدات ("الستيرويدات") هي الدعامة الأساسية لعلاجنا المضاد للالتهابات للربو (وللكثير من الحالات الالتهابية الأخرى في أماكن أخرى من الجسم، مثل المفاصل (مثل التهاب المفاصل الروماتويدي) والجلد ( على سبيل المثال، الصدفية)، والعينين (على سبيل المثال، التهاب القزحية)، والأمعاء (على سبيل المثال، التهاب القولون التقرحي)، وغيرها الكثير. تعالج الستيرويدات الالتهاب بـ«فرشاة واسعة»، ولها تأثيرات على مجموعات عديدة من المواد الكيميائية في جميع أنحاء الجسم، بعضها نفهمه، وبعضها غير معروف. النتيجة هي إخماد ناجح للعديد من أنواع الالتهابات، ولكن أيضًا، عندما ينتقل إلى جميع أنحاء الجسم عبر مجرى الدم، تحدث العديد من الآثار الجانبية الضارة وغير المرغوب فيها. أولئك الذين يحتاجون إلى تناول أقراص الستيرويد لأي فترة من الوقت يعرفون أنها "سيف ذو حدين"، قاطع للخير والشر (انظر الكتيب رقم 6: "المنشطات في شكل أقراص" من قبل مركز الربو في Mass General Brigham).

أما بالنسبة للعديد من الأدوية، فإن استخدام الستيرويد جاء نتيجة للملاحظة التجريبية. وقد لوحظ أن المستخلص من الغدد الكظرية للأبقار له آثار مفيدة؛ تمت بعد ذلك تنقية المادة الفعالة وتصنيعها كيميائيًا، وأصبح هذا المشتق المنقى جزءًا من سلاحنا الطبي. مع مرور الوقت، ومع تقدم العلم، تم تحديد بعض المسارات الكيميائية التي تمارس بها المنشطات آثارها.

ولكن ماذا لو كان من الممكن التعامل مع علاج الربو بطريقة مختلفة؟ ماذا لو كان بإمكاننا، باستخدام تقنياتنا الحديثة في علم الأحياء الخلوي والجزيئي، البدء بتحديد المواد الكيميائية المهمة في مرض الربو، وخاصة تلك المهمة في التسبب في الالتهاب المميز للربو، ومن ثم تطوير أدوية لمنع نشاط تلك المواد الكيميائية ؟ ومن المفترض أنه كلما كانت أدويتنا أكثر استهدافا، كلما قلت الآثار الجانبية غير المرغوب فيها ("خارج الهدف") التي تخلفها الأدوية. وهنا تكمن الثورة الرائعة في العديد من مجالات الطب الحديث، بما في ذلك علاج الربو الحاد والمستمر، مع الاستخدام الواسع النطاق للأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة.

## الأجسام المضادة وحيدة النسيلة

إحدى الطرق لإنشاء دواء محدد للغاية لهدفه وليس نشطًا على نطاق واسع (مثل الستيرويدات) هي صنع بروتين - على وجه الخصوص، جسم مضاد - مصمم خصيصًا للجزيء المهم الذي يحاول المرء منعه. ربما تعلم بالفعل من قراءاتك عن الربو التحسسي أن الجسم يصنع بشكل طبيعي هذه الأجسام المضادة الموجهة بشكل ضيق ضد المواد المسببة للحساسية في بيئتنا. هذه الأجسام المضادة محددة للغاية: تلك التي تم تشكيلها لتلتصق بمسببات حساسية وبر القطط لن ترتبط بمسببات حساسية عث الغبار، والعكس صحيح. كان التقدم الكبير في العلاجات الطبية هو القدرة على تصنيع الأجسام المضادة المستهدفة بشكل مماثل في المختبر. تشترك جميع هذه الأجسام المضادة المصنعة في نفس الحجم والشكل تمامًا؛ يتم تصنيعها في المختبر من مجموعة واحدة فقط من الخلايا المنتجة للأجسام المضادة. ومن ثم فهي "أحادية النسيلة". عندما يتم إعطاء الأجسام المضادة وحيدة النسيلة وتوزيعها في جميع أنحاء الجسم، فإنها "تبحث" وتلتصق بالجزيئات المحددة التي صممت من أجلها، مما يمنعها من التفاعل مع المواد الكيميائية الأخرى في الجسم وبالتالي تثبيط العمليات البيولوجية (في هذه الحالة، التهاب الربو) التي من شأنها أن تسبب خلاف ذلك. ولأن هذه الأدوية تفرزها الخلايا في المزرعة بدلا من تجميعها من الذرات باستخدام الكيمياء، يشار إليها باسم "الأدوية البيولوجية".

## ما هي أهداف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في الربو؟

الربو هو مرض معقد تسببه آليات تختلف بين الأشخاص المختلفين. لم يتم تحديد "جزيء رئيسي للربو" أو من المحتمل وجوده. ومع ذلك، بالنسبة لبعض الأشخاص المصابين بالربو، وخاصة أولئك الذين يعانون من أحد أشكال الربو التحسسي، فقد تم تحديد الأهداف الجزيئية الرئيسية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة. حتى الآن، هذه هي الأهداف الأكثر أهمية لدى الأشخاص الذين يعانون من الربو التحسسي - الربو الذي يتميز إما ببروتين الحساسية الزائد (الغلوبولين المناعي E، "IgE") أو بخلايا الحساسية الزائدة (خلايا الدم البيضاء التي تسمى الحمضات [تنطق ee-oh-SIN -o-fills])، أو كليهما. على وجه الخصوص، توجد الآن أجسام مضادة وحيدة النسيلة ترتبط ببروتين الغلوبولين المناعي E (بغض النظر عن مسببات الحساسية التي تم تصميمها للتعرف عليها)؛ إلى البروتينات التي ترسل الإشارات من خلية إلى أخرى، والتي تسمى إنترلوكينات (تُنطق in-ter-LEW-kins)؛ والبروتين المنشط المناعي الذي تصنعه الخلايا المبطنة في الشعب الهوائية، وهو اللمفوبويتين الغدة الصعترية (يُنطق LIM-foe-po-EE-it-tin)، ويشار إليه باسم TSLP). من بين الإنترلوكينات، تستهدف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الفعالة في علاج الربو الإنترلوكين 5 (المشار إليه باسم IL-5)، والإنترلوكين 4 (IL-4)، والإنترلوكين 13 (IL-13). تلعب كل من Interleukins 4 و 5 و 13 و TSLP أدوارًا مهمة في تنشيط وجذب الحمضات إلى الشعب الهوائية والتي تعتبر مفتاح التهاب الربو لدى العديد من الأشخاص.

إذن، هذه هي الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستخدمة لعلاج الربو التحسسي/اليوزيني:

| الاسم العلمي | الاسم التجاري | الهدف |
|---|---|---|
| Omalizumab | *Xolair*® | Immunoglobulin E |
| Benralizumab | *Fasenra*® | 5 Interleukin |
| Mepolizumab | *Nucala*® | 5 Interleukin |
| Reslizumab | *Cinqair*® | 5 Interleukin |
| Dupilumab | *Dupixent*® | Interleukins و 4 و13 |
| Tezepelumab | *Tezspire*® | TSLP |

يمكنك رؤية اصطلاح التسمية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة: تنتهي جميعها بـ-*mab*. من المحتمل جدًا أنه مع تحديد المزيد من البروتينات الرئيسية المشاركة في التهاب الربو وإنتاج المزيد من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لمنع عملها، فإن قائمة "المستحضرات البيولوجية" الجديدة لعلاج الربو سوف تنمو لفترة أطول. توجد بالفعل أجسام مضادة وحيدة النسيلة لعلاج أمراض التهابية أخرى، حيث تحرك جزيئات مختلفة العمليات الالتهابية، بما في ذلك أمثلة الالتهابات المذكورة أعلاه: التهاب المفاصل الروماتويدي، والصدفية، والتهاب القزحية، والتهاب القولون التقرحي، وغيرها الكثير.

## من قد يستفيد من هذه البيولوجيا؟

لن يستفيد كل من يعاني من الربو من العلاج البيولوجي - أو يجده ضروريًا. كان التأثير الأكبر لهذه الأدوية بين الأشخاص الذين يعانون من الربو الشديد جدًا الذي يتميز بنوبات حادة متكررة تتطلب أقراص الستيرويد. بالنسبة لمعظم هذه الأدوية، يقتصر العلاج على الأشخاص الذين لديهم أعداد زائدة من الحمضات في الدم أو دليل على الحساسية مع ارتفاع في مستويات الحمضات في الدم. مستويات الغلوبولين المناعي E في هذه الحالات، أثبتت المستحضرات البيولوجية أنها "تغير قواعد اللعبة". في معظم الحالات نجحوا في تقليل الأعراض، وتقليل تكرار نوبات الربو، وتقليل الحاجة إلى تناول المنشطات عن طريق الفم أو الاستنشاق بجرعات عالية جدًا. بالنسبة لأولئك الذين كانوا يعتمدون على أقراص الستيرويد المتكررة أو حتى اليومية للسيطرة على الربو، فإن التحرر من هذه المنشطات عن طريق الفم يمكن أن يكون معجزة.

## كيف يتم إدارة المواد البيولوجية؟

يتم إعطاء جميع الأدوية البيولوجية المستخدمة لعلاج الربو، باستثناء دواء واحد، عن طريق الحقن تحت الجلد. الاستثناء هو reslizumab (*Cinqair*®) الذي يتم إعطاؤه مباشرة في الأوردة (عن طريق الوريد). يتم إعطاء بعضها كل أسبوعين، والبعض الآخر كل 4 أسابيع (ويُعطى دواء reslizumab [*Fasenra*®] كل 8 أسابيع بعد الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج). في كثير من الأحيان، ومن أجل السلامة، يتم إعطاء الجرعة الأولى من الدواء في عيادة الطبيب، ويطلب منك الانتظار تحت الملاحظة الطبية لمدة 30-60 دقيقة للتأكد من عدم تعرضك لأي رد فعل سلبي فوري. ومع ذلك، تمت الموافقة على جميع الأدوية البيولوجية المستخدمة في علاج الربو للإدارة الذاتية في المنزل. كل ما يتم إعطاؤه عن طريق الحقن يتم توفيره في "حاقنات تلقائية" سهلة الاستخدام، مما يسهل الإدارة الذاتية في جلد البطن أو الفخذ ... أو يمكنك الاستعانة بالعائلة أو الأصدقاء لإعطاء الحقنة.

## آثار جانبية

الآثار الجانبية الغير سارة قليلة نسبيا. اعتمادًا على الدواء البيولوجي الذي يختاره طبيبك لك، قد تشمل الآثار الجانبية الألم العام، وزيادة طفيفة في خطر الإصابة بعدوى الحماق النطاقي (القوباء المنطقية)، والتهاب الملتحمة الالتهابي، وتفاعلات الحساسية النادرة جدًا (مع omalizumab، و *Xolair*®). إن سلامة هذه الأدوية الجديدة أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية غير معروفة في معظمها (في الوقت الحالي تم جمع معظم الأدلة على السلامة أثناء الحمل من أجل أوomalizumab، *Xolair*®).

تكلفة المستحضرات البيولوجية مرتفعة للغاية، وهي أكبر بعدة مرات من أغلى جهاز استنشاق للربو.

على الجانب الإيجابي، ثبت أن العديد من هذه المستحضرات البيولوجية المصممة لعلاج الربو لها آثار مفيدة في الحالات الالتهابية الأخرى، على النحو التالي. إن الجزيئات المحددة التي تم تصميمها لمنعها تنشط ليس فقط في الربو ولكن أيضًا في الاضطرابات الالتهابية الأخرى ذات الصلة. عند اختيار دواء بيولوجي لعلاج الربو، من المرجح أن يفكر طبيبك فيما إذا كنت ستستفيد من أي من هذه الإجراءات الإيجابية الأخرى للدواء.

| الاسم العلمي | الاسم التجاري | معتمد أيضًا للاستخدام في: |
|---|---|---|
| Omalizumab | *Xolair*® | حساسية الطعام؛ شرى مزمن، التهاب الجيوب الأنفية مع الزوائد اللحمية الأنفية |
| Mepolizumab | *Nucala*® | الربو مع التهاب الأوعية الدموية التحسسي. التهاب الجيوب الأنفية مع الزوائد اللحمية الأنفية |
| Dupilumab | *Dupixent*® | إلتهاب المريء اليوزيني. الأكزيما. إلتهاب الجيوب الأنفية مع الزوائد اللحمية الأنفية |