REVIEW ARTICLE

Interferons in Autoimmune Diseases: Friend or Foe

Omolbanin Amjadi[1],
Mahmoud Abedini[2],
Alireza Rafiei[3],
Samaneh Safaii[1],
Abulghasem Ajami[3],
Aref Hosseinian[4]

[1] MSc in Biology, Molecular Cell Biology Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4]Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 30, 2014 ; Accepted February 18, 2015)

Abstract

Interferons (IFNs) are pleotropic cytokines with strong anti-viral and immunomodulatory properties. Their function is dependent to signaling pathway upon binding to IFN receptor. Both pro- and anti-inflammatory effects are seen in interferons-related immune responses. While, interferons are in direct correlation with autoantibodies production during autoimmunity, they have protective effects. This paradoxical role of interferons may impose on immunopathogenesis of autoimmune diseases and selecting appropriate medical strategies. Here, we will review the role of interferons in autoimmune diseases such as giant cell arteritis and describe a general overview on their dual role in autoimmune diseases including, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and scleroderma.

Keywords: Interferons, autoimmune diseases, autoantibody, immune response

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 414-430 (Persian).

مجـلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۲۱ بهمن سال ۱۳۹۳ (۴۱۴-۴۳۰)

اینترفرون ها در بیماری‌های خود ایمن: دوست یا دشمن

ام‌البنین امجدی[۱]
محمود عابدینی[۲]
علیرضا رفیعی[۳]
سمانه صفایی[۱]
ابوالقاسم عجمی[۳]
عارف حسینیان[۴]

چکیده

اینترفرون‌ها سایتوکاین‌های پلئوتروپیک هستند که دارای خاصیت ضدویروسی و تنظیم‌کنندگی ایمنی می‌باشند. فعالیت آن‌ها از طریق اتصال به گیرنده‌ها و مسیرهای انتقال پیام انجام می‌گیرد. بعضی از انواع اینترفرون‌ها نقش پیش التهابی و بعضی دیگر نیز اثرات ضدالتهابی دارند. عملکرد اینترفرون‌ها در ایجاد بیماری‌های خود ایمنی از طریق تولید اتوآنتی‌بادی‌ها به اثبات رسیده است اما شواهدی نیز وجود دارد که نشان‌دهنده نقش حافظتی آن‌ها می‌باشد. این عملکرد دوگانه‌ی اینترفرون‌ها در پاتوژنز بیماری‌های خود ایمن تأثیر مهمی بر نحوه‌ی درمان و انتخاب گزینه‌های درمانی مناسب دارد. این مطالعه مروری بر انواع اینترفرون‌ها و نقش آن‌ها در بیماری‌های خود ایمن مانند آرتریت سلول ژانت دارد و هم‌چنین به بررسی نقش متناقض اینترفرون‌ها در برخی از بیماری‌های خود ایمن نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک، مالتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید و اسکلرودرما می‌پردازد.

واژه های کلیدی: اینترفرون ها، بیماری‌های خود ایمن، اتو آنتی‌بادی، پاسخ ایمنی

مقدمه

در سال ۱۹۵۷ عاملی که سبب ایجاد اختلال (Interfere) در رشد ویروس زنده‌ی آنفولانزا می‌شد، مشاهده گردید و به دلیل همین عملکرد آن، واژه‌ی اینترفرون (Interferon) به آن اطلاق شد(۱). با وجود این‌که بسیاری از شواهد تاریخی عملکرد اینترفرون ها را در مورد بیماری‌های ویروسی و ایجاد مقاومت در برابر انواع ویروس‌ها به اثبات رسانده بود(۳،۲)، اما عملکرد اینترفرون‌ها تنها به این مورد محدود نمی‌شود. این پروتئین‌های ترشحی در تنظیم رشد و تکثیر سلولی، تمایز، متابولیسم ماتریکس خارج سلولی، مرگ برنامه‌ریزی‌شده‌ی سلول و تعدیل پاسخ‌های ایمنی نیز دخالت دارند(۴).

اینترفرون‌ها در سه گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند: نوع I، اولین اینترفرون شناخته‌شده است که در پاسخ به عفونت‌های ویروسی تولید می‌شود و شامل خانواده‌ی چندژنی اینترفرون آلفا (IFN-α) است. به‌صورت طبیعی RNA تک‌رشته‌ای و یا DNA ویروس‌ها به ترتیب مسیرهای TLR7 یاTLR9 Toll like receptor را فعال کرده و سبب تولید IFN-α از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) می‌گردد. عضو دیگر این گروه، محصولات ژنی اینترفرون بتا (IFN-β) هستند. که توسط بیش‌تر سلول‌ها تولید می‌شود اما فیبروبلاست‌ها از سازندگان اصلی آن

مولف مسئول: علیرضا رفیعی– ساری: کیلومتر۱۷جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی E-mail: rafiei1710@gmail.com
۱. کارشناسی ارشد بیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه نرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۹/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۱۰/۳۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۱۱/۱۹

بشمار می‌آیند. اینترفرون های این گروه (آلفا و بتا) دارای فعالیت‌های ضدویروسی، ضد توموری و تنظیم‌کننده‌ی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشند. یکی از نکات کلیدی این سایتوکاین‌های این است که قادرند مسیر انتقال پیام را به‌سرعت القا و تکثیر کنند و از این طریق یک چرخه‌ی تولید اینترفرون ایجاد می‌کنند که در پاسخ ایمنی ضدویروسی نقش دارد. گاهی اوقات این چرخه به‌صورت نادرست عمل کرده و پاسخ ایمنی را علیه بافت‌های خودی ایجاد می‌کند(۵). اینترفرون نوع II نیز محصول ژن اینترفرون گاما (IFN-γ) است که بیشتر از آنکه توسط عفونت‌های ویروسی فعال شود توسط لنفوسیت‌های T فعال و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK[1]) تولید می‌گردد، این اینترفرون در فعال‌سازی ماکروفاژها، فعالیت‌های ضدویروسی و ضد باکتریایی، افزایش عرضه آنتی‌ژن، تنظیم تعادل Th1/Th2[2] و کنترل تکثیر و آپوپتوز سلولی نقش دارد(۶). سومین گروه اینترفرون‌ها، اینترفرون لامبدا است که نقش اصلی آن مشخص نشده است(۷) اما همانند اینترفرون‌های گروه یک دارای فعالیت‌های ضدویروسی است. بیش‌تر سلول‌های بدن به دنبال تحریک گیرنده‌های شبه تال (TLR) و یا عفونت‌های ویروسی می‌توانند اینترفرون‌های گروه یک و سه را بیان کنند. البته توانایی پاسخ سلول‌ها به اینترفرون لامبدا تنها به سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئیدی و اپیتلیالی محدود می‌گردد(۸). این گروه جدید از اینترفرون‌ها در پاسخ به عفونت‌های ویروسی و باکتریایی فعال شده و از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی و سلول‌های دندریتیک ترشح می‌شوند. اینترفرون‌های این گروه در بسیاری از بافت‌های بدن بیان می‌گردند. اینترفرون لامبدا از لحاظ داشتن عملکرد ضدویروسی، ضد تکثیر و فعالیت ضد توموری دارای خصوصیات مشترک با اینترفرون‌های نوع I است؛ اما عملکرد آن در تنظیم سیستم ایمنی به‌طور کامل شناخته‌شده نیست(۹). اینترفرون لامبدا می‌تواند سلول‌های Th2 را مهار کند و بیان سایتوکاین‌هایی نظیر IL-6، IL-8 و IL-10 را افزایش دهد(۱۰).

اینترفرون ها توسط کمپلکس‌های گوناگونی از اسیدهای نوکلئیک فعال می‌شوند و درنتیجه سیستم ایمنی ذاتی و سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئیدی را فعال می‌کنند(۱۱). این مولکول‌ها عملکردهای خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های اختصاصی موجود در سطح سلول‌های هدف، انجام می‌دهند. گیرنده‌ی اینترفرون ها در سطح تمام سلول‌ها حتی سلول‌های مقاوم به اینترفرون بیان می‌شود. اتصال اینترفرون‌ها به گیرنده‌ها سبب فعال‌سازی مسیرهای انتقال پیام مجزایی می‌گردد که مرتبط‌ترین آن‌ها مسیر JAK/STAT می‌باشد. درنهایت مسیر انتقال پیام سبب فعال‌سازی رونویسی از ژن‌هایی می‌شود که در شرایط نرمال کمتر بیان می‌شوند یا خاموش هستند. اینترفرون‌ها خانواده‌ی بزرگی از پروتئین‌های ترشحی با فعالیت‌های متعدد شامل دفاع ضدویروسی، تنظیم رشد سلولی و فعالیت ایمنی هستند(۱۲) که با بیماری‌های خود ایمنی مرتبط می‌باشند(۱۳).

بیماری‌های خود ایمنی

بیماری‌های خود ایمن انسانی با شیوع بیش از ۵ درصد در جهان، یکی از معضلات نظام سلامت می‌باشند که موجب تحمیل هزینه‌های سنگینی بر جوامع انسانی می‌شوند(۱۴). در این بیماری‌ها، پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی، سبب آسیب بافتی و تخریب آن می‌گردد. بیماری‌های خود ایمن می‌توانند مختص به عضو خاصی باشند (مثلاً تیروئید، سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس) که آنتی‌ژن‌های مخصوص به بافت منحصربه‌فردی مورد هدف قرار می‌گیرند و یا این‌که به‌صورت سیستمیک باشند، در این صورت چندین بافت متأثر می‌شوند. در این حالت آنتی‌ژن‌های

1. Natural killer
2. T helper

مختلفی مورد هدف قرار می‌گیرند(۱۵). با این‌که به نظر می‌رسد این بیماری‌ها تعریف ساده‌ای دارند اما باید گفت که طیف پیچیده‌ای از بیماری‌ها هستند که نمی‌توان مکانیسم مشترک ساده‌ای را برای آن‌ها در نظر گرفت. مهم‌ترین مشکلی که در فهم درست مکانیسم بیماری‌های خود ایمن وجود دارد، نامشخص بودن مراحل اولیه‌ی بیماری است. از آن‌جائی‌که عمدتاً این بیماری‌ها در مراحل پیشرفته‌ی بیماری، تشخیص داده می‌شوند، تلاش‌های بسیاری جهت تشخیص آن در مراحل اولیه صورت گرفته است. به‌طورکلی می‌توان توسعه و پیشرفت این بیماری‌ها را به ۴ فاز استعداد، آغاز، انتشار و تنظیم تقسیم نمود. استعداد می‌تواند به‌صورت ارثی یا اکتسابی و یا هر دوی این موارد باشد. بیماری‌های خود ایمن درنتیجه‌ی اثر متقابل میان مسیرهای پیچیده‌ای اتفاق می‌افتد که زمینه‌ی بروز واکنش‌های خودی را فراهم می‌کند و سپس فاز آغاز بیماری شروع می‌شود. در طی این فاز آسیب به بافت‌های خودی ادامه می‌یابد. عدم کارکرد صحیح پدیده‌ی تحمل، تکوین سلول‌های T تنظیم‌کننده و آستانه‌ی انتقال پیام ایمنی ازجمله مواردی هستند که در شروع این فاز مؤثرند. در طی فاز انتشار چرخه‌ای از وقایع خود ایمنی و آسیب به بافت ایجاد می‌شود که علاوه بر این‌که منجر به آسیب بافتی می‌گردند، آنتی‌ژن‌هایی جهت تداوم پاسخ ایمنی فراهم می‌کنند(۱۶)؛ بنابراین بیماری‌های خود ایمن درنتیجه‌ی تنظیم نامناسب سیستم ایمنی که درنهایت منجر به آسیب بافتی می‌شود، ایجاد می‌گردد. سلول‌های Th1 و Th17 شناخته‌شده‌ترین سلول‌های التهابی هستند که در بیماری‌های خود ایمن دخالت دارند(۱۷). Th1 با تولید اینترفرون گاما و Th17 نیز با تولید IL-17 نقش مهمی را در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌های خود ایمن ایفا می‌کند(۱۸).

اینترفرون گاما یا اینترفرون نوع II از واسطه‌های ایمنی و التهابی مهمی است که نقش مهمی در فعال‌سازی ماکروفاژها، التهاب، دفاع میزبان علیه پاتوژن‌های درون‌سلولی، پاسخ‌های Th1 و مراقبت ایمنی در تومور دارد. اینترفرون گاما قادر به تنظیم آسیب‌های بافتی ناشی از التهاب و تعدیل تمایز سلول‌های Treg[1] و Th نیز می‌باشد. این سایتوکاین از مسیر انتقال پیام JAK[2]/STAT1[3] برای انجام عملکردهای خود استفاده می‌کند. درواقع اینترفرون گاما با استفاده از فاکتور رونویسی STAT1 سبب القای رونویسی از ژن‌های مربوط به سیستم ایمنی بدن می‌شود. درنتیجه‌ی اتصال اینترفرون گاما با گیرنده‌ی خود، پروتئین STAT1 فسفریله و فعال می‌گردد و ساختار فضایی پایداری را جهت انتقال به هسته و اتصال به‌توالی مشخصی از DNA کسب می‌کند و سبب القای ژن‌های ایمنی می‌گردد(۱۹). مطالعات فراوان در زمینه‌ی بیماری‌های خود ایمن به‌ویژه بیماری لوپوس، نقش اینترفرون گاما را در بیماری‌زایی خود ایمنی تأیید کرده است. استفاده از داروهای مهارکننده‌ی اینترفرون گاما و تأثیر مطلوب آن‌ها بر مبتلایان به بیماری خود ایمن نیز نشان‌دهنده‌ی نقش اینترفرون گاما در بیماری‌زایی است. داروی فنتلیزوماب[4] که یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه اینترفرون گاما است، اثرات خوبی را در مبتلایان به بیماری کرون نشان داده است. استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال AMG 811[5]، مهارکننده‌ی اینترفرون گاما، در مبتلایان به لوپوس، اثرات رضایت‌بخشی را نشان داده است. استفاده از این نوع داروها، اینترفرون گاما را به‌صورت غیراختصاصی مورد هدف قرار می‌دهد که در طی آن هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی تحت تأثیر قرار می‌گیرند(۲۰). اینترفرون گاما یک مولکول پیش التهابی است که سبب افزایش پاسخ ایمنی Th1 می‌گردد اما پاسخ‌های Th2 و

1. T regulatory
2. Janus kinase
3. Signal transducer and activator of transcription-1
4. Fontolizumab
5. Amegan

Th17 را سرکوب می‌نماید. این نقش متناقض اینترفرون گاما در بعضی از بیماری‌های خود ایمن نیز مشاهده شده است. اینترفرون گاما در مراحل اولیه‌ی بیماری سبب کاهش شدت بیماری می‌شود اما مدل‌های آزمایشگاهی که در آن‌ها اینترفرون گاما در مراحل اولیه وجود نداشت به فرم‌های شدید بیماری مبتلا شدند. دلیل احتمالی آن این است که در مراحل اولیه‌ی بیماری Th17 در تخریب بافت نقش دارد که این سلول توسط اینترفرون گاما سرکوب می‌گردد و می‌تواند از تخریب بافت جلوگیری کند؛ اما در طول مدتی که بیماری از فرم تحت بالینی به فرم پاتولوژیکی می‌رسد با آپوپتوز سلول‌های T تولیدکننده‌ی اینترفرون گاما همراه است درنتیجه میزان اینترفرون گاما کاهش‌یافته و تعداد سلول‌های Th17 به‌سرعت افزایش می‌یابد. حتی در مراحل آخر بیماری القای اینترفرون یا سلول‌های تولیدکننده‌ی اینترفرون گاما سبب تشدید علائم بیماری می‌گردد که احتمالاً به این دلیل است که اینترفرون گاما در مراحل آخر بیماری دیگر نمی‌تواند با توسعه، تکثیر و عملکرد Th17 تداخل کند(۲۱).

اینترفرون‌های نوع I سبب افزایش فعالیت سلول‌های ایمنی و درنتیجه افزایش پاسخ ایمنی می‌شود. میزان آن در بیماری‌های خود ایمن افزایش یافته و در افزایش تولید اتوآنتی‌بادی‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند؛ بنابراین شناخت صحیح از مسیرهای تنظیمی اینترفرون نوع I می‌تواند در ارائه راه‌کار مناسب برای درمان بیماری‌های خود ایمن مهم باشد(۲۲). سندروم شوگرن بیماری خود ایمنی مزمنی است که عمدتاً در غدد اشکی و بزاقی رخ می‌دهد و سبب خشکی چشم و دهان می‌گردد. در بیماران مبتلا سطح ژن‌های القاشده توسط اینترفرون نوع I بالا بوده و با تیتر اتوآنتی‌بادی‌های ضد کمپلکس‌های نوکلئوپروتئینی ارتباط مستقیم دارد، این ارتباط نقش اینترفرون نوع I در تولید اتو آنتی‌بادی‌ها را تأیید می‌نماید. با توجه به این نقش، اینترفرون نوع I و مسیر انتقال پیام مربوط به آن می‌تواند هدف مناسبی جهت درمان این بیماری باشد(۲۴،۲۳). با این وجود اینترفرون آلفا می‌تواند در فعال کردن سیستم ایمنی و القای پاسخ ایمنی سیستمیک در دوزهای پائین مؤثر باشد. نتایج حاصل از استفاده از دوزهای مختلف اینترفرون انسانی در مبتلایان به سندرم شوگرن نشان داده که دوزهای پائین اینترفرون آلفا می‌تواند در کاهش علائم بالینی این بیماری(۲۵)، بخصوص فرم اولیه‌ی آن بدون ایجاد عوارض جانبی اثربخش باشد(۲۶).

عمکرد دوگانه تنها محدود به اینترفرون گاما نمی شود بلکه در مورد اینترفرون های نوع I نیز وجود دارد. اینترفرون‌های گروه I شامل اینترفرون‌های α و β می‌باشند که دارای ویژگی‌های متفاوتی هستند که سبب اعمال تأثیرات عملکردی متفاوت بر بیان ژن‌های سیستم ایمنی می‌گردد. پاتوفیزیولوژی بیماری‌های خود ایمن سیستمیک کلاسیک و بیماری‌های خود ایمن مختص به عضو نیز متفاوت است و تأثیر اینترفرون‌های این گروه برای هر بیماری با توجه به محل تولید یا عملکرد، زمینه‌ی بیماری و سایر فاکتورها، می‌تواند حافظتی یا بیماری‌زا باشد. با اینکه سایتوکاین‌های این گروه دارای نقش بیماری‌زایی در بیماری‌های خود ایمن هستند اما اینترفرون بتا درمان مناسبی برای مبتلایان به MS[1] است. در مورد بیماری آرتریت روماتوئید نیز این تناقض وجود دارد. اینترفرون بتا در غشاهای بیماران آرتریت روماتوئید و مدل‌های آزمایشگاهی وجود دارد اما نتایج نشان داده که نقش ضدالتهابی و محافظتی آن‌ها بیش‌تر از بیماری‌زایی است(۲۷). اینترفرون لامبدا با تولید کموکاین‌ها می‌تواند منجر به آسیب بافت شود. IFN-λ1 با تولید کموکاین های IP-10، IL-8 و MIG سبب تخریب بافت در بیماری لوپوس می‌گردد. سطح بالای کموکاین های نامبرده و هم‌چنین بیان زیاد mRNA مربوط به این اینترفرون تأییدکننده‌ی نقش آن در بیماری لوپوس است، بنابراین می‌تواند هدف درمانی جدید برای درمان بیماران مبتلا به لوپوس باشد(۲۸).

1. Multiple Sclerosis

نقش اینترفرون‌ها در روند بیماری‌زایی بیماری‌های خود ایمن به اثبات رسیده است و بنابراین می‌توان از آن‌ها در درمان این بیماری‌ها استفاده نمود اما تأثیر محافظتی اینترفرون‌ها را نمی‌توان نادیده گرفت. به‌عنوان مثال درماتو میوزیت و پلی میوزیت از میوپاتی های التهابی ایدیوپاتیک می‌باشند که نحوه‌ی بیماری‌زایی آن‌ها به‌صورت خود ایمنی است. این بیماری به‌صورت تحت حاد آغاز می‌گردد، عضلات پروگزیمال در اندام‌ها به‌صورت متقارن ضعیف می‌گردد و سلول‌های تک‌هسته‌ای به درون ماهیچه‌ها نفوذ می‌کنند. این بیماری در صورت تداوم می‌تواند به فرم ناتوانی شدید و مزمن درآید و درصورتی‌که در عملکرد بلع و تنفس اختلال ایجاد گردد، زندگی بیمار را تهدید می‌کند. در خون بیماران مبتلا به این بیماری سطوح بالای ژن‌های القاشده توسط اینترفرون و هم‌چنین بیان بالای اینترفرون آلفا دیده‌شده است؛ در نتیجه می‌توان از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد اینترفرون آلفا جهت درمان این بیماران بهره برد(۲۹). در ادامه بیماری‌های خود ایمن را به اختصار موردبررسی قرار می‌گیرد و به نقش دوگانه‌ی اینترفرون ها در آن‌ها اشاره می‌شود.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک[1]

لوپوس اریتماتوز سیستمیک یک بیماری خود ایمن است که پوست، کلیه، سیستم گردش خون و دستگاه اسکلتی- عضلانی را درگیر می‌کند. این بیماری پیچیده با طبیعت عودکننده- فروکش‌کننده، طیفی از تظاهرات بالینی شامل راش ملایم و درد عضلات و مفاصل و هم‌چنین بیماری‌های شدید کلیوی و سیستم عصبی مرکزی را در برمی‌گیرد. در پاتوژنز بیماری لوپوس اختلالات متعدد سیستم ایمنی دیده می‌شود که شامل اختلال در پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوز شده و کمپلکس‌های ایمنی، افزایش تولید اینترفرون نوع I، کاهش آستانه‌ی فعال‌سازی لنفوسیت‌های B و T و افزایش تولید اتوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشد(۳۰). زنان ۹ برابر بیشتر از مردان به این بیماری مبتلا می‌شوند که نشان‌دهنده‌ی نقش هورمون‌های جنسی در بیماری‌زایی آن است. هردو عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز این بیماری نقش دارد. در واقع عوامل محیطی در افراد مستعد ازلحاظ ژنتیکی، سبب از بین رفتن تحمل نسبت به پروتئین‌ها یا آنتی‌ژن‌های خودی می‌گردد. اشعه UV و عفونت‌های ویروسی و باکتریایی متعددی در بروز این بیماری نقش دارد. در برخی موارد مصرف داروهایی نظیر هیدرالازین، پروکائین آمید، ایزونیازید و اینترفرون آلفا موجب ایجاد لوپوس دارویی می‌شود که علائم آن مشابه با لوپوس است. نتایج حاصل از مطالعات هم‌خوانی دوقلوها نشان داده است که میزان هم‌خوانی مربوط به دوقلوهای تک تخمی ۲۵ درصد- ۴۰ درصد و مقادیر هم‌خوانی مربوط به دوقلوهای دوتخمی ۲ درصد است، این مقادیر ارتباط قوی عوامل ژنتیکی را به اثبات می‌رساند.

آلل‌های خاصی از HLA[2] و نقص عناصر کمپلمان به‌خصوص C1q، C2 و C4 نیز با این بیماری در ارتباط‌اند. در مطالعات گسترده‌ی ژنومی ارتباط اینترفرون نوع I با این بیماری به اثبات رسیده است. اولین شواهد این ارتباط زمانی مشخص شد که بعضی از افراد مبتلا به بدخیمی یا عفونت‌های ویروسی که با اینترفرون نوع I درمان شده بودند، به سندروم شبه لوپوس که با لوپوس واقعی قابل‌تمایز نیست، مبتلا شدند(۳۲،۳۱). عفونت‌های ویروسی سبب القای تولید IFN-α در سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئیدی (pDCs) و ترشح آنتی‌ژن‌های خودی از سلول‌های مرده می‌شود. IFN-α تولیدشده می‌تواند بلوغ مونوسیت ها به سلول‌های دندریتیک، فعالیت سلول‌های T و تحریک سلول‌های B را افزایش دهد. در افراد دارای زمینه‌ی ژنتیکی، پدیده تحمل از بین می‌رود و آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های حاوی اسیدهای نوکلئیک ایجاد

1. Systemic lupus erythematosus

2. Human leukocyte antigen

مـی‌شـود. اتـوآنتی‌بـادی‌هـا بـه همـراه آنتـی‌ژن‌هـا کمـپلکس‌هـای ایمنـی inteferogenic (ICs) را تشـکیل می‌دهند که به‌عنوان القاگرهـای ذاتـی یـا درونـی تولیـد IFN-α از pDCs عمل می‌کننـد. بعـلاوه ایـن کمـپلکس مستقیماً محرک تولید اتوآنتی‌بـادی‌هـا از سـلول‌هـای B است. علاوه بر عفونـت‌هـای ویروسـی، عوامـل محیطـی دیگـر نظیـر اشـعه UV نیـز مـی‌توانـد آپوپتـوز و تولیـد آنتی‌ژن‌های خودی را تحریک کند که این امر درنهایت سبب ایجاد کمپلکس ایمنی interferogenic می‌گـردد. تمامی این عوامل سبب ایجاد سیکل تولید دائمی IFN-α توسط سـلول‌هـای pDCs و برخـورد مـداوم سـلول‌هـای ایمنی با IFN-α می‌گردد. درواقع می‌تـوان بیمـاری‌زایـی لوپـوس را بـه دو مرحلـه تقسـیم نمـود: در مرحلـه‌ی اول اسیدهای نوکلئیک خودی و پروتئین‌هـای مـرتبط بـا آن که در بقایای سلول‌های آپوپتوز شده وجود دارند توسط سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B غیر مقـاوم و دارای گیرنده‌ی خاص جذب مـی‌شـوند و سـبب بـه‌کـارگیری آندوزوم‌های حاوی TLR شده، اینترفرون‌های نوع یـک فعال شده و آنتی‌ژن‌ها بـه سـلول‌هـای T کمکـی عرضـه می‌گردند که در نهایت سبب ایجاد اتوآنتی‌بادی مـی‌شـود. در مرحله‌ی بعدی که فاز تکثیر است اتوآنتی‌بادی‌هایی کـه با ذرات حاوی اسید نوکلئیک و پروتئین کمپلکس تشکیل داده‌اند توسط سلول‌های دنـدریتیک پلاسماسـایتوئیدی، سلول‌های دندریتیک و سلول‌هـای B جـذب مـی‌شـود و ایجاد یک چرخـه‌ی خـود-تکثیـری مـی‌نمایـد(۳۳). ایـن عوامل در باقی ماندن مراحـل خـود ایمنـی نقـش دارنـد. سلول‌های کشنده‌ی طبیعی می‌تواننـد تولیـد ایـن نـوع از اینترفرون‌ها را افـزایش دهنـد، مونوسـیت‌هـا در کـاهش سلول‌های‌کشنده‌ی طبیعی مؤثرند اما در بیماری لوپـوس عملکرد مونوسیت ها معیـوب مـی‌گـردد(۳۴). عـلاوه بـر اینترفرون آلفـا، اینترفـرون‌هـای بتـا و گامـا نیـز در بـروز بیماری لوپوس نقش مؤثری دارند(۳۵). با توجه بـه نقـش اینترفرون آلفا در بیماری‌زایی لوپوس، از این سایتوکاین می‌توان به‌عنوان هدف درمـانی اسـتفاده نمـود. بعضـی از راهکارهای درمانی سـبب بلوکـه شـدن مسـیر اینترفـرون آلفـا و یـا گیرنـده‌ی آن مـی‌گـردد و بعضـی روش‌هـا، سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئیدی را که اصلی‌ترین منبع تولیدکننده‌ی ایـن اینترفـرون هسـتند را هـدف قـرار می‌دهنـد(۳۶). مصـرف درون وریـدی سـیفالیمومـاب[1] یـا MeDi-545، آنتی‌بادی مونوکلونال ضد اینترفرون آلفای انسانی که برای درمان لوپوس سیستمیک مفید است(۳۷). آنتی‌بادی رونتالیزومـاب[2] یا iFn-α rhuMab و آنتی‌بادی nnC 0152-0000-0001 از دیگر آنتی‌بادی‌هایی هسـتند که اینترفـرون آلفـا را مـورد هـدف قـرار مـی‌دهنـد(۳۸). آنتـی‌بـادی MEDI-546 یـک آنتـی‌بـادی مونوکلونـال انسانی علیه گیرنده‌ی اینترفرون آلفـای (IFNAR) اسـت کـه بـرای درمـان مبتلایـان بـه SLE مورداسـتفاده قـرار می‌گیرد و شواهد بسیاری از استفاده‌ی گسترده‌تـر از آن، جهـت درمـان ایـن بیمـاری حمایـت مـی‌کنـد(۳۹). از آن‌جائی‌که نقش اینترفرون آلفا در بیماری‌زایـی لوپـوس مورد تأیید قرارگرفته است و میزان آن با شـدت بیمـاری در ارتباط است بنابراین بلوکه کردن آن می‌تواند راهکار درمانی مناسـبی باشـد. داروی اینترفـرون آلفـا کینوئیـد[3] (IFN-K) دارویی است که از اینترفرون آلفا جفت شـده با یک حامل پروتئینی تشکیل شده است. ایمنـی‌زایـی بـا این دارو سبب القای پاسخ آنتی‌بـادی پلـی کلونـال ضـد اینترفرون آلفا می‌گردد. این دارو بیان ژن‌هایی که توسط اینترفرون القا می‌شود را کاهش می‌دهد و میزان کـاهش آن با تیتر آنتی‌بادی ضد اینترفـرون آلفـا متناسـب اسـت. بعلاوه با افزایش تیتر آنتی‌بادی، سـطح کمپلمـان C3 نیـز افزایش می‌یابـد(۴۰). درمـان بـا هیدروکسـی کلـروکین[4] (HCQ) سبب بلوکه شدن توانایی TLR7/9 در سـلول‌هـای پلاسماسایتوئیدی، مهار تولیـد اینترفـرون آلفـا و کـاهش آسیب در بیماران مبتلا به لوپوس خواهد شد(۴۱).

1. Sifalimumab
2. Rontalizumab
3. Interferon-α-kinoid
4. Hydroxychloroquine

با توجه به این‌که نقش و افزایش بیان اینترفرون نوع I در بیماری‌زایی لوپوس به اثبات رسیده است اما شواهدی مبنی بر سطوح افزایش‌یافته‌ی سلول‌های Th17 در خون بعضی از مبتلایان وجود دارد. اینترفرون نوع I سبب سرکوب تکثیر سلول‌های Th17 می‌گردد و حتی از این نوع از اینترفرون به علت توانایی آن در کاهش بیان Th17 جهت درمان مبتلایان به MS استفاده می‌کردند. این امر نشان می‌دهد که این اینترفرون در مواردی کاهش می‌یابد و به همین دلیل بیان Th17 افزایش می‌یابد(۴۲).

مالتیپل اسکلروزیس

MS بیماری التهابی مزمنی است که براثر دمیلیناسیون سیستم اعصاب مرکزی رخ می‌دهد. این بیماری توسط لنفوسیت‌های فعال، ماکروفاژها، میکروگلی و سیستم کمپلمان به وجود می‌آید. در این بیماری الیگودندروسیت‌های سازنده‌ی میلین هدف آسیب‌های ایمنی و التهابی قرار می‌گیرند. مرگ این الیگودندروسیت ها در اثر آپوپتوز و یا نکروز سبب از بین رفتن سلول‌ها در پلاک‌های MS می‌گردد(۴۳). باوجود این‌که مکانیسم مولکولی این اتفاق به‌درستی شناخته‌نشده است اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مسیر انتقال پیام NF-κB در ارتباط با تأثیر اینترفرون گاما بر الیگودندروسیت‌ها است. درواقع این مسیر می‌تواند از طریق اینترفرون گاما فعال شود و پاسخ الیگودندروسیت‌ها را به اینترفرون گاما در بیماری‌های دمیلینه‌کننده خود ایمن نظیر MS و انسفالومیلیت تنظیم نماید(۴۴). با این وجود اولین دارویی که برای درمان MS توسط FDA[1] در سال ۱۹۹۳ مورد تأیید قرار گرفت از خانواده‌ی اینترفرون ها و از نوع اینترفرون بتا بود. تأثیر این دارو در طی آزمایش‌های متعددی به اثبات رسیده است و عمدتاً تأثیر بهتری بر روی مبتلایان به نوع عودکننده- بهبود یابنده دارد. مکانیسم‌های متعددی برای عملکرد این اینترفرون در درمان MS ذکرشده است اما مسیری که بیشتر موردپذیرش قرارگرفته است مربوط به مهار تکثیر و فعالیت سلول‌های T و کاهش فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز است. البته اینترفرون بتا دارای تأثیرات ایمنولوژیکی متعددی از قبیل کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی و افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی از طریق سرکوب فعالیت سلول‌های T نیز می‌باشد. چهار محصول دارویی از گروه اینترفرون بتا در دسترس است:

محصولات گروه اینترفرون بتا- ۱ ب: بتاسرون[2] و اکستاویا[3] که فرم نوترکیب تولیدشده در باکتری اشریشیاکلی می‌باشند و با فرم تولیدشده در بدن انسان تفاوت دارند. این نوع از داروها در یک زنجیره آمینواسید جایگزینی دارند و به فرم گلیکوزیله نمی‌باشند. مصرف آن‌ها روزانه و به‌صورت تزریق زیرپوستی می‌باشد.

محصولات گروه اینترفرون بتا- ۱ آ: آونکس[4] و رییف[5] که فرم نوترکیب تولیدشده در سلول‌های CHO[6] CHO[6] یا تخمدان هامستر چینی می‌باشند. آونکس هفته‌ای یک‌بار به‌صورت عضلانی تزریق می‌شود و تزریق زیرپوستی رییف سه بار در هفته صورت می‌گیرد. هر چهار دارو به یک گیرنده‌ی اینترفرون بیان‌شده در سلول‌های انسان متصل می‌گردد. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌توانند اثرات مفید این داروها را از بین ببرند. میزان تشکیل آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در بین این چهار محصول دارویی متفاوت است، اینترفرون بتا – ۱ ب (IFN Beta-1b)، بالاترین میزان تشکیل این نوع آنتی‌بادی‌ها را دارد درحالی‌که کمترین میزان القای آنتی‌بادی خنثی‌کننده زمانی صورت می‌گیرد که اینترفرون بتا – ۱ آ (IFN Beta-1a) هفته‌ای یک‌بار و به‌صورت عضلانی تزریق شود. اثرات نامطلوب ناشی از

1. Food and Drug Administration

2. Betaseron
3. Extavia
4. Avonex
5. rebif
6. Chinese hamster ovary

مصرف این داروها شامل التهاب ناحیه تزریق، علائم مشابه با تب (تب و لرز و درد ماهیچه)، خستگی و احتمالاً افسردگی می‌باشد. در مواردی نیز واکنش‌های نامطلوب نظیر لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمیناز کبدی دیده می‌شود. قبل از شروع درمان با اینترفرون بتا و به‌صورت دوره‌ای بعد از دوره‌ی درمانی، بیماران باید ازلحاظ عملکرد کبد و شمارش سلول‌های خونی موردبررسی قرار بگیرند(۴۵). پلگریدی[1] یا پگ اینترفرون بتا-۱ آ[2] که برای مبتلایان به فرم عودکننده‌ی MS تجویز می‌گردد، فرمی از اینترفرون است که در آن مولکول پلی‌اتیلن گلیکول یا PEG به اینترفرون بتا اضافه می‌شود. این امر سبب می‌شود مدت زمان گردش دارو در بدن بیشتر شود درنتیجه اینترفرون زمان بیشتری را برای اعمال اثرات بیولوژیکی خود دارد و هم‌چنین به دوز کمتری از دارو نیاز است(۴۶).

آرتریت روماتوئید[3]

آرتریت روماتوئید یکی از رایج‌ترین بیماری‌های خود ایمن، التهابی و مزمن مفاصل است. این بیماری به‌صورت التهاب چندگانه دائمی است که در صورت عدم درمان منجر به تخریب مفاصل می‌گردد(۴۷). در آرتریت روماتوئید پاسخ خود ایمنی سیستمیک به‌صورت حملات التهابی در بافت سینوویال درآمده و سبب ایجاد توده‌های سلولی مهاجم بنام پانوس می‌کند. پانوس به غضروف مفاصل متصل شده و پس از به حمله مفاصل، آن را تخریب می‌نمایند. تخریب غضروف توسط سلول‌های سینوویال مشابه با فیبروبلاست (FLS[4]) (FLS[4]) که فرم غالب سلول در بافت پانوس است، صورت می‌پذیرد. مشخص‌شده است که اینترفرون گاما که به میزان بالایی در بافت سینوویال روماتیسمی بیان می‌گردد، از طریق مسیر انتقال پیام وابسته به JAK سبب فعال شدن مسیر FAK[5] و افزایش تحرک FLS می‌شود. این سایتوکاین از این طریق می‌تواند عملکرد روماتیسمی به خصوص در آرتریت روماتوئید داشته باشد(۴۸). در این بیماری عدم تعادل بین سایتوکاین های پیش التهابی و ضدالتهابی نیز سبب ایجاد شرایط خود ایمنی، التهاب مزمن و آسیب به مفاصل می‌گردد. سلول‌های Th1 و سایتوکاین‌های مرتبط با آن نظیر اینترفرون گاما با ایجاد التهاب مزمن و تداوم آن‌که سبب تخریب بافت می‌گردند، در ارتباط‌اند(۴۹). از طرف دیگر اینترفرون گاما با کاهش تولید ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP[6]) مشتق از IL-1β توسط FLS، اصلاح تعادل بین MMP و مهارکننده‌ی آن و تعدیل بیان IL-1β در سینوویال تأثیر محافظتی از غضروف مفاصل دارد. تأثیر محافظتی اینترفرون گاما به‌خصوص در مراحل اولیه التهاب مفاصل نتیجه‌بخش خواهد بود(۵۰).

علاوه بر این، سایتوکاین های مرتبط با Th-17 ازجمله سایتوکاین هایی هستند که نقش مهمی را در بیماری خود ایمنی انسانی ازجمله آرتریت روماتوئید ایفا می‌کنند(۵۱). Th-17 سبب تخریب بافت استخوانی می‌شود و با القای VEGF[7] و MMP سبب افزایش رگ‌زایی و تخریب بافت می‌گردد که تمامی این عوامل در آرتریت روماتوئید مؤثر است(۵۲). نتایج حاصل از مطالعات نشان داده که اینترفرون گاما می‌تواند از تمایز Th-17 ممانعت به عمل آورد(۵۳) و ترشح IL-17 را از سلول‌های متعهد Th-17 مهار نماید بنابراین به نظر می‌رسد که اینترفرون گاما دارای مکانیسم ذاتی جهت تنظیم التهاب به‌واسطه‌ی Th-17 می‌باشد(۵۴). از سوی دیگر مطالعات دیگری نشان داده‌اند که اینترفرون گاما که توانایی القای التهاب را دارد، با توجه به فاز بیماری می‌تواند در بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید نقش داشته باشد. نتایج حاصل از این مطالعات نشان می‌دهد که اینترفرون گاما با افزایش پاسخ ایمنی و تنظیم مراحل

1. Plegridy
2. Peginterferon Beta-1a
3. Rheumatoid arthritis
4. Fibroblast-like synoviocytes
5. Focal adhesion kinase
6. Matrix metalloproteinase
7. Vascular endothelial growth factor

روماتیسمی در مراحل اولیه‌ی بیماری در بروز این بیماری مؤثر است(۵۵)؛ بنابراین اینترفرون گاما نیز نقش دوگانه‌ای را در بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید ایفا می‌کند.

با توجه به ویژگی‌های ضدالتهابی که اینترفرون بتا دارد می‌تواند گزینه‌ی درمانی مناسبی برای مبتلایان به آرتریت روماتوئید باشد. به علاوه این اینترفرون نقش مهمی در هومئوستاز استخوان دارد، توانایی آن در کاهش تولید واسطه‌های پیش التهابی مانند IL-6، TNF-α، MMP و پروستاگلاندین E2 که نقش مهمی در بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید دارد نیز به اثبات رسیده است. اینترفرون بتا دارای ویژگی‌ها ضد رگ زایی است که می‌تواند عامل درمانی مناسبی برای این بیماری تلقی گردد. مطالعات متعددی که بر روی درمان با اینترفرون متمرکزشده‌اند به این نتیجه رسیده‌اند که اینترفرون بتا با هدف‌گیری التهاب سینوویال و تخریب مفاصل، پتانسیل درمانی بالایی برای آرتریت روماتوئید دارد. دوزهای پائین اینترفرون بتا در ترکیب با مهارکننده IKKepsilon و هم‌چنین ژن‌درمانی درون مفصلی با اینترفرون بتا گزینه‌های درمانی ارزشمندی جهت بهبود روش‌های درمان در آینده خواهد بود(۵۶).

بیماری اسکلرودرما[1]

اسکلرودرما بیماری پیچیده‌ی خود ایمن بافت همبند است که از علائم مشخصه‌ی آن سختی دیواره‌ی عروق (واسکولوپاتی[2])، عدم تنظیم مناسب سیستم ایمنی و فعال شدن فیبروبلاست‌ها است. این بیماری به دو فرم اسکلروز سیستمیک[3] و اسکلروز موضعی[4] دیده می‌شود می‌شود و تحت نام کلی مورفه آ[5] شناخته می‌شود. فرم سیستمیک به‌صورت اسکلروز پوست، عروق و ارگان‌های احشایی در بزرگسالان اتفاق می‌افتد اما فرم موضعی در کودکان رایج است و تنها به پوست، بافت و استخوان‌های زیرین محدود می‌شود و عروق و ارگان‌های درونی را درگیر نمی‌کند.

در هر دو فرم افزایش تولید و رسوب کلاژن و سایر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی توسط فیبروبلاست‌ها و هم‌چنین پاسخ ایمنی دیده می‌شود(۵۷، ۵۸). عدم تنظیم مناسب اینترفرون نوع I و ژن‌های القاشده توسط آن در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های خود ایمن نظیر اسکلروز سیستمیک مشاهده‌شده است. فعالیت اینترفرون نوع I و سلول‌های پلاسماسایتوئیدی تولیدکننده‌ی آن در سرم بیماران مبتلا به اسکلروز و هم‌چنین تشدید علائم این بیماری در بیماران تحت درمان با اینترفرون آلفا، نشان‌دهنده‌ی نقش اینترفرون نوع یک در پاتوژنز و شدت این بیماری است(۵۹). اتوآنتی‌بادی‌های مخصوصی در این بیماری تولید می‌شوند مانند آنتی‌بادی ضد سانتروزوم، آنتی‌بادی ضد توپوایزومراز یک و آنتی‌بادی ضد ریبونوکلئوپروتئین. از آن‌جائی که این اتوآنتی‌بادی‌ها قادرند آنتی‌ژن‌های مختلفی را هدف قرار دهند، بنابراین این بیماری می‌تواند تظاهرات بالینی متفاوتی داشته باشد. از طرف دیگر این زیرگروه‌های اتوآنتی‌بادی در القای اینترفرون آلفا نقش دارد. سطوح بالاتر اینترفرون آلفا در افرادی که به فرم شدیدتر این بیماری مبتلا هستند و هم‌چنین در بیماران فیبروز ریوی نشان می‌دهد که اینترفرون آلفا در آسیب بافت و بروز علائم مختلف بیماری نیز نقش دارد(۶۰).

نقش اینترفرون گاما در این بیماری قابل‌توجه است. اینترفرون گاما از طریق ۴ مسیر در کاهش علائم این بیماری نقش دارد: مهار کردن سنتز پروکلاژن در فیبروبلاست‌ها، تحریک تولید پروستاگلاندین (مهارکننده‌ی رشد فیبروبلاست) در مونوسیت‌ها، مهار سلول‌های Th2 تولیدکننده‌ی اینترلوکین-۴ و ۱۰

1- Scleroderma
2- Vasculopathy
3- Systemic sclerosis (SSc)
4- Localized scleroderma (LS)
5- Morphea

(القاگر فیبروز بافتی) و اختلال در تکثیر فیبروبلاست از طریق مسیر STAT1 (۶۱). به همین دلیل اینترفرون گاما می‌تواند نقش مهمی در زمینه‌ی درمان اسکلروز داشته باشد. نتایج حاصل از درمان با اینترفرون گاما رضایت‌بخش بود، اما احتمال ایجاد آسیب‌های جدید نیز دور از ذهن نخواهد بود(۶۲). تجویز اینترفرون گاما برای مبتلایان به هر دو فرم سیستمیک و موضعی نتایج مثبتی به همراه داشته است و به دلیل خاصیت مهارکنندگی آن در سنتز کلاژن، درمان مناسبی بشمار می‌رود(۶۳). درمان با اینترفرون گاما اثر نسبتاً مؤثری در بهبود اسکلروز پوستی و علائم مرتبط با این بیماری دارد(۶۵،۶۴). اینترفرون گاما سبب تولید فاکتورهای دیگری نیز می‌گردد که در ایجاد التهاب نقش دارند. مسیر التهابی مربوط به این بیماری با تولید سایتوکاین ها و کموکاین‌های متعددی همراه است. مهاجرت و ترافیک سلول‌های ایمنی، القای کموکاین‌ها، تداومی و تکثیر پاسخ‌های ایمنی و التهابی از دیگر دلایل بروز این بیماری است. اینترفرون گاما تولیدکننده‌ی پروتئین ۱۰ – (IP-10[1])، در بیماری‌های خود ایمن متعددی نقش دارد. اینترفرون گاما با تحریک ترشح IP-10 از سلول‌های کراتینوسیت و سایر سلول‌های ایمنی (لکوسیت، نوتروفیل، ائوزینوفیل، ماکروفاژ و مونوسیت) سبب القای پاسخ ایمنی می‌گردد. IP-10 سبب القای سلول‌های Th، لنفوسیت B، ماکروفاژها و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی در منطقه التهاب می‌شود و این امر سبب می‌گردد که التهاب در پوست مبتلایان به اسکلرودرما نفوذ کند. افزایش سطح این پروتئین در مبتلایان به فرم موضعی به اثبات رسیده است(۶۶).

با این وجود داروهای مختلفی وجود دارند که به دلیل فعال کردن اینترفرون گاما، اثرات درمانی مؤثری بر مبتلایان به اسکلروز داشته‌اند که در اینجا به چند نمونه از آن‌ها اشاره می‌شود. داروی تالیدومید[2] سبب تحریک پاسخ ایمنی در مبتلایان به اسکلروز سیستمیک می‌گردد. سطح اینترفرون گاما در خون افراد مبتلا که در معرض با تالیدومید قرار گرفتند، می‌تواند نشان از نقش آن در افزایش پاسخ ایمنی باشد(۶۷). بنابراین می‌توان از پتانسیل درمانی آن به‌طور گسترده‌تری استفاده نمود که البته نیازمند تحقیقات بیش‌تر می‌باشد. داروی ایمی کیمود[3] القاکننده‌ی اینترفرون گاما است، کرم ایمی کیمود ۵ درصد یا آلدارا[4] با القای اینترفرون گاما و مهار TGF-β در درمان پلاک‌های مورفه آ در بیماران اسکلروز سیستمیک نقش دارد(۶۸).

آرتریت سلول‌های ژانت[5]

آرتریت سلول‌های ژانت (GCA[6]) شایع‌ترین واسکولیت خود ایمنی است که به دو فرم دیده می‌شود: التهاب دیواره‌ی عروق شامل انسداد و تنگی شریان و التهاب سیستمیک که سبب پلی میالژی، آنمی، از بین رفتن رشد و بی‌قراری می‌گردد(۶۹). مهم‌ترین نشانه‌ی این بیماری، آسیب‌های التهابی به عروق خونی بزرگ و متوسط بخصوص آئورت و شریان کاروتید اکسترنال و انشعابات آن‌هاست(۷۰). سلول‌های Th1 ازجمله سلول‌هایی هستند که در افزایش التهاب واسکولیت نقش دارند، این سلول‌ها با تولید اینترفرون گاما که در فعال کردن مونوسیت ها، ماکروفاژها و تولید سایتوکاین پیش التهابی نقش دارند، سبب افزایش التهاب می‌گردند. افزایش بیان اینترفرون گاما ارتباط مستقیمی با ایجاد التهاب و بیماری در دیواره‌ی عروق مبتلایان به GCA دارد(۷۱). سطوح بالای اینترفرون گاما با فنوتیپ بیماری و تظاهرات بالینی آن نیز مرتبط است. حتی درمان با کورتیکواستروئیدها که داروی استاندارد طلایی برای درمان این بیماری است، نمی‌تواند سطح اینترفرون گاما را کاهش دهد. بنابراین بالا بودن سطح پروتئین اینترفرون گاما در بیمارانی که تحت درمان قرار

1. Interferon-gamma inducible protein-10
2. Thalidomide
3. Imiquimod
4. Aldara
5. Giant cell arteritis
6. Giant cell arteritis

جدول شماره ۱: داروهای اینترفرونی جهت درمان بیماری‌های خود ایمن (۷۷)

نام دارو	تأیید FDA	سال تأیید	بیماری	تأثیر و هدف مولکولی دارو
آنتی‌بادی فنتلیزوماب (Fontolizumab)	-	-	کرون	مهارکننده‌ی اینترفرون گاما
آنتی‌بادی AMG 811 (Amegan)	-	-	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	مهارکننده‌ی اینترفرون گاما
آنتی‌بادی سیفالیموماب (Sifalimumab)	-	-	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	بلوکه کردن اینترفرون آلفا
آنتی‌بادی رونتالیزوماب (Rontalizumab)	-	-	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	بلوکه کردن اینترفرون آلفا
آنتی‌بادی nnC 0152-0000-0001	-	-	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	بلوکه کردن اینترفرون آلفا
آنتی‌بادی MEDI-546	-	-	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	بلوکه کردن گیرنده اینترفرون آلفا
داروی اینترفرون آلفا کینوئید (Interferon-α-kinoid)	-	-	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	مهار اینترفرون آلفا
داروی هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine)	*	۱۹۵۵	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	مهار تولید اینترفرون آلفا
داروی بتاسرون (betaseron)	*	۱۹۹۳	مالتیپل اسکلروزیس	افزایش اینترفرون بتا
داروی اکستاویا (extavia)	*	۲۰۰۹	مالتیپل اسکلروزیس	افزایش اینترفرون بتا
داروی آونکس (avonex)	*	۱۹۹۶	مالتیپل اسکلروزیس	افزایش اینترفرون بتا
داروی ربیف (rebif)	*	۲۰۰۲	مالتیپل اسکلروزیس	افزایش اینترفرون بتا
داروی پلگریدی (Plegridy)	*	۲۰۱۴	مالتیپل اسکلروزیس	افزایش اینترفرون بتا
کرم ایمی کیمود (Imiquimod)	*	۱۹۹۷	اسکلرودرما	افزایش اینترفرون گاما
آسپیرین (aspirin)	*	۲۰۱۳	آرتریت سلول‌های ژانت	مهار تولید اینترفرون گاما
استیل سالیسیلیک اسید	-	-	آرتریت سلول‌های ژانت	مهار تولید اینترفرون گاما
سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)	-	-	آرتریت سلول‌های ژانت	مهار تولید اینترفرون گاما

*مورد تأیید FDA قرار گرفته است.

گرفتند و بیمارانی که درمان‌نشده‌اند، بیومارکر مناسبی است که می‌توان از آن جهت تشخیص تداوم بیماری استفاده نمود(۷۲). یکی از سایتوکاین های پیش التهابی که توسط اینترفرون گاما القا می‌گردد، اینترلوکین-۳۲ است. افزایش بیان اینترلوکین- ۳۲ همراه با پاسخ ایمنی سلول‌های Th1 تولیدکننده اینترفرون گاما در شریان‌های آسیب‌دیده‌ی مبتلایان از مشخصه‌های وجود التهاب در این بیماری است(۷۳). بنابراین اینترفرون گاما می‌تواند هدف درمانی مناسبی جهت درمان این بیماری باشد. تأثیر استیل سالیسیلیک اسید (ASA) بر روی سلول‌های به‌دست‌آمده از مبتلایان به GCA نشان داد که ASA می‌تواند با مهار اینترفرون گاما، رونویسی سایتوکاین‌های پیش التهابی را نیز در این بیماران مهار کند(۷۴). آسپیرین (Aspirin) با مهار مسیر انتقال پیام NF-κB می‌تواند تولید اینترفرون گاما را مهار نماید و داروی مناسبی جهت درمان باشد(۷۵). سیکلوفسفامید Cyclophosphamide (CYC) تأثیر مطلوبی بر التهاب ناشی از اینترفرون گاما که به درمان‌های گلوکوکورتیکوئیدها مقاوم است، دارد. نتایج حاصل از آنالیز ایمنوهیستوشیمی مشخص کرده است که این دارو می‌تواند علائم التهاب را با مهار بیان اینترفرون گاما از بین ببرد(۷۶).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اینترفرون ها ازجمله سایتوکاین‌های مهم در تنظیم ایمنی و التهاب هستند. عملکرد پیش التهابی و ضدالتهابی اینترفرون‌ها و هم‌چنین نقش آن‌ها در بروز بیماری‌های خود ایمن به اثبات رسیده است. شناخت عملکرد و نحوه‌ی تأثیر اینترفرون‌ها در پاتوژنز بیماری‌های خود ایمنی و هم‌چنین بررسی میزان بیان آن‌ها در این بیماری‌ها نقش مهمی در تشخیص و درمان بیماری‌ها دارد. از آنجا که بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی در مراحل پیشرفته قابل‌تشخیص می‌باشند، اینترفرون‌ها می‌توانند بیومارکر تشخیصی مناسب و هم‌چنین هدف مطلوبی جهت درمان باشند. موفقیت‌های درمانی اینترفرون ها در درمان بیماری‌های خود ایمنی (جدول شماره ۱) مؤید این مطلب است. عملکرد اینترفرون‌ها با استفاده از مسیرهای انتقال پیام صورت می‌گیرد و اینترفرون‌ها نیز در طی مسیرهای انتقال پیام مربوط به خود، با سایر مسیرها به‌صورت متقاطع وارد واکنش می‌گردند. از طرف دیگر نقش محافظتی اینترفرون‌ها در بعضی از بیماری‌های

خودایمنی قابل‌چشم‌پوشی نیست. بنابراین شناخت و درک صحیحی از مکانیسم مولکولی عملکرد اینترفرون‌ها می‌تواند در ایجاد ترکیب درستی از آن‌ها در درمان و کاهش عوارض جانبی ناشی از استفاده از داروهای و انتخاب دوز مصرفی مناسب نقش داشته باشد.

References

1. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. Royal Society 1957; 147(927): 258-267.
2. Hoskins M. A protective action of neurotropic against viscerotropic yellow fever virus in Macacus rhesus. Baltimore. American Society of Tropical Medicine. 1935.
3. Findlay GM, Mac Callum FO. An interference phenomenon in relation to yellow fever and other viruses. J Pathol Bacteriol 1937; 44(2): 405-424.
4. Varedi M. The Jak-Stat Signaling Pathway of Interferons System: Snapshots. IJI 2005; 2(2): 67-77.
5. Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participats in disease amplification in autoimmunity. Nat Rev Rheumatol 2010; 6(1): 40-49.
6. Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, Bresciani M, Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). Clin Ter 2006; 157(4): 377-386.
7. Zhang SY, Boisson-Dupuis S, Chapgier A, Yang K, Puel A, et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense. Immunol Rev 2008; 226: 29-40.
8. Ank N, Iversen MB, Bartholdy C, Staeheli P, Hartmann R, Jensen UB, et al. An important role for type III interferon (IFN-lambda/IL-28) in TLR-induced antiviral activity. J Immunol 2008; 180(4): 2474-2485.
9. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. Nat Immunol 2003; 4(1): 63-68.
10. Jordan WJ, Eskdale J, Srinivas S, Pekarek V, Kelner D, Rodia M, et al. Human interferon lambda-1 (IFN-lambda1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response. Genes Immun 2007; 8(3): 254-261.
11. Di Domizio J, Cao W. Fueling autoimmunity: type I interferon in autoimmune diseases. Expert Rev Clin Immunol 2013; 9(3): 201-210.
12. Goodbourn S, Didccock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. J Gen Virol 2000; 81(10): 2341-2364.
13. Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in autoimmunity: role in induction, regulation, and treatment. J Interferon Cytokine Res 2011; 31(10): 695-703.
14. Davidson A, Diamond B. General features of autoimmune disease. In: Rose NR, Mackay IR, The Autoimmune Diseases. Newyork: Elsevier; 2006. p. 25-36.
15. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 1995; 24(5): 323-358.
16. Ray S, Sonthalia N, Kundu S, Ganguly S. Autoimmune disorders: an overview of molecular and cellular basis in today's perspective. J Clin Cell Immunol 2012; S10.
17. Nikoopour E, Schwartz JA, Singh B. Therapeutic benefits of regulating inflammation

in autoimmunity. Inflamm Allergy Drug Targets 2008; 7(3): 203-210.
18. Stummvoll GH, DiPaolo RD, Huter EN, Davidson TS, Glass D, Ward GM, et al. Th1, Th2, and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. J Immunol 2008; 181(3): 1908-1916.
19. Hu X, Ivashkiv LB. Cross-regulation of signaling and immune responses by IFN-γ and STAT1. Immunity 2009; 31(4): 539-550.
20. Pollard KM, Cauvi DM, Toomy CB, Morris KV, Kono DH. Interferon-γ and systemic autoimmunity. Discov Med 2013; 16(87): 123-131.
21. Shachar I, Karin N. The dual role of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implication. J Leukoc Biol 2012; 93(1): 51-61.
22. Ronnblom L. The type I interferon system in the etiopathogenesis of autoimmune diseases. Ups J Med Sci 2011; 116(4): 227-237.
23. Yao Y, Liu Z, Jallal B, Shen N, Ronnblom L. Type I interferons in Sjogren's syndrome. Autoimmun Rev 2013; 12(5): 558-566.
24. Nordmark G, Eloranta ML, Ronnblom L. Primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. Curr Pharm Biotechnol 2012; 13(10): 2054-2062.
25. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of Primary Sjögren's Syndrome with Low-Dose Natural Human Interferon-alpha Administered by the Oral Mucosal Route: A Phase II Clinical Trial. J Interferon Cytokine Res 1999; 19(8): 943-951.
26. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of Primary Sjo¨gren's Syndrome with Low-Dose Human Interferon Alfa Administered by the Oromucosal Route: Combined Phase III Results. Arthritis Rheum 2003; 49(4): 585-593.
27. Crow MK. Type I interferon in organ-targeted autoimmune and inflammatory diseases. Arthritis Res Ther 2010; 12(Suppl 1): S5.
28. Wu Q, Yang Q, Lourenco E, Sun H, Zhang Y. Interferon-lambda 1 induces peripheral blood mononuclear cell-derived chemokines secretion in patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity. Arthritis Res Ther 2011; 13(3): R88.
29. Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. Neth J Med 2011; 69(10): 410-421.
30. Shrivastav M, Niewold TB. Nucleic acid sensors and type I interferon production in systemic lupus erythematosus. Front Immunol 2013; 4: 319.
31. Harley IT, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. Nat Rev Genet 2009; 10(5): 285-290.
32. Elkon KB, Stone VV. Type I Interferon and Systemic Lupus Erythematosus. J Interferon Cytokine Res 2011; 31(11): 803-812.
33. Theofilopoulos AN. TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. J Clin Invest 2012; 122(10): 3464-3466.
34. Ronnblom L. Potential role of IFNα in adult lupus. Arthritis Res Ther 2010; 12(Suppl 1): S3.
35. Horn JD, Peng SL. Type I IFN protects against Murine Lupus. J Immunol 2004; 137(3): 2134-2142.
36. Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. Clin Immunol 2013; 148(3): 303-312.

37. Petri M, Wallace DJ, Spindler A, Chindalore V, Kalunian K, Mysler E, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon-α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. Arthritis Rheum 2013; 65(4): 1011-1021.
38. Yao Y, Richman L, Higgs BW, Morehouse CA, de los Reyes M, Brohawn P, et al. Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferonalpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2009; 60(6): 1785-1796.
39. Wang B, Higgs BW, Chang L, Vainshtein I, Liu Z, Streicher K, et al. Pharmacogenomics and Translational Simulations to Bridge Indications for an Anti-Interferon-α Receptor Antibody. Clin Pharmacol Ther 2013; 93(6): 483-492.
40. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, Lazaro E, Jorgensen C, Mariette X, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α-kinoid. Arthritis Rheum 2013; 65(2): 447-456.
41. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. Presse Med 2014; 43(6 Pt 2): e167-180.
42. Stone VV, Teal TH, Ghosh P, Ledbetter JA, Elkon KB. A Paradoxical Increase in Th17 Cells in Patients with High Interferon Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 2011; 63(Suppl 10): 656.
43. Cudrici C, Niculescu T, Niculescu F, Shin ML, Rus H. Oligodendrocyte cell death in pathogenesis of multiple sclerosis: Protection of oligodendrocytes from apoptosis by complement. J Rehabil Res Dev 2006; 43(1): 123-132.
44. Lin Y, Jamison S, Lin W. Interferon-γ Activates Nuclear Factor-κ B in Oligodendrocytes through a Process Mediated by the Unfolded Protein Response. PLoS ONE 2012; 7(5): e36408.
45. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. Curr Neuropharmacol 2011; 9(3): 409-416.
46. Gohil K. Pharmaceutical approval update. PT 2014; 39(10): 684-694.
47. Lee J, Lee J, Park M-K, Lim M-A, Park E-M, Kim EK, et al. Interferon gamma suppresses collagen-induced arthritis by regulation of Th17 through the induction of indoleamine-2,3-deoxygenase. PLoS ONE 2013; 8(4): e60900.
48. Karonitsch T, Dalwigk K, Byrne R, Niedereiter B, Cetin E, Wanivenhaus A, et al. IFN-gamma promotes fibroblast-like synoviocytes motility. Ann Rheum Dis 2010; 69(supp2): A1-A76.
49. Irmler I, Bräuer R. Paradoxical role of interferon-gamma in arthritis. Z Rheumatol 2007; 66(7): 591-2, 594.
50. Page CE, Smale S, Carty SM, Amos N, Lauder SN, Goodfellow RM, et al. Interferon-γ inhibits interleukin-1β-induced matrix metalloproteinase production by synovial fibroblasts and protects articular cartilage in early arthritis. Arthritis Res Ther 2010; 12(2): R49.
51. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol 2007; 19(3): 281-286.
52. Kato H, Endres J, Fox DA. The roles of IFN-γ versus IL-17 in Pathogenic Effects of Human Th17 Cells on Synovial Fibroblasts. Mod Rheumatol 2013; 23(6): 10.

53. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol 2005; 6(11): 1123-1132.
54. Sarkar S, Cooney LA, White P, Dunlop DB, Endres J, Jorns JM, et al. Regulation of pathogenic IL-17 responses in collagen-induced arthritis: roles of endogenous interferon-gamma and IL-4. Arthritis Res Ther 2009; 11(5): R158.
55. Boissier MC, Chiocchia G, Bessis N, Hajnal J, Garotta G, Nicoletti F, Fournier C. Biphasic effect of interferon-gamma in murine collagen-induced arthritis. Eur J Immunol 1995; 25(5): 1184-1190.
56. Vervoordeldonk MJ, Aalbers CJ, Tak PP. Inteferon β for rheumatoid arthritis: new cloths for an old kid on the block. Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 157-158.
57. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(6): 606-613.
58. Coelho LFL, de Oliveira JG, Kroon EG. Interferons and scleroderma- A new clue to understanding the pathogenesis of scleroderma? Immunol Lett 2008; 118(2): 110-115.
59. Wu M, Assassi S. The role of type 1 interferon in systemic sclerosis. Front Immunol 2013; 4: 266.
60. Kim D, Peck A, Santer D, Patole P, Schwartz SM, Molitor JA, et al. Induction of Interferon- by Scleroderma Sera Containing Autoantibodies to Topoisomerase I. Arthritis Rheum 2008; 58(7): 2163-2173.
61. Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. Rheumatology 2009; 48(3): 213-221.
62. Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1997; 36(3 Pt 1):433-435.
63. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. J Clin Invest 1984; 74(3): 1112-1116.
64. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. Br J Dermatol 1998; 139(4): 639-348.
65. Freundlich B, Jimenez SA, Steen VD, Medsger TA Jr, Szkolnicki M, Jaffe HS. Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. A phase I/II clinical trial. Arthritis Rheum 1992; 35(10): 1134-1142.
66. Magee KE, Kelsey CE, Kurzinski KL, Ho J, Mlakar LR, Feghali-Bostwick CA, et al. Interferon-gamma inducible protein-10 as a potential biomarker in localized scleroderma. Arthritis Res Ther 2013; 15(6): R188.
67. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. Clin Immunol 2000; 97(2): 109-120.
68. Man J, Dytoc MT. Use of imiquimod cream 5% in the treatment of localized morphea. J Cutan Med Surg 2004; 8(3): 166-169.
69. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Intern Med 2003; 139: 505-515.
70. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GC. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 2002; 347(4): 261-271.

71. Carmona FD, Gonzalez-Gay MA, Martin J. Genetic component of Giant cell arteritis. Rheumatolohy 2014; 53(1): 6-18.
72. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. Curr Opin Rheumatol 2011; 23(1): 43-49.
73. Ciccia F, Alessandro R, Rizzo A, Principe S, Raiata F, Cavazza A, et al. Expression of interleukin-32 in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2011; 63(7): 2097-2104.
74. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2002; 46(2): 457-466'.
75. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med 2014; 371(17): 165.
76. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, et al. Role of cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(9): 1677-1686.
77. Food and Drug Administration (FDA). Available at: http://www.fda.gov/Drugs. Accessed January 25, 2015.