

داروهای شخصی‌سازی شده برای درمان آنفلوانزا، پلی در آینده دور یا نزدیک؟

مقدمه:

تقریباً همه‌ی متخصصان آنفلوانزا معتقدند که همه گیری‌های جدید اجتناب ناپذیر است و این امر می‌تواند باعث از دست رفتن میلیون‌ها نفر بشود. پاندمی‌ها حتی اگر توسط ویروس‌هایی مانند آنفلوانزای ۱۹۱۸ هم ایجاد شوند می‌توانند ده‌ها میلیون نفر را نیز بکشند. چنین پاندمی‌هایی باعث اختلال اقتصادی و اجتماعی جهانی خواهند شد. جمعیت انسان از سال ۱۹۱۸ بسیار بیشتر شده است، بنابراین تخمین زده می‌شود که در صورت ظهور ویروس جدید آنفلوانزا با کشندگی مشابه ویروس ۱۹۱۸ جمعیتی حدود ۱۸۰ الی ۳۶۰ میلیون نفر جان خود را از دست دهند. در طول قرن گذشته ویروس آنفلوانزا سه مرتبه باعث ایجاد پاندمی شده است. در این میان، همه گیر آنفلوانزای ۱۹۱۸ بسیار ویران کننده بود و منجر به مرگ ۱۰۰-۵۰ میلیون نفر شد. بیش از ۹۰٪ مرگ و میر ناشی از آنفلوانزا در این همه‌گیری در افراد سالم کمتر از ۶۵ سال رخ داده است. ویروس ۱۹۱۸ ویروسی بود که میزان فوق العاده بالایی از تکثیر در ریه‌های حیوانات آلوده به آزمایش را نشان داد. ویروس با فعال کردن بخشی از آبشار سایتوکاینی ضد التهابی قوی که ممکن است در سندرم حاد تنفسی نقش داشته باشد باعث آسیب قابل توجه ریوی شده است (ARDS). همچنین کالبد شکافی در بیمارانی که در طی آنفلوانزای H1N1 اخیر از ARDS فوت کردند، یک ویژگی مشترک و خاص را نشان داد: همه شواهدی از سیتوفاگوسیتوز داشتند که یک فنوتیپ مشخصه سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ (MAS) است. در یک مطالعه جدید، توالی اگزوم نشان داد که ۱۶ بیمار که در اثر آنفلوانزا H1N1 با ویژگی‌های بالینی MAS درگذشتند،



مهسا علی کرمی^۱

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه علوم

پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

فرضیه

ترکیبی از اسپرژیلوز ریه تهاجمی، پنومونی *S. aureus* و MAS یادآور بیماری نقص ایمنی شدید گرانولوماتوز مزمن (CGD) است. بیماران مبتلا به CGD حساسیت قابل توجه و زیادی به اسپرژیلوز تهاجمی و عفونت‌های باکتریایی خاص مانند موارد ایجاد شده از *S. aureus* را نشان می‌دهند و می‌توانند یک پاسخ التهابی ریوی بزرگ اینترلوکین 1- (IL) محور شبیه به سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ ایجاد کنند. پاتوژن CGD به خوبی شناخته شده است. این ناشی از جهش در یکی از ژن‌های پروتئین رمزگذار است که مجموعه NADPH-oxidase را تشکیل می‌دهند. این مجموعه برای تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) مورد نیاز برای کشتن میکروب‌های بیماری‌زا و کنترل التهاب بسیار مهم است. جالب توجه است که گزارش شده است آنفلوآنزای H1N1 کمپلکس NADPH-oxidase را سرکوب می‌کند. بنابراین می‌توان چنین فرض کرد که آنفلوآنزا باعث نقص ایمنی زودرس در بزرگسالان می‌شود که شبیه CGD است (شکل ۱). ما به تازگی توضیح داده‌ایم که کمبود NADPH-oxidase در بیماران مبتلا به CGD منجر به نقص در شکل غیرکانونی اتوفازای در ماکروفاژها می‌شود که فاگوسیتوز مرتبط با LC3 نامیده می‌شود. این نوعی

دارای جهش‌های اساسی بودند که قبلاً با بروز MAS در سایر بیماری‌ها همراه بوده است.

یکی دیگر از مشاهدات جالب توجه که در طی اپیدمی آنفلوآنزا سال ۱۹۵۷ گزارش شده است، افزایش فرکانس ذات‌الریه شدید به دلیل استافیلوکوکوس اورئوس، یک بیماری‌زای غیرمعمول در ایجاد پنومونی است. این مشاهدات دو سؤال دیگر را به وجود می‌آورد؛ چرا یک جوان جوان به ظاهر سالم مبتلا به آنفلوآنزا، مستعد ابتلا به پنومونی از استافیلوکوکوس اورئوس است؟ و چرا او یک ARDS با ویژگی‌هایی مانند MAS ایجاد می‌کند؟ علاوه بر این، گزارش چندین مورد در دهه‌های گذشته منتشر شده است که آنفلوآنزای H1N1 را با اسپرژیلوز مهاجم مرتبط می‌داند.

این مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که اسپرژیلوز تهاجمی ممکن است بعد از آنفلوآنزا که قبلاً تشخیص داده شده، شایع باشد. افزایش هوشیاری نسبت به این عارضه و مداخله زودرس می‌تواند به کاهش مرگ و میر آنفلوآنزا کمک کند. از آنجا که اسپرژیلوز تهاجمی یک بیماری بسیار نادر در بیماران فاقد فاکتورهای خطرناک کلاسیک، به ویژه در افراد با سلامت قبلی است، این سؤال مطرح شده است که چرا این بیماری قارچی به خصوص با آنفلوآنزا همراه است؟

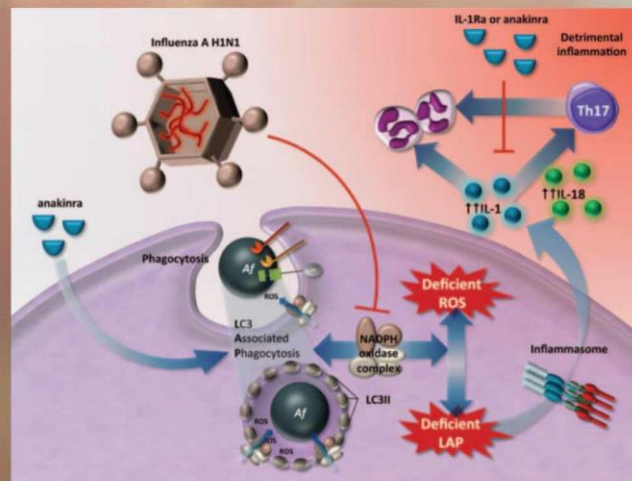


IL-1b توسط ماکروفاژهای فعال شود. سلول‌های جدا شده از موش‌های مبتلا به کمبود NADPHoxidase و بیماران مبتلا به CGD به طور قابل توجهی میزان IL-1b بالاتری تولید می‌کنند.

IL-1b می‌تواند پاسخ‌های التهابی قوی مانند تب، هجوم نوتروفیل و طوفان سایتوکاین و پاسخ‌های مخرب T کمکی ۱۷ (Th1۷) را القا کند. MAS یک سندرم التهابی شدید است که در رژیم‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی قابل اصلاح است که تا همین اواخر شیمی درمانی را شامل می‌شد، اما همچنین گزارش شده است که در آنکینرا قابل اصلاح است. آنکینزا که نوعی نوترکیب از آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱- (IL-1Ra) است که به طور رقابتی مانع عمل گیرنده IL-1 و اثرات پایین دست IL-1 می‌شود. MAS همچنین با افزایش سیتوکین IL-1۸ مشخص می‌شود. یک کمپلکس پروتئینی التهاب و پردازش IL-1b و IL-1۸ را در مولکول‌های فعال کنترل کرده و از سلول آزاد می‌کند. فعال‌سازی التهاب منجر به فعال شدن آنزیم کاسپاز ۱- می‌شود، که متعاقباً فرم‌های غیرفعال IL-1b و IL-1۸ را به سایتوکاین‌های فعال زیستی که از سلول

فاگوسیتوز است که در آن از ماشین آلات اتوفاژی برای قرار دادن مولکول‌های LC3 در غشای فاگوزوم استفاده می‌شود که منجر به هدف‌گیری کارآمدتر محتوای آن به لیزوزوم برای تخریب می‌شود (شکل ۱). نقص فاگوسیتوز مربوط به LC3 منجر به عدم کفایت ماکروفاژ برای کنترل رشد اسپریلوس می‌شود. علاوه بر این، موش‌های مبتلا به کمبود فاگوسیتوز مرتبط با LC3 حساسیت بیشتری به اسپریلوز تهجمی داشتند. ماکروفاژهای ریوی جدا شده از موش‌های آلوده به آنفلوآنزای H1N1 در داخل بدن تولید ROS معیوب را نشان می‌دهد، که این یک ویژگی فعالیت ناقص NADPH-oxidase است. بنابراین ممکن است عفونت آنفلوآنزا به نقصان در کنترل رشد اسپریلوس در ریه منجر شود. نکته قابل توجه کورتیکواستروئیدهایی که به عنوان یکی از فاکتورهای خطر اضافی در ایجاد اسپریلوز پس از آنفلوآنزا شناخته شده‌اند و باعث ایجاد نقص در فاگوسیتوز مرتبط با LC3 در ماکروفاژها می‌شوند، بنابراین توانایی کنترل ماریچ Aspergillus را کاهش می‌دهند.

نقص در فاگوسیتوز مرتبط با LC3 نه تنها باعث نقص در دفاع میزبان می‌شود بلکه می‌تواند منجر به افزایش تولید



آنفلوآنزا و اختلال در تنظیم سیستم ایمنی. آنفلوآنزا می‌تواند مجموعه NADPH-oxidase را سرکوب کند که منجر به نقص فاگوسیتوز LC3 در نتیجه منجر به کاهش از بین بردن *Aspergillus fumigatus* و افزایش فعال‌سازی التهاب با افزایش متعاقب ترشح IL-1۸ و IL-1 می‌شود. آنکینرا (IL-1Ra نوترکیب) می‌تواند فاگوسیتوز همراه با نقص LC3 را به دلیل کمبود NADPH-oxidase بازگرداند و مستقیماً می‌تواند اثرات التهابی واسطه IL-1 را مهار کند. پاسخ‌های T-helper ۱۷ می‌تواند هجوم نوتروفیل‌ها را به سمت التهاب بیشتر هدایت کند. گونه‌های اکسیژن فعال (ROS).

تفصیل بیشتری دارد یا خیر. از آنجا که مشاهده شده است که آناکینرا همچنین قادر به بازگرداندن ناهنجاری مربوط به Pahgocytosis LC3 در سلول‌های جدا شده از بیماران مبتلا به CGD توسط مکانیسم هنوز ناشناخته است، این آزمایش‌ها همچنین باید در حضور یا عدم حضور آناکینرا انجام شود.

نتیجه گیری

عفونت آنفلوانزای شدید باعث عدم تعادل ایمنی با ناتوانی در مبارزه با عفونت بخصوص به دلیل *S. aureus* و *Aspergillus fumigatus* از یک طرف و عدم توانایی در کنترل پاسخ التهابی مضر میزبان از طرف دیگر می‌شود. سرکوب NADPH-oxidase توسط آنفلوانزا احتمالاً باعث افزایش شرایط التهابی بیماران مبتلا به آنفلوانزا شدید می‌شود که در عین حال دارای پاسخ ایمنی ضعیف برای مبارزه با عفونت ناشی از عوامل بیماری‌زا هستند. این شرایط مرتبط با آنفلوانزای شدید اغلب انتخاب‌های درمانی را پیچیده می‌کند: آیا ما باید سیستم ایمنی بدن را با استفاده از کورتیکواستروئیدها سرکوب کنیم یا سیستم ایمنی را تقویت کنیم؟ شناسایی مکانیسم‌های اساسی مولکولی و سیستم ایمنی، غربالگری را برای بیماران که در معرض خطر ابتلا به MAS و اسپرژیلوز تهاجمی قرار دارند، امکان پذیر می‌سازد و باعث می‌شود رژیم درمانی تشخیصی و درمانی شخصی به موقع و متناسب باشد. این تحقیق همچنین می‌تواند تحقیقات بیشتری را در مورد بررسی پلی مورفیسم در ژن‌هایی انجام دهد که برای عملکرد بهینه فعالیت NADPH-oxidase، فاگوسیتوز در ارتباط با LC3، فعال‌سازی التهاب و مسیر IL-1 در بیماران مبتلا به آنفلوانزا بسیار مهم است. کاوش در این فرضیه ممکن است راه را برای نزدیک شدن به زیرمجموعه‌های بیماران مبتلا به آنفلوانزا مشابه بیماران مبتلا به CGD هموار کند. ما معتقدیم که این بررسی به مشخص شدن اهمیت فرآیندی که در آن یک فرضیه، به انتخاب داروهای شخصی‌سازی شده از میان داروهای ریوی منجر می‌شود، کمک می‌کند.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257314/>

آزاد می‌شوند، تبدیل می‌کند. جهش در ژن‌های کدکننده اجزای التهابی مجتمع منجر به افزایش عملکرد، می‌تواند باعث ایجاد MAS شود. نقص فاگوسیتوز مرتبط با LC3 به دلیل کمبود NADPH-oxidase منجر به افزایش فعالیت التهابی در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن می‌شود. بنابراین، آنفلوانزا ممکن است با مهار کمپلکس NADPH-oxidase باعث افزایش فعال شدن التهاب با تولید زیاد مضر IL-1b و IL-18 شود و متعاقباً منجر به نقص فاگوسیتوز مرتبط با LC3 شود. گزارش شده است که شرایط التهابی بیماران مبتلا به CGD به آناکینرا پاسخ می‌دهد و منجر به افزایش حساسیت به عفونت‌ها نمی‌شود. این فرضیه ممکن است با هدف قرار دادن IL-1، IL-18 یا التهاب، استراتژی‌های درمانی متناسب با آنفلوانزا شدید با ویژگی‌های MAS را ایجاد کند.

آزمایش فرضیه

برای آزمایش این فرضیه، باید بررسی بیماران مبتلا به عفونت آنفلوانزا با ویژگی‌های MAS و بیماران مبتلا به اسپرژیلوز تهاجمی پس از آنفلوانزا انجام شود. ویژگی‌های MAS شامل: هایپرفریتینمی، انعقاد خون، سیتوپنی، ناهنجاری‌های عملکرد کبدی، هیپاتوسپلنومگالی و هموفاگوسیتوز در بیوپسی مغز استخوان است. جداسازی ماکروفاژهای ریوی از بیماران که دارای ویژگی‌های MAS هستند و در طی کار تشخیصی تحت تست bronchoalveolar lavage قرار می‌گیرند برای نشان دادن اثرات عفونت آنفلوانزا مهم است. این ماکروفاژهای ریوی می‌توانند برای تولید ROS در پاسخ به چندین محرک از جمله اسپرژیلوس مورد آزمایش قرار بگیرند و برای تولید سایتوکاین IL-1b و IL-18 پس از تحریک و ظرفیت آن‌ها برای کنترل پیشرفت اسپرژیلوس بررسی شود. ماکروفاژهای ریوی جدا شده از لاواژ برونکوالوئولار یا بیوپسی ریه که در بیماران مبتلا به اسپرژیلوز تهاجمی پس از عفونت آنفلوانزا انجام می‌شود به طور مشابه آزمایش می‌شوند. برای بررسی اینکه آیا تغییرات خاص واقعاً ناشی از آنفلوانزا است لازم است یک گروه کنترل مانند جدا کردن ماکروفاژهای ریوی از داوطلبان سالم یا بیماران تحت BAL به دلایل مختلف، به عنوان مثال یک آزمایش تشخیصی برای بدخیمی ریوی استفاده شود. این آزمایش‌ها نشانگر این است که آیا این فرضیه ارزش