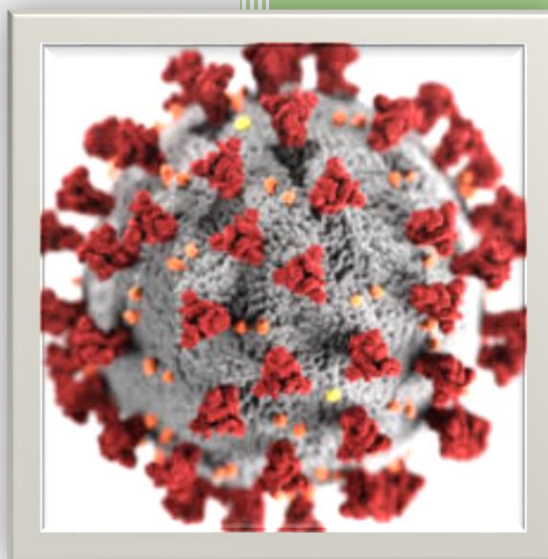


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره سی‌ام:

چالش‌های دارودرمانی بیماری کووید-۱۹

دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی

گروه بیوتکنولوژی / زیست پزشکی، دانشکده مهندسی شیمی،

دانشگاه تربیت مدرس

evf@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

۹ خرداد ۱۳۹۹

چالش‌های دارودرمانی بیماری کووید-۱۹

دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی

با همکاری: اسماء سادات وزیری، رضا پیغامی، رضا مهدوی

گروه بیوتکنولوژی / زیست پزشکی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس

evf@modares.ac.ir

مقدمه

کروناویروس‌ها از طریق گلیکوپروتئین سطحی خود به نام S به آنزیم اگزوپیتیدازی مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) در سطح سلول میزبان متصل می‌شود. با توجه به ویژگی‌های ساختاری و رفتاری کروناویروس جدید و چگونگی ورود و آلوده‌سازی سلول‌های انسانی، رویکردهای متعددی برای مقابله با این ویروس وجود دارد که می‌توان آن‌ها را به دو دسته‌ی کلی پیش‌گیرانه و درمانی طبقه‌بندی کرد (شکل ۱). در رویکرد پیش‌گیرانه، هدف جلوگیری از آلوده‌شدن سلول با ویروس است که در این زمینه می‌توان به رعایت دستورالعمل‌های بهداشتی و تلاش برای توسعه واکسن اختصاصی ویروس اشاره کرد. رویکرد دیگر درمانی است که از دو دیدگاه برون‌سلولی و درون‌سلولی انجام می‌شود [۳]. در دیدگاه برون‌سلولی هدف جلوگیری از اتصال ویروس به گیرنده سلولی (ACE2) می‌باشد. هدف دیدگاه درون‌سلولی جلوگیری از تکثیر ویروس در سلول میزبان است، چراکه اگر ویروس پس از ورود به سلول و با گذشت زمان نتواند تکثیر شود، متلاشی شده و از آلوده‌شدن سلول جلوگیری می‌شود [۴].

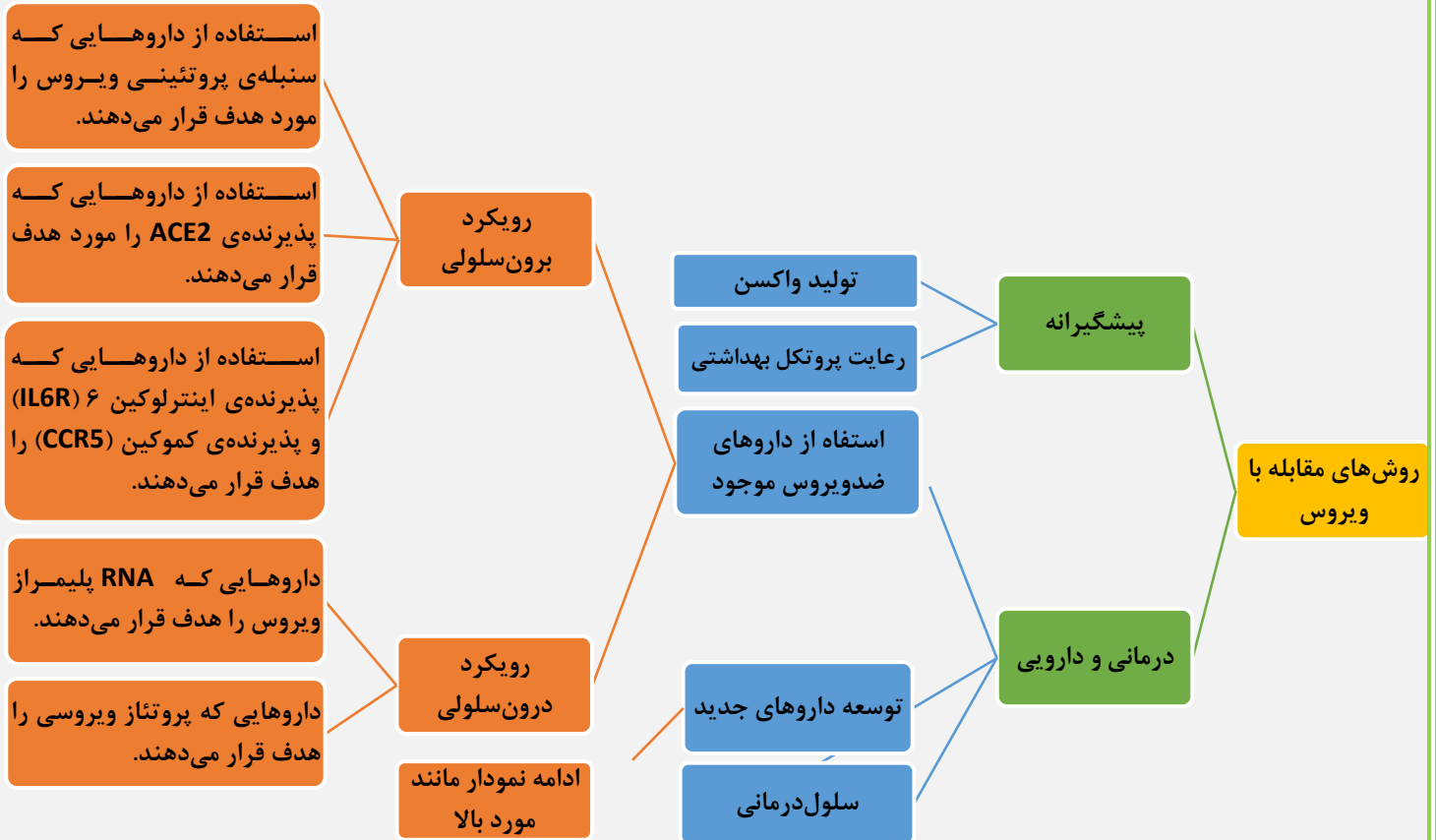
رویکرد پیش‌گیرانه

در رویکرد پیش‌گیرانه دو راهبرد غیرفعال و فعال توسط دولت‌ها و سازمان‌های بهداشتی و درمانی اتخاذ شده است. در راهبرد غیرفعال هدف جلوگیری از ورود ویروس به بدن انسان است که در این رابطه سازمان بهداشت جهانی با ارائه دستورالعمل‌هایی افراد را به رعایت نکات بهداشتی تشویق کرده است. این الزامات بهداشتی شامل پرهیز از تماس بین انسان‌ها، رعایت فاصله‌ی اجتماعی و غیره می‌شود. از سوی دیگر در راهبرد فعال هدف اصلی تهیه واکسن ویروس و تزریق همگانی آن است. در این مورد کشورهای مختلف تلاش‌های خود را برای دستیابی به واکسن این ویروس آغاز کرده‌اند، اما توسعه واکسن قابل اعتماد و مورد تأیید سازمان‌های جهانی زمان‌بر است.

راهکار درمانی و دارویی

• استفاده از داروهای ضد ویروس موجود

این راهکار با توجه به ساختار ویروس و رفتار آن در بدن انسان، در دو راهبرد کلی جای می‌گیرند: هدف راهبرد برون‌سلولی حذف ویروس در بیرون سلول و یا جلوگیری از ورود آن به داخل سلول می‌باشد و راهبرد درون‌سلولی با هدف جلوگیری از آلوده شدن سلول و تکثیر ویروس پیگیری می‌شود. از داروهای مورد استفاده در رویکرد برون‌سلولی



شکل ۱- روش‌های مقابله با بیماری کووید-۱۹

می‌توان به داروهای ضد مالاریا مانند کلروکین فسفات و هیدروکسی کلروکین اشاره کرد که به ترتیب با اثر بر فسفریلاسیون انتهایی ACE2 و افزایش pH اندوزومی باعث مهار ورود ویروس به سلول میزبان می‌شوند. کارآزمایی اولیه روی بیش از ۱۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در ۱۰ بیمارستان چین، با داروی هیدروکسی کلرین نتایج مثبتی را در جلوگیری از تشدید سینه‌پهلو و کاهش دوره درمان گزارش داده است [۶]. با وجود شناسایی مزایای این داروها، اما به دلیل اینکه اثر ضد کروناویروسی اختصاصی ندارند، ممکن است باعث ایجاد عوارض جدی دارویی شوند.

همچنین می‌توان با غربالگری بانک اطلاعاتی ترکیبات شیمیایی و دارویی، فهرستی از ترکیبات با دسترسی آسان را در مدت زمان کوتاه فراهم آورد و اثرات ضد ویروسی آن‌ها را بررسی نمود. برای مثال در این فهرست می‌توان به داروهای اثرگذار بر تنظیم انتقال دهنده‌های عصبی، القای پیام کیناز، سوخت و ساز لیپید یا استرول، پردازش پروتئین و سنتز یا بازسازی DNA اشاره کرد. در این راستا، داروی توسیلیزومب با نام تجاری آکتمرا در چین برای درمان بیماران کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت. آکتمرا داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است که در درمان روماتیسم مفصلی به‌کار می‌رود و از طریق مهار گیرنده‌ی اینترلوکین ۶ باعث مهار التهاب می‌شود. این دارو تنها در موارد التهاب بسیار

شدید ریوی استفاده گردید. از داروهای اثرگذار دیگر می‌توان به پپتید ادغام‌شده (EK1)، آریدول، بازدارنده‌های سنتز RNA (مانند TDF و 3TC)، داروهای ضدالتهابی (مانند هورمون‌ها) در محیط برون‌تنی اشاره کرد [۴].

از دسته‌ی داروهای مربوط به رویکرد درون‌سلولی می‌توان به اینترفرون آلفا (α -IFN)، ۵ میلیون واحد، روزانه دو مرتبه) و لوپیناویر/ ریتوناویر (۴۰۰ mg/۱۰۰ mg)، روزانه دو مرتبه) اشاره کرد. اینترفرون آلفا برای درمان هپاتیت B استفاده می‌شوند و داروی لوپیناویر نوعی بازدارنده پروتئاز است که به‌همراه ریتوناویر برای درمان ایدز استفاده می‌شود. این دو دارو در مطالعات برون‌تنی فعالیت ضدکروناویروس را نشان داده‌اند؛ اثر درمانی لوپیناویر/ ریتوناویر در ترکیب با ریباویرین^۲، در مقایسه با ریباویرین تنها، خطر ابتلا به سندرم حاد تنفسی یا مرگ را در بیماران مبتلا به سارس در هنگ کنگ به میزان زیادی کاهش داد، اما درمان با لوپیناویر/ ریتوناویر بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در یوهان چین، نتیجه متفاوتی را نسبت به گروه کنترل درمان نشان نداد [۸].

آنالوگ‌های نوکلئوزیدی گزینه بعدی برای درمان کروناویروس‌ها هستند که سازوکار فعالیت‌شان از طریق جهش-زایی مهلک، خاتمه زنجیره اختصاصی و غیراختصاصی و مهار بیوسنتز نوکلئوتیدها صورت می‌گیرد. از جمله آنالوگ‌های ضدویروسی می‌توان به ریزمولکول آنالوگ آدنین به‌نام رمدسیویر^۳ اشاره کرد که شاید بهترین داروی درمان کووید-۱۹ تاکنون محسوب شود. این ریزمولکول با ایجاد اثر بازدارندگی در فعالیت RNA پلیمرز و ویروس، باعث اجتناب از ویرایش ژنتیکی توسط اگزوریبونوکلئاز و در نهایت جلوگیری از سنتز ویروس می‌شود [۸]. اثرات درمانی رمدسیویر در موش مبتلا به سندروم حاد تنفسی (MERS-CoV) (کاهش تیترو ویروس و تخریب بافت ریه) موثرتر از ترکیب لوپیناویر/ ریتوناویر و اینترفرون بتا بوده است. فاز سوم کارآزمایی بالینی برای این دارو در درمان عفونت ویروس ابولا کامل شده است و اطلاعات نسبتاً کاملی از سینیتیک دارویی و ایمنی این دارو وجود دارد. به تازگی با تجویز این دارو در بیماران کووید-۱۹ در امریکا نتایج بهبودی دیده شده است، اما بازدهی و ایمنی این دارو برای این بیماران نیاز به بررسی‌های بالینی بیشتری دارد.

گروه بعدی داروهای ضدویروسی که در درمان آنفولانزای شدید استفاده شده است، بازدارنده نوروآمینیداز (NAIs) مانند اوسلتامیویر، پودر استنشاقی زانامیویر^۴ و پرامیویر وریدی^۵ است [۸]. اگرچه اوسلتامیویر خوراکی به‌طور گسترده در بیمارستان‌های چین برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده گردید، اما شواهد دقیقی بر اثربخش بودن اوسلتامیویر بر درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود ندارد. در ایران نیز طبق مطالعات تیم کمیته پژوهش کرونا، مشخص شد که این دارو در پیش‌گیری و درمان، موثر نبوده و از دستورالعمل درمانی حذف گردید.

نکته کلیدی درمان، تجویز سریع داروی ضدویروس بلافاصله بعد از شروع بیماری است. مطالعات نشان داده‌است در مواردی که تجویز درمان اینترفرون یک روز بعد از شروع بیماری انجام شده باشد، تولید سایتوکین‌های التهابی کاهش

1 Lopinavir/ Ritonavir

2 Ribavirin

3 Remdesivir

4 Inhaled zanamivir

5 Intravenous peramivir

یافته است. اما هنگامی که تجویز این دارو با تأخیر صورت گیرد، سلول‌های سیستم ایمنی در ریه تجمع پیدا کرده و باعث تولید سایتوکین‌های التهابی شده و منجر به سینه‌پهلو کشنده گردیده است.

• توسعه داروهای جدید

بسیاری از پژوهشگران و سازمان‌های بهداشتی و درمانی با مطالعه ساختار و رفتار کروناویروس جدید، در تلاش برای دستیابی به داروی اختصاصی این ویروس هستند. توسعه این روش نیز همانند روش قبل، بر مبنای دو راهکار اصلی جلوگیری از ورود ویروس به سلول و جلوگیری از تکثیر ویروس در سلول می‌باشد. از جمله این داروهایی که به عنوان کاندیدا در این راهبرد مطرح می‌شوند، می‌توان به مولکول‌های بازدارنده آنزیم‌های ویروسی که در فرآیند تکثیر ویروس نقش دارند، آنتاگونیست‌های گیرنده سطح سلول میزبان، مهارگر اندوسیتوز ویروسی به سلول میزبان، مهارگر پروتئازهای سلول میزبان، آنتاگونیست دومین اتصال شونده به گیرنده در پروتئین S ویروس و یا مهار زیرواحد پروتئینی S2 با پپتید ضدویروسی اشاره نمود [۵]. بیشتر این داروها فعالیت ضدویروسی در محیط برون‌تنی و درون تنی نشان داده‌اند، اما سینیتیک و دینامیک دارو و عوارض جانبی این داروها نیاز به کارآزمایی‌های بالینی بیشتر در حیوان و انسان دارد و کسب اطمینان از چنین درمانی معمولاً به چندین سال زمان نیاز دارد. بیشتر این داروها با وجود فعالیت ضدویروسی در محیط برون‌تنی، به دلیل سرکوب ایمنی یا داشتن EC50 ضدکروناویروسی که بسیار بیشتر از ماکزیمم غلظت سرم (Cmax) می‌باشد، در آزمون‌های بالینی موفقیت‌آمیز نمی‌باشند.

• سلول‌درمانی

به تازگی پژوهش‌هایی بر پایه سلول‌درمانی در چین، ایالات متحده، اردن، ایران و چندین کشور دیگر آغاز شده است و به نظر می‌رسد که سلول‌درمانی به عنوان یکی از درمان‌های اساسی برای بیماری کووید-۱۹ مطرح شود. در این راهبرد، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی ارجحیت دارد زیرا این دسته از سلول‌های بنیادی به آسانی در دسترس هستند و می‌توان آن‌ها را از بافت‌های متفاوتی از قبیل مغز استخوان و بافت‌های چربی استخراج نمود و در یک بازه زمانی مناسب و در حجم بالینی مورد نیاز گسترش داد [۹]. با توجه به این که در بیماران کووید-۱۹، سیستم ایمنی بدن مقادیر زیادی از عوامل التهابی ترشح می‌کند و باعث طوفان سیتوکینی می‌شود، ایده‌ی استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ اهمیت خود را نشان می‌دهد. سلول‌درمانی با MSCs می‌تواند از طوفان سیتوکین‌ها توسط سیستم ایمنی جلوگیری کرده و بازسازی درون‌زاد را تقویت نماید. این سلول‌ها پس از تزریق وریدی می‌توانند در در ریه انباشته شده و باعث بهبود ریزمحیط ریوی، محافظت از سلول‌های اپیتلیال آلوئولی، جلوگیری از وقوع فیبروز ریوی و در نهایت درمان اختلال عملکرد ریه و سینه‌پهلو ناشی از کووید-۱۹ شوند. یکی از اصلی‌ترین چالش‌ها، تأمین منبع MSCهای بالینی و آماده‌سازی سریع آن‌ها برای کاربردهای بالینی است که در این جا بانک‌های سلول بنیادی می‌توانند نقش مهمی داشته باشند.

پیام به سیاستگذاران: تاکنون هیچ واکسن و یا درمان قطعی برای بیماری کووید-۱۹ ناشی از آلودگی با کروناویروس جدید، به دنیا معرفی نشده است. تمام داروهایی که برای درمان بیماری کووید-۱۹ در نظر گرفته شده‌اند، بر اساس مطالعات درمانی بیماری‌های ویروسی دیگر مانند سارس، مرس و یا ویروس‌های جدید آنفلانزا انتخاب شده‌اند. بنابراین بازدهی و کاربرد این داروها نیاز به تأیید بیشتر دارد. با توجه به قدرت فراگیری کروناویروس جدید، بهترین و ایمن‌ترین راه برای مقابله با آن استفاده از رویکردهای پیش‌گیرانه و قطع زنجیره انتقال با استفاده از دستورالعمل‌های بهداشتی است. همچنین در استفاده از داروهای موجود و راهکارهای درمانی ارائه شده در این مقاله، پیشنهاد می‌شود به طور هم‌زمان از هر دو رویکرد برون سلولی و درون سلولی در تجویز داروها استفاده شود.

منابع

1. Y.-J. C. Wu, Yi-Chi, Ching-Sung Chen, "The outbreak of COVID-19: An overview," *Journal of the Chinese Medical Association*, vol. 83, no. 3, p. 217, 2020.
2. Abd El-Aziz TM, Stockand JD, "Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status," *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 83, p. 104327, 2020.
3. R. Yousefi, A. Akbar, and M. Movahedi, "Achilles' heel of the killer virus : the highly important molecular targets for hitting SARS - CoV - 2 that causes COVID - 19," *Journal of the Iranian Chemical Society*, vol. 17, no. 6, pp. 1257-1258, 2020.
4. H. Lu, "Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019- nCoV)," *BioScience Trends*, vol. 14, no. 1, pp. 69-71, 2020.
5. K.-Y. Y. Zumla, Alimuddin, Jasper FW Chan, Esam I. Azhar, David SC Hui, "Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 15, no. 5, p. 327, 2016.
6. X. Y. Gao, Jianjun, Zhenxue Tian, "Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies," *Bioscience Trends*, vol. 14, no. 1, pp. 72-73, 2020.
7. G.-H. F. Ji, Shuang, Qin Bai, Xu Wu, Da-Wei Zhang, Sheng Wang, Ji-Long Shen, "Unique synergistic antiviral effects of Shufeng Jiedu Capsule and oseltamivir in influenza A viral-induced acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 121, p. 109652, 2020.
8. T. M. U. Chow, Eric J., Joshua D. Doyle, "Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment," *Critical Care*, vol. 23, no. 1, p. 214, 2019.
9. A, Golchin, E, Seyedjafari, A, Ardeshirylajimi, "Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or future," *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 2, p. 1-7, 2020.