

آليات عمل العلاجات الدوائية الواعدة، لمرض COVID-19

عبد الرحمن الرامي¹، نعيمة أمنزوي^{1,2}، أ حمد عزيز بوصفيحة^{1,2}

1. مختبر البحث في المناعة السريرية و الإلتهاب و الأرجية (LICIA) - كلية الطب والصيدلة الدار البيضاء، المغرب
2. وحدة المناعة السريرية P1، مستشفى الأطفال عبد الرحيم الهاروشي، المركز الإستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب



عبد الرحمن الرامي
طالب في طور الدكتوراه في
المناعة الوراثية

يشكل الوباء الحالي تحديا غير مسبوقا لإيجاد أدوية علاجية ووقائية فعالة ضد مرض كوفيد-19. ونظرا لسرعة وتيرة الاكتشافات العلمية وكثرة الدراسات السريرية، فإن الأطباء في حاجة إلى أدلة دقيقة وملخصة بشأن أهم العلاجات الطبية الفعالة ضد عدوى SARS-CoV-2 وآلية عملها. وقد مكنت دراسة دورة حياة هذا الفيروس من تحديد أهداف لأدوية، موجودة أو تجريبية، قد تكون هي العلاج الأساسي لهذا المرض.

يشكل الوباء الحالي تحديا غير مسبوقا لإيجاد أدوية علاجية ووقائية فعالة ضد مرض كوفيد-19. ونظرا لسرعة وتيرة الاكتشافات العلمية وكثرة الدراسات السريرية، فإن الأطباء في حاجة إلى أدلة دقيقة وملخصة بشأن أهم العلاجات الطبية الفعالة ضد عدوى SARS-CoV-2 وآلية عملها. وقد مكنت دراسة دورة حياة هذا الفيروس من تحديد أهداف لأدوية، موجودة أو تجريبية، قد تكون هي العلاج الأساسي لهذا المرض.

من أجل إصابة الخلية، يرتبط فيروس SARS-CoV-2 بمستقبلات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) بواسطة بروتينه البنيوي S. ثم يدخل الخلية عبر ظاهرتي الالتقام الخلوي أو إندماج الأغشية. يسهل هذه العملية أنزيم سيرين بروتياز غشائي يسمى [1] TMPRSS2. بعد تحرير الجينوم الفيروسي (RNA) داخل الخلية تتم ترجمته مباشرة لإنتاج عديدات بيتيد فيروسية (pp1a و pp1ab). تتعرض هذه الأخيرة للقطع من مواقع محددة بواسطة بروتيازات فيروسية (3Clpro و Mpro و PLpro) نوعية لإنتاج البروتينات الفيروسية الغير بنيوية والتي تضم مركب أنزيمات المضاعفة والنسخ (Replicase-transcriptase complex)، أهمها أنزيم RNA بوليميراز المعتمد على [2] RNA (RdRP). تقوم هذه المركبات بإنتاج الجينوم الفيروسي والبروتينات البنيوية الفيروسية التي يتم تجميعها على شكل فيروسات جديدة تطرح خارج الخلية [2].

وتتم أيضا استعمال مضادات أجسام وحيدة النسيلة (Monoclonal antibodies) مضادة للوسائط الإلتهابية الأساسية، مثل الأنترلوكين 6. لتجنب تأثير الإستجابات الإلتهابية المفرطة على الرئة وباقي الأعضاء. تعتبر Tocilizumab و Sarilumab مضادات أجسام

يشكل الوباء الحالي تحديا غير مسبوقا لإيجاد أدوية علاجية ووقائية فعالة ضد مرض كوفيد-19. ونظرا لسرعة وتيرة الاكتشافات العلمية وكثرة الدراسات السريرية، فإن الأطباء في حاجة إلى أدلة دقيقة وملخصة بشأن أهم العلاجات الطبية الفعالة ضد عدوى SARS-CoV-2 وآلية عملها. وقد مكنت دراسة دورة حياة هذا الفيروس من تحديد أهداف لأدوية، موجودة أو تجريبية، قد تكون هي العلاج الأساسي لهذا المرض.

من أجل إصابة الخلية، يرتبط فيروس SARS-CoV-2 بمستقبلات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) بواسطة بروتينه البنيوي S. ثم يدخل الخلية عبر ظاهرتي الالتقام الخلوي أو إندماج الأغشية. يسهل هذه العملية أنزيم سيرين بروتياز غشائي يسمى [1] TMPRSS2. بعد تحرير الجينوم الفيروسي (RNA) داخل الخلية تتم ترجمته مباشرة لإنتاج عديدات بيتيد فيروسية (pp1a و pp1ab). تتعرض هذه الأخيرة للقطع من مواقع محددة بواسطة بروتيازات فيروسية (3Clpro و Mpro و PLpro) نوعية لإنتاج البروتينات الفيروسية الغير بنيوية والتي تضم مركب أنزيمات المضاعفة والنسخ (Replicase-transcriptase complex)، أهمها أنزيم RNA بوليميراز المعتمد على [2] RNA (RdRP). تقوم هذه المركبات بإنتاج الجينوم الفيروسي والبروتينات البنيوية الفيروسية التي يتم تجميعها على شكل فيروسات جديدة تطرح خارج الخلية [2].

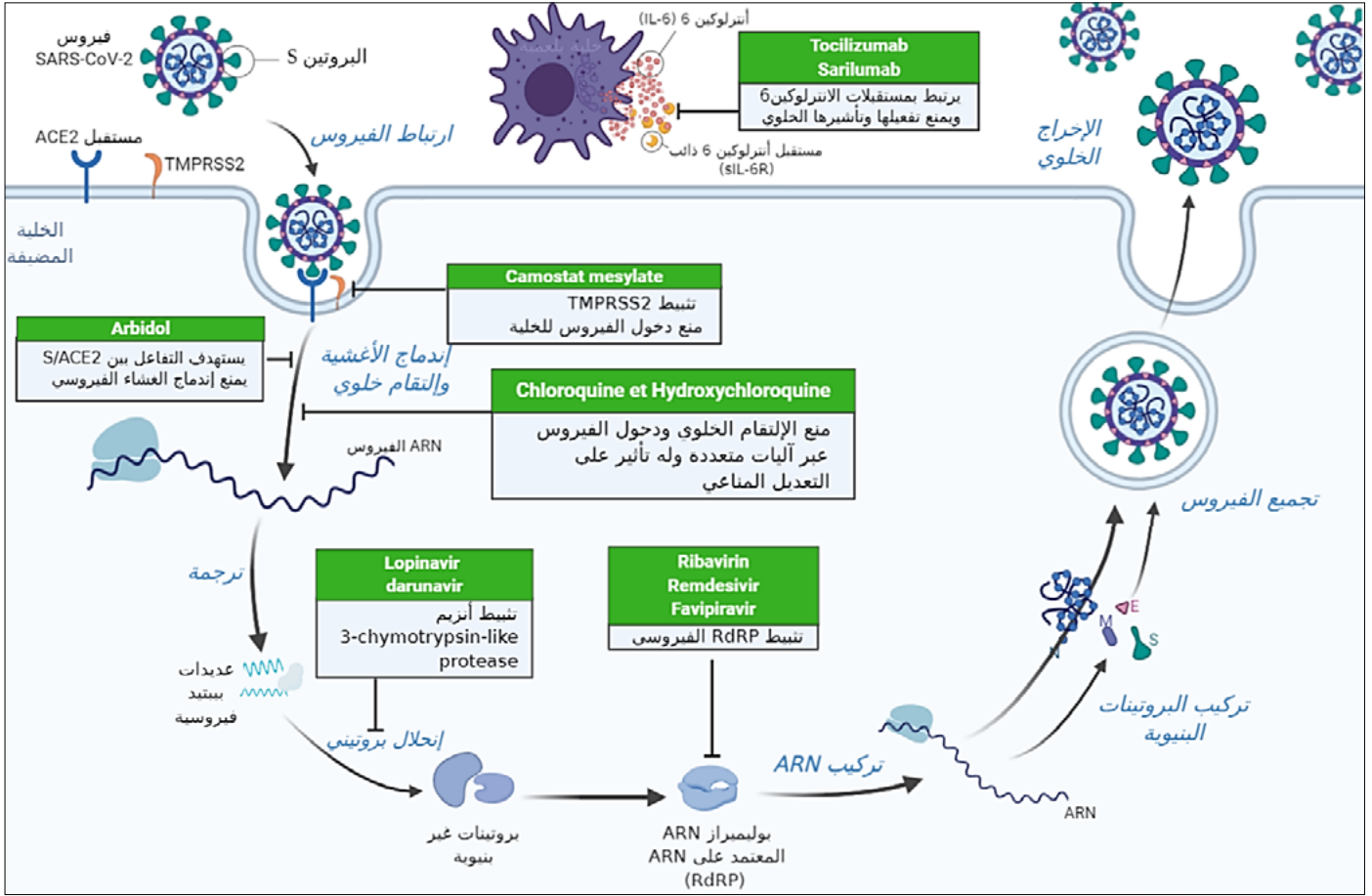
وتتم أيضا استعمال مضادات أجسام وحيدة النسيلة (Monoclonal antibodies) مضادة للوسائط الإلتهابية الأساسية، مثل الأنترلوكين 6. لتجنب تأثير الإستجابات الإلتهابية المفرطة على الرئة وباقي الأعضاء. تعتبر Tocilizumab و Sarilumab مضادات أجسام

يشكل الوباء الحالي تحديا غير مسبوقا لإيجاد أدوية علاجية ووقائية فعالة ضد مرض كوفيد-19. ونظرا لسرعة وتيرة الاكتشافات العلمية وكثرة الدراسات السريرية، فإن الأطباء في حاجة إلى أدلة دقيقة وملخصة بشأن أهم العلاجات الطبية الفعالة ضد عدوى SARS-CoV-2 وآلية عملها. وقد مكنت دراسة دورة حياة هذا الفيروس من تحديد أهداف لأدوية، موجودة أو تجريبية، قد تكون هي العلاج الأساسي لهذا المرض.

من أجل إصابة الخلية، يرتبط فيروس SARS-CoV-2 بمستقبلات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) بواسطة بروتينه البنيوي S. ثم يدخل الخلية عبر ظاهرتي الالتقام الخلوي أو إندماج الأغشية. يسهل هذه العملية أنزيم سيرين بروتياز غشائي يسمى [1] TMPRSS2. بعد تحرير الجينوم الفيروسي (RNA) داخل الخلية تتم ترجمته مباشرة لإنتاج عديدات بيتيد فيروسية (pp1a و pp1ab). تتعرض هذه الأخيرة للقطع من مواقع محددة بواسطة بروتيازات فيروسية (3Clpro و Mpro و PLpro) نوعية لإنتاج البروتينات الفيروسية الغير بنيوية والتي تضم مركب أنزيمات المضاعفة والنسخ (Replicase-transcriptase complex)، أهمها أنزيم RNA بوليميراز المعتمد على [2] RNA (RdRP). تقوم هذه المركبات بإنتاج الجينوم الفيروسي والبروتينات البنيوية الفيروسية التي يتم تجميعها على شكل فيروسات جديدة تطرح خارج الخلية [2].

وتتم أيضا استعمال مضادات أجسام وحيدة النسيلة (Monoclonal antibodies) مضادة للوسائط الإلتهابية الأساسية، مثل الأنترلوكين 6. لتجنب تأثير الإستجابات الإلتهابية المفرطة على الرئة وباقي الأعضاء. تعتبر Tocilizumab و Sarilumab مضادات أجسام

تستهدف العلاجات الدوائية الواعدة البروتينات الغير بنيوية، خاصة البروتيازات النوعية، مثل 3-chymotrypsin-



رسم توضيحي 1 : دورة حياة فيروس SARS-CoV-2 ومواقع تأثير العلاجات المحتملة له.

expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents, 2020; p. 105938.

- Zhou, D., S.M. Dai, and Q. Tong, COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother, 2020.
- Xu, X., et al., Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020.
- Sanofi, Sanofi and Regeneron begin global Kevzara (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19 [news release].. Accessed March 18, 2020. <http://www.news.sanofi.us/2020-16--03Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19, 2020>.

coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol, 2020. 92(4): p. 418423-.

- Cao, B., et al., A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med, 2020.
- Hayden, F.G. and N. Shindo, Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. Curr Opin Infect Dis, 2019. 32(2): p. 176186-.
- Wang, Z., et al., Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis, 2020.
- Kadam, R.U. and I.A. Wilson, Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. 114(2): p. 206214-.
- Devaux, C.A., et al., New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to

وحيدة النسيلة مناهضة (antagonists) لمستقبل الأنتروكين 6، تجري الآن دراستها على مرضى يعانون من أشكال حادة من مرض COVID-19، مع نجاح النتائج الأولية [9].

المراجع

- Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell, 2020. 181(2): p. 271280- e8.
- Chen, Y., Q. Liu, and D. Guo, Emerging