القابلية المناعية للنوع الوخيم من كوفيد-19 عند أفراد بدون مراضة

أحمد عزيز بوصفيحة[1,2]، عبد الرحمن الرامي[1]، جليلة الباكوري[1,3]، فاطمة أيلال[1,2]

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

تقديم

أظهرت بحوث جديدة وجود قابلية مناعية للإصابة بالنوع الرئوي الوخيم من كوفيد-19 عند أشخاص لا يشكون من أي عوامل اختطار أو مراضات مشتركة (comorbidities). وتخص هذه القابلية، التي قد تكون وراثية أو مكتسبة، المناعة المتواسَطة بالانترفرون (Interferon) والمسؤولة عن حماية الجسم من الأمراض الفيروسية (شكل1) [1].

القابلية المناعية الوراثية للإصابة بالنوع الوخيم من كوفيد-19

اكتشف التحالف الدولي لدراسة القابلية الوراثية للإصابة بكوفيد-19 (COVID Human Genetic Effort) [2] وجود طفرات في 8 مورثات (genes) من أصل 13 مورثة تمت دراستها في هذا البحث، والمعروفة بتأطيرها للمناعة بالانترفرون ضد عداوى الأنفلوانزا الموسمية [3]. هذه المورثات الثمانية هي: TLR3 و UNC93B1 و TICAM1 و TBK1 و IRF3 و IRF7 و IFNAR1 و IFNAR2. وقد قام فريق البحث بدراسة 656 جينوم لأشخاص مصابين بالإلتهاب الرئوي الوخيم لكوفيد-19 ومقارنته ب 534جينوم لأشخاص مصابين بكوفيد-19 بدون أعراض (لاعرضيين) أو بأعراض خفيفة [3].

وهكذا وُجدت هذه الطفرات الوراثية عند 21 شخص (3.2%) من بين 656 مصابا بالإلتهاب الرئوي الوخيم من كلا الجنسين ومن مختلف الأعراق، تتراوح أعمارهم بين 17 و77 سنة، لم يعانوا من أي سوابق مرضية لعداوى غير اعتيادية. وقد أدت طفرات ست مورثات إلى إضعاف المسالك المعتمِدة على TLR3 و IRF7 لإنتاج الانترفيرون من النوع الأول (Type I IFN) والذي يلعب دورا أساسيا في حماية الأنسان من العداوى الفيروسية. بينما أدت طفرة المورثتين الأخريَين IFNAR1 و IFNAR2، المسؤولتين عن إنتاج مستقبلة الانترفرون، إلى إضعاف مسالك أخرى تعتمد على كل من IRF9 و STAT1 و STAT2 لتضخيم إنتاج الانترفيرون وتحفيز المناعة المضادة للفيروسات (شكل1). ولم يعثر الباحثون على أي خلل في هذه المورثات عند الأشخاص 534 اللاعرضين أو ذوي الأعراض الخفيفة [3]. وبالتالي فوجود هذه الطفرات له علاقة بالقابلية للإصابة بالأشكال الوخيمة من الالتهاب الرئوي لعدوى SARS-CoV-2.

وتم تأكيد هذه العلاقة مخبريا، عبر البرهنة على عدم قدرة خلايا هؤلاء المرضى على إنتاج الانترفيرون أو مقاومة عدوى SARS-CoV-2 بعد تعريضها للفيروس، خلافا لما أظهرته نفس الخلايا من المصابين اللاعرضيين أو ذوي الأعراض الخفيفة [3].

القابلية المناعية المكتسبة للإصابة بالنوع الوخيم من كوفيد-19

يتعلق الأمر بتكوّن مناعة ذاتية (autoimmunity) تؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة ذاتية (autoantibodies) موجهة ضد الانترفرون من النوع الأول. ويؤيد هذا الإكتشاف المهم لنفس التحالف الدولي نتائج الدراسة الأولى حول علاقة بعض جينات مناعة الانترفيرون من النوع الأول بالقابلية للإصابة بكوفيد-19 الوخيم [4].

فبعد دراسة أمصال 987 شخص مصاب بالإلتهاب الرئوي الوخيم لكوفيد-19، تم العثور عند 101 منهم (10.2%) على أجسام مضادة ذاتية موجهة ضد الأنترفرون، في حين لم يعثر الباحثون على هذه الأجسام المضادة الذاتية عند 663 شخص مصاب بكوفيد-19 بدون أعراض أو بأعراض خفيفة ($p<10^{-16}$). وتراوحت أعمار المرضى بين 27 و 87 سنة، 93% منهم ذكور [4].

وقد تم تأكيد التأثير السلبي لهذه الأجسام المضادة الذاتية المأخوذة من مصل المرضى في المختبر، حيث قامت بتثبيط (inhibition) قدرة الأنترفيرون على تحفيز مقاومة الخلايا لعدوى SARS-CoV-2 وسمحت بتكاثر الفيروس [4].

خلاصة

لقد تأكد إذَن الدور الأساسي للأنترفرون من النوع الأول في الحماية من عدوى SARS-CoV-2، وأن أي اضطراب وراثي أو مناعي ذاتي له يؤدي إلى قابلية عالية للإصابة بالنوع الرئوي الوخيم من كوفيد-19. وأدى هذا الإكتشاف المهم إلى اقتراح حقن الانترفيرون كعلاج للنوع الوخيم من المرض.

ويبدو أن هذه القابلية، سواء الوراثية أو المكتسبة، أكثر تواترا (frequent) مما تم العثور عليه في هاتين

الدراستين، حيث أن الدراسة الأولى لم تشمل سوى 13 مورثة مسؤولة عن المناعة المضادة لفيروس الانفلونزا، الذي يشبه إلى حد كبير فيروس SARS-CoV-2، وكذلك الأمر بالنسبة للدراسة الثانية التي لم تستهدف سوى الأجسام المضادة الذاتية للانترفيون. وبالتالي فإن الحاجة إلى دراسات أخرى تشمل عددا أكبر من مورثات المناعة ضد الفيروسات (الجدول 1) وأنواعا أخرى من الأجسام المضادة الذاتية أمر ضروري لتحديد حجم هذه القابلية.

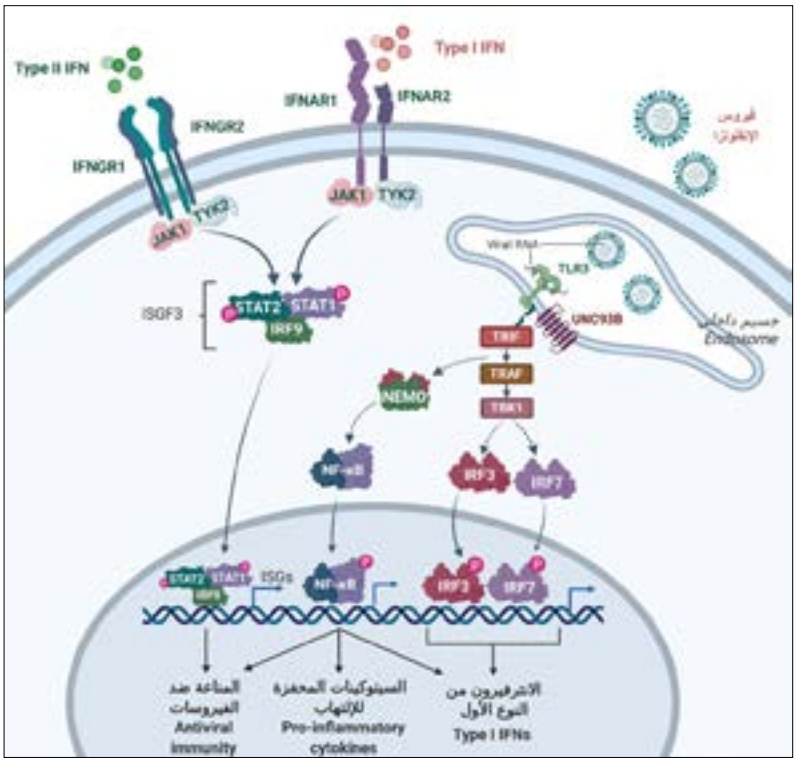
الجدول 1 : أعواز مناعية مؤهبة لعداوى فيروسية شديدة [5].

Defects Predisposing to Severe Viral Infection	
STAT1 Def. *STAT1*. (AR LOF).	Severe Viral Infections
STAT2 deficiency*. *STAT2*.AR.	Disseminated vaccine-strain measles
IRF7 deficiency. *IRF7*. AR. IRF9 deficiency. *IRF9*. AR.	Severe influenza disease.
IFNAR1 deficiency *. *IFNAR1*AR.	Severe disease caused by Yellow Fever vaccine and Measles vaccine
IFNAR2 deficiency".*IFNAR2* AR.	Disseminated vaccine-strain measles, HHV6. No response to IFN-a.
CD16 deficiency '. *FCGRBA*.AR.	Severe herpes viral infections, particularly VZV, EBV, and HPV.
MDA5 deficiency (LOF)*. *IFIHI*. AR.	Rhinovirus and other RNA viruses
RNA polymerase III def*. *POLR3A. POl.R3C. POLR3F*.AD.	Severe VZV infection.
IL-18BP deficiency ". Il.*18BP*. AR.	Fulminant viral hepatitis

وتدخل هذه القابلية المناعية للإصابة بأجناس محددة من الفيروسات دون غيرها ضمن الأنواع الجديدة من أمراض ضعف المناعة الأولي [5]، حيث يمكن للمريض مقاومة جل الجراثيم إلا جرثومة واحدة أو مجموعة صغيرة منها (الجدول 1)، خلافا لضعف المناعة التقليدي الذي يكون المريض فيه مؤهبا للإصابة بطيف أوسع من الجراثيم [5].

المراجع

1. Zhang, Q., Human genetics of life-threatening influenza pneumonitis. Hum Genet, 2020. 139(6-7): p. 941-948.
2. Casanova, J.L., H.C. Su, and C.H.G. Effort, A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. Cell, 2020. 181(6): p. 1194-1199.
3. Zhang, Q., et al., Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science, 2020: p. eabd4570.
4. Bastard, P., et al., Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science, 2020: p. eabd4585.
5. Bousfiha, A., et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol, 2020. 40(1): p. 66-81.



الشكل1: أهم عناصر الاستجابة المناعية بالانترفيرون ضد عدوى فيروس الانفلونزا
(من إنجاز مختبر البحث في المناعة السريرية و الإلتهاب و الأرجية (LICIA))

وصف الشكل1: رسم توضيحي لبعض العناصر التي تمت دراستها في هذا البحث والمسؤولة عن الاستجابة المناعية ضد فيروس الانفلونزا الذي يشبه إلى حد كبير فيروس SARS-CoV-2 المسبب لكوفيد-19. يؤدي دخول الفيروس إلى الخلية إلى تنشيط المستقبلات المناعية، بما فيها TLR3 الذي يتعرف على الحمض النووي الريبوزي الفيروسي (RNA) ويقوم بعدها بتوظيف بروتينات موائمة (adaptor proteins) مثل TRIF و TRAF، التي تعمل على تنشيط أنزيم كيناز يسمى TBK1 الذي ينشط بدوره عوامل النسخ (transcription factors) IRF3 و IRF7 عبر فسفرتها (phosphorylation). وتنتقل عوامل النسخ هذه إلى داخل النواة حيث تُبدئ تركيب بروتينات الانترفيرون من النوع الأول (IFN-α و IFN-β و IFN-ε و IFN-κ و IFN-ω). إضافة إلى ذلك يُنشط TRIF البروتين NEMO المتنمي إلى مركب أنزيم الكيناز (IKK-γ)، يُنشط هذا الأخير عامل النسخ NF-κB المسؤول عن تعبير (expression) مجموعة من جينات السيتوكينات المحفزة للإلتهاب وجينات الأنترفيرون من النوع الأول وأيضا الجينات المضادة للموت الخلوي (anti-apoptotic) مما يؤدي إلى تعزيز المناعة المضادة للفيروسات. أما البروتين UNC93B1 الغشائي فيلعب دورا مهما في نقل وتثبيت مستقبلات TLR أثناء مراحل تركيبها.

بالموازاة مع ذلك، تعمل الانترفيرونات من النوع الأول (ex: IFN-α) والثاني (IFN-γ)، بعد ارتباطها بمستقبلاتها (2/IFNAR1 و 2/IFNGR1) وتفعيل إنزيمات الكيناز المرافقة لها (TYK2 و JAK1)، على تنشيط عامل النسخ ISGF3 المكوَّن من تجمع ثلاثة بروتينات STAT1 و STAT2 و IRF9 والمتحكِم في تعبير مجموعة من الجينات المرتبطة بالمناعة المضادة للفيروسات، بما فيها جينات الانترفيرون.