



ترجمه: دکتر سید حسین فاطمی - متخصص علوم آزمایشگاهی بالینی

برادیکنین؛ فرضیه‌ی تازه‌ای درباره‌ی کووید ۱۹

در روزهای آغازین تابستان امسال، از دومین ابر کامپیوتر جهان (Summit) در آزمایشگاه اوکریج در تنسی آمریکا برای پردازش داده‌های بیماری کووید ۱۹، بهره‌برداری شد. در این پژوهش داده‌های بیش از ۴۰۰۰۰ زن از ۱۷۰۰۰ هزار نمونه بررسی شد. پس از بررسی دو و نیم میلیارد آمیزه‌های ژنی، سرگروه پژوهش، دکتر دانیل جاکسون، چنین گفت: رایانه فرضیه‌ی تازه‌ای درباره‌ی چگونگی کارکرد کووید ۱۹ بر روی بدن فاش کرد: نظریه‌ی برادیکنین. این تئوری الگویی را پیش می‌آورد که جوابگوی بسیاری از جنبه‌های گوناگون، از جمله برخی از نشانه‌های نامانوس این بیماری می‌شود.

امروزه نه مکانیسم و نه درمان کووید ۱۹، شناخته نیست. سازوکار تازه‌ی بدست آمده از این ابر رایانه، در برگرفته‌ی راهکار برای درمان آن در میان داروهای موجود و پذیرفته شده‌ی FDA نیز فراهم می‌کند. نقطه‌ی ورود ویروس ACE2 است که خود از اجزای سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) است. برادیکنین بخش توانمند وازوپروسور است که باعث کاهش فشارخون و گشاد شدن رگها می‌شود، با ACE تخریب می‌شود و با آنژیوتانسین تولید شده‌ی ACE2 تقویت می‌شود. در این بررسی، پردازش جدیدی را در باره‌ی داده‌های بیان ژن سلول‌های مایع لاواژ برونکوالئولار (BALF) از بیماران COVID-19 که برای توالی ویروس استفاده شده‌اند، انجام شده است که در مقایسه با BALF گروه کنترل، نامیزانی حیاتی در سیستم RAS را نشان داد.

نتیجه‌ی کار: کاهش بیان ACE و افزایش ACE2، رنین، آنژیوتانسین، گیرنده‌های کلیدی RAS، کینورژن و بسیاری از آنزیم‌های کالیکرین فعال‌کننده آن، و هر دو گیرنده‌های برادیکنین بود. در این الگوی غیرمعمول RAS، پیش‌بینی‌کننده‌ی افزایش اندازه‌ی برادیکنین در چندین بافت و سیستم است که می‌تواند باعث افزایش گشادی عروقی، نفوذپذیری عروقی و افت فشارخون می‌شود.

این دستاوردهای برآمده از پویایی برادیکنین، روشنگر بسیاری از نشانگان مشهود در COVID-19 است. برپایه‌ی یافته‌های این تیم، آلودگی کووید ۱۹ هنگامی که ویروس از راه گیرنده‌های ACE2 وارد بینی می‌شود (گیرنده‌های آن که هدف ویروس است، در بینی فراوان است). سپس ویروس به سوی سلول‌های جاهای دیگر (روده‌ها، کلیه‌ها و قلب) که دارای ACE2 باشد، پیش می‌رود. که این پدیده دست کم می‌تواند زمینه‌ی برخی از ناهنجاری قلبی و نشان‌های گوارشی باشد. هنگامی که کووید ۱۹ در بدن مستقر می‌شود، رویدادهای درخور توجهی آغاز می‌شود. بر پایه‌ی گزارش تیم جاکوبسن، بر اساس داده‌پردازشی ابر رایانه‌ی Summit این ویروس تنها به آلوده کردن سلول‌هایی که دارای گیرنده‌های ACE2 هستند، اکتفا نمی‌کند، بلکه فعالانه سیستم بدن را در اختیار می‌گیرد و در جاهایی مانند ریه‌ها که در آنها گیرنده‌های ACE2 کم و یا متوسط است، باعث افزایش بلانده‌ی (upregulate) گیرنده‌های ACE2 می‌شود. این ویروس همانند دزدی است که از یکی از پنجره‌های باز طبقه‌ی دو یک خانه به داخل خانه می‌لغزد و نه تنها وسایل را بر می‌دارد، بلکه تمام درها و پنجره‌های خانه را برای همدستانش باز می‌کند تا آنها بتوانند هجوم بیاورند و به طور موثرتری به غارت کمک کنند.

سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) بسیاری از جنبه‌های سیستم گردش خون را کنترل می‌کند، از جمله یک ماده شیمیایی به نام برادیکنین در بدن که به طور معمول به تنظیم فشارخون کمک می‌کند. بر اساس تجزیه و تحلیل این گروه، هنگامی که ویروس، RAS را درگیر می‌کند، باعث بهم‌ریختن مکانیسم تنظیم برادیکنین می‌شود. گیرنده‌های برادیکنین حساس شده و بدن نیز از شکستن برادیکنین باز می‌ایستد. (ACE به طور معمول برادیکنین

کینین را تخریب می کند، اما وقتی ویروس آن را تنظیم کند، نمی تواند این کار را به همان میزان موثر انجام دهد).

بر پایه ی نظریات پژوهشگران، نتیجه ی پایانی رها شدن طوفان برادیکینین در بدن است. بر اساس این نظریه، این طوفان برادیکینین است که مسوول نظاهرات کشنده ی کووید ۱۹ است.

تیم Jacobson در گزارش خود گفته اند که "به گمانی آسیب شناسی Covid-19 نتیجه طوفان های برادی کینین است تا طوفان های سیتوکین" که در گذشته در بیماران Covid-19 شناسایی شده بود، اما "این دو ممکن است به گونه ی پیچیده ای با هم وابسته باشند." گزارش های دیگر نیز طوفان های برادی کینین را به عنوان علت احتمالی آسیب شناسی های Covid-19 شناسایی کرده بودند.

همچنان که برادی کینین در بدن انباشته شود، نفوذ پذیری عروق را به طرز چشمگیری افزایش می دهد. به سخن کوتاه، باعث تراوش رگ های خونی می شود. این با داده های بالینی اخیر همخوانی دارد، که به طور فزاینده ای Covid-19 را به جای بیماری تنفسی، به عنوان یک بیماری عروقی تلقی شده است. اما کووید-۱۹ هنوز هم تأثیر زیادی روی ریه ها دارد. به گفته پژوهشگران، از آنجا که رگ های خونی به دلیل طوفان برادی کینین شروع به تراوش می کنند، ریه ها می توانند از مایع پر شوند. سلول های ایمنی نیز به درون ریه ها تراوش می شوند، و سرانجام به التهاب می انجامد.

کووید ۱۹ یک ترفند مخصوص دیگری نیز دارد. از راه مسیر دیگری، تولید اسید هیالورونیک (HLA) در ریه ها را افزایش می دهد. HLA اغلب به دلیل توانایی جذب بیش از ۱۰۰۰ برابر وزن خود در مایعات، در صابون ها و لوسیون ها به کار می رود. این ماده هنگامی که با تراوشات درون ریه ها ترکیب شود، نتیجه اش فاجعه بار است. زیرا هیدروژل ایجاد می کند، که می تواند ریه های برخی بیماران را پر کند. به گفته جاکوبسون، همین که این روی دهد، "گویی که در ژله نفس می کشید." این شاید بتواند روشنگر کارآمدی کمتریوتیلاتورها در درمان کووید ۱۹، نسبت به بهره وری آنها برای ویروس دیگر باشد.

گسترش فرضیه برادی کینین نیز به بسیاری از آسیب های قلبی Covid-19، می رسد. حدود یک پنجم بیماران بستری Covid-19، دارای آسیب قلبی هستند، حتی اگر هرگز گرفتاری قلبی نداشته باشند. برخی از این نمونه ها شاید

آلودگی مستقیم قلب از راه گیرنده های ACE2 در قلب باشد. اما RAS جنبه های انقباض قلبی و فشار خون را نیز کنترل می کند. به گفته محققان، طوفان های برادی کینین می توانند باعث ایجاد آریتمی و فشار خون پایین شوند، که اغلب در بیماران Covid-19 دیده می شود.

فرضیه برادی کینین نیز عوارض عصبی Covid-19 را پوشش می دهد. برخی از این عوارض پیش بینی نشده و نگران کننده بیماری هستند. این نشانگان (که شامل سرگیجه، تشنج، هذیان و سکتة مغزی است) در نیمی از بیماران Covid-19 بستری در بیمارستان دیده می شود. طبق گفته Jacobson و تیم وی، بررسی های MRI در فرانسه نشان داده که در بسیاری از بیماران Covid-19 شواهدی از تراوش رگ های خونی در مغز خود دارند.

برادی کینین- به ویژه در دوزهای بالا- نیز می تواند منجر به شکست سد خونی مغزی شود. در شرایط عادی، این مانع به عنوان یک فیلتر بین مغز و بقیه سیستم گردش خون عمل می کند. این مواد مغذی و مولکول های کوچکی را که مغز برای عملکرد آنها نیاز دارد، وارد می کند، در حالی که سموم و عوامل بیماری زا را از بدن دور نگه می دارد و محیط داخلی مغز را به شدت پایش می کند.

اگر طوفان های برادی کینین باعث از بین رفتن سد خونی مغزی شود، سلول ها و ترکیبات مضر وارد مغز می شوند و منجر به التهاب، آسیب احتمالی مغز، و بسیاری از نشانه های عصبی بیماران Covid-19 می شوند.

افزایش سطح برادی کینین همچنین می تواند انگیزه ی نشانگان شایع دیگر Covid-19 باشد. داروهای مهار کننده ACE که برای درمان فشار خون بالا به کار می روند، همانند Covid-19 بر روی سیستم RAS تأثیر مشابهی دارند، و باعث افزایش سطح برادی کینین می شوند. در حقیقت، جاکوبسون و تیم وی در گزارش خود یادآور شده اند: که ویروس کووید ۱۹ همسان داروی مهار کننده ACE عمل می کند و کمابیش به طور مستقیم بازتاب عملکرد این داروها را نشان می دهد.

سرفه خشک و خستگی دو نشان شناخته شده ی مهار کننده های ACE است که دو علامت کلاسیک کتابی Covid-19 بشمار می آیند. و آنها می توانند به طور بالقوه سطح پتاسیم خون را افزایش دهند که در بیماران Covid-19 نیز مشاهده شده است. پژوهشگران می گویند، شباهت های بین عوارض جانبی مهار کننده

ACE و علائم Covid-19 فرضیه برادری کینین را تقویت می کند.

مهار کننده های ACE همچنین باعث از بین رفتن طعم و بو می شوند. اما جاکوبسون تأکید می کند که این علامت بیشتر به دلیل تاثیر ویروس بر سلول های اطراف عصب بویایی است تا اثرات مستقیم برادری کینین.

گرچه فرضیه برادری کینین هنوز یک تئوری در حال ظهور است، ولی نشانه های به ظاهر عجیب و غریب Covid-19 را توضیح می دهد. جاکوبسون و تیم او حدس می زنند که نشأت عروقی ناشی از طوفان های برادری کینین می تواند مسوول Covid toes باشد، نوعی تورم و کبودی انگشتان که در برخی از بیماران کووید-19 دیده می شود. برادری کینین همچنین می تواند در غده تیروئید، علائم تیروئید ایجاد کند، که در برخی از بیماران دیده شده است.

فرضیه برادری کینین می تواند برخی از الگوهای جمعیتی را وسیع تر از گسترش بیماری را توضیح دهد. محققان می گویند که برخی از جنبه های سیستم RAS وابسته به جنس است و پروتئین های مختلفی برای گیرنده ها (مانند یکی به نام TMSB4X) که در کروموزوم X واقع شده است. این بدان معنا است این پروتئین در زنان دو برابر مردان است. تیم Jacobson نتیجه گرفتند که "این می تواند میزان کمتر مرگ و میر ناشی از Covid-19 را در زنان توضیح دهد." یک اختلال ژنتیکی RAS می تواند به زنان در برابر بیماری محافظت بیشتری کند.

فرضیه برادری کینین مدلی را ارائه می دهد که به درک بهتر Covid-19 کمک می کند، و در ادبیات موجودیک نوآوری می افزاید. به گفته دانشمندان Frank van de Veerdonk ، Jos WM van der Meer و Roger Little ، که مقاله را مورد بررسی قرار داده اند، گزارش تیم، کمابیش همه علائم بیماری، حتی مواردی (مانند کبودی روی انگشتان پا) را که در ابتدا تصادفی به نظر می رسند، پیش بینی می کند و در ادامه روش های درمانی جدیدی را برای این بیماری پیشنهاد می کند.

همانطور که Jacobson و تیم وی اشاره کردند، چندین دارو جنبه های RAS را هدف قرار می دهند، و از پیش مورد تایید FDA برای درمان دیگر بیماری ها قرار گرفته است، که می توان از آنها برای درمان Covid-19 نیز استفاده کرد. چندین مورد، مانند دانازول، استانوزولول و اکالاتنید، تولید برادری کینین را کاهش می دهند و به طور بالقوه

می توانند طوفان مرگبار برادری کینین را متوقف کنند. دیگران، مانند icatibant، سیگنالینگ برادری کینین را کاهش می دهند و می توانند اثرات آن را به محض ورود به بدن کاهش دهند.

جالب اینجاست که تیم Jacobson ویتامین D را به عنوان یک داروی بالقوه مفید Covid-19 پیشنهاد می کند. این ویتامین در سیستم RAS نقش دارد و می تواند با کاهش سطح یک ترکیب دیگر، معروف به REN، مفید واقع شود. این نیز می تواند از تشکیل طوفان های کشنده برادری کینین جلوگیری کند. پژوهشگران خاطرنشان کردند که قبلا از ویتامین D برای کمک به بیماران Covid-19 استفاده شده است. این ویتامین به راحتی با نسخه پزشک در دسترس است و تقریباً ۲۰٪ از جمعیت جهان کمبود دارند. اگر براستی اثر ویتامین D در کاهش شدت طوفان های برادری کینین اثبات شود، می تواند روشی آسان و ایمن برای کاهش شدت ویروس باشد. ترکیباتی دیگر می توانند نشانه های وابسته به طوفان های برادری کینین را درمان کنند. برای نمونه، هیمکرومون می تواند سطح اسید هیالورونیک را کاهش دهد و به طور بالقوه از تشکیل هیدروژل های کشنده در ریه ها جلوگیری کند. همچنین timbetasin می تواند مکانیزمی را تقلید کند که محققان معتقدند زنان را در برابر عفونت های شدید Covid-19 محافظت می کند. البته همه این روش های درمانی در مرحله ی حدس و گمان هستند و لازم است پیش از تعیین اثربخشی و استفاده گسترده تر از آنها، در یک محیط دقیق و کنترل شده مورد مطالعه قرار گیرند. بهر روی فرضیه برادری کینین همانند فرضیه های خوب دیگر هنوز نیاز به کار بیشتری دارد.

منبع:

<https://elemental.medium.com/a-supercomputer-analyzed-covid-19-and-an-interesting-new-theory-has-emerged-31cb8eba9d63>.