دکترعلی فرزانگان، مدرس دانشکده پردیس بین الملل دانشگاه علوم پزشکی گیلان،
دانش آموخته تحصیلات تکمیلی قارچ شناسی پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی ایران

# اهمیت پپتیدهای کاتیونیک در کاهش مقاومت های دارویی در بیماری های قارچی

**مقاومت آنتی بیوتیکی(AR(Antibiotic Resistance در چند دهه اخیر به سرعت در حال افزایش است و امروزه یکی از بزرگترین چالش های دانش پزشکی است که سلامت حیوانات و انسان ها را تحت تأثیر قرار داده است. ظهور AR را می توان نه تنها به نسخه های نامناسب ضدمیکروبی در انسان، بلکه به دلیل استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیک ها در پرورش حیوانات و کشاورزی نسبت داد (۱،۲). بنابراین، شناسایی درمان های ضدعفونی جدید، بیش از گذشته مورد نیاز است.**

در سال‌های گذشته، تلاش‌های زیادی برای شناسایی مولکول‌های جدید یا روش‌های جدیدی که می‌تواند بر مقاومت رو به رشد میکروبی غلبه کند، انجام شده است. با چنین دیدگاهی، می توان تصور کرد که پپتیدهای ضدمیکروبی(AMPs) می توانند کاندیدهای بالقوه ای برای درمان عفونت های ناشی از میکروارگانیسم های چندمقاومتی باشند. پپتیدهای ضدمیکروبی (AMPها) الیگوپپتیدهایی هستند که معمولاً از ۱۲ تا ۵۰ اسیدآمینه کاتیونی و آبگریز با بار خالص مثبت تشکیل شده اند و از اجزای ضروری ایمنی ذاتی هستند و به آن ها CAMPs گویند(۳،٤،٥). AMPها فعالیت های گسترده ای را در برابر طیف وسیعی از پاتوژن ها مانند مخمرها، قارچ ها، ویروس ها و باکتری ها نشان می دهند (٦،٧).

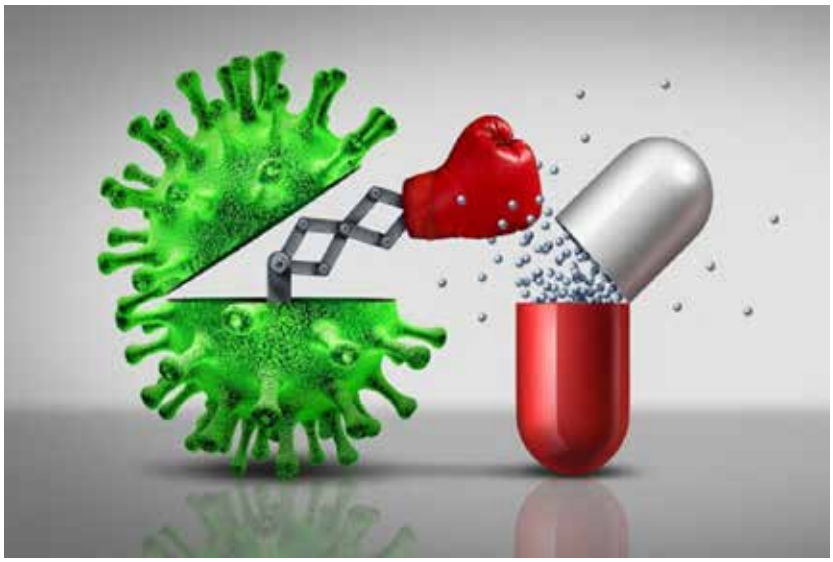
به طور خاص، بسیاری از AMPها می توانند با تعاملی که با غشای سلولی پاتوژن ها (با بار منفی) دارند ، آنها را از بین ببرند. این امر منجر به تغییر در پتانسیل الکتروشیمیایی آنها شده و به غشای سلولی آسیب می رساند. از طرفی دیگرAMP های متعددی وجود دارد که می تواند به طور غیرمستقیم با تاثیر بر پاسخ های ایمنی میزبان، پاتوژن ها را از بین ببرد (۸،۹،۱۰،۱۱) و با مهار ارتباط بین پاتوژن ها، آن ها را نابود کند. علاوه بر این، برخی از AMP ها برهمکنش های هم افزایی با مولکول های معمولی را نشان می دهد که به کاهش انتخاب میکرواورگانیسم های مقاوم به آنتی بیوتیک کمک می کند و به ما امکان می دهد حساسیت درمان های معمولی را بازیابی کنیم (۱۲).

عفونت‌های قارچی یکی از شایع‌ترین مشکلات بهداشت عمومی است (۱۳) و افزایش تدریجی مقاومت به درمان‌های سنتی و عوارض جانبی برخی از داروهای ضد قارچی به ویژه در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی، استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند(۱۴). به همین دلیل، ارزیابی مولکول های جدید برای گسترش گزینه های درمانی ضروری است. برخی از AMPها، علاوه بر اثر ضد باکتریایی ، اثر ضدقارچی داشته و می تواند گزینه های عالی در درمان عفونت های مختلط باشد؛ زیرا به کمک مکانیسم های گوناگونی که عمدتاً در بیوسنتز استرول دگرگونی پدید می آورند، نقش موثرتری در جهت انهدام میکرواورگانیسم ها از خود نشان می دهند (۱۳-۱۶) که در ادامه به بررسی تعدادی از آنها می پردازیم:

**♦ IB-367 :**

IB-367 یک پروتگرین با فعالیت در برابر باکتری های گرم منفی و همچنین قارچ ها است. در یک مطالعه آزمایشگاهی، کارآیی IB-367 به تنهایی و در ترکیب با فلوکونازول، ایتراکونازول و تربینافین در برابر سویه های بیماران آلوده به Trichophyton mentagrophytes، T. rubrumand و

Microsporum canis مورد ارزیابی قرار گرفت. در تک درمانی، کمترین MIC مربوط به تربینافین و ایتراکونازول بود، اما هم افزایی ۳۵٪ با IB-367/fluco-nazole، ۳۰٪ با IB-367/ITRA و ۲۵٪ با IB-367/TERB (۱۷) وجود داشت. این مطالعه نشان می‌دهد که IB-367 مولکولی است که می‌تواند اثربخشی درمان‌های ضد قارچی موجود را افزایش دهد.



علاوه براین، IB-367 در شرایط آزمایشگاهی عملکرد قارچ کشی سریعی را علیه گونه های کاندیدا، هم حساس و هم مقاوم به فلوکونازول، از خود نشان داد. اثر هم افزایی در ۴۱/۶درصد موارد با فلوکونازول و ۴۴درصد از موارد با آمفوتریسین B بدون آنتاگونیسم رخ داد (۱۸). به این دلایل، می توان IB-367 را یک مولکول بسیار امیدوار کننده ای برای درمان عفونت های کاندیدا در نظر گرفت.

♦ **Lipopeptide PAL-Lys-Lys-NH2 :**

لیپوپپتید کوتاه پالمیتویل PAL-Lys-Lys-NH2 (PAL) در شرایط آزمایشگاهی در برابر گونه های کاندیدا، به تنهایی و در ترکیب با فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانجین، مورد بررسی قرار گرفت. همه داروها فعالیت خوبی در برابر سویه های کاندیدا نشان دادند اما آمفوتریسین B و caspofungin کمترین MIC را داشتند.

در برهمکنش PAL با سه داروی مطرح شده، اثر هم افزایی مشاهده شد به شیوه ایی که PAL/ فلوکونازول (۸۱/۲۵ ٪)، PAL/آمفوتریسینB (۷۵ ٪) و به ویژه PAL/caspofungin (۸۷/۵ ٪)، اثر افزایی از خود نشان دادند(۱۹). با توجه به نتایج به دست آمده ترکیب PAL/caspofungin به عنوان یک گزینه درمانی جدید در موارد عفونت شدید کاندیدا مطرح است.

در عفونت شدید با Cryptococcus neoformans، PAL در شرایط آزمایشگاهی نیز موثر بود و در ۲۱/۴ درصد موارد با آمفوتریسینB اثر هم افزایی نشان داد که استفاده احتمالی آن را در بیماران آلوده، برای کاهش دوز و عوارض جانبی آمفوتریسینB، پیشنهاد می کند(۲۰). PAL همچنین در شرایط آزمایشگاهی علیه چندین ایزوله بالینی درماتوفیت ها موردمطالعه قرار گرفت (۲۱،۲۲). PAL و فلوکونازول MIC کمتر و زیست توده قارچی کمتری نسبت به گاما ترپینن، ترکیبی از روغن درخت چای، نشان دادند. در نهایت، PAL نسبت به فلوکونازول در کاهش زنده ماندن هیف درماتوفیت ها، برتری داشت که این خود نقش موثر آن را در درمان بیماری های پدید آمده از درماتوفیت ها را نیز نشان می‌دهد.

♦ **Tachyplesin III:**

تاکیپلسینIII نیز در شرایط آزمایشگاهی برعلیه عوامل درماتوفیتی، همانند باکتری های گرم منفی، مورد ارزیابی قرار گرفت. علاوه بر اینکه MIC تربینافین به طور قابل توجهی پایین تر از MIC تاکیپلسینIII بود (۰p/۰۰۱>)، ترکیب این دو در ۳۰ درصد موارد، فعالیت هم افزایی نشان داد و هیچ تضادی ثبت نشد. جالب توجه است، تاکیپلسین III و تربینافین به طور قابل توجهی رشد M.canis را نیز کاهش دادند(۰p/۰۱>) (۲۳). بنابراین، این AMP می تواند در ترکیب با تربینافین برای کاهش دوز ضد قارچی در عین حفظ اثربخشی و ایمنی، مفید باشد.

♦ **C14-NleRR-NH2 وC14-WRR-NH2 :**

این دو لیپوپپتید برای ارزیابی فعالیت ضدقارچی در برابر آسپرژیلوس فومیگاتوس مقاوم به آزول مورد مطالعه قرار گرفتند. هر دو لیپوپپتید، فعالیت ضدقارچی با MIC ۸ تا ۱۶ میلی گرم در لیتر را نشان دادند و اثر وابسته به دوز آن ها با منحنی زمان کشندگی و سنجش XTT مورد تایید قرار گرفت. علاوه بر این، بررسی های میکروسکوپی نشان داد که رشد هیف ها در غلظت های برابر یا بالاتر از MICها، مختل می شود. نتایج نشان داد که هر دو C14-NleRR-NH2 و C14-WRR-NH2 در برابر ایزوله های مقاوم آزمایش شده، موثر است و تحقیقات بر

روی آنها می تواند در جهت ساخت داروهای جایگزین برای درمان بیماری های قارچی، ارزشمند باشد (۲۴).

در طی سال های گذشته، اثربخشی AMPها در شرایط آزمایشگاهی بر روی پنوموسیستیس کارینی که از بیماران مبتلا به پنومونی گرفته شده بود، مورد ارزیابی قرار گرفت(۲۵و۲۶). چهار پپتید ضدمیکروبی به نام های Cecropin P1، magainin II، indolicidin و ranalexin به تنهایی و در ترکیب با ماکرولیدها و مهارکننده‌های دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFRs) مورد بررسی قرار گرفتند. این چهار پپتید، به استثنای ranalexin، در هم افزایی با ماکرولیدها، رشد P. carinii را سرکوب کردند(۲۵). علاوه براین، در مطالعه ایی نشان داده شد که سکروپین P1 و magainin II می توانند در غلظت‌های غیرسمی بدست آمده از کشت سلولی تک لایه، در مهار رشد P. carinii مؤثر باشند (۲۶).

در پایان، تجربه ها نشان می‌دهد که AMPها می‌توانند گزینه های موثری برای درمان عفونت‌های ناشی از میکروارگانیسم‌های چندمقاومی و غلبه بر مکانیسم‌های مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها یا آنتی فونگال ها، باشند.

AMP ها به آنتی بیوتیک ها و آنتی فونگال هایی که به دلیل مقاومت میکرواورگانیسم ها اثربخشی مناسبی ندارد، اجازه می دهد تا از اثر هم افزایی آن ها استفاده شود.

با توجه به گسترش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی و آنتی فونگالی، این امر در آینده نزدیک بسیار مهم خواهد بود. تحقیقات نشان داده است که پپتیدها اجازه نفوذ مولکول‌های آنتی‌بیوتیک را به داخل بدن باکتری‌ها می‌دهد، در نتیجه عملکرد آنتی‌بیوتیکی را از جهاتی «غیرمنتظره» می‌کند، مانند برخی از بتالاکتام‌ها. ماکرولیدها یا تتراسایکلین‌ها که در صورت ترکیب با پپتیدها برای درمان عفونت های میکروارگانیسم های گرم منفی از آن ها استفاده می شود.

در مطالعات جدید، امکان پوشاندن برخی از دستگاه ها با پپتیدها به روش دستی مورد بررسی قرار گرفت، حال آنکه تعدادی از محققان این کار را با پیوندهای کووالانسی انجام می دهند. از این امکان می توان به عنوان مثال برای پروتزهای ارتوپدی، کاتترهای طولانی مدت و غیره استفاده کرد. شایع ترین محدودیت ها، کم بودن اطلاعات به دست آمده از بیماران، هزینه بالای برخی از AMPها و شناسایی ایمنی کار با آن ها و سمیت سلولی احتمالی بدنبال کار با آن ها است (که به لطف مطالعات سمیت سلولی، در حال بهبود است). علاوه بر این، مشکل کوتاه بودن نیمه عمر پپتیدها باید در نظر گرفته شود. این مسئله در آینده باید با جستجوی راه حل هایی مشابه راه حل های به دست آمده از گلیکوپپتیدهایی مانند دالباوانسین و اریتاوانسین، گلیکولیپوپپتیدهایی با نیمه عمر طولانی مدت (۲۵۰ تا ۳۵۰ ساعت)، تجویز یک بار در هفته (دالباوانسین) یا تجویز تک دوز یک داروی منحصر به فرد (oritavancin) مورد بررسی قرار گیرد.

منابع:

1. World Health Organization (WHO) Antimicrobial Resistance. [(Accessed on 13 October 2022)]. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

2. Healthcare without Harm (HCWH) Antimicrobial Resistance in European Medical Schools. [(Accessed on 13 October 2022)]. Available online: https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/6591/2020-11-18-Antimicrobial-resistance-in-European-medical-schools_WEB.pdf

3. Van Hoek M.L. Antimicrobial peptides in reptiles. Pharmaceuticals. 2014; 7:723–753. doi: 10.3390/ph7060723. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. Nawrot R., Barylski J., Nowicki G., Broniarczyk J., Buchwald W., Goździcka-Józefiak A. Plant antimicrobial peptides. Folia Microbiol. 2014; 59:181–196. doi: 10.1007/s12223-013-0280-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Lehrer R.I., Ganz T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. Curr. Opin. Immunol. 1999; 11:23–27. doi: 10.1016/S0952-7915(99)80005-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Kostyanev T., Bonten M.J., O'Brien S., Steel H., Ross S., François B., Tacconelli E., Winterhalter M., Stavenger R.A., Karlén A., et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2016; 71:290–295. doi: 10.1093/jac/dkv339. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Carlet J., Collignon P., Goldmann D., Goossens H., Gyssens I.C., Harbarth S., Jarlier V., Levy S.B., N'Doye B., Pittet D., et al. Society's failure to protect a precious resource: Antibiotics. Lancet. 2011; 378:369–371. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60401-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F., Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. Immunobiology. 2011; 216:322–333. doi: 10.1016/j.imbio.2010.07.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Hancock R.E.W., Nijnik A., Philpott D.J. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. Nat. Rev. Microbiol. 2012; 10:243–254. doi: 10.1038/nrmicro2745. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Hancock R.E., Sahl H.G. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. Nat. Biotechnol. 2006; 24:1551–1557. doi: 10.1038/nbt1267. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Yeung A.T., Gellatly S.L., Hancock R.E. Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications. Cell. Mol. Life Sci. 2011; 68:2161–2176. doi: 10.1007/s00018-011-0710-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Zharkova M.S., Orlov D.S., Golubeva O.Y., Chakchir O.B., Eliseev I.E., Grinchuk T.M., Shamova O.V. Application of Antimicrobial Peptides of the Innate Immune System in Combination With Conventional Antibiotics-A Novel Way to Combat Antibiotic Resistance? Front. Cell Infect. Microbiol. 2019; 9:128. doi: 10.3389/fcimb.2019.00128. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Burstein V.L., Beccacece I., Guasconi L., Mena C.J., Cervi l., Chiapello L.S. Skin Immunity to Dermatophytes: From Experimental Infection Models to Human Disease. Front. Immunol. 2020; 11:605644. doi: 10.3389/fimmu.2020.605644. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Suleyman G., Alangaden G.J. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. Infect. Dis. Clin. North Am. 2021; 35:1027–1053. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Sacheli R., Hayette M.P. Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies. J. Fungi. 2021; 7:983. doi: 10.3390/jof7110983. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Kamysz W., Nadolski P., Kedzia A., Cirioni O., Barchiesi F., Giacometti A., Scalise G., Lukasiak J., Okrój M. In vitro activity of synthetic antimicrobial peptides against Candida. Pol. J. Microbiol. 2006; 55:303–307. [PubMed] [Google Scholar]
17. Simonetti O., Silvestri C., Arzeni D., Cirioni O., Kamysz W., Conte I., Staffolani S., Orsetti E., Morciano A., Castelli P., et al. In vitro activity of the protegrin IB-367 alone and in combination compared with conventional antifungal agents against dermatophytes. Mycoses. 2014; 57:233–239. doi: 10.1111/myc.12148. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Barchiesi F., Giacometti A., Cirioni O., Arzeni D., Kamysz W., Silvestri C., Licci A., Marigliano A., Della Vittoria A., Nadolski P., et al. In-vitro activity of the synthetic protegrin IB-367 alone and in combination with antifungal agents against clinical isolates of Candida spp. J. Chemother. 2007; 19:514–518. doi: 10.1179/joc.2007.19.5.514. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Kamysz E., Simonetti O., Cirioni O., Arzeni D., Ganzetti G., Campanati A., Giacometti A., Gabrielli E., Silvestri C., Kamysz W., et al. In vitro activity of the lipopeptide PAL-Lys-Lys-NH2, alone and in combination with antifungal agents, against clinical isolates of Candida spp. Peptides. 2011; 32:99–103. doi: 10.1016/j.peptides.2010.10.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Barchiesi F., Giacometti A., Cirioni O., Arzeni D., Silvestri C., Kamysz W., Abbruzzetti A., Riva A., Kamysz E., Scalise G. In vitro activity of the synthetic lipopeptide PAL-Lys-Lys-NH(2) alone and in combination with antifungal agents against clinical isolates of Cryptococcus neoformans. Peptides. 2007; 28:1509–1513. doi: 10.1016/j.peptides.2007.07.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Barchiesi F., Silvestri C., Arzeni D., Ganzetti G., Castelletti S., Simonetti O., Cirioni O., Kamysz W., Kamysz E., Spreghini E., et al. In vitro susceptibility of dermatophytes to conventional and alternative antifungal agents. Med. Mycol. 2009; 47:321–326. doi: 10.1080/13693780802641920. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Simonetti O., Arzeni D., Ganzetti G., Silvestri C., Cirioni O., Gabrielli E., Castelletti S., Kamysz W., Kamysz E., Scalise G., et al. In vitro activity of the lipopeptide derivative (Pal-Lys-Lys-NH), alone and in combination with antifungal agents, against clinical isolates of dermatophytes. Br. J. Dermatol. 2009; 161:249–252. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09166.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Simonetti O., Ganzetti G., Arzeni D., Campanati A., Marconi B., Silvestri C., Cirioni O., Gabrielli E., Lenci I., Kamysz W., et al. In vitro activity of Tachyplesin III alone and in combination with terbinafine against clinical isolates of dermatophytes. Peptides. 2009; 30:1794–1797. doi: 10.1016/j.peptides.2009.06.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Fioriti S., Cirioni O., Simonetti O., Franca L., Candelaresi B., Pallotta F., Neubauer D., Kamysz E., Kamysz W., Canovari B., et al. In Vitro Activity of Novel Lipopeptides against Triazole-Resistant Aspergillus fumigatus. J. Fungi. 2022; 8:872. doi: 10.3390/jof8080872. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Cirioni O., Giacometti A., Barchiesi F., Scalise G. In-vitro activity of lytic peptides alone and in combination with macrolides and inhibitors of dihydrofolate reductase against Pneumocystis carinii. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 42:445–451. doi: 10.1093/jac/42.4.445. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Cirioni O., Giacometti A., Barchiesi F., Scalise G. In-vitro activity of lytic peptides, inhibitors of ion transport systems and ionophorous antibiotics against Pneumocystis carinii. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 42:141–145. doi: 10.1093/jac/42.2.141. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]