

میکروگلیا، دمانس همراه با HIV و تازه های درمان

دکتر فرزانه صابونی*

پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری ص-پ ۶۳۴۳-۱۴۱۵۵
*نویسنده مسئول مکاتبات، آدرس الکترونیکی: sabouni@nigeb.ac.ir

چکیده

از زمان شناخت ویروس HIV-I (نقص ایمنی انسانی)، ارتباط بین آسیب های عصبی بخصوص دمانس و علائم نقص ایمنی حاد در سطح جهانی توسط مطالعات مختلف مشخص شده است. تقریباً شصت درصد از افراد آلوده به HIV-I، آسیب های عصبی را نشان می دهند و تغییرات نوروپاتولوژی در نود درصد از موارد اتوپسی تایید شده است. تقریباً سی درصد از اشخاص درمان نشده آلوده به HIV-I دچار دمانس می شوند. هنوز مکانیسم این تغییرات کاملاً شناخته نشده است. شواهد منتج از آزمایش های درون و برون بدن موجود زنده، آپوپتوسیس عصبی را علت اصلی دمانس وابسته به HIV می داند که بدون آلودگی مستقیم سلولهای عصبی رخ می دهد. مسیر اصلی آپوپتوسیس سلولهای عصبی غیر مستقیم از طریق رها شدن سموم عصبی توسط سلولهای فعال شده در سیستم عصبی مرکزی نظیر میکروگلیا رخ می دهد که باعث مرگ تهییجی و تنش اکسیداتیو می شوند. بعلاوه پروتئین های ویروسی در بیماری زایی دمانس وابسته به HIV می توانند بطور مستقیم نقش داشته باشند. این مقاله مروری، ساز و کارهای مولکولی ایجاد دمانس وابسته به HIV و راهکارهای درمانی ممکن را مطرح می کند.

مقدمه

میکروگلیا سلولهای غیرعصبی سیستم اعصاب مرکزی هستند که بعنوان خط مقدم مبارزه علیه عفونت های ویروسی، میکروبی، ضربات مغزی و سکتها عمل کرده و سبب محافظت سیستم عصبی می گردند. میکروگلیاها دارای منشاء مزودرمی و غیراکتودرمی در سیستم عصبی می باشند.

واژه های کلیدی

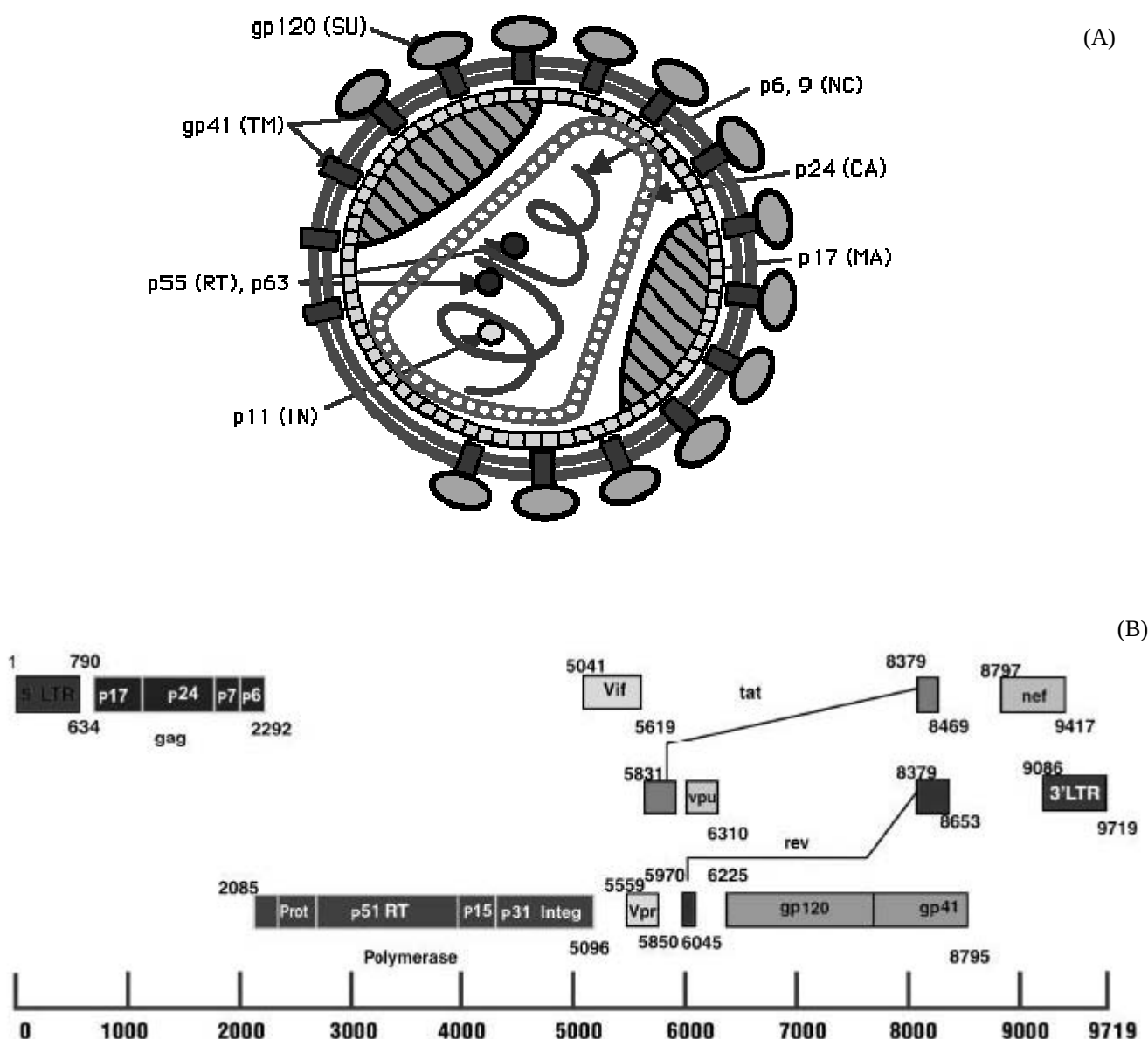
دمانس،
AIDS،
آپوپتوسیس،
سلول عصبی،
HIV،
نورودژنراسیون

همراه با عدم تمرکز فکری، ضعف ساق پا، کندی حرکت‌های دست و راه رفتن و افسردگی می‌باشد. اصطلاح کمپلکس دمانس ایدز - AIDS Dementia Complex (ADC) - یا جنون وابسته به HIV-1 برای علائم عصبی و روانی که عفونت HIV علت آن است، بکار می‌رود. ۲۰-۱۵ درصد از بیماران در مراحل نهایی جنون وابسته به HIV-1 ایدز را نشان می‌دهند. آسیب‌شناسی عصبی القاء شده توسط HIV در بیش از ۹۰ درصد از موارد در اتوپسی شناسایی می‌شود. عفونت HIV-1 رایج‌ترین عامل دمانس در جوانان می‌باشد.

بیولوژی ویروس HIV-1 و تروپسم سلولی

ویروس HIV-1 سومین رتروویروس انسانی کشف شده بعد از ویروس‌های وابسته به لوکمیای سلولهای T بزرگسال (HTLV-I) و HTLV-II) می‌باشد. HIV ویروس حیوانی پوشش دار با دو رشته RNA مثبت می‌باشد که بعنوان لنتی ویروس از خانواده رتروویریده طبقه بندی می‌گردد. ژنوم HIV-1 دارای طول بیش از ۹۲۰۰ جفت باز می‌باشد. ژنوم تیپیک HIV دارای تکرارهای انتهایی بلند (LTR) در هر دو انتها می‌باشد و سه ناحیه اصلی کدینگ، که محصولات ژنی هسته یا (gag)، پلیمراز (Pol) و پوشش (env) را کد می‌نماید. ژنوم HIV همچنین پروتئین‌های کمکی نظیر Nef, Tat, Vif, Vpr, Rev و Vpu را کد می‌نماید که در بیماری‌زایی عفونت HIV نقش کلیدی دارند. همانندسازی HIV بوسیله میانکنش‌های بین فاکتورهای نسخه‌برداری سلولی و فعال‌کننده‌های ترانس تنظیم می‌گردد (شکل ۱).

اعتقاد بر اینست که در روزهای اول بعد از تولد این سلول‌ها در سیستم عصبی تکثیر یافته و بصورت ساکن و غیرفعال در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند. در هنگام لزوم این سلول‌ها فعال شده، تغییر شکل داده و از حالت کشیده و منشعب به شکل گرد و آمیبی شکل در می‌آیند. این سلول‌ها در سطح خود دارای گیرنده‌های متعدد بوده و فاکتورهای هومورال متعددی را ترشح می‌کنند (۶-۱). یکی از گیرنده‌های موجود بر سطح سلولهای میکروگلیا CCR5 می‌باشد. وجود گیرنده های CCR5 در آلودگی این سلول‌ها به ویروس HIV-I یعنی تیپ یک ویروس نقص ایمنی انسان قابل توجه می‌باشد. ویروس HIV عامل سندرم اکتسابی نقص ایمنی یا AIDS می‌باشد. برای اولین بار این بیماری که در سال ۱۹۸۱ گزارش داده شد تا بحال جان بیش از ۲۰ میلیون نفر را گرفته است و در حال حاضر بیش از ۴۰ میلیون نفر به HIV آلوده هستند و هر روز حدود ۱۵ هزار آلودگی جدید رخ می‌دهد. عفونت HIV یک عفونت مولتی سیستمیک است. انتقال HIV بستگی به فاکتورهای زیستی و رفتاری دارد. آلودگی به HIV بوسیله ارتباطات آمیزشی، تغذیه با شیر مادر، محصولات خونی آلوده، سوزن‌های آلوده و از طریق گردش خون از مادر به جنین رخ می‌دهد. اشکال بالینی عفونت HIV بستگی به مرحله عفونت با ویروس دارد که از علائم آنفولانزا تا علامات شدید نقص ایمنی مولتی سیستمیک متغیر است. ویروس HIV مستقیماً وارد جریان خون شده و در بافت‌های لمفوئیدی، طحال، شش و جگر نفوذ می‌کند و در فاز اولیه عفونت به سیستم اعصاب مرکزی حمله می‌کند و علائم چندگانه، نقص حرکتی، تشخیصی و تغییرات رفتاری را ایجاد می‌کند. علائم کلینیکی اصلی شامل فراموشی



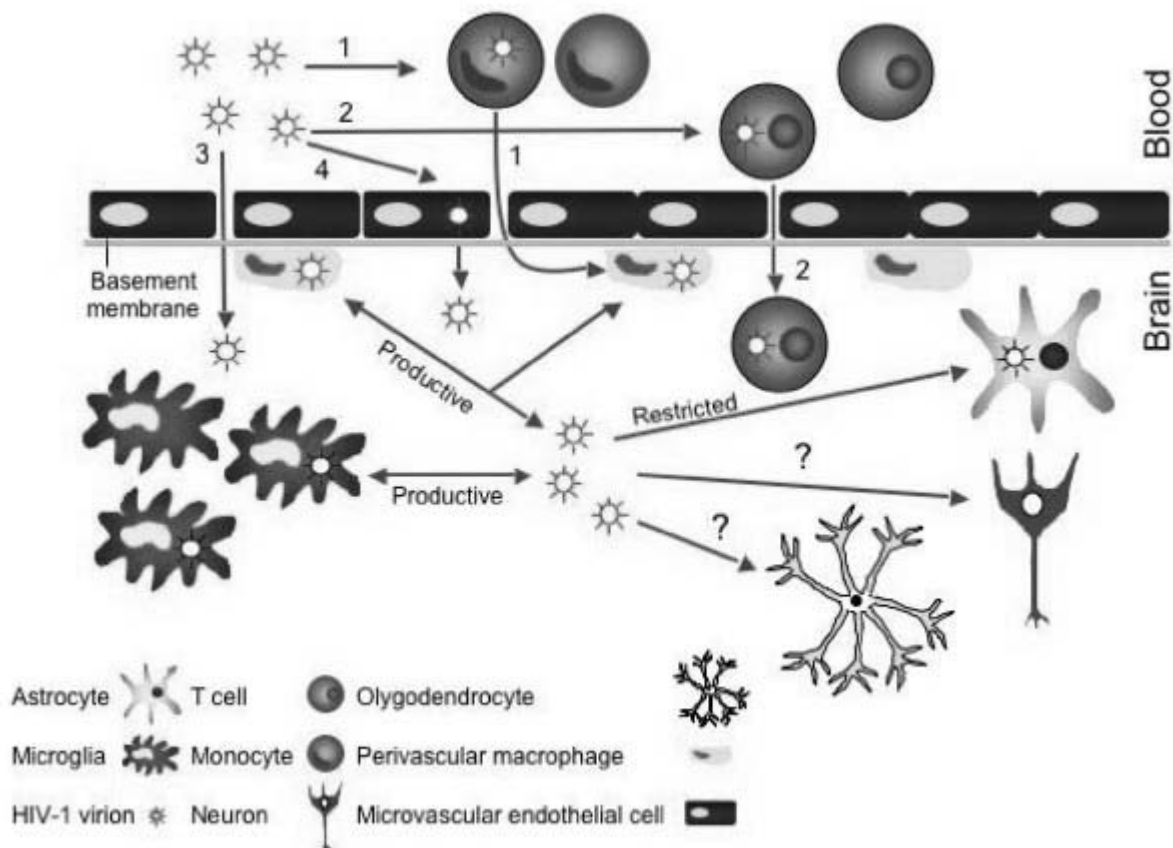
شکل ۱- A: ساختمان ویروس HIV <http://www.tulane.edu/~dmsander/WWW/335/335Structure.html>

B- مدل ژنومی HIV با ۹/۸ کیلو باز طول و ۱۴ پروتئین بیان شونده که در عفونت و مقاومت ویروسی نقش دارند.

Hiv.web.lanl.gov/content/immunology/2000/intro/Genome/aps.pdf

عفونت HIV پنهان نقش داشته باشد. سلولهای T^{CD4^+} و ماکروفاژها اهداف اصلی برای عفونت HIV می‌باشند.

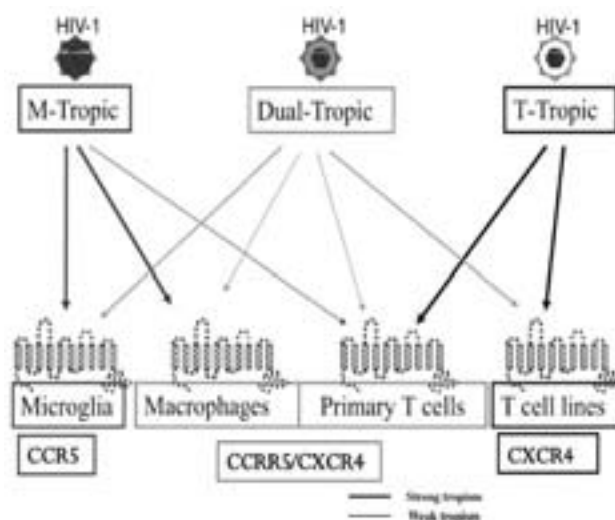
ناحیه LTR برای همانندسازی کار آمد ویروس، در سلول‌های اجدادی مونوسیت مهم است. مطالعات نشان می‌دهد که LTR ممکنست در تشدید پایه‌ریزی یک



شکل ۲- حمله HIV به مغز و سلول عصبی را نشان می دهد. چهار مسیر احتمالی شامل: ۱- آلوده شدن مونوسیت ها و تبدیل آن به ماکروفاژهای پری واسکولار ۲- عبور سلول های آلوده T ۳- ورود سقیم ویروس ۴- ورود ویروس از طریق ترانس سیتوسیس سلول های اندوتلیال رگ های کوچک

HIV جدا شده ای که می تواند در هر دو سلول های T و ماکروفاژ رشد نماید تروپیک دوگانه نامیده می شود. اغلب ویروس های M تروپیک رسپتور کموکاین CCR5 را بکار می برند در حالیکه اغلب نژادهای تروپیک T- رسپتور کموکاین CXCR4 را استفاده می کنند (شکل ۲).

HIV سلول های $T^{(CD4^{+})}$ را با استفاده از CD4 بعنوان یک رسپتور آلوده می کند. همچنین نشان داده شده است که HIV به رسپتورهای کموکاین بعنوان رسپتورهای کمکی یا مشترک نیازمند است. نشانه تمایل سلولی می تواند در توانایی HIV برای رشد در سلول های کشت داده شده در محیط آزمایشگاه مشخص گردد.



شکل ۳- گرایش سلولی HIV-1 را بطور شماتیک نشان می دهد. CD4 و رسپتورهای کموکاینی برای عفونت HIV-1 ضروری می باشد.

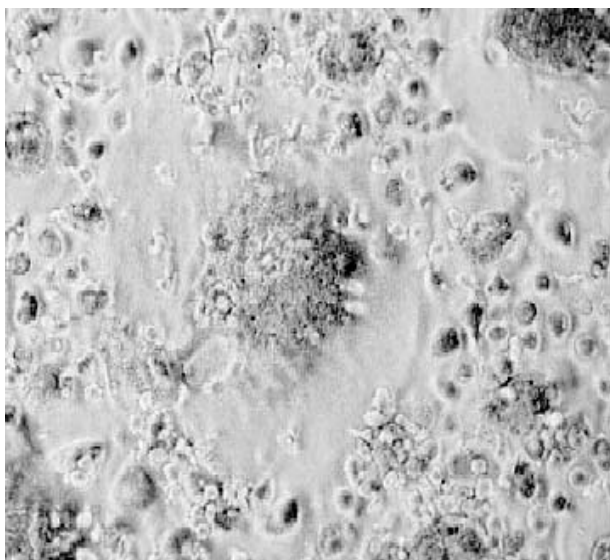
نژادهای HIV و تروپسم سلولی ممکنست در بروز جنون وابسته به HIV نقش داشته باشد. مشخصه تمایل سلولی و نوروتروپسم، پروتئین پوششی gp120 می باشد. بویژه ناحیه V3 پروتئین gp120 تعیین کننده مشترک اصلی برای استفاده کورسپتور می باشد. تغییرات نوکلئوتیدی در سکانس HIV در سراسر ژنوم وجود دارد ولی تغییر در ناحیه V3 برای تعیین اتصال HIV و ورود به سلول مهم است (۱۲).

یافته های آسیب شناسی دمانس همراه با HIV Associated Dementia (HAD) HIV

نورودژنراسیون سیستم عصبی یکی از خصوصیات AIDS می باشد و به آپوپتوسیس سلولهای عصبی آتروفی مغز و مونوسیت های وارد شده به داخل مغز از طریق گردش خون بستگی دارد. نورودژنراسیون وابسته به HIV بطور کلینیکی چند سال بعد از مثبت بودن سرم تظاهر می کند. RNA ویروسی افزایش یافته در پلاسما و وجود ویروس در CSF به همراه سطح پایین سلولهای $CD4^+$ T همه اندیکاتورهای شانس بیشتر در توسعه HAD می باشد (۹، ۲۲).

کاهش سلولهای $CD4^+$ T محیطی معمولاً در مرحله نهایی آلودگی با HIV رخ می دهد. در این مرحله ماکروفاژهای آلوده

شده با HIV فعال می شوند و ترشح پروتئین های ویروسی را آغاز می نمایند و آبشار التهابی را در پارانشیم مغز و در نتیجه تخریب عصبی را هدف قرار می دهند. آپوپتوسیس سلولهای عصبی یک شکل رایج از HAD در مغز بالغین و کودکان آلوده به HIV می باشد. بی شباهت به دیگر آنسفالیت ها HAD بدون آلودگی مستقیم نورون ها رخ می دهد. از دست رفتن قشر عصبی مغز در اغلب بیماران ایدز شرح داده می شود. تغییرات آسیب شناسی تیپیک در مغز بیماران HAD، سلول های غول پیکر چند هسته ای، ادغام ماده سفید کم رنگ، گلیکولیز فعال و آتروفی مغزی را نشان می دهد. مکانیسم تشکیل سلولهای غول پیکر چند هسته ای بخوبی شناخته شده نیست، اما اتصال پروتئین پوشش HIV به سلولهای $CD4^+$ شاید در القاء این تشکیل دخیل باشد. آلودگی با HIV تکثیری در سلولهای میکروگلیا، ماکروفاژها و سلول های غول پیکر چند هسته ای در سیستم اعصاب مرکزی نشان داده می شود اما در سلول های عصبی و الیگودندروسیت ها و آستروسیت ها دیده نمی شود. در آلودگی با HIV تکثیری نیازمند میانکنش کمپلکس بین عوامل ویروس و سلول میزبان می باشد. علی رغم بیان رسپتورهای کموکاین روی نورونها بیان رسپتورهای $CD4^+$ روی نورونها دیده نمی شود (شکل ۴).

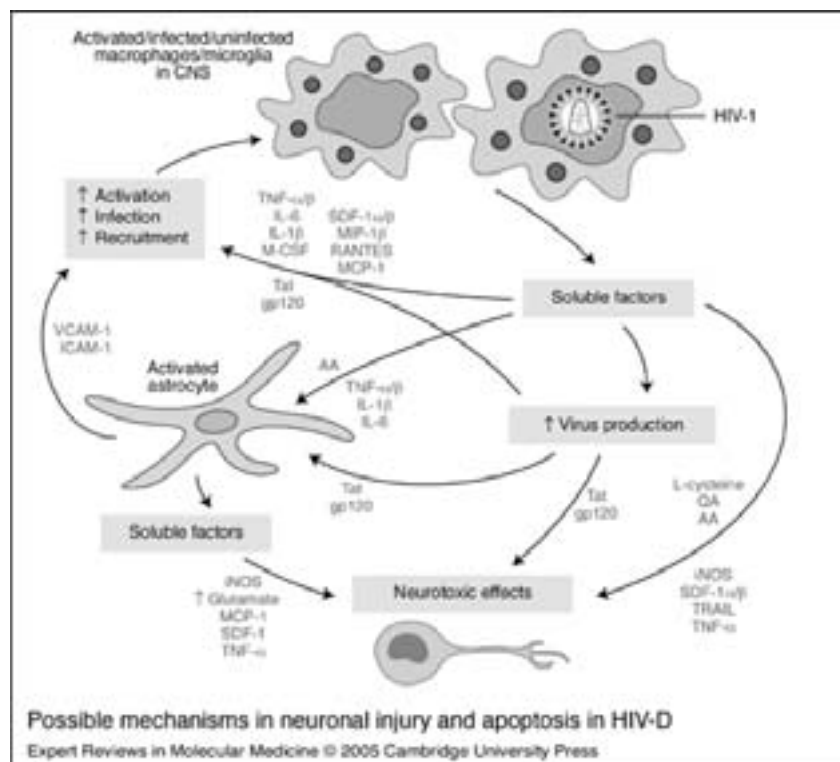


شکل ۴- سلولهای چند هسته ای غول پیکر میکروگلیا آلوده به ویروس HIV

آلودگی به HIV بیماریزا دارند، زمانی که آنها بعنوان کورسپتور برای ورود HIV بکار می روند، بیش از ۱۲ رسپتور کموکاین در بیماری زایی HIV وجود دارند. بهر حال سه نوع از آنها CCR_3 ، CCR_5 ، $CXCR_4$ برای چسبندگی ویروس و ورود بداخل سلولهای هدف بحرانی هستند. شواهد زیادی نشان می دهد که نقش کموکاین ها در پاتوژنز HAD محدود به دخول ویروس نمی شود بلکه پیام رسانی رسپتور کموکاین ممکنست در آپوپتوسیس و مرگ عصبی از طریق القاء رها شدن گلوتامات و از طریق تعدیل کانالهای کلسیم نوع L، N بواسطه پروتئین G باشد.

برخلاف آلودگی HIV در میکروگلیا که با القاء RNA ژنومی ویروس را تولید می کند، آلودگی آستروسیت عموماً بوسیله HIV-1 غیر تکثیری است و به آسانی با روشهای حساسی که RNA ی HIV-I یا پروویرال DNA را آشکار می سازند، شناسایی می گردد. آستروسیت ها تنها RNA چند بار اسپلایس شده را بعد از القاء تولید می کند. مطالعه اخیر نشان داد که بیان HIV-1 در آستروسیت ها بیولوژی سلول میزبان را با افزایش نسخه برداری ۲۶۶ ژن و مهار بیان ۴۶۸ ژن تغییر می دهد.

کموکاین ها مکانیسم های متفاوتی از عمل و اهداف سلولی در CNS دارد. گیرنده های کموکاین نقش های مهمی در



HIV-1-associated dementia (HIV-D)

Expert Reviews in Molecular Medicine: <http://www.expertreviews.org/>

Accession information: Vol. 7; Issue 27; 2 December 2005

شکل - ۵ مسیر های منتهی به آسیب و مرگ نورونی از طریق آپتوسیس

راهکارهای درمان بیماری ایدز

با شناخت از زیست‌شناسی مولکولی ویروس ایدز (HIV) سیاست‌های درمان مشخص می‌گردد. از آنجا که پروتئین‌های پوششی HIV بصورت پلی پروتئین ساخته می‌شود ویروس نیاز به آنزیم پروتئاز دارد تا آنها را از هم جدا کند. از طرف دیگر برای ادغام شدن بداخل ژنوم سلول میزبان نیاز به آنزیم نسخه برداری معکوس (reverse transcriptase) وجود دارد. بنابر این با مهار این آنزیم‌ها می‌توان از بیان این پروتئین‌ها و در نتیجه تکثیر ویروس جلوگیری نمود. اولین مهار کننده پروتئاز اینویراز (inivrase) یا ساکویناویر (Saquinavir) در سال ۱۹۹۵ می‌باشد. مهار کننده های پروتئیناز بطورتیپیک با ترکیبی از مهار کننده های نوکلئوزید نسخه برداری معکوس (AZT, 3TC) و یا با مهار کننده‌های غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (Viramune) برای درمان عفونت با HIV استفاده می‌شود.

آنتاگونیست‌های CCR5, CXCR4 دخول HIV را ممانعت می‌کند. نقش مهم CXCR4 و لیگاندش SDF-1 در کاهش نوروآپتوسیس بواسطه القا gp120 نشان داد که پیام رسانی CXCR4 در جنون القا شده با HIV سهم دارد. کموکاین رسپتور مهم دیگر CX3CR1 و لیگاندش فرکتالکین (FKN) می‌باشد که بر سطح میکروگلیا، نورون و ماکروفاژها بیان می‌شود. پیشنهاد می‌شود که FKN نقش مهم در بیماری‌های التهابی مغز به جهت خصوصیات کموکاتکسی اش داشته باشد. افزایش سطوح FKN, CX3CR3 در کودکان بیمار با انسفالیت HIV نشان داده شده است. آپتوسیس عصبی (شکل ۵) در HAD ممکنست بوسیله اثرات غیرمستقیم نوروتوکسین‌ها و نورومدولاتورهای آزاد شده از آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای فعال شده و یا با اثرات مستقیم پروتئین‌های HIV نظیر Vpr, gp41, gp120, Vpu, Nef, Tat روی سلولهای عصبی یا ترکیبی از هر دو باشد (۲۱).

- 5-Kaur, C., et. al., (2001) Origin of microglia, *Microscopy Res. Technique*. 54, 2-9.
- 6- Rock, RB. et. al., (2004) Role of microglia in central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*. 17 942-64.
- 7-Streit, WJ., (2002) Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 40; 133-139.
- 8-Aldskogius, H., (2001) microglia in neuroregeneration. *Microscopy Res. Technique* 54: 40-46.
- 9-Kaul, M., Garden, GA., Lipton AA., (2002) Pathways to neural injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 410, 988 – 994.
- 10- Haseltine, WA., Wong-Staal, Flossie (1988) The molecular Biology of the AIDS virus. *Scientific American* October 52-62.
- 11-Kolson, DL., Gonzalez-Scarano, F., (2000) HIV and HIV dementia. *The Journal of clinical Investigation*. 106, 11-13.
- 12-Ozden, H (2005) Molecular mechanisms of HIV-1 associated neurodegeneration. *J. Biosci.* 30 (3) 101-115.
- 13-Trujillo, J.R. et.al. (2005) International NeuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell Research* 15 (11-12) 962-969.
- 14-Dong J, Xiong H. (2006) Human immunodeficiency virus type 1 gp120 inhibits long-term potentiation via chemokine receptor CXCR4 in rat hippocampal slices. *J Neurosci Res*. Jan 6.
- 15-[www.hivguidelines.org/public-center/clinical-neurologic complication in HIV-Infected children and adolescents](http://www.hivguidelines.org/public-center/clinical-neurologic-complication-in-HIV-Infected-children-and-adolescents)
- 16-Novina, CD., et.al., (2002) siRNA- directed inhibition of HIV-1 infection *Nature publishing group*, <http://medicine.nature.com>
- 17-Anderson J and Akkina R (2005) HIV-1 resistance conferred by siRNA cosuppression of CXCR4 and CCR5 coreceptors by a bispecific lentiviral vector. *AIDS research and therapy* 2;1.
- 18-<http://www.projinf.org/fs/dementia.html>
- 19- <http://www.expertreviews.org/>
- 20- Wallace D.R. (2006) HIV Neurotoxicity : Potential Therapeutic Intervention *Journal of Biomwdicine and Biotechnology*, 2006,1-10.
- 21- Buscemi L., Ramonnet D., Geiger JD., (2007) Human immunodeficiency virus type-1 protein Tat induces tumor necrosis factor-alpha-mediated neurotoxicity. *Neurobiology Disease* 26(3):661-70.
- 22- Jayadev S., Yun B., Nguyen H., Yokoo H., Morrison RS., Garden GA. (2007) The glial response to CNS HIV infection includes p53 activation and increased expression of p53 target genes. *J. Neuroimmunol. Pharmacol.* 2(4):359-70.
- 23- O'Brien SJ and Nelson GW (2004) Human gene that limit AIDS. *Nature Genetics* 36, 565-57

این درمان ترکیبی معمولاً درمان ضد ویروسی بسیار فعال (HAART) نامیده می شود. این درمان میزان مرگ و میر و توسعه دمانس عقل را کاهش می دهد. یکی از محدودیتهای HAART اینست که اغلب داروهای استفاده شده در این ترکیب در توانایی نفوذ به سیستم اعصاب مرکزی بسیار محدودیت دارند. همچنین استفاده از مهار کننده های پروتئازها عوارض جانبی از جمله متابولیسم چربی ها و ذخیره شدن آنها را دارند. داروهای جدید بر علیه HIV-I شامل مهار کننده های آنزیم اینتگرز Integrase می شود. راهکار موفق دیگر درمان بلوکه کردن ورود ویروس و ادغام شدن آنها می باشد. با استفاده از پپتیدهای سنتتیک شامل gp41 T-20, D peptides, Pro54 بر علیه نواحی از پروتئین gp120 پوششی و مولکولهای سنتتیک نظیر پلی سولفات ها و پلی سولفونها بر علیه gp120 از ورود ویروس به داخل سلول جلوگیری می گردد. نمودپین nimodipine که یک آنتاگونیست کانال کلسیم وابسته به ولتاژ نوع-L می باشد برای کاهش آسیب سیستم اعصاب مرکزی تحت آزمایش می باشد. ممانتین memantine دیگر عامل درمانی است که یک آنتاگونیست بر علیه رسپتور NMDA می باشد. از تازه ترین راهکارهای درمان می توان استفاده از RNA interference یا (RNAi) را نام برد. در این روش از RNA های مداخله گری با ۲۰-۱۸ نوکلئوتید جهت خاموش کردن ژن های رسپتورهای کمکی سلولی CXCR4 و CCR5 استفاده می شود. برای پایداری ژن درمانی HIV از این طریق باید از وکتور یا حامل های لنتی ویرال استفاده شود (۱۷-۱۵). ژن CCR5 یکی ژنهای محدود کننده ایدز می باشد (۲۳).

منابع

- 1-Streit, WJ., Kincaid-Colton, CA., (1995) The Brain's Immune System. *Scientific American* Nov. 1995, 38-43.
- 2-Bock, ML, Hong J-S (2005) Microglia and inflammation- mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Progress in neurobiology* 76, 77-98.
- 3-Nakajima, K., Kohsaka, S. (2001) Microglia: Activation and their significance in the central nervous system *J. Biochem* 130, 169-175
- 4-Aloisi, F., (2001) Immune function of microglia. *Glia*, 36: 165-179.