Archive of SID

ژنتیک نوین
دوره سوم ، شماره۲ ، تابستان ۱۳۸۷
صفحه۱۲-۵

میکروگلیا، دمانس همراه با HIV و تازه های درمان

دکتر فرزانه صابونی*
پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک وزیست 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 آتوپسی 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 وتنش 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.

واژه های کلیدی
دمانس،
AIDS،
آپوپتوسیس،
سلول عصبی،
HIV،
نورودژنراسیون

مقدمه

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

Archive of SID

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 روزحدود 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 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 می رود. 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 آتوپسی شناسایی می‌شود. عفونت HIV-1 رایج ترین عامل دمانس در جوانان می‌باشد.

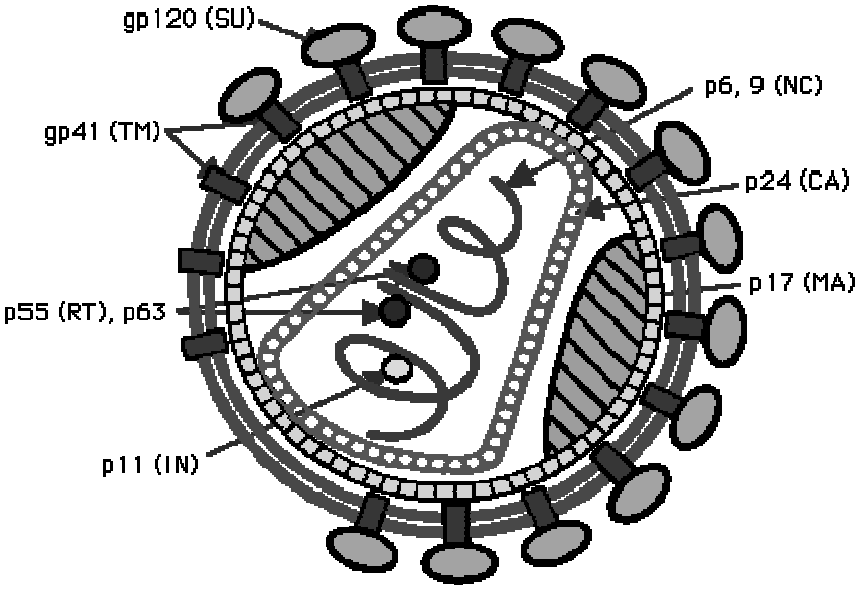
بیولوژی ویروس HIV-1 و تروپیسم سلولی

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 می نماید. ژنوم HIV همچنین پروتئین‌های کمکی نظیر Rev , Vif, Vpr, Tat , Nef , و Vpuرا کد می‌نماید که در بیماری‌زایی عفونت HIV نقش کلیدی دارند. همانندسازی HIV بوسیله میانکنش‌های بین فاکتورهای نسخه‌برداری سلولی و فعال‌کننده‌های ترانس تنظیم می‌گردد (شکل۱).

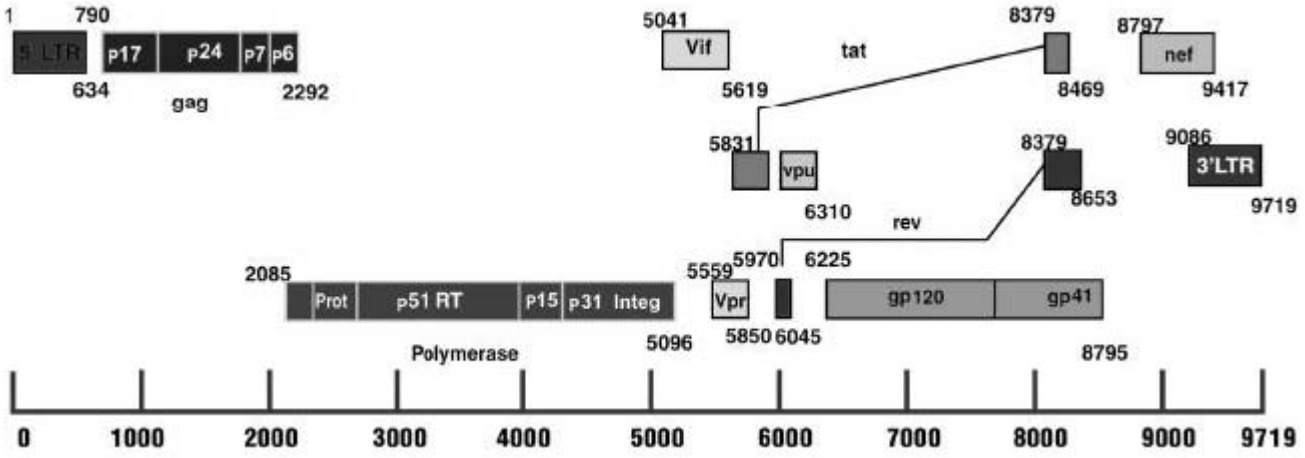
www.SID.ir

Archive of SID

(A)



(B)



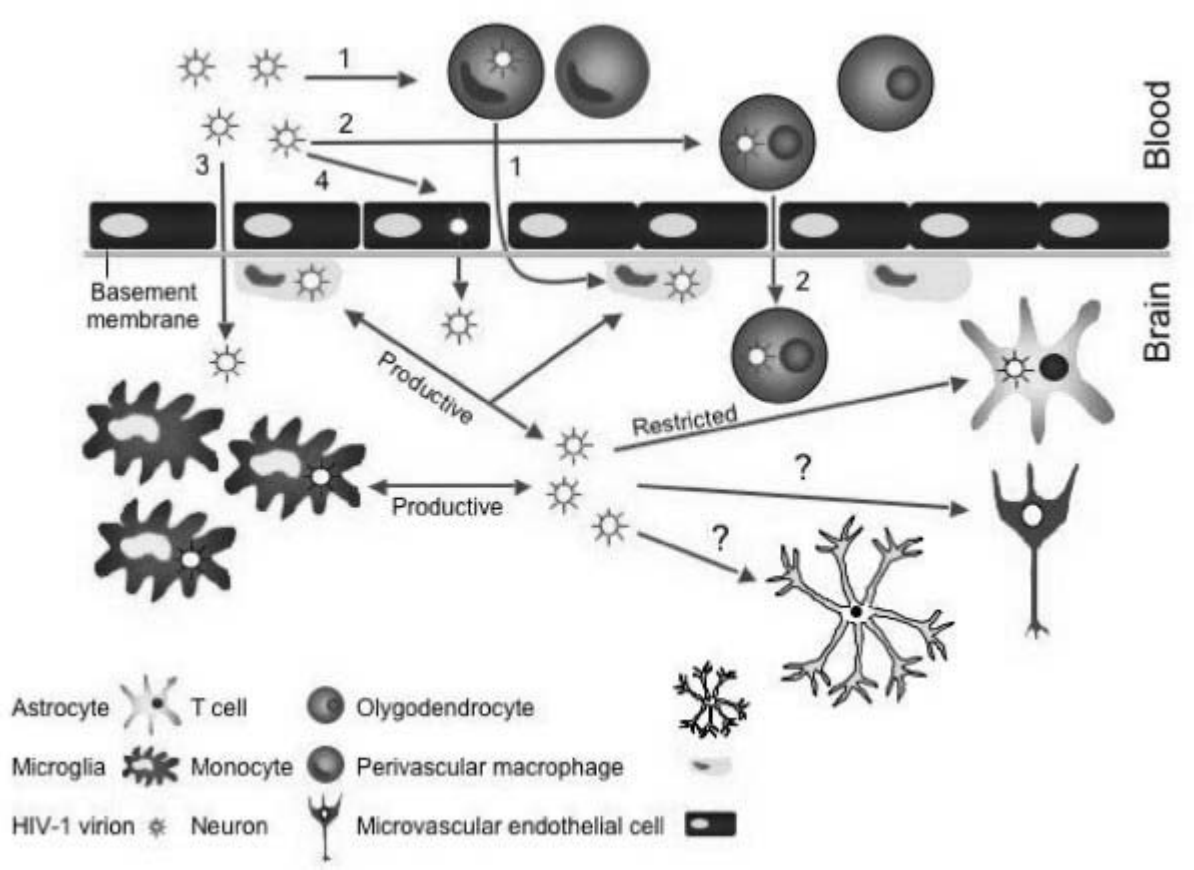
شکل۱- : A- ساختمان ویروس HIV http://www.tulane.edu/~dmsander/WWW/335/335Structure.html

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

ناحیه LTR برای همانندسازی کار آمد ویروس، در سلول‌های اجدادی مونوسیت مهم است. مطالعات نشان می‌دهد که LTR ممکنست در تشدید پایه‌ریزی یک عفونت HIV پنهان نقش داشته باشد. سلولهای $T^{(CD4^{+})}$ و ماکروفاژها اهداف اصلی برای عفونت HIV می‌باشند.

www.SID.ir

Archive of SID

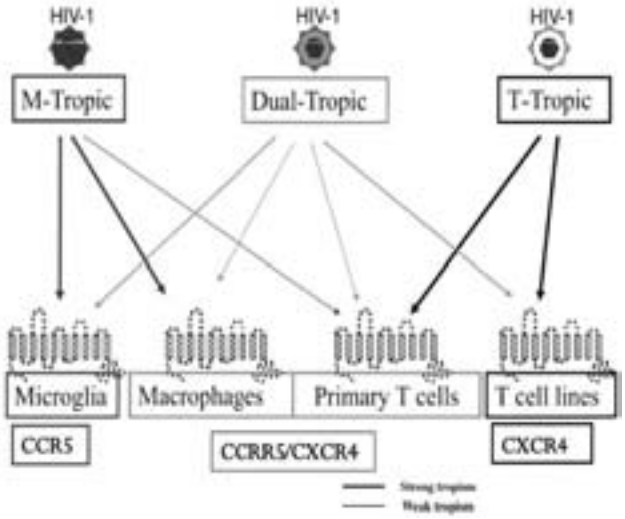


شکل ۲- حمله HIV به مغز و سلول عصبی را نشان می دهد. چهار مسیراحتمالی شامل: ۱- آلوده شدن مونوسیت ها و تبدیل آن به ماکروفاژهای پری واسکولار ۲- عبور سلول های آلودهT ۳- ورود ستقیم ویروس ۴- ورود ویروس از طریق ترانس سیتوسیس سلول های اندوتلیال رگ های کوچک

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

HIV جدا شده‌ای که می‌تواند در هر دو سلولهای T و ماکروفاژ رشد نماید تروپیک دوگانه نامیده می‌شود. اغلب ویروسهای M تروپیک رسپتور کموکاین CCR5 را بکار می برند در حالیکه اغلب نژادهای تروپیک – T رسپتور کموکاین CXCR4 را استفاده می‌کنند (شکل ۲).

www.SID.ir



شکل۳- گرایش سلولی HIV-1 را بطور شماتیک نشان می دهد. CD4 و رسپتورهای کموکاینی برای عفونت HIV-1 ضروری می باشد.

نژادهای HIV و تروپیسم سلولی ممکنست در بروز جنون وابسته به HIV نقش داشته باشد. مشخصه تمایل سلولی و نوروتروپیسم، پروتئین پوششی gp120 می‌باشد. بویژه ناحیه V3 پروتئین gp120 تعیین کننده مشترک اصلی برای استفاده کورسپتور می‌باشد. 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).

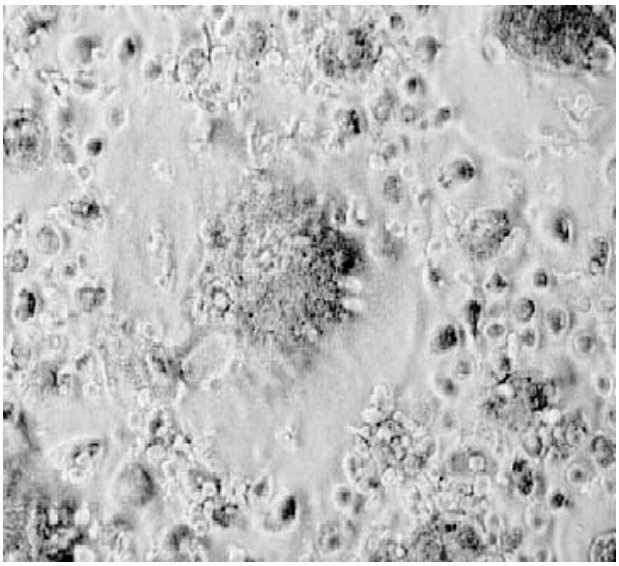
یافته‌های آسیب شناسی دمانس همراه با HIV Associated Dementia (HAD) HIV

نورودژنراسیون سیستم عصبی یکی از خصوصیات AIDS می‌باشد و به آپوپتوسیس سلولهای عصبی آتروفی مغز و مونوسیت‌های 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 بهمراه سطح پایین سلولها ی T $(CD4^{+})$ همه اندیکاتورهای شانس بیشتر در توسعه HAD می‌باشد (۹، ۲۲).

کاهش سلولهای T $(CD4^{+})$ محیطی معمولاً در مرحله نهایی آلودگی با HIV رخ می‌دهد. در این مرحله ماکروفاژهای آلوده شده با HIV فعال می‌شوند و ترشح پروتئین‌های ویروسی را آغاز می نمایند و آبشار التهابی را در پارانشیم مغز و در نتیجه تخریب عصبی را هدف قرار می‌دهند. آپوپتوسیس سلولهای عصبی یک شکل رایج از HAD در مغز بالغین و کودکان آلوده به HIV می‌باشد. بی‌شباهت به دیگر آنسفالیت‌ها HAD بدون آلودگی مستقیم نورون‌ها رخ می‌دهد. از دست رفتن قشر عصبی مغزدر اغلب بیماران ایدز شرح داده می‌شود. تغییرات آسیب‌شناسی تیپیک درمغز بیماران HAD ، سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای، ادغام ماده سفید کم رنگ ، گلیکولیز فعال و آتروفی مغزی را نشان می‌دهد. مکانیسم تشکیل سلولهای غول‌پیکر چندهسته‌ای بخوبی شناخته شده نیست، اما اتصال پروتئین پوشش HIV به سلولهای CD^{4+} شاید در القاء این تشکیل دخیل باشد. آلودگی با HIV تکثیری در سلولهای میکروگلیا، ماکروفاژها و سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای در سیستم اعصاب مرکزی نشان داده می‌شود اما در سلول‌های عصبی و الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت‌ها دیده نمی‌شود. در آلودگی با HIV تکثیری نیازمند میانکنش کمپلکس بین عوامل ویروس و سلول میزبان می‌باشد. علی رغم بیان رسپتورهای کموکاین روی نورونها بیان رسپتورهای CD^{4+} روی نورونها دیده نمی‌شود (شکل۴).

www.SID.ir

Archive of SID



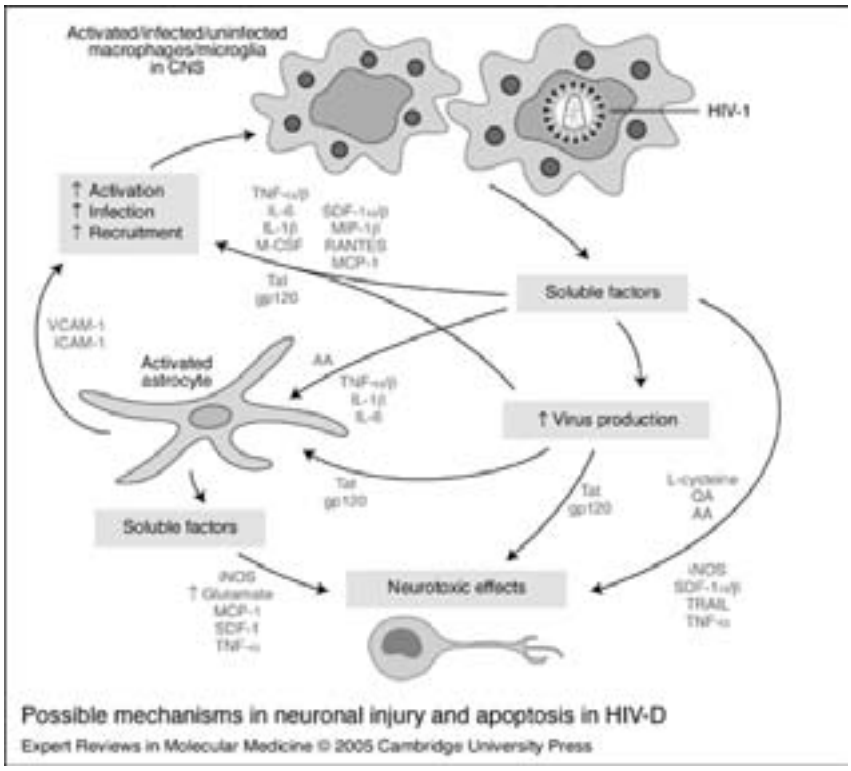
شکل ۴- سلولهای چند هسته ای غول پیکر میکروگلیا آلوده به ویروس HIV

برخلاف آلودگی HIV در میکروگلیا که با القاء RNA ژنومی ویروس را تولید می‌کند، آلودگی آستروسیت عموماً بوسیله HIV-۱ غیرتکثیری است و به آسانی با روشهای حساسی که RNAی HIV-I یا پرووایرال DNA را آشکار می‌سازند، شناسایی می‌گردد. آستروسیت‌ها تنها RNA چند بار اسپلایس شده را بعد از القاء تولید می‌کند. مطالعه اخیر نشان داد که بیان HIV-1 در آستروسیت‌ها بیولوژی سلول میزبان را با افزایش نسخه‌برداری ۲۶۶ ژن و مهار بیان ۴۶۸ ژن تغییر می‌دهد.

کموکاین‌ها مکانیسم‌های متفاوتی از عمل و اهداف سلولی در CNS دارد. گیرنده‌های کموکاین نقش‌های مهمی در آلودگی به HIV بیماریزا دارند، زمانیکه آنها بعنوان کورسپتور برای ورود HIV بکار می‌روند ، بیش از ۱۲ رسپتور کموکاین در بیماری زایی HIV وجود دارند. بهر حال سه نوع از آنها $CXCR_4$,CCR_5, CCR_3 برای چسبندگی ویروس و ورود بداخل سلولهای هدف بحرانی هستند. شواهد زیادی نشان می‌دهد که نقش کموکاین‌ها در پاتوژنز HAD محدود به دخول ویروس نمی‌شود 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.

www.SID.ir

Archive of SID



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 آپوپتوسیس

آنتاگونیست‌های CXCR4 , CCR5 دخول HIV را ممانعت می‌کند. نقش مهم CXCR4 و لیگاندش SDF-1 در کاهش نوروآپوپتوسیس 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 کموتاکسی اش داشته باشد. افزایش سطوح FKN , CX3CR3 در کودکان بیمار با انسفالیت HIV نشان داده شده است. آپوپتوسیس 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).

راهکارهای درمان بیماری ایدز

با شناخت از زیست‌شناسی مولکولی ویروس ایدز (HIV) سیاستهای درمان مشخص می گردد. از آنجا که پروتئین‌های پوششی HIV بصورت پلی پروتئین ساخته می شود 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 پروتئین ها و در نتیجه تکثیر ویروس جلوگیری نمود. اولین مهار کننده پروتئاز اینویراز(invirase) یا ساکویناویر(Saquinavir) در سال ۱۹۹۵ می‌باشد. مهار کننده های پروتئیناز بطورتیپیک با ترکیبی از مهار کننده های نوکلئوزید نسخه برداری معکوس(AZT, 3TC) ویا با مهار کننده‌های غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (Viramune) برای درمان عفونت با HIV استفاده می شود.

www.SID.ir

Archive of SID

این درمان ترکیبی معمولا درمان ضد ویروسی بسیار فعال(HAART) نامیده می شود. این درمان میزان مرگ و میر و توسعه دمانس عقل را کاهش می‌دهد. 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 کننده‌های پروتئازها عوارض جانبی از جمله متابولیسم چربی‌ها وذخیره شدن آنها را دارند. داروهای جدید بر علیه HIV-I شامل مهار کننده‌های آنزیم اینتگریز Integrase می‌شود . راهکارموفق دیگر درمان بلوکه کردن ورود ویروس و ادغام شدن آنها می‌باشد. با استفاده از پپتیدهای سنتتیک شامل T-20,D peptides,Pro54 بر علیه نواحی از پروتئین gp41 پوششی و مولکولهای سنتتیک نظیر پلی سولفاتها و پلی سولفونها برعلیه gp120 از ورود ویروس به داخل سلول جلوگیری می‌گردد. نمودیپینnimodipine که یک آنتاگونیست کانال کلسیم وابسته به ولتاژ نوع-L می باشد برای کاهش آسیب سیستم اعصاب مرکزی تحت آزمایش می‌باشد. ممانتینmemantine دیگر عامل درمانی است که یک آنتاگونیست برعلیه رسپتور NMDA می‌باشد. از تازه ترین راهکارهای درمان می‌توان استفاده از RNA interference یا(RNAi) را نام برد. در این روش از RNA های مداخله گری با ۲۰–۱۸ نوکلئوتید جهت خاموش کردن ژن‌های رسپتورهای کمکی سلولی CXCR4 وCCR5 استفاده می شود. برای پایداری ژن درمانیHIV از این طریق باید از وکتور یا حامل‌های 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.
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 appoptosis 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-Ozdener, 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-html/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-Andrson 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

www.SID.ir