

القابلية الوراثية للالتهاب الرئوي الوخيم بفيروس الانفلونزا (الزكام)

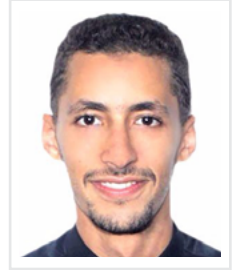
Genetic susceptibility of life-threatening influenza pneumonitis

عبد الرحمان منذر¹، عبد الرحمان الرامي¹، جلييلة الباكوري¹، أحمد عزيز بوصفيحة¹،³

¹ مختبر البحث في المناعة السريرية و الالتهاب و الأرجية (LICIA) - كلية الطب و الصيدلة بالدار البيضاء ، المغرب.

² مختبر المناعة ، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.

³ مصلحة الأمراض التعفننية و المناعة السريرية، مستشفى الأطفال عبد الرحيم الهاروشي، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.



عبد الرحمان منذر

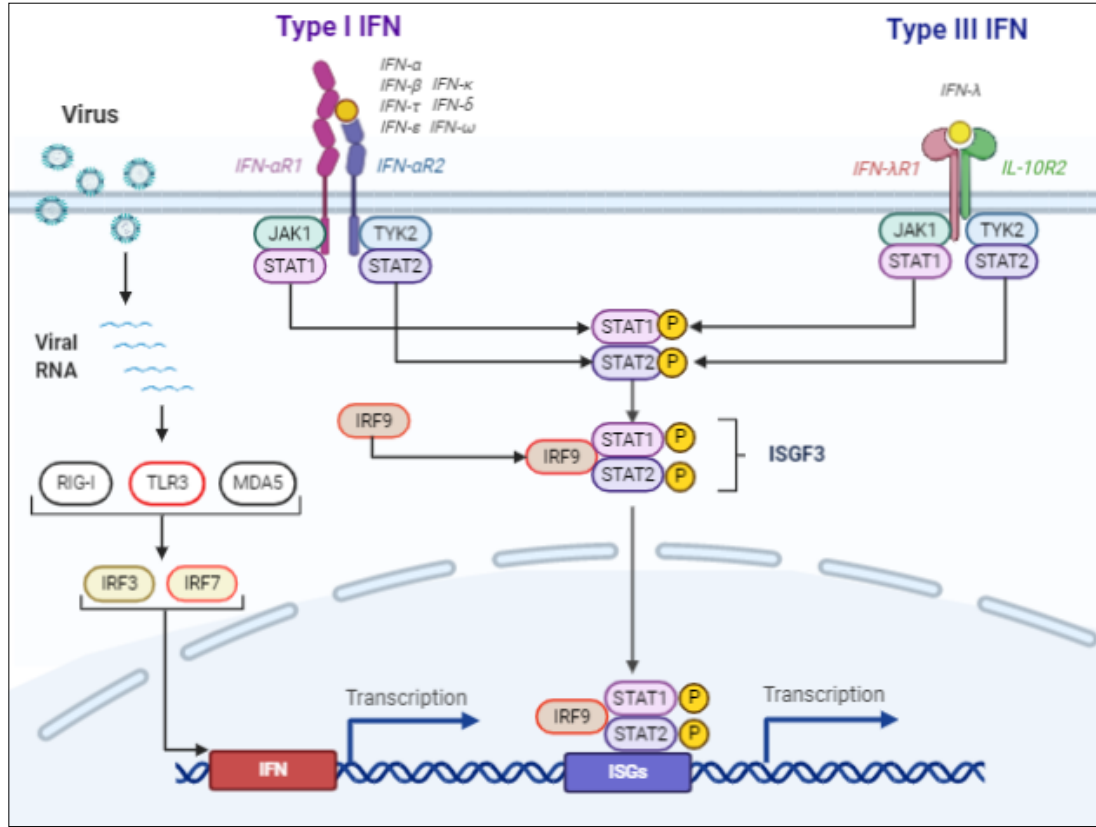
باحث في سلك الدكتوراه، مختبر
البحث في المناعة السريرية
والالتهاب و الأرجية (AICIL)،
كلية الطب والصيدلة، جامعة
الحسن الثاني بالدار البيضاء

تقديم

معطيات وبائية :

على الصعيد العالمي، يعتبر فيروس الأنفلونزا A الأكثر شيوعاً بين عائلته؛ ومع ذلك، فإن فيروس الأنفلونزا B يبقى هو السائد في وسط وغرب آسيا وكذلك في شمال إفريقيا (المغرب وتونس). حسب إحصائيات موسم 20/19 في المغرب تم تحديد 90.6% حالة إصابة بالفيروس B مقابل 9.4% حالة إصابة بالفيروس A [3]. أما في الولايات المتحدة، فتصيب الإنفلونزا 5-10% من البالغين وما يقارب 40% من الأطفال دون سن 5 سنوات كل عام. تتميز الإنفلونزا بنسبة وفيات منخفضة لكن غير مهملة، والتي تتراوح بشكل كبير بين 0.04 إلى 0.4%. كما يتم الإبلاغ عن حوالي 90-170 حالة وفاة بسبب الإنفلونزا سنوياً بين الأطفال في الولايات المتحدة الأمريكية [4]. من جهة أخرى، تشير بعض المعطيات الوبائية في إيطاليا أن هناك ارتباط معتبر بين ارتفاع التطعيم بلقاح الإنفلونزا لدى كبار السن وانخفاض وفيات كوفيد-19، مما يعني احتمالية تواجد تأثير وقائي للقاح الإنفلونزا من كوفيد-19 [5].

الزكام (Influenza) مرض فيروسي معدي يصيب ملايين الأشخاص حول العالم سنوياً وتتسبب فيه عدة فيروسات أهمها الفيروس الأنفي (Rhinovirus) وفيروس الأنفلونزا A (Influenza A virus) وفيروس الأنفلونزا B (Influenza B virus). ويسبب الزكام في العادة التهاباً عابراً في الجهاز التنفسي العلوي (خاصة الأنف والجيوب والحلق والحنجرة) [1]، غير أن نسبة لا يستهان بها من المرضى قد يعانون من التهاب رئوي يهدد حياتهم. تم تكريس الكثير من الجهود لدراسة العدوى بفيروس الإنفلونزا وتطوير اللقاح، فيما لم يحظ التباين الهائل بين الأفراد في قابلية الإصابة بالإنفلونزا باهتمام كبير. تُرجع إحدى أهم الفرضيات هذا التباين بين الأفراد إلى التركيب الوراثي للأشخاص المصابين. وقد أثبتت الاختلالات المناعية الخلقية المكتشفة مؤخراً أن الالتهاب الرئوي الوخيم بفيروس الإنفلونزا يمكن أن يكون ناتجاً عن اضطرابات أحادية الجين (monogenic) في المناعة الطبيعية [2]. في هذا الصدد، نناقش المتغيرات الوراثية البشرية أحادية الجين المسببة للزكام الوخيم، حيث حددت الدراسات اضطرابات في أربع مورثات هي GATA2 و IRF7 و IRF9 و TLR3.



الشكل 1 : الاضطرابات الوراثية لمسارات التأثير الخلوي بالنوع الأول والثالث من الإنترفيرون. تمت الإشارة إلى مورثات القابلية للزكام بالخيم بدائرة باللون الأحمر.

عوامل الاختطار الوراثية :

لا يوجد سوى عدد قليل من عوامل الاختطار (Risk factors) المعروفة للزكام الخيم مثل الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) ونقص المناعة المكتسب (الايدز) [6-7]. ومن المثير للاهتمام، أنه لم تثبت أية علاقة بين الزكام الخيم وأكثر من 330 عوز مناعي أولي معروف، بما في ذلك الغياب الخلقي للخلايا للمقاومة T و B و/أو NK [8]. ولذلك، فإن أسباب التباين الكبير بين الأفراد لعدوى الإنفلونزا ظلت غير واضحة لفترة طويلة.

النقص الوراثي GATA2

يعتبر نقص GATA2 الجسدي السائد (Autosomal dominant) الوحيد من بين هذه الاختلالات المناعية الذي يؤدي إلى اضطراب متلازمي متعدد (pleiotropic)

الفيروسية [11]؛ لذلك ، هناك حاجة إلى مزيد من الأدلة لدعم دور الخلايا المتغصنة البلازمية. الفرضية الثانية تشير إلى أن خلل التنظيم المناعي (Immune dysregulation) قد يساهم أيضًا في شدة الالتهاب الرئوي نظرا لاكتشاف فرط السيتوكينات لدى اثنين من المرضى ماتوا من عدوى فيروس الأنفلونزا A [12]. أما بالنسبة للفرضية الثالثة، فتشير إلى تدخل المناعة الذاتية حيث تم الإبلاغ عن الإصابة بالداء البروتيني السنخي الرئوي الشديد (Severe pulmonary Alveolar proteinosis) والمرض الرئوي الخلالي المنتشر (Diffuse parenchymal lung disease) لدى بعض المرضى الذين يعانون من نقص GATA2 [10]. يتبين إذن أن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد ما إذا كانت هذه المظاهر أو غيرها من خصائص نقص GATA2 تساهم أيضًا في شدة عدوى الأنفلونزا.

(syndromic disorder) يتجلى في نقص في عدد الخلايا السلفية للمقاويات والمحبات والبلعميات في نخاع العظم، ونقص في عدد الخلايا المتغصنة والخلايا الوحيدة والخلايا للمقاومة T و B و NK في الدم المحيطي، وكذا قابلية أعلى للإصابة بالفيروسات والبكتيريا الفطرية والالتهابات الفطرية. ومع ذلك، تختلف شدة كل مظهر بين المرضى [9,10]. لا يزال من الصعب تحديد الآلية الدقيقة الكامنة وراء الوفيات الناجمة عن الإنفلونزا لدى المرضى الذين يعانون من نقص GATA2. تم اقتراح ثلاث فرضيات لحد الان؛ الأولى تشير أنه قد يساهم نقص الخلايا المتغصنة (dendritic cells)، بما في ذلك الخلايا المتغصنة البلازمية (plasmacytoid dendritic cells)، في القابلية للإصابة بفيروس الأنفلونزا A، لأنه من المعروف أنها تنتج كمية هائلة من النوع الأول من الإنترفيرون (IFN) استجابة للعدوى

النقص الوراثي IRF7 و IRF9

يعد البروتينان IRF7 و IRF9 من أهم عوامل النسخ (Transcription factors) التي تحفز إنتاج النوع الأول والثالث من الإنترفيرون المضاد للفيروسات في كل من الخلايا التغصنية البلازمية والخلايا الرئوية. وعلى عكس المرضى الذين يعانون من عوز GATA2، فإن المرضى الذين يعانون من عوز IRF7 أو IRF9 الجسدي المتنحي (autosomal recessive) لديهم قابلية انتقائية للإصابة بالإنفلونزا [13]. وقد تبين أن خلايا المرضى الذين يعانون من نقص IRF7 و IRF9 عرضة للإصابة بعدوى فيروس الأنفلونزا A في المختبر ولفيروسات أخرى مثل فيروس التهاب الفم الحويصلي VSV [14-15]. والمثير للدهشة أن هؤلاء المرضى معرضون ومقاومون لمعظم مسببات الأمراض الشائعة، بما في ذلك الفيروسات مثل فيروس الورم الحليمي البشري HPV وفيروس EBV و RSV. في الواقع، هم يتمتعون في المجمل بصحة جيدة إلى أن يصابوا بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) بفيروس الأنفلونزا A. وتشير متلازمة ARDS التي لوحظت عند المرضى الذين يعانون من نقص IRF7 و IRF9 إلى أن النوع الأول والثالث من الإنترفيرون (IFN) لا غنى عنهما للدفاع عن المضيف ضد الأنفلونزا. يعتمد النوع الأول (IFN- α و IFN- β ...) والنوع الثالث (IFN- λ) على نفس مسار التأثير الخلوي، في حين أن النوع الثاني (IFN- γ) يعتمد على مسار مختلف (الشكل 1). يمكن استئصال الحمض النووي الريبوزي الفيروسي أثناء العدوى بواسطة المستشعرات المناعية، مثل TLR3 و RIG-I و MDA5، والتي تقوم بعد ذلك بتنشيط عوامل النسخ IRF3 و IRF7، مما يؤدي إلى إنتاج النوعين الأول والثالث من الإنترفيرون [16]. بعد ذلك، يرتبط الإنترفيرون المفرز بالمستقبلات الموجودة على نفس الخلايا والخلايا القريبة، مما يؤدي إلى تنشيط عامل النسخ ISGF3، وهو مركب من STAT1 و STAT2 و IRF9، الذي يقوم بتحفيز التعبير عن مئات الجينات المحفزة بواسطة

الإنترفيرون (Interferon-stimulated genes) القادرة على التحكم بالعدوى الفيروسية [17-18]. وبالتالي، فعيوب IRF7 أو IRF9 توقف مسار تأثير كل من النوع الأول والثالث من الإنترفيرون في نقاط مختلفة (الشكل 1).

لقد تم اقتراح أن النوعين الأول والثالث من الإنترفيرون يتميزان بالازدواجية (redundancy) نظراً لمشاركتهم نفس الاشارات الخلوية في جزء مهم من المسار. ومع ذلك، فإن عيوب الإنترفيرون من النوع الأول تؤدي إلى أمراض تختلف عن عيوب الإنترفيرون من النوع الثالث، بحيث تؤدي عيوب IFN α 1 أو IFN α 2 (الشكل 1)، و هي المستقبلات الخلوية للنوع الأول من الإنترفيرون، إلى عدوى حادة باللقاحات الحية المضعفة وخاصة لقاحات الحصبة و الحمى الصفراء [19]. كما تزيد عيوب STAT1 و STAT2، وهما المكونان الآخران لمركب ISGF3، من القابلية للإصابة باللقاحات الحية المضعفة [20]. على النقيض من ذلك، يبدو أن نقص IL10R2، وهو مستقبل النوع الثالث للإنترفيرون وسيتوكينات أخرى مثل IL-10 و IL-22 و IL-26، مرتبط بأمراض الأمعاء الالتهابية (inflammatory bowel diseases) وليس العدوى الشديدة [21]. لم يتم حتى الآن الإبلاغ عن القابلية للإصابة بالإنفلونزا لدى المرضى الذين يعانون من نقص IL10R2، على الرغم من أن شدة مرض التهاب الأمعاء والتهابات أخرى قد تحجب النمط الظاهري للإنفلونزا. و بالتالي، ستوفر الدراسة الدقيقة لهذه الفئة من المرضى معلومات أكثر حول متطلبات النوع الثالث من الإنترفيرون لدفاع المضيف ضد الانفلونزا.

النقص الوراثي TLR3

في عام 2019، تم الإبلاغ عن أول ارتباط بين طفرات TLR3 مختلفة الاقتران (heterozygous) والذكام الوخيم [13]، بحيث أنه تم التعرف على حالة متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) ناتجة عن الإصابة

بفيروس الأنفلونزا A عند أطفال ليست لهم أي صلة قرابة ولا يعانون من أي مرض سابق. كان هذا الاكتشاف مفاجئاً، لأنه من المعروف أن جميع اختلالات مسار TLR3 المكتشفة سابقاً تسبب التهاب الدماغ بالهربس البسيط (Herpes simplex encephalitis). وقد كان اثنان من هؤلاء المرضى يحملان نفس الطفرة تماماً التي تم اكتشافها سابقاً لدى مرضى التهاب الدماغ بالهربس البسيط [13]. حتى الآن، لم يتم التعرف على أي مريض يعاني من عدوى الهربس البسيط والأنفلونزا A معاً. وتتميز عيوب مسار TLR3 بانتفاذ غير كامل (Incomplete penetrance) لدى كل من مرضى الهربس البسيط والأنفلونزا A، مما يعني أنه قد يظهر الأفراد المصابون بطفرات TLR3 مختلفة الاقتران في صحة جيدة أو قد يعانون من التهاب الدماغ بالهربس البسيط أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الناتجة عن الإصابة بفيروس الأنفلونزا A.

يمكن تعويض إشارات TLR3 المعيبة بواسطة التأثير الخارجي للنوع الأول و/أو الثالث من الإنترفيرون حسب توزيع مستقبلات الإنترفيرون على أنواع الخلايا المصابة. والأمر المثير للاهتمام هو أنه يمكن الاستغناء عن TLR3 في الاستشعار الفيروسي بواسطة الخلايا المتغصنة البلازمية لأنها لا تعتمد على TLR3 حتى عند تنشيطها. و كما كان متوقفاً، تنتج خلايا الدم المحيطية أحادية النواة (PBMCs) لمرضى نقص TLR3 كميات طبيعية من النوعين الأول والثالث من الإنترفيرون استجابة لفيروس الأنفلونزا A، مما يؤكد أن الخلايا المتغصنة البلازمية هي المنتج الرئيسي للإنترفيرون في الدم [13]. من المحتمل إذن أن سبب ظهور المرض هو ضعف إنتاج النوع الأول والثالث من الإنترفيرون من طرف الخلايا الظهارية الرئوية. في النهاية يمكن القول أن الالتهاب الرئوي بفيروس الأنفلونزا و التهاب الدماغ بالهربس البسيط هما نوعان من العدوى الشديدة التي يمكن اعتبارها حليلية في الموضع الصبغي TLR3، مع انتفاذ غير كامل لكلا النمطين الظاهريين وغياب أو ندرة العدوى المزدوجة.

خلاصة

قد يكون الالتهاب الرئوي بفيروس الانفلونزا ناتج عن اختلالات أحادية الجين للنوع الأول و/أو الثالث من الإنتريرون، واللدان يلعبان دورا مهما في المناعة الغير النوعية للقضاء على الفيروسات. تم اكتشاف نقص IRF7 الجسدي المتنحي أولا، وهو عامل نسخ يزيد من إنتاج النوعين الأول والثالث من الإنتريرون. مهدت دراسة نقص IRF7 الطريق لاكتشاف نقص IRF9 الجسدي المتنحي في سياق الإنفلونزا الشديدة. وبعد نقص GATA2 الجسدي السائد، الذي يضعف نمو الخلايا المتغصنة البلازمية، الاختلال الوحيد لحد الآن الذي يكمن وراء الالتهاب الرئوي الحاد بفيروس الانفلونزا في سياق عدوى أخرى. أخيرا، تم تحديد طفرات في TLR3 أيضًا عند المرضى الذين يعانون من الالتهاب الرئوي الحاد بالانفلونزا، منها ما تم الإبلاغ عنه سابقا عند مرضى التهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط. ومن المرجح أن آلية المرض تتضمن ضعف إنتاج النوع الأول والثالث من الإنتريرون من طرف الخلايا الظهارية الرئوية..

المراجع

1. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12 Suppl):S82-7.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS
3. Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):66-81.
4. Royaume du Maroc, Ministère de la santé. Bulletin Épidémiologique :Grippe et Infections Respiratoires Aigües Sévères. 2020 Jan ; 3/20.
5. Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 2015 Apr 24;348(6233):448-53.
6. Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID19- deaths in Italy. *J Med Virol*. 2020 Jun 4;1002/jmv.26120.
7. Ciancanelli MJ, Abel L, Zhang SY, Casanova JL. Host genetics of severe influenza: from mouse Mx1 to human IRF7. *Curr Opin Immunol*. 2016 Feb;38:109-20.
8. Collins JP, Campbell AP, Openo K et al. Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis*. 2020 May 6;70(10):2121-2130.
9. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726.
10. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol*. 2015 Apr;169(2):173-87.
11. Donadieu J, Lamant M, Fieschi C et al. Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica*. 2018 Aug;103(8):1278-1287.
12. Bigley V, Cytak U, Collin M. Human dendritic cell immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Feb;86:50-61.
13. Sologuren I, Martínez-Saavedra MT, Solé-Violán J et al. Lethal Influenza in Two Related Adults with Inherited GATA2 Deficiency. *J Clin Immunol*. 2018 May;38(4):513-526.
14. Lim HK, Huang SXL, Chen Jet al. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med*. 2019 Sep 2;216(9):2038-2056. doi: 10.1084/jem.20181621. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31217193; PMCID: PMC6719423.
15. Bravo García-Morato M, Calvo Apalategi A, Bravo-Gallego LY et al. Impaired control of multiple viral infections in a family with complete IRF9 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):309-312.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.019. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30826365.
16. Hernandez N, Melki I, Jing Het al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med*. 2018 Oct 1;215(10):2567-2585.
17. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010 May;11(5):373-84.
18. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513-45.
19. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):907-923.
20. Hernandez N, Bucciol G, Moens Let al. Inherited IFNARI deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med*. 2019 Sep 2;216(9):2057-2070.
21. Moens L, Van Eyck L, Jochmans D. A novel kindred with inherited STAT2 deficiency and severe viral illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):199519-97.e9.
22. Huang Z, Peng K, Li X et al. Mutations in Interleukin-10 Receptor and Clinical Phenotypes in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese VEO-IBD Collaboration Group Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Apr;23(4):578-590.