

## کووید ۱۹: درمان‌های ترکیبی از دارو ضد ویروسی و ضد التهابی

شکیبا درویش علیپورآستانه\*

سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس علوم و فناوری نوین، دانشکده بیوتکنولوژی

### چکیده

در بین داروهای دارای مجوز، بارسیتینیب به سبب تمایل بالا به آنزیم‌های خانواده کیناز، خاصیت ضد التهابی و خواص دارویی مفید، بعنوان یک دارویی اختصاصی است. علاوه بر آن، استفاده از بارسیتینیب به صورت ترکیب با داروی دیگر، به دلیل اتصال کم با پروتئین پیونددهنده پلاسما و میانکنش حداقل با آنزیم‌های متابولیزه کننده سیتوکروم P<sub>450</sub> و انتقال دهنده‌های دارو مناسب است. عملکرد مستقیم ترکیب بارسیتینیب با یک آنتی ویروس میتواند باعث کاهش عفونت ویروسی، تکثیر ویروسی و پاسخ التهابی میزبان شود. این مقاله با استفاده از الگوریتم‌های کمپانی هوش مصنوعی، پیشرفت در طراحی دارو را تسهیل می کند.

\* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: Darvishalipour@semnan.ac.ir

AAK1†	عاری از سلول	۱۷	۱۰۰	۳۲
	دارای سلول	۳۴	۷۰۰	۹۶۰
GAK†	عاری از سلول	۱۳۶	۱۲۰	۱
	دارای سلول	۲۷۲	۸۴۰	۳۰
BIKE†	عاری از سلول	۴۰	۲۱۰	۳۲
	دارای سلول	۸۰	۱۴۷۰	۹۶۰
JAK1	عاری از سلول	۶	۳	۲۰
	دارای سلول	۱۲	۲۰	۶۰۰
JAK2	عاری از سلول	۶	۳	۳
	دارای سلول	۱۱	۲۱	۱۰۰
JAK3	عاری از سلول	>۴۰۰	۲	۷۹
	دارای سلول	>۸۰۰	۱۴	۲۳۷۰
TYK2	عاری از سلول	۵۳	۱	۲۰
	دارای سلول	۱۰۶	۷	۶۰۰
C <sub>max</sub> (غیرپیوندی) nM		٪۵۰	٪۹۷	٪۹۵
پروتئین پیونددهنده پلاسما		۱۰۳±	۱۱۷	۱۷۰
میزان تحمل دز بدون خطر		≤۱۰ mg/day	۲۰ ≥ mg/ twice daily	mg/day ≤۴۰۰

برای اطلاعات بیشتر در مورد این داروها به اسناد نظارتی مراجعه کنید. K<sub>d</sub> = تفکیک ثابت. IC<sub>50</sub> = غلظت پنجاه درصد مهارتی. C<sub>max</sub> = حداکثر غلظت سرم.  
\* همه مقادیر IC<sub>50</sub> هستند به جز مقادیر بدون سلول برای AAK1، BIKE و GAK. مقادیر "عاری از سلول" فعالیت مهارتی در برابر پروتئین خالص در مسیر بیوشیمیایی را نشان می دهد. مقادیر "دارای سلول" فعالیت آزیمی مهارکننده در داخل سلول را نشان می دهد.

† در صورت عدم اندازه‌گیری مستقیم مهار دارو در سلولها، میزان میل و کارایی سلول پیش بینی شده از نسبت هر ترکیب برای هدف اصلی آنها حاصل می شود.  
به عنوان مثال، بارسیتینیب،  $IC_{50} AAK1 [cell] = (IC_{50} AAK1 [cell] / IC_{50} AAK1 [free cell]) \times IC_{50} AAK1 [free cell]$   
‡ دز ۱۰ میلی گرم.

هر دو بیماری کروناویروس، کووید ۱۹ و سندرم تنفسی حاد سارس<sup>۲</sup> به کمک واکنش التهابی شدید مشخص می شوند، در بیماری سارس<sup>۳</sup>، افزایش تعداد ویروس با پیشرفت علائم بیماری ارتباط ندارد (۱، ۲). مطالعات پیشین در مجله لنست (Lancet) نشان داد (۳)، چطور بنولونت<sup>۴</sup> AI (کمپانی هوش مصنوعی در انگلستان)<sup>۵</sup> با استفاده از الگوریتم‌ها (۴)، اطلاعات اختصاصی، برای شناسایی پتانسیل هدف در درمان بیماری کووید ۱۹ با عامل SARS - Coronavirus2 را پیشگویی می کند. برخی از داروهای تأیید شده، که می توانند آندوسیتوز با واسطه کلاترین را مهار و از این مسیر مانع عفونت ویروسی در سلول شوند (پیوست X)، شناسایی شدند. اهداف این داروها، بروی اعضای خانواده کیناز (NAK)<sup>۶</sup>، از جمله پروتئین کیناز آداپتور (AAK1)<sup>۷</sup> و گوانوزین سیکلین کیناز (GAK)<sup>۸</sup> است که کاهش عفونت ویروسی را در شرایط *In vitro* نشان می دهد (۵). بارسیتینیب<sup>۹</sup> به عنوان بازدارنده خانواده کیناز به پروتئین کیناز آداپتور، پروتئین تنظیم کننده آندوسیتوز با واسطه کلاترین، تمایل بالایی دارد، و با توجه به نتایج آزمایشات بالینی، می تواند در مقابله با عفونتهای SARS-CoV-2 مورد استفاده قرار گیرد.

جدول - خواص سه داروی کاندیدا ضد ویروسی و ضد التهابی

فدراتینیب	رکسیاتینیب	بارسیتینیب
۴۰۰	۲۵	۲-۱۰
دز روزانه / میلی گرم (mg)		
میزان تاثیر و تمایل نانومولار	K <sub>d</sub> / IC <sub>50</sub> (nM)	

1 COVID 19  
2 Severe Acute Respiratory Syndrome  
3 SARS  
4 Benevolent  
5 UK-based artificial intelligence company  
6 Numb-associated kinase  
7 Adaptor-associated protein kinase 1  
8 Cyclin G-associated kinase  
9 Baricitinib

جاستین استیبنگ<sup>۱</sup>، آن‌بلان، ایوان‌گریفین، کاترین تاکر، الی اوچل، دناسمیت، پتر ریچاردسون [j.stebbing@imperial.ac.uk](mailto:j.stebbing@imperial.ac.uk) گروه جراحی و سرطان، امپریال کالج لندن، لندن W12 0NN، انگلستان (JS)؛ و بنولونت AI، لندن UK (AP,IG,CT,OO,DS,PR)

JS سردبیر ژورنال انکوژن است. JS به عنوان مشاور علمی کمپانی هوش مصنوعی انگلستان AI، و لندستون<sup>۲</sup> و ویتروویان<sup>۳</sup> است. او اکنون عضو هیئت مدیره کمپانی بیوتکنولوژی سلامت و مشاور سلامت/درمان است. نویسندگان دیگر، کارمندان کمپانی هوش مصنوعی انگلستان AI هستند. نتایج تحقیق مربوط به شیوع کووید ۱۹ به خوبی پیش می‌رود. نویسندگان تحقیقات اولیه خود را با حسن نیت منتشر کرده تا در مقابله با اپیدمی جهانی کمکی شده باشد. تحقیقات و پیشنهادات اولیه ما نیاز به بررسی و تحلیل دقیق، بیشتری دارد و نباید به عنوان نوعی توصیه پزشکی یا توصیه‌های دیگر به آنها اعتماد کرد.

در برخورد با یک عامل بیماریزا جدید انسانی، در بازه زمانی کوتاه، ضروری است که اطلاعات مرتبط با تمایل و انتخاب همه داروهای تأیید شده درباره خواص ضد ویروسی و ضد التهابی شناسایی شوند. هنگامی که در بیماری کووید ۱۹، متعاقب آسیب عمده پاسخ التهابی ریه مرگ باشد، پیش‌بینی می‌شود، این داروها در درمان موارد شدید ابتلای کووید ۱۹ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشند.

ویژگی سه داروی برتر بارسیتینیب، فدرانتیب<sup>۴</sup> و ریولیکسیپتیب<sup>۵</sup> در جدول مقایسه شده است. آنزیم تیروزین کیناز غیررسپتوری<sup>۶</sup> (JAK) مهارکننده‌های قوی و انتخابی هستند که در کاهش علائم بیماری‌های آرتريت روماتوئید و میلوفیروز تأیید شده‌اند. هر سه، دارو ضد التهاب قدرتمندی هستند که احتمالاً در برابر افزایش سطح سیتوکین‌ها (از جمله اینترفرون- $\gamma$ ) که معمولاً در افراد مبتلا به کووید ۱۹ مشاهده می‌شود<sup>(۲)</sup>، به عنوان مهارکننده سیگنالینگ در مسیر آنزیمی تیروزین کیناز مؤثر هستند. مشابه به مهارکننده پروتئین تیروزین کیناز غیررسپتور، بارسیتینیب است که به پروتئین کیناز آداپتور، با تمایل (affinity) بیشتری متصل می‌شود. یک بار دُز خوراکی این دارو در روز کافی است و کمترین عوارض جانبی را دارد<sup>(۷)</sup>. مهمترین عارضه جانبی ثبت‌شده در آزمایشات بالینی انجام یافته بر روی بیش از ۴۲۱۴ بیمار، توسط آژانس داروهای اروپایی، افزایش اندک عفونت دستگاه تنفسی فوقانی (مشابه موارد مشاهده شده با متوترکسات) بود، اما در بروز عفونت‌های جدی (به عنوان مثال تب‌خال) دُز کم برای بیش از ۵۲ هفته (۳/۲ در ۱۰۰ بیمار و مشابه با دارونما) استفاده شد<sup>(۷)</sup>. استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بیش از ۱۴-۷ روز، عوارض جانبی نشان داد.

سایر مهارکننده‌های اعضای خانواده کیناز که با الگوریتم کمپانی هوش مصنوعی AI انگلستان پیش‌بینی شد، شامل ترکیبی از داروهای درمانی سرطان سائیتینیب<sup>۸</sup> و ایرلوتینیب<sup>۹</sup> است که در کاهش عفونت طیف گسترده‌ای از ویروس‌ها، از جمله ویروس هپاتیت C، ویروس دانگو، ویروس ابولا و ویروس حاد تنفسی مؤثر است<sup>(۵)</sup>، ولی تحمل دُزهای مورد نیاز سائیتینیب و ایرلوتینیب، به عنوان بازاریارنده پروتئین کیناز آداپتور و گوانوزین سیکلین کیناز، برای بیماران دشوار خواهد بود. غلظت سرمی بارسیتینیب در دُزهای درمانی مورد استفاده در معالجه بیماری آرتريت روماتوئید، برای مهار پروتئین کیناز آداپتور، و به طور بالقوه گوانوزین سیکلین کیناز، برای سنجش‌های سلولی کافی است.

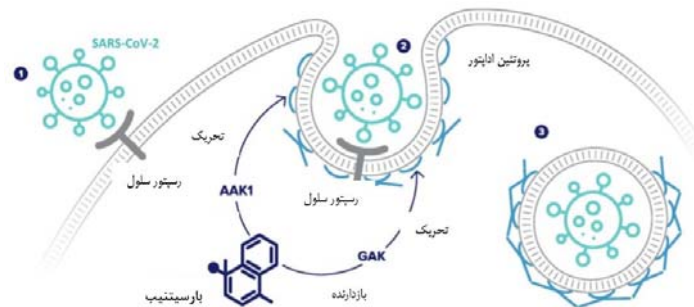
اندوسیتوز با واسطه کلاترین توسط بارسیتینیب مشاهده شد. مهارکننده‌های تیروزین کیناز غیررسپتور، در ارتباط با داروهای ریوکسولیتینیب و فدریترب (جدول) نشان می‌دهد که برای مهار آنزیم‌های آندوسیتوز با واسطه کلاترین دُز بالای سرمی بیش از قرارگرفتن در معرض دُز درمانی دارو، نیاز است. بنابراین، این داروها میزان آلودگی ویروسی را در دُزهای قابل تحمل کاهش نمیدهند، اگرچه ممکن است با مهار تیروزین کیناز غیررسپتور، پاسخ التهابی میزان را کاهش دهند. به طور جالب توجه مهارکننده دیگر تیروزین کیناز یعنی توفاسیتینیب (Tofacitinib)، پروتئین کیناز آداپتور را مهار نمی‌کند.

به نظر می‌رسد، در بین داروهای تأییدشده، تمایل بالای بارسیتینیب به آنزیم‌های خانواده کیناز، خواص ضد التهابی و توانایی آن در کاهش التهاب توسط اینترفرون (۸) به همراه خواص دارویی مناسب، برتر باشد. علاوه بر این، به دلیل اتصال کم با پروتئین پیونددهنده پلازما و میانکنش حداقل با آنزیم‌های متابولیزه کننده سیتوکروم P<sub>450</sub> (Cytochromes P450) و انتقال دهنده‌های دارو، درمان ترکیبی با بارسیتینیب، پتانسیل عملکرد بالایی دارد. امکان ترکیب مستقیم بارسیتینیب با آنتی‌ویروس‌های لاپیناویر (Lopinavir)، ریتوناویر (Ritonavir)، رمدیسویر (Remdesivir) که در حال حاضر در شیوع کووید ۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرد، وجود دارد. زیرا با آنزیم‌های متابولیزه کننده دارویی سیتوکروم P<sub>450</sub> میانکنش حداقل را دارد. عملکرد مستقیم ترکیب بارسیتینیب با این آنتی‌ویروس‌ها می‌تواند باعث کاهش عفونت ویروسی، تکثیر ویروسی و پاسخ التهابی میزان شود. این آزمایش نشان می‌دهد که استفاده از اطلاعات این کمپانی، پیشرفت سریع در طراحی دارو را تسهیل کند.

<sup>1</sup> Lansdowne  
<sup>2</sup> Vitruvian  
<sup>3</sup> BB Biotech Health Trust  
<sup>4</sup> Fedratinib  
<sup>5</sup> Ruxolitinib  
<sup>6</sup> Non-receptor tyrosine kinase  
<sup>7</sup> Janus kinase

<sup>8</sup> Sunitinib M  
<sup>9</sup> Erlotinib

## پیوست X



شکل - ورود ویروس از طریق آندوسیتوز با واسطه کلاترین. ویروس از طریق رسپتور پروتئینی خود به ACE2 در سطح سلولهای اپیتلیال AT2 متصل می شود؛ ۱ که باعث فعال شدن اندوسیتوز وابسته به کلاترین می شود. فسفوریلاسیون پروتئین کیناز آدآپتور/ گوانوزین سیکلین کیناز با واسطه پروتئین های کلاترین؛ ۲ و زیگول در اطراف ویروس حاوی کلاترین محصور شده، قبل از بسته شدن شکل میگیرد و سپس در مسیر آندوزوم حرکت کند. ۳ مهار پروتئین کیناز آدآپتور- گوانوزین سیکلین کیناز توسط بارسیبتیب از این روش، مسیری ورود ویروس SARS-CoV-2 / سندرم حاد تنفسی حاد کروناویروس را مهار می کند (۲).

این مقاله ترجمه ای است از:

**COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments**  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)

## منابع

- 1- Peiris JSM, Chu C-M, Cheng VC-C, Chan K, Hung I, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.
- 2- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- 3- Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):e30.
- 4- Segler MH, Preuss M, Waller MP. Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI. *Nature*. 2018;555(7698):604-10.
- 5- Bekerman E, Neveu G, Shulla A, Brannan J, Pu S-Y, Wang S, et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(4):1338-52.
- 6- Pu S-Y, Xiao F, Schor S, Bekerman E, Zanini F, Barouch-Bentov R, et al. Feasibility and biological rationale of repurposing sunitinib and erlotinib for dengue treatment. *Antiviral research*. 2018;155:67-75.
- 7- European Medicines Agency. Olumiant: summary of product characteristics.
- 8- Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(7):3041-52.

**COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments**

Translated by Darvishalipour Sh.

Faculty of Biotechnology, Semnan University, Semnan, I.R. of Iran

**Abstract**

The high affinity of baricitinib for the numb-associated kinase (NAK) family, its anti-inflammatory properties, with its advantageous pharmacokinetic properties, appear to make it a special case among the approved drugs. In addition, the potential for combination therapy with baricitinib is high, because of its low plasma protein binding and minimal interaction with CYP enzymes and drug transporters. Combinations of baricitinib with these direct-acting antivirals could reduce viral infectivity, viral replication, and the aberrant host inflammatory response. This work demonstrates that the use of an AI-driven knowledge graph can facilitate rapid drug development.