الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

المعالجة الموجهة للمضيف في الإنتانات الجرثومية و الفيروسية

إعداد الطالبات :

ميار العيد صبا الحجي

هبة القبرصلي إسراء خلف

بإشراف الدكتور :

د. باسم بطاح

السنة الأكاديمية : 2020 - 2021

فهرس الأشكال و الجداول:

الشكل (1): دورات النسخ المتماثل HCV و HBV و HIV ونقاط التدخل بواسطة HDTs.

الشكل (2) : HDTs التي تستهدف الخلية البالعة في مرض السل.

الشكل (3) : HDTs التي تستهدف الاستجابات الالتهابية والأورام الحبيبية في مرض السل.

الشكل (4) :يلخص الشكل العلاجات الموجه من المضيف (HDT) ضد المتفطرة السلية.

الشكل (5) : يبين الشكل إستراتيجيات العلاج الموجه للمضيف في الإنتانتات الدموية .

الجدول (1): Hdts التي تستهدف مسارات المضيف وتنظيم إمراضيةMtb.

الفهرس :

الملخص

1.مقدمة

2.التداخل مع آليات خلية المضيف

3.مثبطات دخول فيروس نقص المناعة البشرية

4.مثبطات دخول فيروسات التهاب الكبد

5.تعزيز الإستجابة المناعية

1.5.تنشيط الاستجابة المناعية الفطرية الذاتية عبر مستقبلات :TLRs

6.تعزيز المناعة الخلوية في العدوى المسببة بفيروس HIV – 1

7.تصحيح الدفاع الخلوي المضاد للبكتيريا

8.الإنتانات الجرثومية

1.8.استهداف المضيف لعالج السل

2.8.تعديل البلعمة المسؤولة عن القضاء على Mtb في السل

9.تنشيط الخلايا المناعية بإستخدام الفيتامينات ضد السل

10.العلاج الكيميائي الموجه للمضيف

11.استهداف هيكل الورم الحبيبي

12.العلاج الموجه للمضيف في الإنتانات الدموية

الملخص :

يركز بحثنا على دور المضيف في القضاء على الفيرسات و الجراثيم بالإضافة إلى الدراسات الحديثة التي أوجدت طرق جديدة لمكافحة الأمراض المسببة من قبل الفيروسات والجراثيم على حد سواء.

تم التعرف على الآليات التي تعمل بها الفيروسات والتي من خلالها تدخل إلى خلية الكائن المضيف كفيروس HIV العوز المناعي المكتسب (الأيدز) و فيروس التهاب الكبد الوبائي C .

تم التركيز على مجموعة من الدراسات الحديثة التي أوجدت آليات جديدة للحد أو منع دخول هذه الفيروسات إلى داخل خلية المضيف من خلال تثبيط آليات دخول الفيروسات إلى هذه الخلايا .

من خال تعزيز الإستجابة المناعي ة الفطرية لجسم الإنسان و المناعة الخلوية و تعديل الدفاع الخلوي للجراثيم والفيروسات .

تم التعرف على بعض الإنتانات الجرثومية وبالأخص مرض السل و الطرق الحديثة المستخدمة في علاج مرض السل والعلاجات الموجهة لمرض .

ثم التحدث عن العلاج الكيميائي لكل من الجراثيم وا لفيروسات و الدراسات السريرية المجراة على الحيوانات وخصوصا حول الورم الحبيبي التي تشكله عصية السل .

في النهاية مازال الأخماج الفيروسية والبكتيرية تشكل تحديا عالميا حتى يومنا هذا وخاصة بعد ظهور المقاومة للصادات الحيوية في الآونة الأخيرة نتيجة للإستخدام العشوائي والمفرط لها و بالتالي يمكن للعلاجات الموجهة للمضيف أن تكون علاجات مساعدة للقضاء على الإنتانات الجرثومية و الفيروسية المعندة عل الصادات الحيوية من خلال التداخل مع الآليات الخلوية للمضيف و زيادة رد الفعل المناعي بشكل إنتقائي في موقع الإنتان لعلاج الأمراض الإنتانية.

1.مقدمة:

لا تزال الأمراض المعدية التي تسببها الفيروسات و الجراثيم تشكل تهديدًا رئيسيًا للصحة العالمية . لقد ساهمت المضادات الحيوية في انخفاض عميق في حدوث الأمراض التي تسببها هذه الكائنات الحية الدقيقة ، لكننا نواجه بشكل متزايد مقاومة على الصادات الحيوية (AMR) لهذه المضادات الحيوية ، مما دعا إلى تطوير مضادات جرثومية جديدة. في عام 2015 ، كان ما يقدر بنحو 700000 حالة وفاة ناجمة عن عوامل ممرضة مقاومة للصادات الحيوية .[1].

أدى النمو الحاد في البحث والتطوير (R & D) للمضادات الحيوية الجديدة بين عامي 1950 و 1980 إلى ظهور ما يقرب من 200 دواء جديد في السوق . ومع ذلك تم ترخيص 12 مضادًا حيويًا جديدًا فقط في القرن الحادي والعشرين.

نادرًا ما يمكن علاج العدوى الفيروسية المستمرة ، وتؤكد الأوبئة الرئيسية والأو بئة مثل تلك التي يسببها فيروس إيبولا أو فيروس زيكا حاجتنا إلى مضادات فيروسة فعالة على نطاق واسع . علاوة على ذلك ، غالبًا ما تكون الأدوية المضادة للفيروسات المتاحة محدودة بسبب الظهور السريع لمقاومة الأدوية.

تمت الموافقة على ما يقرب من 90 دواءً جديدًا مضادًا للفيروسات في السنوات الخمسين الماضية، وتمت الموافقة على 29 منها في السنوات الست الماضية ، معظمها للعلاج الانتقائي للعدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي (C) وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) . [2]

هناك ارتفاع واضح في البحث والتطوير للأدوية المضادة للفيروسات ، ولكن على عكس المضادات الحيوية حيث إن طيف نشاطها يقتصر في الغالب على مجموعة فيروسية محددة.

بالنسبة للعديد من الفيروسات لا سيما تلك الأكثر انتشارًا في البلدان النامية بما في ذلك التهاب الكبد لا تتوفر مثل هذه الأدوية. علاوة على ذلك فإن الظهور المستمر للعدوى بأنواع فيروسات جديدة وتزايد حالات تفشي الأمراض الفيروسية التي يمكن أن تتسبب في حدوث جائحة تؤكد الحاجة إلى الأدوية المضادة للفيروسات واسعة النطاق .

مما لا شك فيه أن البحث والتطوير لمضادات الميكروبات الأساسية التي تستهدف مسببات الأمراض بشكل مباشر يجب أن يستمر ، ول كن هناك حاجة ماسة أيضً ا إلى إستخدام إستراتيجيات أخرى إحدى هذه الإستراتيجيات التكميلية هي العلاج الموجه للمضيف (HDT) بالمركبات البيولوجية أوصغيرة الحجم.

يمكن أن يتداخل HDT مع آليات المضيف التي يتطلبها العامل الممرض من أجل التكاثر الإنتاجي أو الثبات وتعزيز ا الاستجابة المناعية عن طريق تحفيز الآليات التي تشارك في دفاع العائل ضد الممرض و استهداف

المسارات التي يتسبب العامل الممرض باضطرابها وتساهم في حدوث التهاب مفرط وتعديل العوامل المضيفة التي تؤدي إلى استجابات غير متوازنة.

في حالة استهداف الالتهاب المفرط والاستجابات غير المتوازنة يكون العلاج عرضيًا وليس سببيًا ولكنه يقلل من تلف الأنسجة المتفاقم في الأمراض المعدية ويحد من الميكروبات . وفقًا لذلك فإن HDT للأمراض المعدية يتشابه مع العلاج التقليدي للأمراض غير المعدية .

في الواقع تعتمد العديد من مناهج HDT على إعادة استخدام الأدوية المرخصة لأمراض أخرى مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية. ومع ذلك ، في مجال الأمراض المعدية حيث تم اعتبار مضادات العدوى التي تستهدف بشكل مباشر المرض هي بشكل عام الخيار الوحيد للعلاج.

لذلك فإن مفهوم HDT للأمراض المعدية يوفر فرصًا جدي دة في مواجهة زيادة مقاومة مضادات الميكروباتالعلاجات المعتمدة على . HDT أقل عرضة لمقاومة العلاج من مضادات العدوى التي تستهدف مسببات الأمراض مباشرة ، لأن المقاومة تتطلب من العامل الممرض استخدام عامل مضيف بديل للتكرار ، أو أن يصبح أقل اعتمادًا على عامل المضيف المستهدف أو لتجنب آليات دفاع المضيف النشطة .

بشكل أساسي يتم حفظ هذه العوامل المضيفة تطوريًا ، وبالتالي ، يتطلب التهرب الناجح تغييرات طفرية كبيرة في العامل الممرض.

ومع ذلك فإن معظم مناهج HDT لا تعتبر علاجات قائمة بذاتها ولكن يتم دمجها مع مضادات العدوى . نقدم أيضًا رؤى أعمق للمبادئ العامة الكامنة وراء الأمراض المختلفة ونلاحظ القواسم المشتركة والاختلافات بين HDTs للعدوى المتميزة . [3،٤]

2.التداخل مع آليات خلية المضيف:

جميع الفيروسات وبعض البكتيريا هي طفيليات داخل خلوية وبالتالي تتطلب خلايا مضيفة لتك اثرها واستمرارها من ناحية توفر الخلايا المضيفة و من ناحية أخرى تمتلك الخلايا المضيفة آليات دفاع ذاتية تنجم عن العدوى لذلك يجب أن تمتلك الفيروسات والبكتيريا استراتيجيات لمنع مثل هذه الدفاعات .

بالاستفادة من معرفتنا المتزايدة للعلاقة ما بين العامل الممرض والخلايا المضيفة يتم حاليًا اتباع استراتيجيات جديدة لـ HDTs والتي إما تمنع عوامل الخلية المضيفة أو المسارات الأساسية لبقاء المُمْرِض ، أو تنشيط وإعادة تثبيت آليات إثارة العوامل الممرضة مما يجعل الخلية المضيفة منيعة على العامل الممرض .

3.مثبطات دخول فيروس نقص المناعة البشرية :

فيما يتعلق بمثبطات الدخول خلال العقدين الماضيين تم إحراز معظم التقدم في علاج العدوى بفيروس نقص المناعة البشرية من النوع 1(HIV-1). يتطلب دخول هذا الفيروس التفاعل بين المستقبل الأساسي CD4 وواحد من مستقبلين كيميائيين يعملان كمستقبلات مشتركة:

مستقبلات CXC-chemokine receptor 4

[5] (CXCR4; X4) and CC-chemokine receptor 5 (CCR5; R5)

في حين يتم التعبير عن CXCR4 على الخلايا التائية ويعزز دخول فيروس HIV-1 للخلايا التائية سلالات (X4) ، يتم التعبير عن CCR5 على البلاعم وبعض مجموعات الخلايا التائية ويعزز دخول فيروس HIV-1 سلالات (R5).

ومن المثير للاهتمام أن الأفراد الذين يعانون من طفرات معينة في CCR5 يقاومون الإصابة بسلالات R5 التي تسود خلال المراحل المبكرة من العدوى ، بينما تظهر سلالات X4-tropic خلال المراحل المتأخرة من العدوى مما يؤهل CCR5 كهدف جاذب لـ HDTs. [6]

تم تطوير مضادات 7 CCR5 التي تقفل المستقبل في شكل غير مقبول وبالتالي تضعف وظيفة المستقبلات.[7]

تمت ترجمة هذا المفهوم الذي تم تطويره في المختبرات إلى استخدام سريري ، وتمت الموافقة على Maraviroc (Selzentry / Celsentri ؛ Pfizer) كأول مثبط CCR5 في فئته في عام 2007.

كما هو متوقع بالنسبة لـ HDT فإن مقاومة Maraviroc هي منخفضة وبالنظر إلى أهمية CCR5 في الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية ، فقد أصبح Maraviroc مكونًا من مكونات علاج HIV-1 8. بصرف النظر عن فائدته الفيروسية ، فقد وجد أيضًا أن Maraviroc يزيد من عدد خلايا CD4 + و CD8 + T في بعض المرضى. [٨]

الآليات الأساسية غير واضحة ولكنها قد ت عود إلى دور CCR5 في تنظيم المناعة. ومع ذلك فإن الاستخدام السريري لـ Maraviroc محدود نظرًا لأن تأثيره يقتصر على فيروسات(R5tropic).

يمكن للتنميط الدقيق لفيروس نقص المناعة البشرية أن يؤدي إلى تأخير بدء العلاج ويمكن أن تسبب فشل العلاج عندما يتغير توجه الفيروس في المريض . وفقًا لذلك يجب أن يترافق هذا النوع من العلاجات مع التشخيص و العلاج النوعي لهذا النوع من العلاجات و غيرها من HDT .[٨].

4.مثبطات دخول فيروسات التهاب الكبد:

مثال آخر على مثبط دخول عامل الأستقصاء myrcludex B ، وهو ببتيد مشتق من البروتين السكري السطحي الكبير لـ HBV المعلومات التكميلي.

يرتبط هذا الببتيد ببولي ببتيد جزيء سطح الخلية بجزيئة الصوديوم توروكولات (عديد ببيتيد ناقل) Sodium tarocholate co-transporting polypeptide على سطح الخلية (NTCP) الضروري لعدوى HBV و تكاثر الفيروس ، هذا الإرتباط يحجب دخول الفيروس. [9،١٠]

أظهرت التجارب السريرية تحمل ممتاز حتى للجرعات العالية من myrcludex B13. علاوة على ذلك ، كشفت تجربة سريرية لمرحلة Ib / IIa على myrcludex B كعلاج وحيد في المرضى المصابين بعدوى مزمنة بفيروس HBV-HDV عن انخفاض قوي في مستويات مصل HDV RNA وعودة الأنزيمات الكبدية لمستوياتها الطبيعية إنزيمات الكبد (علامات تلف خلايا الكبد).[١١،١٢]

كمالوحظ أيضا تأثير مضاد فيروسي تآزري ضد HDV و HBV في المرضى الذين عولجوا بمزيج من myrcludex B والبولي إيثيلين غليكول المترافق (المرتبط ب) 14 interferon α2a(PegIFN α2a) . [١٣]

يوضح Myrcludex B و Maraviroc كيف أن منع الدخول هو هدف واعد لـ HDTs ويدعمان التطبيق الواسع لإستراتيجية HDT هذه. يوفر التحديد و الفهم الدقيق لجزيئات الدخول مثل NPC1 لفيروس الإيبولا و نقطة انطلاق مثالية لتطوير HDTs ضد مسببات الأمراض الخطيرة هذه. [14]

5.تعزيز الإستجابة المناعية:

تم العمل على العديد من الإستراتيجيات في المعالجة الموجهة للمضيف لتفعيل الإستجابة المناعية المكتسبة أو الفطرية لمواجهة الإنتانات الفيروسية أو الجرثومية.

في أواخر عام 2014 وأوائل عام 2015 ، تم استخدام العلاج ب IFN بشكل أساسي لعلاج المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد C .[15]

الخلايا المعالجة بهذا السيتوكين تكون مضادة للفيروسات وبالتالي فهي محمية من العدوى الفيروسية ولكن في نفس الوقت IFN له تأثيرات تحفيزية مهمة على الاستجابة المناعية التكيفية.

1.5.تنشيط الاستجابة المناعية الفطرية الذاتية عبر مستقبلات :TLRs

تم تطوير إستراتيجيات مختلفة لتعزيز الاستجابة (INF)الفطرية الذاتية ، يعتمد معظمها على تنشيط المستقبلات (TLRs). أحد ناهضات TLR المعتمدة للعلاج المضاد للفيروسات هو imiquimod imidazoquinoline.

يتم إعطاء Imiquimod موضعياً في صيغة كريمية للعلاج الموضعي للثآليل التناسلية الخارجية وحول الشرج ، والتي غالباً ما تسببها العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري (HPVs).

يعمل Imiquimod على مستقبلات TLR7 ويؤدي إلى إنتاج السيتوكينات المختلفة ، وأبرزها IFNα و IL-1 و IL-6 وعامل نخر الورمي TNF (tumour necrosis factor) ويؤدي إلى انخفاض في الحمل الفيروسي وحجم الثؤلول.[16]

بالإضافة إلى ذلك ، ينشط imiquimod خلايا Langerhans ، التي تهاجر إلى العقد الليمفاوية المحلية لتعزيز الاستجابة المناعية التكيفية. [17]

مدة العلاج هي 16 أسبوعًا كحد أقصى ، مع معدلات إطراح تصل إلى 50٪ ومعدل تكرار 13٪

[18].

6.تعزيز المناعة الخلوية في العدوى المسببة بفيروس HIV – 1 :

يتمثل التحدي الرئيسي للسيطرة الناجحة على عدوى فيروس العوز المناعي البشري في استمرار وجود الدنا الأولي (المتكامل) الخلايا التائية CD4 + (خزان الكمون) (الشكل 1) والتثبيط المناعي الواضح الناتج عن العدوى. [19]

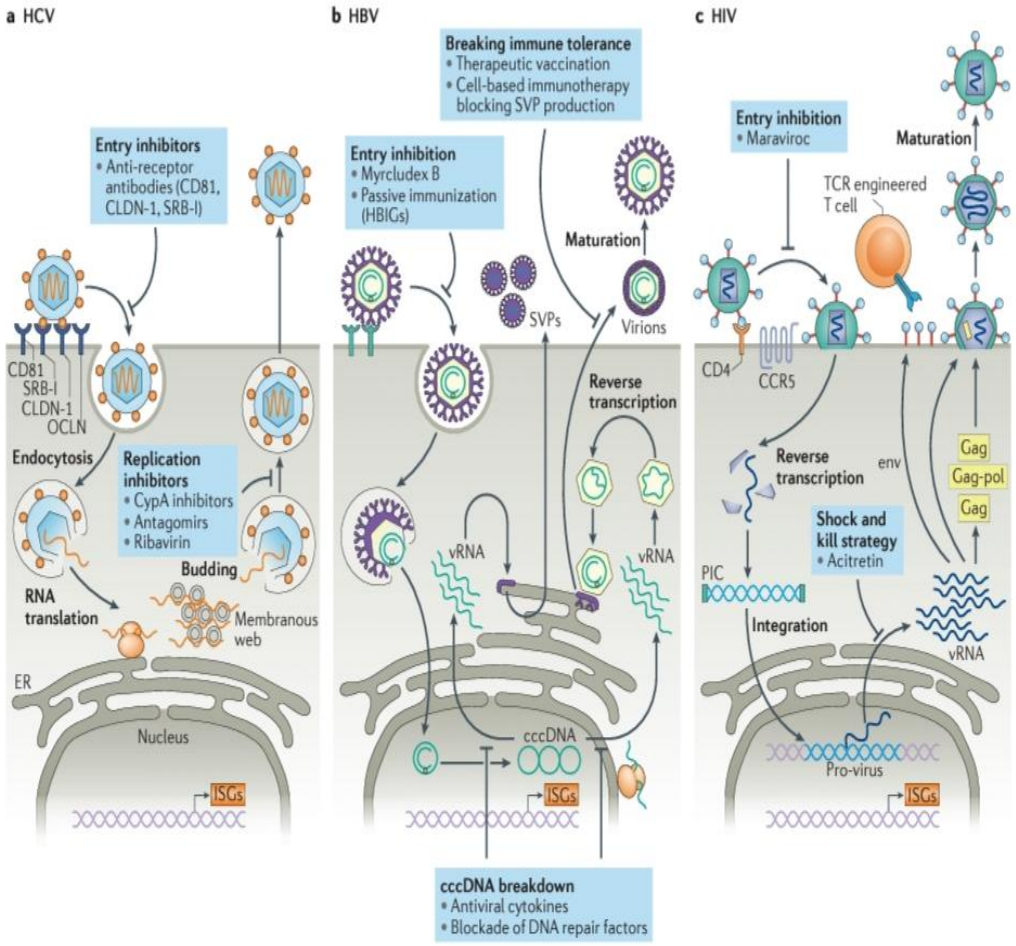
إن تحفيز مسار RIG-I pathway عن طريق مشتق حمض الريتينويك أسيتريتين المعتمد . ينشط نسخ فيروس نقص المناعة البشرية والتعبير عن RIG-I ، والذي بدوره يستشعر الحمض النووي الريبي لفيروس العوز المناعي البشري ، وبالتالي يحفذ استجابة IFN و الموت المبرمج للخلايا المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. لا يزال دورالأسيتريتين في القضاء على الفيروس قيد الدراسات السريرية. [20]

تفعيل المناعة عن طريق إزالة الكبح في الإنتانات المسببة ب HCV، HBV وفيروس نقص المناعة البشرية:

يؤدي التهاب الكبد المزمن B إلى استنفاد الخلايا التائية عن طريق إحداث زيادة في التعبير عن مثبطات نقاط التفتيش checkpiont inhibitors (PD1) و ربيطة (PDL1) .[٢٢].

في نموذج الفأر لالتهاب الكبد B ، أدى العلاج بالأجسام المضادة PD1 في إلتهاب الكبد من النمط B إلى زيادة إنتاجللإنترفيرون جاما (IFNγ) النوعي لـ HBcAgبواسطة الخلايا التائية داخل الكبد ، و بالتالي تفعيل الخلاية التائية ، وأدى إلى إزالة HBV . [٢٣]

تم التأكيد على الفعالية المحتملة لحظر نقاط التفتيش بمضادات PD1 أو مضاد PDL1 في التهاب الكبد B من خلال دراسات إضافية تُظهر أن مضاد PD1 فعال في حالات العدوى الفيروسية المزمنة الأخرى .[٢٤]



الشكل (1): دورات النسخ المتماثل HCV و HBV و HIV ونقاط التدخل بواسطة HDTs.

أ I(عند دخول فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV) إلى الخلية ، يتم ترجمة الحمض النووي الريبي الفيروسي في الشبكة الإندوبلازمية (ER) ويتم تكوين مصنع تكاثر غشائي (شبكة غشائية).

هناك يتم تضخيم الحمض النووي الريبي الفيروسي (vRNA) وتعبئته في nucleocapsids التي تتبرعم في ER. يتم إفراز الفيروسات المغلفة خارج الخلية.

ب I(في حالة فيروس التهاب ا لكبد B ، عند دخول الفيروس ، يتم تحويل جينوم الحمض النووي الفيروسي مزدوج الشريطة جزئيًا إلى شكل DNA الدائري المغلق تساهميًا (cccDNA) الذي يستمر على شكل حلقة في النواة. يتم نسخ vRNAs واستخدامها في تخليق البروتين.

داخل nucleocapsids ، يتم نسخ الجينوم المسبق لـ vRNA بشكل عكسي بواسطة البوليميراز الفيروسي (الدائرة الحمراء) وتتشكل الفيروسات عن طريق التبرعم في تجويف ER. يتم إفراز الفيروسات من الخلية ، جنبًا

إلى جنب مع الجسيمات تحت الفيروسية (SVPs) التي تفتقر إلى الكبسولة النووية وبالتالي فهي غير معدية . تتكون SVPs من نفس بروتينات الغلاف (Env) مثل جزيئات HBV المعدية.

ج I(يدخل فيروس نقص المناعة البشرية عند التفاعل مع مستقبل CD4 والمستقبل المشترك مثل CCR5) عن طريق الاندماج المباشر للمغلف الفيروسي مع غشاء البلازما.

يتم إطلاق Nucleocapsids التي تحتوي على جينوم RNA في السيتوبلازم وعند النسخ العكسي يتم تكوين مجمع ما قبل التكامل (PIC) يحتوي على الإنزيم الفيروسي (الشريط الأخضر).

يتم إدخال جينوم الحمض النووي الفيروسي (الأزرق) في جينوم الخلية المضيفة (اللون الأرجواني الفاتح) ويعمل هذا الطفيل كقالب لنسخ جميع رنا المرسال الفيروسي (vRNAs).

تترجم هذه في السيتوبلازم وتنتج بروتينات فيروس نقص المناعة البشرية و يتم نقل بعض منها سلائف البروتين Gag و Gag – Pol إلى غشاء البلازما لتحفيز تكوين nucleocapsids. تكتسب هذه النيوكليوكابسيدات غلافها عن طريق التبرعم في غشاء البلازما.

تنقسم البروتينات المتعددة الفيروسية داخل البيريونات المنبعثة ، مما يؤدي إلى إعادة ترتيب البروتينات الهيكلية ، والتي يمكن رؤيتها من خلال التحويل المورفولوجي إلى نوكليوكابسيد مخروطي الشكل.

هذه الجسيمات المعدية فقط سيبا ، سيكلوفيلين أ ؛ HBIGs ، الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد B ؛ HDT ، العلاج الموجه من المضيف ؛ ISGs ، الجينات المحفزة للإنترفيرون ؛ TCR ، مستقبلات الخلايا التائية.

7.تصحيح الدفاع الخلوي المضاد للبكتيريا:

تعتبر البكتريا من الكائنات الحية الدقيقة الأكثر إستقلالا من الفيروسات كما أن إستهداف الخلايا كأحد الإستراتيجيات الموجهة للمضيف شائعة كأحد الآليات الموجهة لضبط الإنتانات الجرثومية . يمكن تعزيز القدرة المضادة للبكتيريا للبالعات عن طريق التفعيل بالسيتوكينات أو الفيتامينات أو عوامل أخرى تعزيز إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات.

8.الإنتانات الجرثومية :

تقوم المتفطرة السلية Mtb العامل المسبب للسل بتثبيط الآليات المتعددة المضادة للجراثيم داخل الخلوية للبقاء و الإستمرار داخل الخلايا البالعة.

يتكاثر Mtb داخل ال phagosome، ويمنع الاندما ج مع الجسيمات الحالة ، ويقاوم التحمض ويهرب إلى العصارة الخلوية للخلية المضيفة يمنع موت الخلايا المبرمج للخلايا المضيفة و عملية البلعمة ويسبب تحلل الخلايا المضيفة. وبالتالي يتكاثر Mtb في البلاعم ويحث حتى على تحولها إلى خلايا ظهارية وخلايا عملاقة ، وكذلك إلى خلايا رغوية غنية بالكوليسترول المخزن في الأجسام الدهنية ، والتي تعد مصدرًا مهمًا للكربون ل اللازم لل Mtb .

1.8.استهداف المضيف لعالج السل:

تشير مساهمة الاستجابة المناعية للمضيف ظهور السل النشط إلى إمكانية استهداف المضيف في واحد أو أكثر من الآليات البيولوجية والمناعية العديدة المعنية مع HDTs الي تهدف على سبيل المثال إلى تقليل الاستجابة الالتهابية وما يرتبط بها من تلف أنسجة المضيف . في السنوات القليلة الماضية تم اختبار العديد من الأدوية أو إعادة استخدامها لعلاج مرض السل.

يلخص الجدول 1 السمات الرئيسية لبعض HDTs الاكثر صلة التي تم اختبارها في تجارب ما قبل السريرية أو في التجارب السريرية المدرجة على أساس العملية البيولوجية التي تستهدفه ا HDTs ،تستهدف مسار الالتهام الذاتي .

يلعب الالتهام الذاتي دوًرا حاسما في كبح جماح MTb (النسخ المتماثل داخل البلاعم) ويساهم في العرض الفعال للمستضد وتعديل موت الخلية. [٢٥]

يعد الراباميسين أحد أفضل الجزيئات التي تم دراستها لتحفيز الالتهام الذاتي ، وال ذي يثبط نشاط إنزيم mtor كيناز . يستخدم Rapamycin منذ أكثر من 30 عا ماً لمواجهة رفض الزرع نظراً لآثاره المثبطة للمناعة يؤخر حصارmTOR بواسطة الرابامايسين نضوج الخلايا المتحصنة (DC) ويمنع امتصاص المستضد وعرضه بواسطة DCs ، مما يعزز توليد ووظيفة الخلايا التائية التنظيمية ، والتي قد تفسر آثارها المثبطة للمناعة أثناء الزرع . [٢٦]

من المثير للاهتمام ، على عكس ما كان متوقعاً ، أنه عند تناوله بتراكيز منخفضة ، فقد ثبت أن الرابامايسين يحفز تأثيرات تحفيز المناعة. على سبيل المثال عند إعطاء الراباميسين لقاحBCG أظهرت الفئران فعالية أفضل

ضد عدوى Mtb وقد ارتبطت بالالتهام الذاتي المستحث ، وزيادة عرض المستضد في البلدان النامية والاستجابة المناعية المرتفعة من النوع Th1.] 27[

باختصار ، قد تكون العديد من الأدوية أو المنتجات الطبيعية التي تعرف بأنها منشطة للالتهام الذاتي أو التي تم تحديدها في سياق أمراض أخرى ومعترف بها الآن كمعدلات للالتهام الذاتي ، فعالة ضد السل . [28]

تشيري الدراسات الحديثة إلى أن الليثيوم وحمض الفالبرويك والبريوكلوربيرايزين والهالوبرييدول كلها تحفز الالتهام الذاتي .

على وجه التحديد ، ثبت أن الليثيوم يعمل عن طريق تثبيط TBK-1 لتثبيط نمو Mycobacterium kansasii ، وتعزيز مقاومة المضيف لالتهاب القرنية Pseudomonas aeruginosa، وتخفيف إنتاج IFN-- والاستجابات المضادة للفيروسات مثل فيروس Sendai أظهر اثنان من مضادات الاختلاج ، كاربامازيبين وحمض الفالبرويك ، أنهما يحفزان الالتهام الذاتي من خلال مسار مستقل عن mTOR ويعززان قتل Mtb داخل الخلايا في البلاعم البشرية الأولية بتراكيز يمكن تحقيقها في البشر .[29]

الجدول1 : Hdts التي تستهدف مسارات المضيف وتنظيم إمراضيةMtb

Table

HDTs compound	Host target	Mechanism of action	Effect	Reference(s)
Autophagy				
Lithium, prochlorperazine, valproic acid	Autophagy	Reduction phosphorylation of mTOR and PI3-kinase	Inhibition TBK-1, reduction TNF-mediated tissue damage	Wang et al. [39], 2013
Rapamicin	Authophagy	Inhibition of mTOR	Promotion of autophagy	Stepkowski and Kahan [34], 1991
Vitamin D_3	Authophagy via cathelicidin	Stimulation of VDR (vitamin D receptor) to induce cathelicidin expression; upregulation the expression of Atg5 and Beclin-1	Immunomodulation and direct antimicrobial activity	Yuk et al. [42], 2009
Metformin	Autophagy	Reduction phosphorylation of mTOR and p70S6k	Induction of mitochondrial ROS, phagolysosome fusion and increase MTB-infected cell apoptosis	Singhal et al. [41], 2014
Immunometabolism				
Statin	Cholesterol	Inhibition of HMG-CoA reductase	Promotion phagosomal maturation, phagolysosome fusion, and autophagy	Skerry et al. [58], 2012 Parihar et al. [47], 2014
Aspirin	Eicosanoids	Enhance the LXA4 production	Inhibition of COX and activation of vitamin-D antimicrobial activities	Tobin et al. [55], 2012
Diclofenac	Eicosanoids	Unselective COX-inhibitor	Inhibition of bacterial DNA synthesis	Dutta et al. [52], 2007
Granuloma structure				
Enbrel	Granuloma	TNF-α neutralization	Disruption of granuloma and reduction of lung pathology	Bourigault et al. [59], 2013
Bevacizumab	Granuloma	Neutralization of VGEF	Normalization of vascular structure, decreases the hypoxia, and improvement the entry of drug in the granuloma	Datta et al. [61], 2015

2.8.تعديل البلعمة المسؤولة عن القضاء على Mtb في السل:

تعتبر البلعمة من العمليات البيولوجية الأكثرإستهدافا في HDT و التي تستخدم كاستراتيجية دفاع مضيفة ضد العديد من مسببات الأمراض البكتيريةMtb . [30]

تعتبر الوسائط الإلتهابية أساسية لدفاع المضيف المضيف ضد Mtb - بما في ذلك γ interferon-γ (IFNγ) ، المنشط الرئيسي للبلاعم و التي تحفز البلعمة تمنع Mtb الالتهام الذاتي عن طريق الدهون (مثل mannose Lipoarabinomannan capped)36](ManLAM) منتجات نظام إفراز مستضد إفرازي مبكر الهدف target-6 ESX1 وعوامل الفوعة الفطرية المشفرة في منطقة الجين eis . [31]

للتغلب على مقاومة Mtb للبلعمة تم اقتراح مجموعة متنوعة من الأدوية المؤيدة للالتهام الذاتي لإدارة السل بواسطة HDT. تتكون هذه المركبات من جزيئات صغيرة تنتمي إلى عدة مجموعات دوائية .[32]

تمت الموافقة على العديد منها لإستطبابات متنوعة ، مثل مرض السكري واضطرابات القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم. حاليا عددًا قليلاً فقط من محرضات الالتهام الذاتي جاهزة حاليًا للتجارب السريرية.33]

يرجع ذلك إلى محدودية توافر الحرائك الدوائية لمثل هذه الأدوية و من ناحية أخرى تتعلق بمحدودية لاتجارب على المرحلةماقبل السريرية في مرض السل أفضل محفز مدروس للبلعمة هو الراباميسين (sirolimus) الذي يقلل من تكاثر Mtb في البالعات. [34]

ومع ذلك ، يتسبب الراباميسين أيضًا في تثبيط مناعي عميق ويتم استقلابه بواسطة إنزيم السيتوكروم P450 CYP3A4 والذي يتم تحريضه بشدة بواسطة عقار ريفامبين المضاد للسل (المعروف أيضًا باسم ريفامبيسين). هذا يستدعي الحذر عند استخدام الراباميسين بالاشتراك مع ريفامبين HDT . [35,36]

أيضًا مضادات الاختلاج (كاربامازيبين وفالبروات) ومثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (فلوكستين) ومثبطات عامل نمو البشرة (gefitinib) كمحفزات للبلعمة والتي تثبط تكاثر Mtb .[37,38]

تعتبر حاصرات قنوات الكالسيوم مثل verapamil أيضا من من محفذات الالتهام الذاتي وأثبت فعاليته كعامل مساعد للعلاج الكيميائي لمرض السل ، ولا سيما مع العلاج الكيميائي للخط الأول ريفامبين أو مع دواء ديباريلكوينولين بيداكويلين المطور حديثًا. 39،40.

حاليًا ، أكثر الأدوية الواعدة التي تحفز البلعمة الذاتية وتعزز نضوج البلعمة للخلايا المصابة بالعدوى MTB هي عقار بيجوانيد ميتفورمين الفموي ، والذي يستخدم على نطاق واسع لعلاج مرض السكري من النوع 2. 41]

ينشط الميتفورمين كيناز البروتين المنشط أحادي الفوسفات (AMPK-′5 adenosine) ويتداخل مع السلسلة التنفسية للميتوكوندريا ، مما يعزز إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والتي تؤدي إلى القضاء على جراثيم المتفطرة السليةداخل البالعات . نظرًا لتطبيقه على نطاق واسع وملف تعريف الأمان المقبول ، يبدو أن الميتفورمين جاهز للدخول في التجارب السريرية ك HDT للسل 42

الأدويةِ الأخرى التي تعمل على تثبيط نضج ال phagosomes داخل البالعات هي مثبطات التيروزين كيناز وعوامل خفض الكوليسترول.

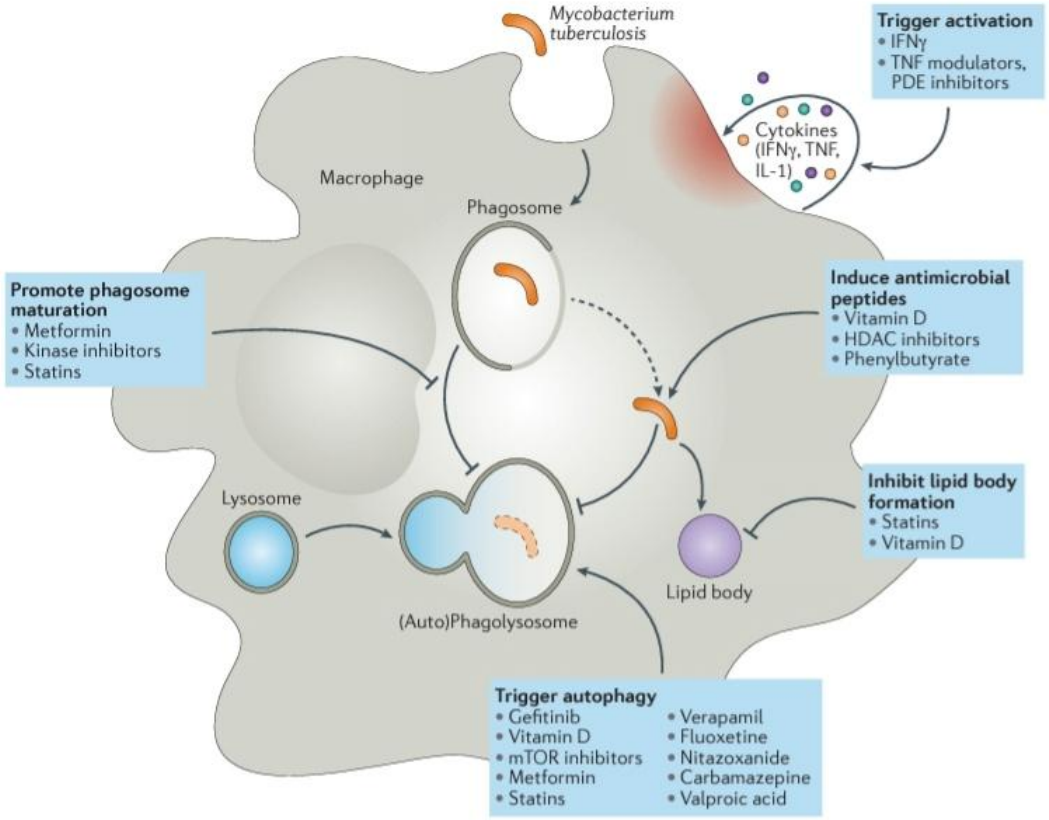
مثبطات التيروزين كيناز التي تستهدف بروتين الاندماج protein BCR–ABL مثل imatinib ، الذي يقيد تكاثر Mtb – الستاتينات (مثل لوفاستاتين ، سيمفاستاتين وأتورفاستاتين)التي تثبط إنزيم 3-هيدروكسي 3-ميثيل غلوتاريل (HMG-CoA) وهو إنزيم يدخل في المرحلة الأولى من التصنيع الحيوي للكوليسترول يُشار إليها عادةً للمرضى الذين يعانون من اضطرابات الأوعية الدموية. [43]

إلى جانب النضج البلعومي تحفز الستاتينات البلعمة الذاتية في البالعات المصابة بـMTB بالإضافة إلى نضج ال phagosomes . كما أنها تحد من التكوين الحيوي للدهون في الجسم وبالتالي تقيد إنتاج الخلايا الرغوية ، التي تدعم إستمرار ال MTB . [44]

كم أن المعالجة بالستاتينات مثل simvastatins بالمشاركة مع أدوية السل من الخط الأول مثل (isoniazid, rifampin, and pyrazinamide) أدت إلى التقليل من فترة اللازمة للعلاج في تجارب أجريت على الفئران . [44]

و الأكثرمن ذلك أثبت دراسة اجريت على 8.000 مريض TB على أن إستخدام الستاتينات لايؤدي إلى إعادة تفعيل المرض (TB reactivation)(ref) . [45]

كما أكدت العديدمن الدراسات السريرية الدور المهم للستاتينات في الإنتانات التنفسية ممايجعل الستاتينات من الأدوية الواعدة ك HDT لعلاج السل.



الشكل (2) :

HDTs التي تستهدف الخلية البالعة في مرض السل.

لمتفطرة السلية(Mtb) يتم بلعمتها بواسطة البالعات وتتداخل مع النضج الداخلي. تمنع العصيات اندماج الجسيم البلعمي مع الجسيمات الحالة والخروج إلى العصارة الخلوية ، وتقييد الالتهام الذاتي وتحفز تراكم الأجسام الدهنية.46]

يتم تعزيز النشاط المضاد للبكتيريا الفطرية للبلاعم عن طريق التحفـيز مع السيتوكينات وكذلك مع العوامل التي تعزز إفراز الببتيدات المضادة للميكروبات مثل الفيتامينات. [47]

تم توجيه العديد من العلاجات الموجهة للمضيف (HDTs) في كل مرحلة من مراحل دورة حياة البلاعم لـ Mtb للتغلب على مقاومة قتل الميكروبات يشير كل صندوق إلى الأدوية أو فئات الأدوية ذات التأثيرات المؤكدة على المناعة المضادة للميكروبات. [48]

HDAC ، هيستون ديسيتيلاز ؛ IFNγ ، مضاد للفيروسات γ ؛ mTOR ، هدف الثدييات من الرابامايسين ؛ PDE ، فسفودايستراز. السل والسل. TNF ، عامل نخر الورم . [50,49]

9.تنشيط الخلايا المناعية بإستخدام الفيتامينات ضد السل:

يملك كل vit D و vitA تأثيرات لى مستوى الخلايا البالعة [51،52.] ، يحفز فيتامين D البيبتيد المضاد للجراثيم المعروف بأسم AMP cathelicidine . [53]

ويحفز إنتاج ROS ويعزز الالتهام الذاتي في البلاعم المصابة . يمللك أيضا الفيتامين A تأثيرات مضاد للمتفطرة السلية عن طريق تحفيز قدرة البالعات على التخلص من جرثوم السل عن طريق تحفيز acidification داخل البالعات. [54]

إستخدام جرعات مناسبة من هذه الفيتامينات يمكن أن تكون واعدة كعلاج موجه للمضيف للمتفطرة السلية . تفعيل الخلايا المناعية بواسطة السيتوكينات في مرض السل.

العديد من السيتوكينات ، ولا سيما TNF و IFNγ و IL-1 ، تحفز الأنشطة المضادة للميكروبات في البلاعم (الشكل 2)

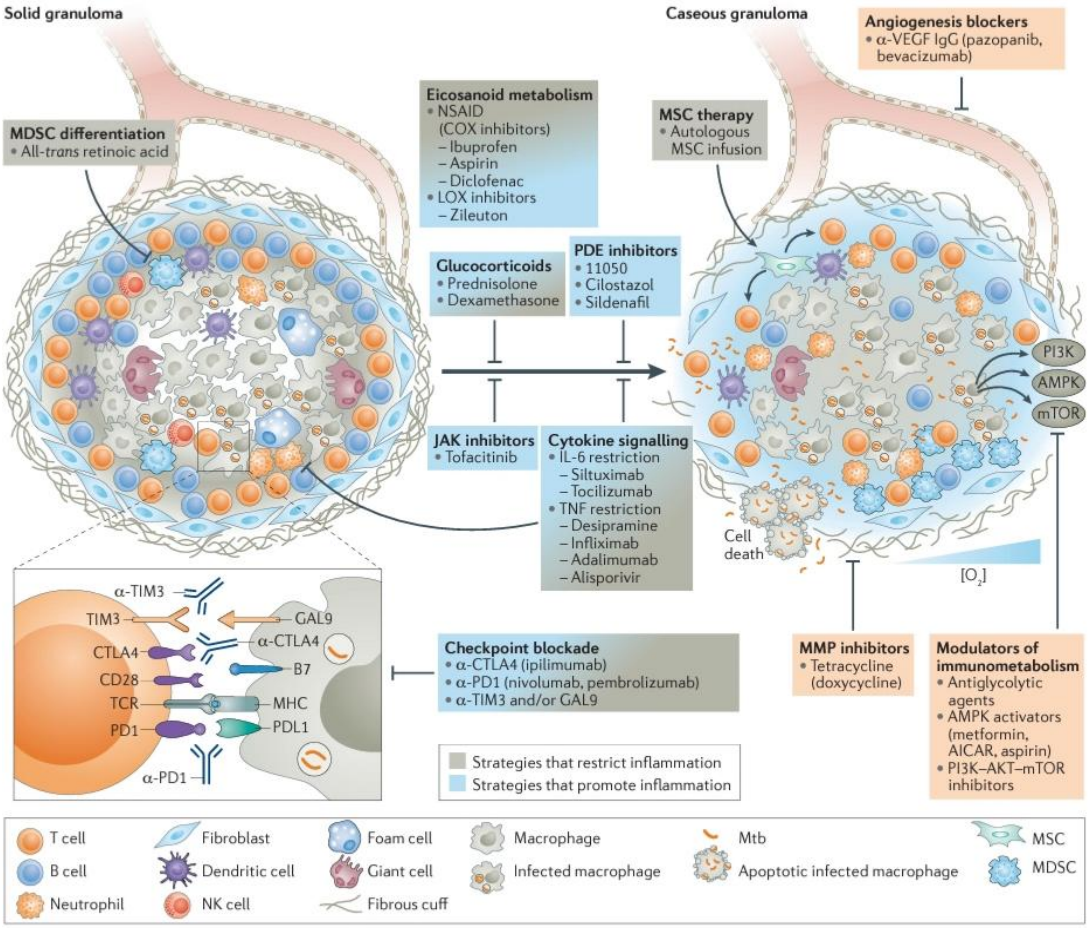
يعزز IFNγ النضج البلعمي والالتهام الذاتي ، ويزيد TNF الاستجابة لـ IFNγ وينظم القتل بوساطة ROS ، ويزيد IL-1 من تخليق AMP ، تشمل المعالجة الموجهة للمضيف المعتمدة على السيتوكينات إستخدام IFNγ أو مُعدِّلات TNF. [55]

على سبيل المثال ، تبين أن توصيل IFNγ عن طريق الرذاذ الأنفي قد أدى إلى تقليل الفترة اللازمة لإ ختفاء الجرثوم من القشع. [56]

أظهرت بعض التجارب السريرية التي أجريت على مرضى مصابين بسلالات مقاومة من السل عند أستخدام INFγ بالمشاركة مع العلاجات الكيميائية التقليدية للسل أدت إلى تسريع القضاء على السل بالإضافة إلى تحسين الوظيفة الرؤية. 57-58

بالتالي فإ ن استراتيجيات HDT القائمة على السيتوكين والتي تعدل عامل نخر الورم كعامل مساعد للعلاج الكيميائي تبدو واعدة أكثر ، لأنها تقصر بشكل كبير مدة العلاج ، وتحسن من الإمراضيةالأمراض وتحد من انتكاس مرض السل في النماذج التجريبية في حين أن النوع الأول IFN ، بما في ذلك IFNα ، مؤهل لـ HDT للعديد من العدوى الفيروسية ،لكم بشكل غير متوقع بالنسبة للأمراض البكتيرية مثل السل لوحظ إرتباطه بتطور المرض المرض 59-60 .

على أية حال ممكن ل INFα عند إعطاؤه بالمشاركة مع العلاجات الكيميائية للسل أن يكون خيار علادي مهم في إعاد إنعاش العصيات السلية النائمة dormant bacilli مما يساعد أويسهل القضاء عليها بإستخدام العلاجات الكيميائية حيث أن فقط البكتيريا النشطة حساسة لأدوية الخط الأول والخط الثاني من العلاج مثل أيزونيازيد ، وريفامبين ، وفلوروكينولونات. [62,61]



الشكل (3) : HDTs التي تستهدف الاستجابات الالتهابية والأورام الحبيبية في مرض السل.

أثناء مرض السل الكامن (TB) ، قد تكون آفات الرئة غائبة أو قد تظهر على شكل أورام حبيبية صلبة ، متليفية ومعدنية في نهاية المطاف.

أثناء مرض السل النشط ، تتقدم الأورام الحبيبية نحو النخر والتضخم ، مما يؤدي إلى التجويف والبلغم البكتيري.

تحتوي مثل هذه الآفات على المتفطرة السلية (Mtb) في مراحل استقلابية وتكاثرية متميزة : عصيات التكاثر والنشطة الأيضية في الأورام الحبيبية الجبنية ؛ والبكتيريا النائمة غير التكاثرية في البيئة قليلة التأكسج للأورام الحبيبية الصلبة.

في مريض واحد ، تتعايش أنواع مختلفة من الورم الحبيبي التي تؤوي Mtb مع نمط ظاهري نشط أو خامد. ومن ثم ، يُتوخى استراتيجيات الحد من الالتهاب أو تعزيزه كعلاج محتمل موجه من المضيف (HDT) لمرض السل.

يعتمد اختيار HDT معين على الأساس المنطقي لتطبيقه كعلاج قائم بذاته ، على سبيل المثال ، للحد من تلف الأنسجة المتفاقم ، أو كعامل مساعد لعلاج السل الكنسي لتعزيز الالتهاب وتسهيل قتل التكاثر الفعال لـ Mtb .

التداخل مع استقلاب حمض الأراكيدونيك (AA) ، والذي يولد كلًا من المستقلبات المؤيدة والمضادة للالتهابات والتي تعدل أيضًا أنماط موت الخلايا في الخلايا المصابة ، والتداخل مع إشارات السيتوكين والعلاجات الخلوية المختارة ، مثل نضوج الكابت المشتق من النخاع الشوكي يمكن للخلايا (MDSCs) وتسريب الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) تصحيح الالتهاب المتفاقم.

يمكن أ ن يؤدي تعديل تثبيط المناعة عن طريق حاجز نقاط التفتيش إلى تقييد الالتهاب عن طريق تصحيح مستويات الحماية من مضاد للفيروسات (IFNγ) ومع ذلك ، قد يسهل هذا الالتهاب المفرط بمجرد الوصول إلى المستويات المرضية من السيتوكين.

الأدوية التي تتدخل في مثل هذه الآليات تحد من أمراض المناعة وتساعد في الحفاظ على وظائف الأنسجة.

الأدوية المثبطة للمناعة ، ولا سيما الجلوكوكورتيكويد والمستحضرات الحيوية ، إلى جانب الحد من الالتهابات التي تهدد الحياة ، تقلل الوفرة المحلية من السيتوكينات الواقية للمضيف وبالتالي تسهل حالة الآفة وتعز ز إنعاش Mtb الخامل .

يمكن استهداف البكتيريا النشطة الأيضية عن طريق العلاج الكيميائي للسل. يحد الحد من تكوين الأوعية الدموية من إمداد المغذيات ووصول الخلايا الناحلة Mtb إلى الأورام الحبيبية.

يتداخل الميتفورمين والعوامل الحالة للجلوكوز ومثبطات الكيناز مع المسارات الأيضية التي يتم تنشيطها في ظل ظروف نقص الأكسجة التي تدعم التكاثر العصوي ، ويحد تثبيط البروتينات المعدنية المصفوفة (MMPs) من الأضرار الجانبية وانتشار Mtb .

تشير المربعات إلى الأدوية التي تتداخل مع تولد الأوعية والمسارات الأيضية والعوامل التي تعز ز تلف الأنسجة AICAR، 5-أمينو إيميدازول-4- كاربوكساميد ريبونوكليوتيد ؛ AMPK، 5′ كيناز بروتين أدينوزين أحادي الفوسفات ؛ كوكس ، انزيمات الأكسدة الحلقية ؛ CTLA4 ، البروتين 4 المصاحب للخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا ؛ GAL9 ، غالكتين 9 ؛ LOX ، ليبوكسيجيناز ؛ MHC ، معقد التوافق النسيجي الرئيسي ؛ mTOR ، هدف الثدييات من الرابامايسين ؛ ناغورني كارباخ ، قاتل طبيعي ؛ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات. PDE ، فسفودايستراز. PD1 ، بروتين موت الخلية المبرمج 1 ؛ PDL1، PD1 يجند 1 ؛ PI3K ، فوسفاتيديلينوسيتول-4،5-ثنائي فوسفات 3-كيناز ؛ مستقبلات الخلايا التائية TCR TIM3 ، مستقبلات الغلوبولين المناعي للخلايا التائية 3 ؛ عامل نخر الورم . VEGF ، عامل نمو بطانة الأوعية الدموية.

10.العلاج الكيميائي الموجه للمضيف :

من المثير للاهتمام أنه عند معالجة الفئران المصابة بسلالة خبيثة من السل المقاوم للأدوية المتعددة (كاربامازبين) أظهرت انخفاضا قوياً في العبء البكتيري للأنسجة ، وتحسين أمراض الرئة ، وتعزيز المناعة التكيفية ، مما يسلط الضوء على النشاط المحتمل المضاد لـ MTB لهذه الأدوية في نموذج الجسم الحي من السل[63].

المر ض الذين يعانون من داء السكري أكثر عرضة للإصابة بعدوى MTB والإصابة بمرض السل النشط ، والذي قد يكون مع زيادة الشدة . [63]

الميتفورمين هو عبارة عن دواء يعطى عادة لمر ض السكري ، أظهر أنه يقلل من بقاء MTB في البالعات المصابة بالعدوى عن طريق تحفيز نضوج البلعمة وإ نتاج جذور الاكسجين التفاعلية لمكافحة المتفطرات السلية [63].

وقد تجلى نشاط الميتفورمين أيضا في الجسم الحي حيث أنها تعزز الاستجابة المناعية وانخفاض في شدة الامراض المزمنة والتهاب الرئة في الفئران المصابة .[64]

في الواقع عند مرضى السكري من البشر المصابين بالسل ، ارتبط علاج الميتفورمين بتحسين السيطرة على MTB وانخفاض شدة المرض ، مما يشير إلى أنه يمكن استخدام الميتفورمين كعلاج مساعد لعلاج السل [65].

ارتبط نقص فيتامين (د) بزيادة خطر الإصابة بمرض السل لدى البالغين والأطفال .وقد تبين أن فيتامين D3 (1-25 ،dihydroxycholecalciferol) يحث على الالتهام الذاتي في اصابة المتفطرات السلية المبلعة عبر (cathelicidin) .[66].

لوحظ أن ارتفاع مستوى hCAP18 (human cationic antimicrobial protein)عندما عولجت خلايا THP-1 بالأدوية المضادة للسل في وجود الشكل النشط لفيتامين D (N1,25-dihydroxyvitamin1) D3 [1,25(OH)2D3]) ولكن لم يلاحظ ذلك عندما عولجت خلايا THP-1 بالأدوية المضادة لمرض السل وحدها ، والتي ارتبطت بنشاط محسن مضاد لـ Mtb ، مما يدعم الفوائد المحتملة المرتبطة بافتراض فيتامين D أثناء العلاج القياسي المضاد للسل .[67].

تعتبر miRNAs ، وهي رنا (RANS)صغيرة غير مشفرة ، فئة جديدة من الأدوية لها تطبيقات محتملة أيضًا في علاج الأمراض المعدية.[67]

حيث في مرض السل ، أجبرت بعض miRNAs في تعديل الالتهام الذاتي وموت الخلايا المبرمج ، مثل miRNA-155 الذي يثبط تعبير ATG3 ، وهو أمر ضروري للتكوين الصحيح لجسيمات البلعمة الذاتية أثناء عدوى Mtbوالجدير بالذكر أن إسكات miRNA-155 أنقذ تكوين البلعمة الذاتية أثناء الإصابة بـ MTb . [68]

التمثيل الغذائي المناعي:

تعتمد كل من الخلايا المضيفة و Mtb بشكل كبير على مسارات التمثيل الغذائي للدهون والكربوهيدرات لوظائف الاستتباب.

الأدوية التي تستهدف هذه المسارات الأيضية تبشر بالخير لأنها يمكن أن تستهدف مسارات في كل من المضيف والممرض.على وجه الخصوص يلعب خلل تنظيم تخليق الدهون المضيفة وعزلها دورًا مهمًا في تكوين الضامة الرغوية ، والتي يمكن أن تحافظ على البكتيريا الثابتة وتساهم في أ مراض الأنسجة التي تؤدي إلى التجويف وإطلاق العصيات المعدية لدى المرضى حيث تتطور الى مرض فعال.[69]

تم اقتراح نظرية بأن اصطناع الكوليسترول يثبط عن طريق الستاتينات يمكن أن يشكل وقائية من العدوى بالمتفطرات السلية مع تخفيض مستويات الكوليسترول بوساطة ستاتين في (phagosomal) فتعزز الالتهام الذاتي الناجم عن المضيف الذي يحسن حماية المضيف ضد السل.[70]

السمة المميزة لمرض السل الفعال هي الاستجابة المناعية العدوانية التي تحدث خلال الالتهاب فتعزز تلف الأنسجة المضيفة مما يؤدي إلى النخر والتجاويف وبالتالي قد يكون التخفيف من الاستجابات الالتهابية المفرطة للمضيف في مرض السل النشط مفيدًا أثناء العلاج وقد يحسن نتائج المرض .[71]

هناك مجموعة واسعة من HDTs ، بما في ذلك العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) التي تعمل على المؤثرات المناعية للمضيف لتحقيق انخفاض في الإمراضية المدمرة للمضيف ، مما قد يؤدي إلى تحسن سريري وانخفاض معدلات المرضى والوفيات . يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، استنادًا إلى تأثيرها المضاد للالتهابات أن تعمل على تخفيف الالتهاب المفرط (العدلات) في مرض السل النشط. [72]

عولجت المتفطرات السلية في الفئران المصابة عن طريق علاج مبدأي بالادوية المضادة للسل بيرازيناميد أو إيزونيازيد أو مع ايبوبروفين المسكنات أو الأسبرين، وحدها أو بالاشتراك مع إيزونيازيد مما يدل على أن الإيبوبروفين والأسبرين وحده لا يكون له أي تأثير كبير على التعداد البكتيري مقارنةً بالضوابط ولكنها عززت التخليص المعتمد على الإيزونيازيد لـ Mtb في الأنسجة . يقترح الباحثون استخدام الإيبوبروفين بدلاً من الأسبرين كمسكن مساعد في علاج السل .[73] إيكوزانويدEicosanoids و إشارات الجزيئات المستمدة من الأحماض الدهنية التي تكون بمثابة طلائع للبروستاغلاندين، thromboxanes و leukotrienes حيث تمارس هذه الفئة من الجزيئات الصغيرة تحكمًا كبيرًا في الاستجابة المناعية لمرض السل عبر آليات مناعية مختلفة تشمل السيتوكينات TNF و IL-6 و IL-1β ومسارات موت الخلايا في البلاعم والخلايا التائية. [74]

أظهرت الدراسات التي أجريت على الفئران وسمك الزرد أن عوامل ال ضراوة الفطرية يمكن أن تعدل نخر البلاعم عن طريق توليد إيكوسانويدات محددة من حمض الأراكيدونيك [74]

تم إثبات أن سلالة Mtb H37Rv الخبيثة تحفز إنتاج ليبوكسين lipoxin A4 (LXA4) بمقدار 5- و 15-ليبوأوكسجيناز لتعزيز النخر ، في حين أن سلالة Mtb H37Ra المخففة تسببت في تخليق البروستاغلاندين المؤيد للاستماتة E2 (PGE2) بواسطة انزيمات الأكسدة الحلقية 1 و 2 وتركيبات البروستاجلاندين . [74]

تماشياً مع هذه النتائج ، تم إثبات أن ديكلوفيناك (2 - [2 ، 6-ديكلورانيلينو] حمض فينيل أسيتيك) مثبط غير انتقائي لانزيمات الأكسدة الحلقية ، يحد من تكاثر Mtb في الطحال والكبد عند تناوله بمفرده ، ولوحظ نشاط تآزري إضافي عند تناوله بالاشتراك مع الستربتومايسين . [75]

يعتبر تقليل PGE2 أحد التفسيرات الميكانيكية الكامنة وراء الفائدة المضادة للالتهابات لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في سياق عدوى (MTB)، حيث يثبط PGE2 البلعمة والقتل البكتيري في المرحلة المتأخرة من عدوى Mtb .

11.استهداف هيكل الورم الحبيبيgranuloma :

من السمات المرضية البارزة لمرض السل هو تكوين الأورام الحبيبيةgranulomas التي تحركها عوامل بكتيرية وعوامل مضيفة في رئة المرضى المصابين. [76]

الورم الحبيبي هو بنية مناعية منظمةغنية بالخلايا المناعية ، مثل البالعات ، وحيدة الخلية ، و DCs ، والعدلات ، والخلايا الظهارية ، والضامة الرغوية ، والخلايا العملاقة متعددة النواة . [77]

عند تحريض المناعة التكيفية ، يطور الورم الحبيبي صفعة ليمفاوية محيطية تتميز بشكل رئيسي بالخلايا B و T ، لتصل إلى حالة صلبة متوازنة تستمر فيها العديد من الأورام الحبيبية ، مما يحد من تكاثر العصيات . ومع ذلك ، مع تقدم المرض ، يؤدي التحلل النخر المتزايد لخلايا الورم الحبيبي إلى نخر(caseous) في النهاية مما يؤدي الى تجويف الورم الحبيبي ويقضى عليه في الرئة. [87]

يتم إطلاق عصيات Mtb في مجرى الهواء . ومن ثم فإن الأحداث التي تتكشف داخل الأورام الحبيبية هي المسؤولة عن نتيجة الإصابة بـ Mtb .

من بين العناصر الفاعلة الرئيسية المشاركة هي كيموكين TNF-α المطلوب للحث على أنشطة قتل البلاعم ، على الرغم من أن الإنتاج المفرط أو المنخفض لـ TNF-α يضر بالمضيف عن طريق تقليل النشاط المضاد للميكروبات أو التسبب في زيادة أمراض الأنسجة على التوالي. [79,78]

تم استخدام تثبيط نشاط TNF-α بنجاح لعلاج الأمراض الالتهابية ، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي ومرض كرون والصدفية ومن ثم فقد تم استكشاف إعاقة نشاط TNF-α كعلاج محتمل موجه من المضيف لمرض السل . [80]

أدى العلاج في الفئران باستخدام مثبط TNF-α etanercept أو enbrel جنبًا إلى جنب مع علاج السل القياسي إلى تقليل العبء البكتيري الرئوي وتحسين أمراض الرئة. [81,82]

يتم إبراز الدور الرئيسي لـ TNF-α في التسبب في مرض السل من خلال زيادة خطر إعادة تنشيط السل في المرضى الذين يتلقون مثبطات TNF-α . [82,81]

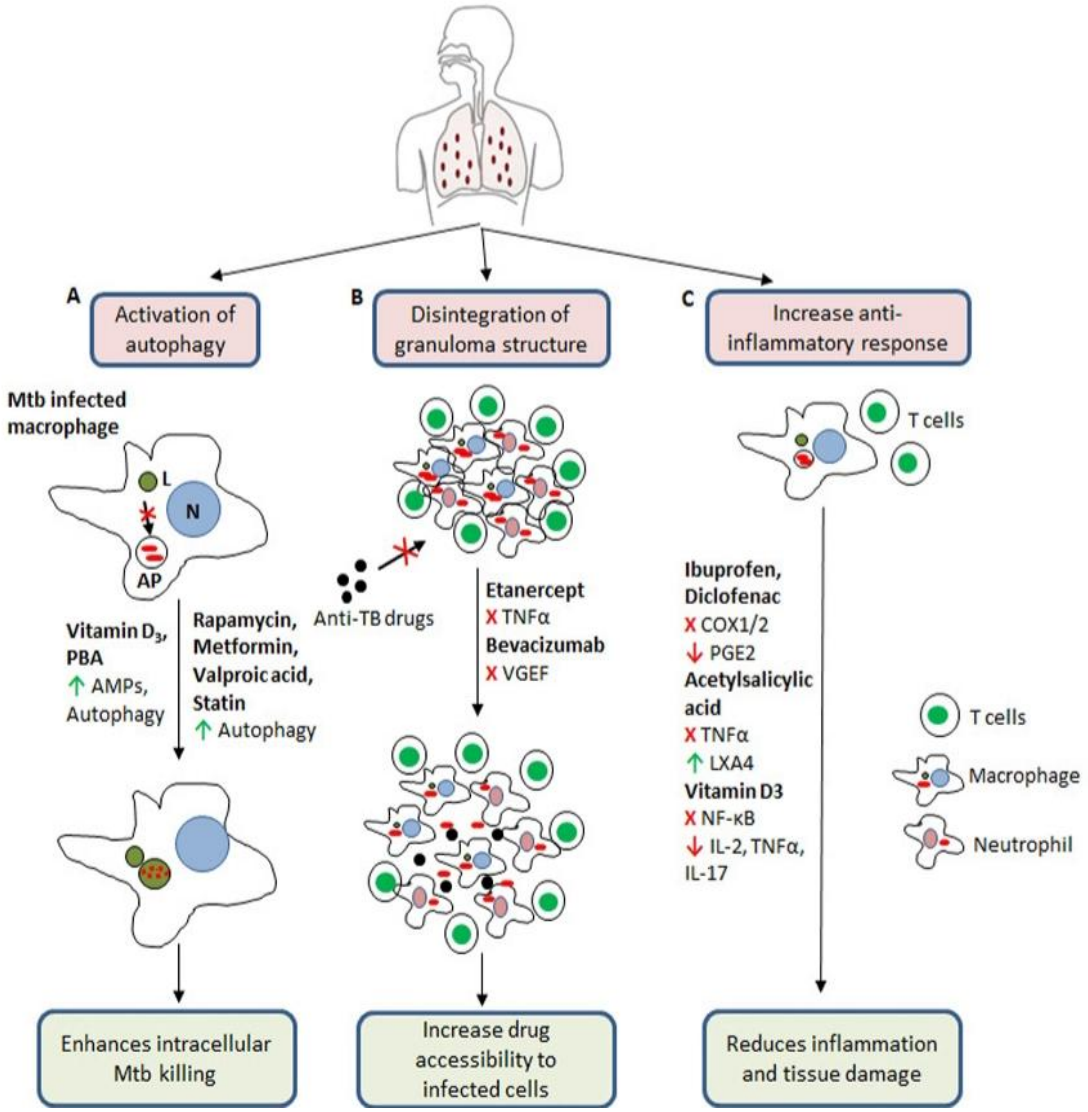
ومع ذلك ، أفادت تجربة سريرية أجريت على مرضى فيروس العوز المناعي البشري المصابين بالسل الرئوي حيث تم إعطاء TNF-α بالاشتراك مع الأدوية المضادة للسل ، عن تحسن الاستجابة لعلاج السل دون آثار جانبية كبيرة . [82]

تشبه الأورام الحبيبية من الناحية الشكلية الأورام ا لسرطانية الصلبة من حيث أنها تحتوي على بيئات مجهرية ناقصة التأكسج ويمكن أن تكون شديدة التليفللسل83]

يمكن للعلاجات "تطبيع" الأوعية الدموية ، مما يقلل من نقص الأكسجة وخلق فرصة للعلاج الكيميائي المتزامن ؛ وهكذا قاموا بالتحقيق في تطبيع الأوعية في الأورام الحبيبية للسل في الأرانب. [83]

أدى علاج الأرانب المصابة بالسل باستخدام الجسم المضاد لـ VEGF bevacizumab إلى انخفاض كبير في العدد الإجمالي للأوعية مع تطبيع تلك الأوعية المتبقية نتج عن ذلك تقليل hypoxic fractions لهذه الأورام الحبيبية وزيادة توصيل تتبع الجزيئات الصغيرة. [84]

توضح هذه النتائج أن علاج بيفاسيزوماب يعزز طواعية الأوعية الدموية ، ويحسن توصيل الجزيئات الصغيرة ويقلل من hypoxic fractions في الأورام الحبيبية للسل ، وبالتالي توفير وسيلة محتملة لتحسين توصيل وفعالية نظم العلاج الحالية . [84]



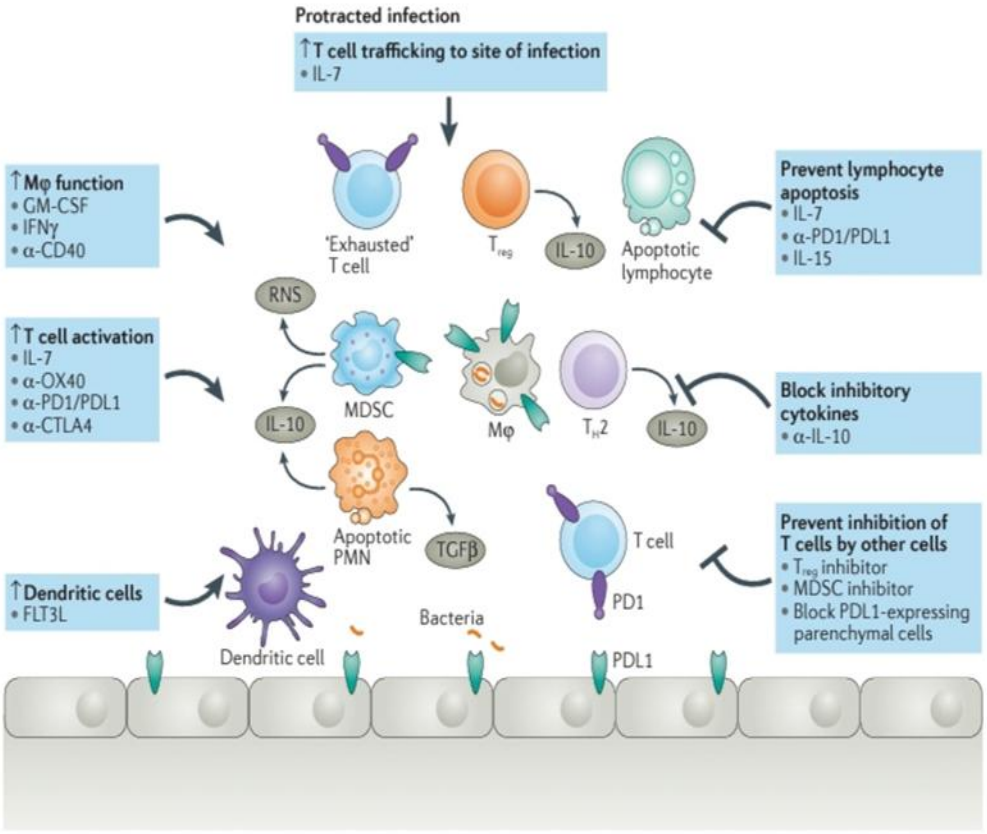
الشكل (4) :يلخص الشكل العلاجات الموجه من المضيف (HDT) ضد المتفطرة السلية.

أ) . مركبات HDT تنظم إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات وتنشط الالتهام الذاتي في الانسجة الضامة المصابة بـ Mtb) . ب.) بعض أدوية HDT تتفكك بنية الورم الحبيبي وتعزز وصول الدواء إلى الخلايا المصابة .(ج.) يمكن لعوامل HDT زيادة الأستجابات المضادة للالتهابات وقمع الاستجابات ا لمسببة للالتهابات ، مما يقلل الالتهاب وتلف الأنسجة PBA .، فينيلبوتيرات ؛ AMPs ، الببتيدات المضادة للميكروبات ؛ VEGF ، عامل نمو بطانة الأوعية الدموية COX1 / 2 . ، انزيمات الأكسدة الحلقية PGE2؛ 1/2 ، البروستاغلاندين LXA4؛ E2 ، ليبوكسين A4؛ NF-كيلوبايت ، الزووي عامل كابا TNF B α. ، عامل نخر الورم ألفا : AP، autophagosome لام ،ليسوسوم ن

12.العلاج الموجه للمضيف في الإنتانات الدموية :

خلال فترة الإنتان الممتد ، يتم تنشيط العديد من الآليات والمسارات التي تضعف قدرة المضيف على الدفاع ضد الإنتان مع أضرار جانبية محدودة ومعدلات بقاء أقل.[85]

تقدم الأدوية التي تنشط مناعة المضيف أو التي تسد المسارات المثبطة طرقًا علاجية جديدة للإنتان . تشير المربعات الأربعة الموجودة أعلى اليسار في الشكل رقم (5) إلى علاجات مساعدة مناعية محتملة تعزز مناعة المضيف.[86]



الشكل (5) : يبين الشكل إستراتيجيات العلاج الموجه للمضيف في الإنتانتات الدموية .

تشير المربعات الثلاثة الموجودة على اليمين مع الأسهم المثبطة إلى الأدوية التي تمنع المسارات المثبطة من إضعاف مناعة المضيف. يشار إلى البكتيريا من خلال الهياكل البرتقالية على شكل قضيب والتي تظهر غارقة داخل البلاعم وفي الجزء السفلي من الشكل.

CTLA4 بروتين الخلايا الليمفاوية التائية السامة للخلايا cytotoxic T lymphocyte protein 4,

FLT3L ربيطة تيروزين كيناز 3 يشبه tyrosine kinase 3 ligand FMS

GM-CSF عامل تحفيز مستعمرة الخلايا البالعة المحببة

HDT العلاج الموجه من المضيف

IFNγ مضاد للفيروسات γ ؛

MDSC خلية قمع مشتقة من النخاع الشوكي وبلاعم

PD1 موت الخلية المبرمج

PD1 : PDL1 ربيطة

PMN الكريات البيض متعددة الأشكال النوى

RNS أنواع النيتروجين التفاعلي

TGFβ تحويل عامل النمو

TH2 T المساعد 2

Treg : تنظيم الخلية T.

Reference المراجع

1. O'Neill, J. Tackling drug-resistance infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover. pdf (2016).

2. De Clercq, E. & Li, G. D. Approved antiviral drugs over the past 50 years. Clin. Microbiol. Rev. 29, 695–747 (2016). A very comprehensive and excellent review summarizing the status of currently available antiviral drugs, their application and modes of action.

3. Andersen, P. & Kaufmann, S. H. Novel vaccination strategies against tuberculosis. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 4 a018523 (2014).

4. Escolano, A., Dosenovic, P. & Nussenzweig, M. C. Progress toward active or passive HIV-1 vaccination. J. Exp. Med. 214, 3–16 (2017).

5. Melikyan, G. B. HIV entry: a game of hide-and-fuse? Curr. Opin. Virol. 4, 1–7 (2014).

6. Lopalco, L. CCR5: from natural resistance to a new anti-HIV strategy. Viruses 2, 574–600 (2010).

7. Watson, C., Jenkinson, S., Kazmierski, W. & Kenakin, T. The CCR5 receptor-based mechanism of action of 873140, a potent allosteric noncompetitive HIV entry inhibitor. Mol. Pharmacol. 67, 1268–1282

(2005).

8. Woollard, S. M. & Kanmogne, G. D. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. Drug Des. Dev. Ther. 9, 5447–5468 (2015).

9. Ni, Y. et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. Gastroenterology 146, 1070–1083 (2014).

10. Yan, H. et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. eLife 1, e00049 (2012).

11. Petersen, J. et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. Nat. Biotechnol 26, 335–341 (2008).An excellent proof- of- concept study demonstrating that a peptide derived from the large surface protein of HBV prevents infection in mice. Low picomolar concentrations of the peptide are sufficient to block HBV entry into hepatocytes.

12. Lempp, F. A., Ni, Y. & Urban, S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 13, 580–589 (2016).

13. Blank, A. et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. J. Hepatol. 65, 483–489 (2016).

14. Bogomolov, P. et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. J. Hepatol. 65, 490–498 (2016).

15. Heim, M. H. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. Nat. Rev. Immunol. 13, 535–542 (2013).

16. Hayden, F. G. in The Pharmacological Basis of Therapeutics (eds Brunton, L. L., Lazo, J. S. & Parker, K.) 1225–1242 (Macmillan, 2006).

17. Miao, X. et al. Potential efficacy of imiquimod on immunity-related cytokines in murine skin in vivo and in human Langerhans cells in vitro. Int. J. Dermatol. 51, 1116–1122 (2012).

18. Karnes, J. B. & Usatine, R. P. Management of external genital warts. Am. Fam. Physician 90, 312–318 (2014)

19. Cillo, A. R. & Mellors, J. W. Which therapeutic strategy will achieve a cure for HIV-1? Curr. Opin. Virol. 18, 14–19 (2016Am.

20. Li, P. et al. Stimulating the RIG-I pathway to kill cells in the latent HIV reservoir following viral reactivation. Nat. Med. 22, 807–811 (2016).

21. Pfefferle, S. et al. The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. PLoS Pathog. 7, e1002331 (2011).

22. Gamble, T. R. et al. Crystal structure of human cyclophilin A bound to the amino-terminal domain of HIV-1 capsid. Cell 87, 1285–1294 (1996).

23. Braaten, D. & Luban, J. Cyclophilin A regulates HIV-1 infectivity, as demonstrated by gene targeting in human T cells. EMBO J. 20, 1300–1309 (2001).

24. Colgan, J. et al. Cyclophilin A regulates TCR signal strength in CD4+ T cells via a proline-directed conformational switch in Itk. Immunity 21, 189–201 (2004).

25. Jopling, C. L., Yi, M. K., Lancaster, A. M., Lemon, S. M.21l& Sarnow, P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA. Science 309, 1577–1581 (2005).This study demonstrates that HCV utilizes a miRNA to enhance productive replication.

26. Lanford, R. E. et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. Science 327, 198–201 (2010).An excellent proof- of- concept study demonstrating that sequestration of miR- 122 can be achieved in vivo and used as a therapeutic approach to treat HCV infections.

27. van der Ree, M. H. et al. Long-term safety and efficacy of microRNA-targeted therapy in chronic hepatitis C patients. Antiviral. Res. 111, 53–59 (2014).

28. Hsu, S. H. et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. J. Clin. Invest. 122, 2871–2883 (2012).

29. Tsai, W. C. et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. J. Clin. Invest. 122, 2884–2897 (2012).

30. Romagnoli, A. et al. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by Mycobacterium tuberculosis in human dendritic cells. Autophagy 8, 1357–1370 (2012).

31. Zhang, L. et al. Effects of mycobacterium tuberculosis ESAT-6/CFP-10 fusion protein on the autophagy function of mouse macrophages. DNA Cell. Biol. 31, 171–179 (2012).

32. Ganaie, A. A., Lella, R. K., Solanki, R. & Sharma, C. Thermostable hexameric form of eis (Rv2416c) protein of M. tuberculosis plays an important role for enhanced intracellular survival within macrophages. PLoS ONE 6, e27590 (2011).

33. Shin, D. M. et al. Mycobacterium tuberculosis eis regulates autophagy, inflammation, and cell death through redox-dependent signaling. PLoS Pathog. 6, e1001230 (2010).e

34. Gurk-Turner, C., Manitpisitkul, W. & Cooper, M. A. Comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. Transplantation 94, 659–668 (2012).

35. Floto, R. A. et al. Small molecule enhancers of rapamycin-induced TOR inhibition promote autophagy, reduce toxicity in Huntington's disease models and enhance killing of mycobacteria by macrophages. Autophagy 3, 620–622 (2007).

36. Coriat, R. et al. Reactivation of tuberculosis during temsirolimus therapy. Invest. New Drugs 29, 1494–1496 (2011).

37. Fijalkowska-Morawska, J. B., Jagodzinska, M. & Nowicki, M. Pulmonary embolism and reactivation of tuberculosis during everolimus therapy in a kidney transplant recipient. Ann. Transplant. 16, 107–110 (237

38. Schiebler, M. et al. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of Mycobacterium tuberculosisthrough inositol depletion. EMBO Mol. Med. 7, 127–139 (20Schie

39. Stanley, S. A. et al. Identification of host-targeted small molecules that restrict intracellular mycobacterium tuberculosis growth. PLoS Pathog. 10,

e1003946 (20141127

40. Gupta, S. et al. Acceleration of tuberculosis treatment by adjunctive therapy with verapamil as an efflux inhibitor. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 188, 600–607 (2013).

41. Gupta, S., Tyagi, S. & Bishai, W. R. Verapamil increases the bactericidal activity of bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in a mouse model. Antimicrob. Agents Chemother. 59, 673–676 (2015)

42. Singhal, A. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. Sci. Transl. Med. 6, 263ra159 (2014).A proof- of- concept study demonstrating that metformin may be used for therapy of TB.

43. Wallis, R. S. & Hafner, R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. Nat. Rev. Immunol. 15, 255–263 (2015Sin

44. Bruns, H. et al. Abelson tyrosine kinase controls phagosomal acidification required for killing of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages. J. Immunol. 189, 4069–4078 (2014342

45. Napier, R. J. et al. Imatinib-sensitive tyrosine kinases regulate mycobacterial pathogenesis and represent therapeutic targets against tuberculosis. Cell Host Microbe 10, 475–485 (2011).

46. Pandey, A. K. & Sassetti, C. M. Mycobacterial persistance requires the utilization of host cholesterol. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 4376–4380 (200Chem

47. Lobato, L. S. et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect. Antimicrob. Agents Chemother. 58, 5766–5774 (2014).

48. Parihar, S. P. et al. Statin therapy reduces the mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. J. Infect. Dis. 209, 754–763 (2014486

49. Heim, M. H. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. Nat. Rev. Immunol. 13, 535–542 (2013).A

50. Dutta, N. K. et al. Statin adjunctive therapy shortens the duration of TB treatment in mice. J. Antimicrob. Chemother. 71, 1570–1577 (2016).

51. Lai, C. C. et al. Statin treatment is associated with a decreased risk of active tuberculosis: an analysis of a nationally representative cohort. Thorax 71, 646–651 (2016)74

52. Crowle, A. J., Ross, E. J. & May, M. H. Inhibition by 1,25(oh)2-vitamin-d3 of the multiplication of virulent tubercle-bacilli in cultured human macrophages. Infect. Immun. 55, 2945–2950 (1987)74

53. Rook, G. A. W. et al. Vitamin-D3, gamma-interferon, and control of proliferation of mycobacterium tuberculosis by human-monocytes. Immunology 57, 159–163 Antimicr

54. Liu, P. T., Stenger, S., Tang, D. H. & Modlin, R. L. Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. J. Immunol. 179, 2060–2063 (2007)

55. O'Connor, G. et al. Sharpening nature's tools for efficient tuberculosis control: A review of the potential role and development of host-directed therapies and strategies for targeted respiratory delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 102, 33–54 (2016)

56. Lawson, L. et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. Trop. Med. Int. Health 15, 1481–1490 (2010)

57. Gao, X. F., Yang, Z. W. & Li, J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int. J. Infect. Dis. 15, E594–E600 (2011).

58. Condos, R., Rom, W. N. & Schluger, N. W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. Lancet 349, 1513–1515 (1997).

59. Suarez-Mendez, R. et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. BMC Infect. Dis. 4, 44 (2004).

60. Babudieri, S. et al. Tuberculosis screening before anti-hepatitis C virus therapy in prisons. Emerg. Infect. Dis. 18, 689–691 (2012).

61. Telesca, C. et al. Interferon-α treatment of hepatitis D induces tuberculosis exacerbation in an immigrant. J. Infect. 54, e223–226 (2007).

62. Giosue, S. et al. Effects of aerosolized interferon-α in patients with pulmonary tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med.158, 1156–1162 (1998).

63. Zhukova, E. M., Krasnov, V. A., Petrenko, T. I. & Romanov, V. V. [Interferon α-2b in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis concurrent with bronchoobstructive syndrome]. Tuberk. Biolezni Legkih 12, 58–61 (2009).

64. Schiebler M, Brown K, Hegyi K, Newton SM, Renna M, Hepburn L, Klapholz C, Coulter S, Obregon-Henao A, Henao TM, Basaraba R, Kampmann B, Henry KM,

Burgon J, Renshaw SA, Fleming A, Kay RR, An-derson KE, Hawkins PT, Ordway DJ, Rubinsztein DC, Floto RA: Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of Mycobacterium tuberculosis through inositol depletion. EMBO Mol Med 2015;7:127–139.

65. Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, Leow MK, Paleja B, Tsenova L, Kurepina N, Chen J, Zolezzi F, Kreiswirth B, Poidinger M, Chee C, Kaplan G, Wang YT, De LG: Metformin as adjunct antituberculosis therapy. Sci Transl Med 2014;6:263ra159.

66. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, Lee ZW, Lee SH, Kim JM, Jo EK: Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. Cell Host Microbe 2009;6:231–243.

67. Luong K, Nguyen LT: Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis. Am J Med Sci 2011;341:493–498.

68. Chesdachai S, Zughaier SM, Hao L, Kempker RR, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V: The Effects of First-Line Anti-Tuberculo-Rl sis Drugs on the Actions of Vitamin D in Hu-man Macrophages. J Clin Transl EndocrinoKeml 2016;6:23–29.

69. Harapan H, Fitra F, Ichsan I, Mulyadi M, Miotto P, Hasan NA, Calado M, Cirillo DM: The roles of microRNAs on tuberculosis in-fection: meaning or myth? Tuberculosis (Ed-inb) 2013;93:596–605.

70. Etna MP, Sinigaglia A, Grassi A, Giacomini E, Romagnoli A, Pardini M, Severa M, Cruciani M, Rizzo F, Anastasiadou E, Di CB, Barzon L, Fimia GM, Manganelli R, Coccia EM: Mycobacterium tuberculosis-induced miR-155 subverts autophagy by targeting ATG3 in human dendritic cells. PLoS Pathog 2018;14:e1006790.

71. Parihar SP, Guler R, Khutlang R, Lang DM, Hurdayal R, Mhlanga MM, Suzuki H, Marais AD, Brombacher F: Statin therapy reduces the Mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. J In-fect Dis 2014;209:754–763.

72. Kiran D, Podell BK, Chambers M, Basaraba RJ: Host-directed therapy targeting the Pode mycobacterium tuberculosis granuloma: a review. Semin Immunopathol 2016;38:167–183.

73. Hawn TR, Matheson AI, Maley SN, Vandal O: Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? Microbiol Mol Biol

Rev 2013;77:608–627.

74. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y: Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. J Antimicrob Che mother 2007;59:313–316.

75. Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DS, Hong S, Lee DM, Serhan CN, Behar SM, Remold HG: Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. J Exp Med 2008;205:2791–2801.

76 Dutta NK, Mazumdar K, Dastidar SG, Park JH: Activity of diclofenac used alone and in combination with streptomycin against Mycobacterium tuberculosis in mice. Int J Anti-microb Agents 2007;30:336–340.

77. Maeurer M, Rao M, Zumla A: Host-directed therapies for antimicrobial resistant restractory tract infections. Curr Opin Pulm Med 2016;22:203–211.

78. Maeurer M, Rao M, Zumla A: Host-directed therapies for antimicrobial resistant respiratory tract infections. Curr Opin Pulm Med 2016;22:203–211.

79. Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L: The secret lives of the pathogenic mycobacteria. Annu Rev Microbiol 2003;57:641–676.

80. Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, Ray JP, Ko DC, Zou Y, Bang ND, Chau TT, Vary JC, Hawn TR, Dunstan SJ, Farrar JJ, Thwaites GE, King MC, Serhan CN, Ramakrishnan L: Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. Cell 2012; 148:434–446.

81. Tobin DM, Vary JC Jr, Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, Bang ND, Hagge DA, Khadge S, King MC, Hawn TR, Moens CB, Ramakrishnan L: The lta4h locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. Cell 2010;140:717–730.

82. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, Chakaya J, Rustomjee R, Migliori GB, Marais B, Schito M, Churchyard G, Swaminathan S, Hoelscher M, Zumla A: Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. Lancet Infect Dis 2016;16:e34–e46.

83. Skerry C, Harper J, Klunk M, Bishai WR, Jain SK: Adjunctive TNF inhibition with standard treatment enhances bacterial clearance in a murine model of necrotic TB granulomas. PLoS One 2012;7:e39680.

84. Bourigault ML, Vacher R, Rose S, Olleros ML, Janssens JP, Quesniaux VF, Garcia I: Tumor necrosis factor neutralization combined with chemotherapy enhances Mycobacterium tuberculosis clearance and reduces lung pathology. Am J Clin Exp Immunol 2013;2:124–134.

85 Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249–257.

86. Datta M, Via LE, Kamoun WS, Liu C, Chen W, Seano G, Weiner DM, Schimel D, England K, Martin JD, Gao X, Xu L, Barry CE, III, Jain RK: Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery. Proc Natl Acad Sci USA 2015;112:1827–1832.

87.Battah, B. A Repurposing Approach for Uncovering the Anti-Tubercular Activity of FDA-Approved Drugs with Potential Multi-Targeting Profiles. Molecules. 24, 4373 (2019).