

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



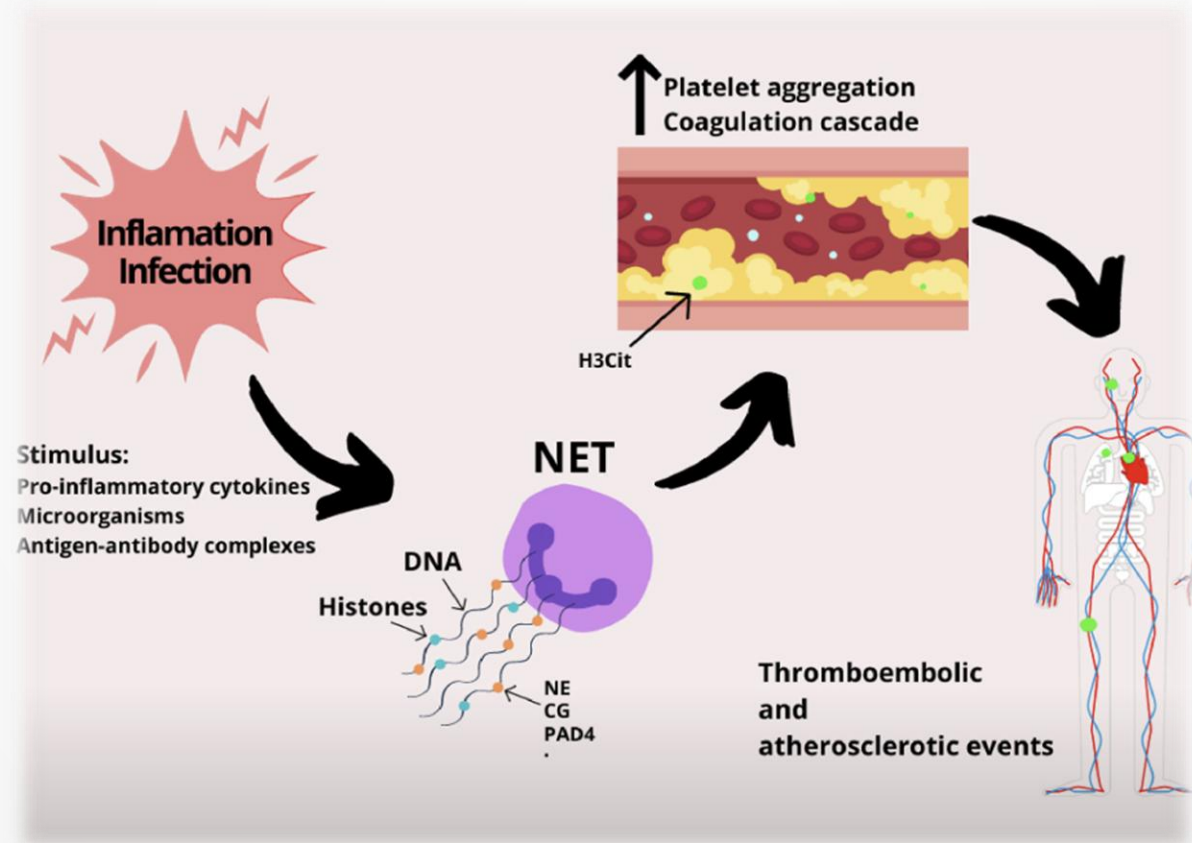
TEHRAN UNIVERSITY  
OF  
MEDICAL SCIENCES



## Mohammad Hossein Nicknam, MD, PhD

- Professor of Immunology
- Head, Molecular Immunology Research Center
- Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

# Immunothrombosis



- (Immunothrombosis) یک مکانیسم فیزیولوژیک ذاتی است که در آن سیستم انعقادی خون و مؤلفه‌های سیستم ایمنی ذاتی (به‌ویژه نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها) به‌صورت هماهنگ فعال می‌شوند تا از گسترش پاتوژن‌ها در عفونت‌های موضعی یا سیستمیک جلوگیری کنند.
- برخلاف هموستاز (توقف خونریزی پس از آسیب عروقی)، ایمونوترومبوز یک پاسخ دفاعی هدفمند است که از طریق تشکیل میکروولخته‌های موضعی در عروق کوچک، مسیر انتشار عوامل بیماری‌زا را مسدود می‌کند.
- این فرآیند عمدتاً توسط تله‌های خارج سلولی نوتروفیل‌ها (NETs) هدایت می‌شود؛ این تله‌ها از DNA سلولی و پروتئین‌های ضد میکروبی (مانند میلوپراکسیداز و هیستون‌ها) تشکیل شده و هم پاتوژن‌ها را به دام می‌اندازند و هم انعقاد را تحریک می‌کنند.

- ماکروفاژها نیز با بیان عامل بافتی Tissue Factor و ترشح سایتوکین‌های التهابی مانند TNF- $\alpha$  و IL-6، نقش مکملی در فعال‌سازی این مسیر دارند. در شرایط طبیعی، ایمنوترومبوز یک پاسخ لوکال و موقت است که پس از کنترل عفونت، به سرعت تنظیم می‌شود.
- اما در بیماری‌هایی مانند سپسیس شدید، کووید-۱۹ پیشرفته، یا اختلالات التهابی سیستمیک، فعال‌سازی بی‌رویه این مکانیسم منجر به تشکیل لخته‌های گسترده و غیرقابل کنترل می‌شود.
- این لخته‌های پاتولوژیک باعث انسداد ریزعروق، هیپوکسی بافتی، نارسایی چنداندامی و حتی مرگ می‌گردند. در سپسیس، این فرآیند اغلب به انعقاد داخل عروقی منتشر DIC ختم شده و در کووید-۱۹، افزایش NETs با ترومبوزهای ریوی و التهاب شدید مرتبط است.

برخی از مکانیسم های دخیل در فرایند ایمونوترومبوز :

## **Tissue Factor Initiates Immuno­thrombosis Inflammasome Activation**

### **Role of NETs in Immuno­thrombosis**

### **Role of the Von Willebrand Factor in Immuno­thrombosis**

## فاکتور بافتی (Tissue Factor) به عنوان آغازگر ایمنونوترومبوز

- فاکتور بافتی یک گلیکوپروتئین غشایی است که در پاسخ به عوامل عفونی یا آسیب بافتی بر روی مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود.
- در شرایط عفونی، الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن‌ها (PAMPs) توسط گیرنده‌های تشخیص الگو (PRRs) شناسایی شده و منجر به القای فاکتور بافتی می‌شوند.
- فرآیند رمزگشایی (Decryption) فاکتور بافتی از طریق تغییرات کنفورماسیونی غشای لیپیدی، فعالیت پروانقادی آن را تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌دهد.
- فاکتور بافتی رمزگشایی شده در یک فرآیند به نام پیروپتوزیس از سلول‌های ایمنی آزاد شده و با تشکیل کمپلکس با فاکتور VII فعال، آبشار انعقادی را آغاز می‌کند.

## نقش کمپلکس اینفلامازوم و مرگ سلولی التهابی

- اینفلامازوم پلتفرم‌های مولکولی هستند که پاسخ التهابی را به عنوان مکانیسم دفاعی ضد میکروبی تنظیم می‌کنند.
- فعال‌سازی مسیر کانونیکال از طریق Caspase-1 منجر به فعال‌سازی NLRP3 و ترشح سیتوکاین‌های التهابی IL-1 $\beta$  و IL-18 می‌شود.
- مسیر غیر کانونیکال توسط LPS باکتری‌های گرم منفی از طریق فعال‌سازی Caspase-11 القا می‌شود.
- هر دو مسیر منجر به فعال‌سازی Gasdermin D و ایجاد پیروپتوزیس می‌شوند که یک نوع مرگ سلولی التهابی با آزادسازی فاکتور بافتی و افزایش فعالیت پیش‌انقباضی است.



• پلاکت‌ها در ایمونوترومبوز نقش سلول ایمنی را بازی می‌کنند. آن‌ها با بیان گیرنده P-selectin به نوتروفیل‌ها متصل شده و آن‌ها را به انجام NETosis تحریک می‌کنند. پلاکت‌ها مخزن مهمی برای IL-1 $\beta$  هستند که التهاب اندوتلیال را تقویت می‌کند.

• تعامل بین پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها از طریق شناسایی باکتری‌های گرم منفی توسط TLR4 پلاکتی و پروتئین‌های سطحی منجر به تشکیل NETs می‌شود.

• در برخی عفونت‌های ویروسی مانند COVID-19، نوتروفیل‌ها می‌توانند بدون نیاز به تعامل با پلاکت‌ها، از طریق گیرنده‌های TLR داخل سلولی، NETs را تشکیل دهند.

## NETs ساختارهای دفاعی با اثرات ترومبوژنیک:

- . تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) ساختارهایی متشکل از کروماتین غیرمتراکم، هیستون‌ها و پروتئین‌های ضد میکروبی هستند که نقش مهمی در دفاع میزبان دارند.
- . NETs از طریق نگهداری فاکتور بافتی و وزیکول‌های خارج سلولی، القای اختلال عملکرد اندوتلیال و فعال‌سازی مسیر داخلی انعقاد، ترومبوز را گسترش می‌دهند.
- . تعامل بین پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها از طریق شناسایی باکتری‌های گرم منفی توسط TLR4 پلاکتی و پروتئین‌های سطحی منجر به تشکیل NETs می‌شود.
- . در برخی عفونت‌های ویروسی مانند COVID-19، نوتروفیل‌ها می‌توانند بدون نیاز به تعامل با پلاکت‌ها، از طریق گیرنده‌های TLR داخل سلولی، NETs را تشکیل دهند.

## نقش فاکتور فون ویلبراند در ایمونوترومبوز

- در پدیده ایمونوترومبوز، فعال شدن سلول‌های اندوتلیال توسط محرک‌های التهابی منجر به آگزوسیتوز اجسام «وایبل-پالاد» و آزادسازی رشته‌های طویل و «فاکتور فون ویلبراند» به جریان خون می‌شود.
- این مولکول‌های پلیمری با ایفای نقش یک داربست زیستی، ضمن فراخوانی و اتصال به پلاکت‌ها، به «NET» متصل شده و ساختار لخته را در برابر تجزیه مقاوم می‌سازند.
- تعامل مستقیم فاکتور فون ویلبراند با هیستون‌های موجود در NETs، نه تنها تجمع پلاکتی را تشدید می‌کند، بلکه با ممانعت از عملکرد آنزیم ADAMTS13، تعادل هموستاتیک را به نفع ترومبوزهای میکروواسکولار و نارسایی اندامی برهم می‌زند.
- این مکانیسم، فون ویلبراند را به عنوان پل ارتباطی کلیدی میان سیستم ایمنی ذاتی و آبشار انعقادی در شرایطی نظیر سپسیس معرفی می‌کند.

## ایمونوترومبوز در بیماری‌ها

- در سپسیس، تولید بیش از حد سیتوکاین‌ها منجر به آسیب اندوتلیال، افزایش بیان فاکتور بافتی و کاهش پروتئین‌های ضدانعقادی می‌شود.
- عفونت COVID-19 یک سندروم ایمونوترومبوز غیرطبیعی است که در آن سلول‌های اندوتلیال آسیب دیده، طوفان سیتوکینی و فعال‌سازی التهاب‌زوم نقش کلیدی دارند.
- در هر دو بیماری، آزادسازی فون ویلبراند فاکتور با وزن مولکولی بسیار بالا (UL-VWF) و کاهش فعالیت ADAMTS13 به تشکیل میکروترومبی کمک می‌کند.
- بیماری‌های خودایمنی مانند IBD و SLE نیز با افزایش ریسک ترومبوآمبولی وریدی از طریق مکانیسم‌های ایمونوترومبوز همراه هستند.

## رویکردهای جدید در کنترل ایمونوترومبوز

- ضدانعقادهای رایج با وجود اثربخشی بالا، خطر عوارض خونریزی دارند زیرا فیبرین جزء ضروری هموستاز فیزیولوژیک است.
- هدف گیری NETs از طریق DNase (شکستن DNA باکتریال) و مهارکننده های PAD4 می تواند بدون افزایش خطر خونریزی، تشکیل ترومبوز را کاهش دهد.
- مهار اینفلامازوم و پیروپتوزیس با استفاده از داروهایی مانند مهارکننده های JAK ، NLRP3 و Gasdermin D می تواند جلوی القای فاکتور بافتی را بگیرد.
- کلشی سین که در درمان نقرس استفاده می شود، با کاهش NETosis و تضعیف فعال سازی NLRP3 می تواند حوادث قلبی عروقی را کاهش دهد.

## رویکردهای جدید در کنترل ایمونوترومبوز

• ضدانعقادهای رایج با وجود اثربخشی بالا، خطر عوارض خونریزی دارند زیرا فیبرین جزء ضروری هموستاز فیزیولوژیک است  
DNase I می‌تواند رشته‌های DNA موجود در NETs را هضم کرده و ساختار لخته‌های ایمنی را از هم بپاشد. مطالعات جدید نشان داده‌اند که استفاده از DNase می‌تواند در کاهش ویسکوزیته خون و بهبود اکسیژن‌رسانی در سندرم دیسترس تنفسی حاد موثر باشد.

• آنزیم PAD4 برای تشکیل NETs ضروری است. داروهایی که به طور اختصاصی این آنزیم را مهار می‌کنند، می‌توانند بدون تأثیر منفی بر سیستم ایمنی عمومی، از تشکیل لخته‌های پاتولوژیک جلوگیری کنند.

## رویکردهای جدید در کنترل ایمونوترومبوز

- استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه IL-6 یا IL-1 $\beta$  می‌تواند با کاهش التهاب، از فعال‌سازی آبشار انعقادی جلوگیری کند. این روش به ویژه در فاز طوفان التهابی بیماری‌های ویروسی موثر است.
- مهار اینفلامازوم و پیروپتوزیس با استفاده از داروهایی مانند مهارکننده‌های JAK ، NLRP3 و Gasdermin D می‌تواند جلوی القای فاکتور بافتی را بگیرد.
- کلشی‌سین که در درمان نقرس استفاده می‌شود، با کاهش NETosis و تضعیف فعال‌سازی NLRP3 می‌تواند حوادث قلبی عروقی را کاهش دهد.

## نتیجه گیری و چشم انداز آینده

- ایمونوترومبوز یک شمشیر دو لبه است؛ از یک سو برای دفاع در برابر عفونت ضروری است و از سوی دیگر عامل اصلی مرگ و میر در شرایط التهابی شدید است.
- این فرایند تعاملی دوطرفه بین سیستم ایمنی ذاتی و انعقاد خون است که در دهه اخیر به طور قابل توجهی شناخته شده است.
- درک مکانیسم های مولکولی شامل بیان و رمزگشایی فاکتور بافتی، فعال سازی اینفلامازوم و آزادسازی NETs ، مسیرهای درمانی جدیدی را فراهم کرده است.
- استراتژی های نوین درمانی با تمرکز بر کنترل التهاب به جای مهار مستقیم فاکتورهای انعقادی، امکان کاهش ریسک ترومبوتیک بدون افزایش عوارض خونریزی را می دهند.
- تحقیقات آینده باید بر توسعه و ارزیابی بالینی این درمان های هدفمند برای بیماران مبتلا به سپسیس، COVID-19 و سایر بیماری های التهابی متمرکز شود.



