مقـــاله مروری

نقش احتمالی مهار کننده های بروتن تیروزین کیناز (BTK) در درمان بیماری کوید ۱۹

دکتر عبدالرضا بابامحمودی[۱]، دکتر میترا رضایی[۲*]، دکتر مجید مرجانی[۳]

[۱] دستیار تخصصی بیماری های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[۲] استادیار بخش پاتولوژی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، مرکز تحقیقات ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[۳] دانشیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، مرکز تحقیقات ویروس شناسی.

نشانی الکترونیک:
dr_mrezaie@yahoo.com

چکیده

کرونا ویروس SARS-CoV-2 منجر به پاندمی وسیعی گردیده که سرعت گسترش آن اعجاب آور، درمان آن نامشخص ، مرگ ومیر آن قابل توجه و عوارض اقتصادی – اجتماعی آن غیر قابل کنترل است. اگرچه هنوز اطلاعات چندانی از پاتوژنز بیماری وجود ندارد، اما موارد شدید بیماری COVID-19 معمولاً همراه با سندرم آزاد شدن سیتوکین و سطح سرمی بالای سیتوکین های التهابی است که تصور می شود عامل اصلی مرگ و میر این بیماران باشد. مسیرهای متفاوتی باعث ایجاد التهاب و آزاد شدن سیتوکین ها می شوند که یکی از آنها مسیر Bruton tyrosine kinase (BTK) است که برای تولید چندین سایتوکاین ضد التهابی بسیار مهم است. از نظر تئوریک مهار سیگنالینگ BTK می تواند باعث کاهش سطح سایتوکاین ها و اثرات ضد التهابی بعدی شود. هدف از این مقاله مروری، بررسی نقش BTK در پاتوژنز بیماری کوید ۱۹ و اثرات احتمالی داروهای مهار کننده آن در درمان این بیماری است.

واژگان کلیدی: کوید ۱۹، SARS-CoV-2 ، بروتون تیروزین کیناز

مقدمه

کرونا ویروس‌ها یک خانواده بزرگ از ویروس‌های تنفسی هستند که می‌توانند طیف وسیعی از بیماری‌ها از سرماخوردگی معمولی تا سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای Middle-East Respiratory Syndrome (MERS) و بیماری نشانگان تنفسی حاد یا سارس Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) را ایجاد کنند.

از اواخر سال ۲۰۱۹، نوع جدید این ویروس که توسط سازمان جهانی بهداشت ویروس کرونای سارس دو نام گرفت (SARS-CoV-2) و بیماری حاصل از آن COVID-19 نامیده شد. بیماری به سرعت ایجاد پاندمی کرده و تقریبا همه کشورهای دنیا را درگیر کرده است (۱).

موارد جدی بیماری COVID-19 معمولاً همراه با سندرم آزاد شدن سیتوکین‌ها (Cytokine release syndrome) و سطح سرمی قابل توجه سیتوکین‌های التهابی است که تصور می‌شود عامل اصلی مرگ و میر برای این بیماران باشد. چند دارو با خاصیت ضد التهابی به عنوان مکمل برای مراقبت‌های حمایتی در مدیریت COVID-19 پیشنهاد شده است. از جمله این عوامل، گروهی از داروها با عنوان کلی مهار کننده‌های بروتن تیروزین کیناز (BTKi) می‌باشند. مسیر BTK برای تولید چندین سایتوکاین ضد التهابی بسیار مهم می‌باشد. مهار سیگنالینگ BTK باعث کاهش سطح سایتوکاین و متعاقب آن اثر ضد التهابی بعدی می‌شود. اختلال در تنظیم سیگنال BTK در ماکروفاژهای ریه ممکن است یک جزء اصلی پاتوفیزیولوژیک آسیب ریه مربوط به SARS-CoV-2 باشد. بنابراین، مهار مسیر BTK می‌تواند یک هدف امیدوارکننده برای کاهش پاسخ ایمنی بیش از حد و مضر در فرم شدید COVID-19 و عوارض تنفسی ناشی از آن باشد.

کینازها و نقش آنها در سیستم ایمنی

کینازها یا فسفوترانسفرازها آنزیم‌هایی هستند که گروه فسفات پرانرژی را از مولکول‌هایی مانند ATP به سوبستراهای خود منتقل می‌کنند. کینازها از دسته ترانسفرازها هستند و سوبسترای کینازها می‌تواند پروتئین، کربوهیدرات یا چربی باشد و آنزیم کیناز به عنوان کلید کنترلی برای انجام بسیاری از فعالیت‌های سلولی از زمان رشد تا هنگام مرگ عمل می‌کند. در هر لحظه در هر سلول بیش از ۵۰۰ کیناز مختلف در حال عملکرد هستند. کینازها تقریباً در تمام جنبه‌های فیزیولوژی بدن دخالت دارند که آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) یکی از آنها می‌باشد (۲).

کینازهای پروتئین: کینازهای پروتئین روی پروتئین‌ها عمل کرده و آنها را فسفات دار می‌کنند. این واکنش‌ها به‌طور عمده روی آمینو اسیدها با خاصیت هسته دوست مانند سرین، ترئونین، تیروزین، یا هیستیدین اتفاق می‌افتد. پروتئین کینازها یک گروه مهم از آنزیم‌های کیناز هستند که پروتئین‌ها را با افزودن گروه فسفات فسفوریله می‌کنند. بیش از پانصد ژن در انسان (۲٪ کل ژنوم) تولید پروتئین کینازها را کد می‌کنند و بیش از سی درصد پروتئین‌های بدن تحت تاثیر این آنزیم‌ها فسفوریله می‌شوند (۳).

کینازهای لیپید: گلیسرول کیناز، گلیسرول را به گلیسرول ۳– فسفات تبدیل می‌کند. لیپید کینازها، لیپیدها را در سلول، هم بر روی غشای پلاسمایی و هم بر روی غشای اندامک‌ها، فسفوریله می‌کنند. افزودن گروه‌های فسفات می‌تواند واکنش‌پذیری و لوکالیزاسیون درون سلولی[۱] چربی را تغییر داده و در انتقال سیگنال‌ها نیز قابل استفاده باشد (۴).

کینازهای قند: در بسیاری از پستانداران، قسمت عمده انرژی روزانه از قندها به دست می‌آید. در این فرآیند که به گلیکولیز معروف است، مولکول‌های قند می‌بایست به قسمت‌های کوچکتر شکسته شوند. به عنوان مثال هگزوکیناز، دی گلوکز را به گلوکز -۶- فسفات تبدیل می‌کند و این گلوگز در سلول قابل استفاده می‌شود. کمبود هگزوکیناز باعث نوعی کم خونی به نام nonspherocytic hemolytic anemia می‌شود (۵).

تیروزین کیناز (Tyrosine kinase): آنزیمی است که وظیفه اش، انتقالِ یک گروهِ فسفات از مولکول آدنوزین تری‌فسفات (ATP) به پروتئین است. این آنزیم مهم نقش یک کلیدِ «خاموش» – «روشن» را در بسیاری از فعالیت‌های سلولی ایفا می‌کند. تیروزین کینازها از زیرمجموعه‌های پروتئین کینازها هستند که کارشان اتصال گروه‌های فسفاتی به اسید آمینه‌های دیگر همچون سرین و ترئونین است. گروهِ فسفات به اسید آمینه تیروزین در پروتئین‌ها متصل است و فسفریلاسیون پروتئین‌ها توسط کینازها یکی از مراحل مهم ترارسانی پیام (signal transduction) در سلول‌هاست.

اگر در اثر جهش ژنی، آنزیم‌های تیروزین کیناز در حالت «روشن» باقی بمانند، سلول به میزان غیرقابل کنترل، رشد و تکثیر می‌یابد که یکی از ویژگی‌های سلول‌های سرطانی است. در نتیجه، بازدارنده‌های کیناز نظیر ایماتینیب (Imatinib) یکی از درمان‌های مؤثر در برخی از انواع سرطان‌ها محسوب می‌شوند. هر تیروزین کیناز، یک پروتئین تیروزین فسفاتاز مخصوص دارد که گروه فسفات را جدا می‌کند (۶).

تیروزین کینازها به انواع گیرنده‌ای و غیر گیرنده‌ای تقسیم می‌شوند. تیروزین کینازهای گیرنده‌ای (Receptor tyrosine kinases) یا به اختصار «RTKs»، انواعی از گیرنده‌های سطح سلول با میل ترکیبی زیاد برای بسیاری از فاکتورهای رشد سلولی، سیتوکین‌ها و هورمون‌ها هستند. از حدود ۹۰ ژن تیروزین کینازی که در ژنوم انسان کشف شده‌است، ۵۹ عدد ازآنها مسئول ساختِ «تیروزین کینازهای گیرنده‌ای» هستند (۷). این پروتئین‌ها نه تنها در رشد و تکامل طبیعی سلول‌ها نقشِ مهمی دارند، بلکه در ایجاد و پیشرفت بسیاری از انواع سرطان‌ها هم دخیل هستند (۸). جهش ژن‌های مسئول ساخت این پروتئین‌ها، منجر به فعالیت تعداد بیشماری پیام‌های داخل‌سلولی

۱. Subcellular localization

می‌شود که تأثیرات فراوانی بر ساخت پروتئین‌های دیگر دارد (۹). تیروزین کینازهای گیرنده‌ای متعلق به خانواده بزرگ تیروزین کینازها هستند و حاوی یک قسمت تراغشایی (transmembrane domain) هستند. عضو دیگر این خانواده، تیروزین کیناز غیر گیرنده‌ای نام دارد که فاقد domain تراغشایی است (۱۰).

تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای Non-receptor tyrosine kinases یا به‌اختصار «nRTKs» آنزیم‌های سیتوپلاسمی هستند که موجب انتقال یک گروه فسفات از مولکول دهنده نوکلئوزید تری‌فسفات (همچون آدنوزین تری‌فسفات) به باقی‌مانده تیروزینی پروتئین‌ها می‌شود. تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای متعلق به خانواده بزرگ تیروزین کینازها هستند که با فعال یا غیرفعال کردن سایر آنزیم‌ها، نقش مهمی در فعالیت‌های سلول دارند. برخلافِ عضو دیگر این خانواده، یعنی تیروزین کینازهای گیرنده‌ای، تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای، آنزیم‌هایی سیتوپلاسمی هستند. تاکنون ۳۲ نوع تیروزین کیناز غیر گیرنده‌ای در انسان کشف شده‌است که رشد، ازدیاد، تکامل، چسبندگی، تغییر مکان سلولی و apop-tosis آنها را کنترل می‌کنند و یکی از بخش‌های حیاتی تنظیم دستگاه ایمنی محسوب می‌شوند. مهمترین وظیفه این ملکول‌ها، ترارسانی پیام در لنفوسیت‌های T و لنفوسیت‌های B فعال‌شده‌است (۱۱).

عملکرد تیروزین کینازها

تیروزین کینازها فسفوریلاسیون بقایای تیروزین را در پروتئین‌ها کاتالیز می‌کنند. فسفوریلاسیون بقایای تیروزین به نوبه خود باعث تغییر در عملکرد پروتئین موجود در آنها می‌شود (۱۲). فسفوریلاسیون بقایای تیروزین طیف گسترده‌ای از خواص موجود در پروتئین‌ها مانند فعالیت آنزیم، لوکالیزه کردن درون سلولی و تعامل بین مولکول‌ها را کنترل می‌کند. علاوه بر این، تیروزین کینازها در بسیاری از آبشارهای انتقال سیگنال کاربرد دارند که در آن سیگنال‌های خارج سلولی از طریق غشای سلولی به سیتوپلاسم و اغلب به هسته منتقل می‌شوند، جایی که ممکن است بیان ژن اصلاح شود. سرانجام، جهش‌ها می‌توانند باعث فعال شدن بعضی از تیروزین کینازها شوند، یک حالت عملکردی غیرقابل توقف که ممکن است در شروع یا پیشرفت سرطان نقش داشته باشد (۱۳).

تیروزین کینازها در انواع مختلفی از فرآیندها، مسیرها و عملکردها نقش دارند و مسئول وقایع کلیدی در بدن هستند. تیروزین کینازهای گیرنده، در سیگنالینگ میان غشایی عمل می‌کنند، در حالی که تیروزین کیناز درون سلولی در انتقال سیگنال به هسته عمل می‌کند. فعالیت تیروزین کیناز در هسته شامل کنترل چرخه سلولی و خصوصیات فاکتورهای رونویسی است. به این ترتیب، در واقع، فعالیت تیروزین کیناز در میتوژنز یا القای میتوز در یک سلول دخیل است. پروتئین‌های موجود در سیتوزول و پروتئین‌های موجود در هسته در باقی مانده‌های تیروزین در طی این فرآیند فسفریله می‌شوند.

رشد و تولید مثل سلول ممکن است تا حدی به تیروزین کیناز وابسته باشد. عملکرد تیروزین کیناز در matrix که حاوی کروماتین نبوده بلکه غشاء هسته‌ای و «شبکه فیبری» است و عملکرد آن تثبیت ساختمان DNA می‌باشد، مشاهده شده است. به طور خاص، به نظر می‌رسد که لین (lyn)، نوعی کیناز در خانواده Src در ماتریکس هسته‌ای است که چرخه سلولی را کنترل می‌کند. تیروزین کینازهای خانواده Src بسیار باهم مرتبط هستند، اما عملکرد گسترده و متفاوتی را نشان می‌دهند. نقش یا بیان تیروزین کینازهای خانواده Src با توجه به نوع سلول و همچنین در طول رشد و تمایز سلولی به طور قابل توجهی متفاوت است. به طور کلی تیروزین کینازهای خانواده Lyn و Src در مسیرهای انتقال سیگنال عملکرد دارند. شواهدی دال بر این که Lyn در غشای سلولی قراردارد، موجود می‌باشد. Lyn به لحاظ ساختاری و عملکردی با انواع مولکول‌های گیرنده مرتبط است (۱۳).

مشاهده شده که فیبروبلاست هایی که توسط پولیوما ویروس[۲] تغییر یافته‌اند دارای فعالیت تیروزین کیناز بالاتری در ماتریکس سلولی هستند. علاوه بر این، مشخص شده است که فعالیت تیروزین کیناز با تغییرات سلولی ارتباط دارد. همچنین نشان داده شده است که فسفریلاسیون آنتی ژن T میانی روی تیروزین نیز با تغییر سلول همراه است، تغییری که شبیه رشد سلول یا تولید مثل سلول است.

انتقال نیروی مکانیکی و سیگنال‌های تنظیم کننده در بقای طبیعی یک ارگانیسم زنده کاملاً اساسی است و پروتئین تیروزین کیناز در این مسئله نقش دارد. یک پروتئین تیروزین کیناز به نام pp125 احتمالاً در نفوذ چسبندگی کانونی سلولی[۳] موثر است. چسبندگی کانونی ساختارهای ماکرومولکولی هستند که در انتقال نیروی مکانیکی و سیگنال‌های تنظیمی عمل می‌کنند. در میان جامعه علمی، pp125 به دلیل حضور فوق‌الذکر در چسبندگی کانونی سلولی، به عنوان FAK[۴] شناخته می‌شود. پروتئین تیروزین کیناز pp125 یکی از مهمترین پروتئین‌های حاوی فسفوتیروزین در سلول‌های فیبروبلاست است (۱۴).

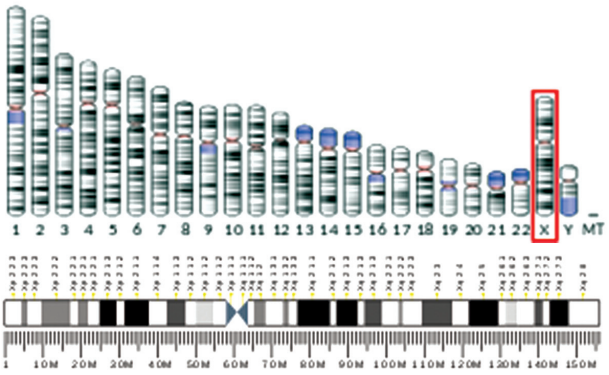
تیروزین کیناز بروتن

تیروزین کیناز بروتن (Bruton's tyrosine kinase) به اختصار Btk یا BTK، یک تیروزین کیناز است که توسط ژن BTK در انسان رمزگذاری می شود. BTK نقش مهمی در رشد سلول B دارد (شکل ۱ و ۲). تیروزین کیناز Bruton در سال ۱۹۹۳ کشف شد و نامگذاری آن در تقدیر از تلاش «اوگدن بروتون»[۵] که برای اولین بار توصیف XLA[۶] را در سال ۱۹۵۲ انجام داد، می‌باشد (۱۵).

۲. Polyomavirus
۳. Cellular focal adhesions
۴. Focal adhesion kinase
۵. Ogden Bruton
۶. X-linked agammaglobulinemia



شکل ۱: ساختار ژن BTK (۱۶)



شکل ۲: مکان قرار گیری ژن BTK روی کروموزم (۱۷)

عملکرد تیروزین کیناز بروتن

BTK نقش مهمی در تولید B cell بالغ دارد زیرا برای انتقال سیگنال‌ها از گیرنده pre-B cell که پس از بازآرایی موفقیت‌آمیز ایمونوگلوبولین زنجیره سنگین تشکیل می‌شود، ضروری است (۱۸). همچنین در فعال شدن سلول ماست سل از طریق گیرنده IgE با میل بالا نقش دارد (۱۹). Btk حاوی یک دامنه pleckstrin-homology است (شکل ۱) که Phosphatidylinositol (۳,۴,۵)-(PIP3-trisphosphate) را به هم متصل می‌کند. اتصال Btk، PIP3 را به فسفوریلات فسفولیپاز C القا می‌کند، که به نوبه خود هیدرولیز PIP2 (یک فسفاتیدیل اینوزیتول) را به دو پیام رسان دوم، تری فسفات اینوزیتول (IP3) و دیازیل گلیسرول می‌دهد که در ادامه فعالیت‌های پروتئین‌های پایین دست را در سلول B تنظیم می‌کنند.

اهمیت بالینی تیروزین کیناز بروتن

جهش در ژن BTK در بیماری آگاماگلوبولینمی بروتن یا نقص ایمنی اولیه مرتبط با آگاماگلوبولینمی مرتبط با کروموزوم X (XLA) نقش دارد (۲۰). بیماران مبتلا به XLA در مغز استخوان خود سلول های pre-B cell نرمال را دارند اما این سلولها در بلوغ و ورود به گردش خون موفق نیستند. ژن BTK بر روی کروموزوم X (Xq21.3-q22) قرار دارد. حداقل ۴۰۰ جهش ژن BTK تاکنون شناسایی شده است (۱۴).

آگاماگلوبولینمیا

آگاماگلوبولینمی یا فقدان پادتن (ایمونوگلوبولین) وابسته به کروموزوم X برای نخستین بار در سال ۱۹۵۲ توسط دکتر بروتون شناخته شد و به احترام ایشان آگاماگلوبولینمی بروتون نیز خوانده می‌شود. این بیماری یکی از اولین و شایع‌ترین موارد نقص ایمنی موروثی است که باعث اختلال در روند بلوغ لنفوسیت B شده و در نهایت تولید سلول‌های تولیدکننده‌ی پادتن (پلاسماسل‌ها) کاهش می‌یابد. به این ترتیب دیگر بدن قادر نخواهد بود که با این سد دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زا از خود دفاع کند و منجر به بروز عفونت‌های شدید خواهد شد. این عفونت‌ها غالباً در گوش میانی، ریه و سینوس‌ها رخ می‌دهد. ممکن است در برخی از بیماران این عفونت‌ها در پوست، گردش خون یا اندام‌های داخلی مانند سیستم گوارش به وجود بیاید و درد شکم، اسهال و مشکلات گوارشی دیگر را به دنبال داشته باشد. مبتلایان به این بیماری با فقدان یا مقادیر بسیار کم پادتن در خون، عدم حضور یا کمبود سلول‌های B در خون محیطی و بافت‌های لنفاوی، فقدان مراکز زایا در عقده‌های لنفاوی و عدم حضور پلاسما سل در بافت‌ها مشخص می‌گردند. در معاینات بالینی، این بیماران لوزه‌ها و گره‌های لنفاوی کوچک‌تر از حد طبیعی دارند (۲۱).

کمبود هورمون رشد ایزوله[۷] : چند جهش در ژن BTK کشف شده که باعث کمبود هورمون رشد نوع III می‌شود، بیماری که با رشد آهسته، قد کوتاه، و یک سیستم ایمنی ضعیف مشخص می‌شود. این جهش‌ها منجر به تولید یک نسخه غیر عملکردی پروتئین BTK می‌شوند. افرادی که کمبود هورمون رشد ایزوله دارند مستعد ابتلا به عفونت هستند زیرا سلول‌های B بسیار کمی تولید می‌کنند و در نتیجه کمبود آنتی‌بادی (هایپوگاماگلوبولینمی) دارند. عدم وجود پروتئین BTK به احتمال زیاد مسئول علائم مرتبط با سیستم ایمنی است، اما اینکه چگونه کمبود پروتئین BTK باعث کوتاهی قد در افراد مبتلا می‌شود، نامشخص است (۲۲).

بازدارنده تیروزین-کیناز

بازدارنده تیروزین-کیناز (Tyrosine-kinase inhibitor) یا به‌اختصار «TKI» که با نام «تیروفوستین‌ها»[۸] هم شناخته می‌شوند، یک گروه از داروهای شیمیایی می‌باشند که موجب مهار تیروزین کیناز می‌شوند.

داروهای تأیید شده مهار BTK

داروی Ibrutinib (PCI-32765)، با مهار انتخابی و برگشت‌ناپذیر بروتون تیروزین کیناز، مانع عملکرد گیرنده‌های آنتی ژنی B-Cellها و سایتوکاین‌ها می‌شود و در نتیجه می‌تواند بدخیمی‌های ناشی از تکثیر غیر طبیعی سلول‌های B خون را مهار نماید.

Acalabrutinib در اکتبر سال ۲۰۱۷ برای لنفوم سلول منتل[۹] عود کرده تصویب شد و همچنین برای عود لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)، ۹۵٪ بهبودی با آن گزارش شده است. آکالابروتینیب و متابولیت فعال

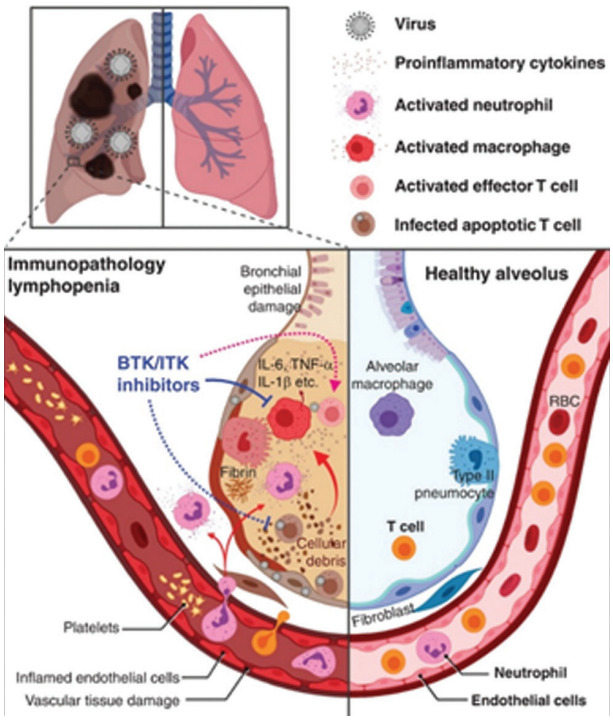
۷. Isolated growth hormone deficiency
۸. Tyrphostin
۹. Mantle cell lymphoma

آن،ACP-5862، یک پیوند کووالانسی با سیستئین در جایگاه فعال BTK تشکیل می‌دهد و موجب مهار فعالیت آنزیمیBTK می‌شوند (۲۳).
Zanubrutinib برای لنفوم mantle cell توصیه شده و بعد از استفاده از یکی دیگر از داروهای خانواده BTKi می‌توان آن را به صورت خوراکی مصرف نمود (۲۴).
داروهای مختلفی که باعث مهار BTK می‌شوند و در مراحل آزمایشات بالینی قرار دارند عبارتند از:

– Evobrutinib برای بیماری مولتیپل اسکلروزیس.
– ABBV-105 برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)
– ONO-4059 برای لنفوم غیر هوچکین (۲۵)
– Spebrutinib (AVL- 292CC-292)
– HM71224 برای بیماری‌های خود ایمنی
– BTK و COVID-19

فعالیت بیش از حد سلول‌های ایمنی که منجر به «طوفان سیتوکین» می‌شود، موجب آسیب حاد ریه در بیماران مبتلا به پنومونی COVID-19 می‌شود. نارسایی ریوی تظاهر اصلی در موارد منجر به فوت ناشی از عفونت COVID-19 است. تا ۸۰٪ از بیماران بستری در اثر عفونت COVID-19 نیاز به اکسیژن مکمل دارند که از این تعداد ۳۰٪ تا ۴۰٪ ممکن است نیاز به تهویه مکانیکی داشته باشند. موارد بسیار شدید بیماری COVID-19 معمولاً همراه با سندرم آزاد شدن سیتوکین و حضور سطح سرمی بالای این سیتوکین‌های التهابی است که تصور می‌شود عامل اصلی مرگ و میر در این بیماران باشد.
SARS-CoV-2 از طریق گیرنده ACE2 که در سلول‌های آلوئول نوع II در ریه بیان می‌شود، به سلول متصل می‌شود. سلول‌های آلوئول نوع II تقریبا ۵ تا ۱۵ درصد اپیتلیوم ریه را تشکیل می‌دهند. اگرچه سلول‌های آلوئولی نوع یک برای تبادل گازی بسیار سازگار هستند، سلول‌های آلوئولی نوع II نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی دارند. سلول‌های آلوئولی نوع II گیرنده‌های Toll مانند (TLRs) را بیان می‌کنند و می‌توانند در پاسخ به پاتوژن‌ها سیتوکین‌های التهابی و جذب کننده‌های شیمیایی سایر سلول‌های ایمنی از جمله ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را تولید کنند.
در کالبد شکافی بافت بیماران آلوده با SARS-CoV-1 از سلول‌های شدیدا آلوده به کروناویروس که دارای گیرنده ACE2 هستند، سیتوکین‌های پیش سازنده و التهابی chemoattractant IL-1b، IL-6، IP-10 / CXCL10، MCP-1 و TNF -a شناسایی شده است. اطلاعات مشابهی از افزایش سطح سایتوکاین در پلاسمای بیماران SARS-CoV-1 در مرحله پیشرفته و انتهایی عفونت گزارش شده است، که با پاسخ ماکروفاژ طیف M1 سازگاربوده است (۲۶).
بین ویروس‌های SARS-CoV-1 و SARS-CoV-2، ۸۶ درصد شباهت وجود دارد. لذا در مورد SARS-CoV-2 نیز افزایش سطح سیتوکینهای التهابی در پلاسما و Chemoattractant مانند IL-2، IL-6، IL-7، IL-10، IP-10/CXCL-10، MCP-1/CCL2، MIP-1a/CCL3, and TNF-a و فاکتور تحریک کننده گرانولوسیت مشاهده می‌شود (۲۷). به نظر می‌رسد به نحو مشابهی ویروس‌های SARS نوع دو نیز از طریق فعالیت مرتبط با ماکروفاژ M1، باعث ایجاد یک حالت التهابی بیش از حد می‌شوند، که نه تنها باعث انتشار ویروس از طریق کشاندن لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها به محل و آلوده کردن آنها می‌شود، بلکه باعث مرگ سلول‌ها، کاهش میزان مونوسیت‌ها و از کارافتادن ماکروفاژها می‌گردند که نهایتا منجر به عواقب وخیم بالینی COVID-19 می‌گردد (۲۸). در مراحل پیشرفته‌تر، COVID-19 با التهاب بیش از حد سیستمیک و اختلال شدید و بالقوه کشنده عملکرد قلبی ریوی و مرگ گسترده سلولی مشخص می‌شود. بنابراین، طوفان سیتوکین ناشی از SARS-CoV-2 ممکن است در آسیب سیستم ریوی، قلبی و عروقی مهم باشد. در COVID-19، نشانگرهای آزمایشگاهی التهاب سیستمیک به عنوان مثال اینترلوکین‌های ۶،۸،۱۷ و TNF بالا می‌روند، که این مساله مجددا شواهدی ارائه می‌دهد که فعال شدن سلول‌های T و مونوسیت‌ها با گرایش ماکروفاژها به حالت M1 در این بی‌نظمی سیستم ایمنی نقش اساسی دارد.
اهمیت سیتوکین‌های التهابی در آسیب ریه در بیماران آلوده به SARS-CoV-2 با گزارش سودمندی آنتی بادی‌های مسدود کننده IL-6 و گیرنده IL-6 تایید شده است و آزمایشات بالینی برای بررسی کاربرد آنها آغاز شده است. داروهای موثر بر سیستم ایمنی که باعث کاهش پاسخ التهابی ماکروفاژ M1 می‌شوند، با مسدود کردن فعال شدن آبشار التهابی / TH1 M1، می‌توانند آسیب اعضای بدن را به حداقل برسانند. (۲۷). در این راستا چند دارو با خاصیت ضد التهابی (Tocilizumab, Siltoximab, Sarlium-ab, Anakinra) به عنوان مکمل برای مراقبت های حمایتی در مدیریت COVID-19 پیشنهاد شده است.
طبق شکل ۳، مسیر BTK برای تولید چندین سایتوکاین التهابی بسیار مهم است. مهار سیگنالینگ BTK باعث کاهش سطح سایتوکاین، با اثر ضد التهابی بعدی می‌شود (۲۹). در مطالعه تصادفی ILLUMINATE در افراد مبتلا به CLL که با ibrutinib بلافاصله قبل از تزریق با obinutu-zumab تحت درمان قرار می‌گرفتند، سطح سیتوکین‌های التهابی مرتبط با واکنش‌های مربوط به تزریق (یک سندرم ترشح سایتوکاین)، کاهش یافته بود. این یافته‌ها با تغییر پاسخ ماکروفاژ قطبی شده از فرم M1 به فرم M2 به دنبال دریافت ibrutinib سازگار است و نشان می‌دهد که فعالیت ماکروفاژها به عملکرد BTK وابستگی دارد (۳۰). همچنین در مطالعه Nic-olson و همکاران نشان داده شده است که استفاده از مهارکننده تیروزین کیناز می‌تواند به صورت همزمان باعث کاهش لخته‌پذیری شود و همچنین پاسخ‌های التهابی را به صورت موثری کاهش دهد (۳۱). در مدل‌های موشی آنفلوانزا، مشاهده شده است که استفاده از مهارکننده‌های BTK (BTKi) موش‌ها را از آسیب حاد کشنده ریوی نجات می‌دهد. موش‌های بیمار با نارسایی تنفسی که این دارو را دریافت نکرده بودند، در یافته‌های توموگرافی و بافت شناسی سازگار با آسیب ریه، در تضاد کاملی با موش‌های دریافت کننده ایبروتینیب بودند. موش‌های کنترل وزن خود را از دست

دادند و مردند، در حالی که موش‌های تحت درمان با ibrutinib وزن خود را بازیابی و همه زنده مانده بودند. نکته قابل توجه این بود که در موش‌های تحت درمان با ibrutinib کاهش نفوذ سلول‌های التهابی و همچنین سیتوکین‌های پیش التهابی و Chemoattractant مانند IL-6 ، IL-1b ، TNF-a ، KC / CXCL1 ، و MCP–در بافت ریه مشاهده شد (۳۲). نمونه سرم خونی که از بیماران مبتلا به WM[۱۰]، CLL و GVHD مزمن پس از مونوتراپی با ibrutinib جمع‌آوری شده است، کاهش معنی داری را در سیتوکین‌های پیش التهابی و Chemoattractant نشان می‌دهد که این مواد تا حد زیادی در ریه بیماران SARS-CoV-2 و همچنین در ریه بیماران SARS-CoV-1 حضور دارد (۳۳). لذا اختلال در تنظیم سیگنال BTK در ماکروفاژهای ریه ممکن است یک جزء اصلی پاتوفیزیولوژیک آسیب ریه مربوط به SARS-CoV-2 باشد (۳۴). بنابراین، مهار مسیر BTK یک هدف امیدوارکننده برای کاهش پاسخ ایمنی بیش از حد و نامناسب در COVID-19 شدید و پیشگیری از عوارض تنفسی آن است. در مقاله مروری Otsuka و Senio در مورد سندرم فعال شدن ماکروفاژ (MAS) و کوید ۱۹ پیشنهاد شده است که از داروهای BTKi برای درمان بیماران دچار کوید ۱۹ استفاده شود (۳۵).



شکل شماره ۳: توان بالقوه داروهای BTK/ITK درتنظیم ایمونوپاتولوژی و لنفوپنی ناشی از کوید ۱۹ (۳۶)

در شکل ۳ خطوط کامل نشان‌دهنده مسیرهای اثبات شده و خطوط نقطه چین نشان دهنده مسیرهای نیازمند مطالعه بیشتر است (۳۶). مهارکننده‌های تیروزین کیناز بروتن شامل acalabrutinib، ibrutinib و zanubrutinib معمولاً برای درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم (WM) و بیماری مزمن پیوند علیه میزبان (GvHD) استفاده می‌شود و نشان داده شده است که دارای اثرات ضد التهابی قوی بوده و منجر به کاهش سطح سیتوکین‌های التهابی می‌شوندکه معمولاً در COVID-19 شدید وجود دارد. در حال حاضر چندین کارآزمایی بالینی در رابطه با بررسی مزایای احتمالی BTKi در COVID-19 در حال انجام است.

یک مطالعه اخیر نتایج درمان شش بیمار مبتلا به والدنشتروم ماکروگلوبولینمی دریافت کننده ibrutinib را که به COVID-19 مبتلا شده بودند شرح داده است. پنج نفر از این شش مورد علائم خفیف داشتند و نیازی به بستری شدن در بیمارستان نداشتند و سریعاً بهبود یافتند. یکی از این شش بیمار نیاز به بستری در بیمارستان و تهویه مکانیکی داشت، اما در نهایت به طور کامل بهبود یافت. با پذیرش محدودیت‌های این مطالعه کوچک، نویسندگان فرض کردند که ibrutinib ممکن است در برابر آسیب ریه در بیماران آلوده به SARS-CoV-2 محافظت کننده باشد و بنابراین پیشنهاد ادامه BTKi در بیماران مبتلا به WM که COVID-19 می‌گیرند را دادند (۳۳).

همچنین هزاران بیمار مبتلا به CLL و لنفوم سلول B وGVHD مزمن در حال حاضر با مهار کننده‌های تیروزین کیناز تحت درمان هستند که دچار بیماری شدید با کوید ۱۹ نشده‌اند (۳۷). Reda و همکاران در مطالعه‌ای که در اسپانیا روی ۲۹۰۲ بیمار از ۶ مرکز درمان بیماران CLL انجام شد نشان دادند که در بیمارانی که روی ibrutinib بودند تنها در کمتر از یک درصد آنان علایم کوید ۱۹ ایجاد شده بود (۳۸). Morato و همکاران نیز در مطالعه‌ای نشان دادند بیماران دچار XLA که تحت درمان با مهارکننده بروتن تیروزین کیناز بودند، علایم بیماری کوید را بروز نداده‌اند (۳۹). در مطالعه‌ای که Scarfo و همکاران انجام دادند نیز چنین نتیجه گرفتند که داروهای مهارکننده BTK اثر محافظت کننده در برابر ایجاد فرم‌های شدید کوید ۱۹ در بیماران دچار CLL دارند (۴۰).

Roschewski و همکاران یک مطالعه مشاهده‌ای با استفاده از aca-labrutinib، روی ۱۹ بیمار بستری که در اثر COVID-19 شدید نیاز به اکسیژن مکمل داشتند (۸ نفر زیر ونتیلاتور و ۱۱ نفر نیازمند به اکسیژن درمانی) انجام دادند. در ابتدا ۱۸ بیمار نیازمند اکسیژن بیشتری شده بودند اما ظرف سه روز بعد، اکسیژناسیون بهتری از آنها گزارش شد و در عرض ده تا چهارده روز نشانگرهای زیستی التهاب (IL-6) و (CRP) در بیشتر بیماران تحت درمان به حالت عادی بازگشتند. در انتهای درمان بدون ثبت عارضه قابل توجه از دارو در این بیماران، هشت بیمار (۷۲/۷%) از یازده بیماری که به اکسیژن مکمل نیاز داشتند در هوای اتاق راحت نفس می‌کشیدند و چهار بیمار (۵۰ %) از هشت بیمار زیر ونتیلاتور extube شدند و نهایتا این که ۲۵ در صد بیماران اینتوبه در انتهای درمان در هوای

۱۰. Waldenström›s macroglobulinemia

اتاق راحت تنفس می‌کردند (۴۱).

باید توجه داشت که استفاده از BTKi مستلزم توجه دقیق به تأثیرات آنها در سیستم ایمنی میزبان است. در برخی از کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر، میزان بالایی از عوارض جدی عفونی شناسایی شده است. داده‌ها نقش مهاری BTK و[۱۱] ITK را برای افزایش چنین حوادثی مطرح کرده‌اند. البته در گزارش عوارض جانبی بین کارآزمایی‌ها، ژورنال‌ها و گزارش‌های کنفرانس‌ها تفاوت قابل توجهی وجود دارد. در یک مطالعه در ۵۶٪ از بیمارانی که Ibrutinib تنها و ۵۲٪ از کسانی که درمان ترکیبی شامل Ibrutinib را دریافت کرده بودند عوارض عفونی رخ داده بود. تقریباً از هر ۵ بیمار یک نفر دچار پنومونی شده بود که مهمترین عامل مرگ ۲ درصدی در اثر عفونت بود. بسیاری از موارد پنومونی به دلیل عوامل فرصت طلب رخ داده بود (۴۲).

با توجه به این عوارض، با افزایش تعداد بیماران مبتلا به COVID-19 که تحت درمان با BTKi هستند باید جوانب مثبت و منفی در رابطه با ادامه یا قطع کردن BTKi را برای این بیماران در نظر گرفت. در دوره شیوع کوید ۱۹ خطر افزایش عفونت‌های ثانویه و اختلال در ایمنی هومورال ناشی از کاهش فعالیت B-cell در زمینه مصرف این داروها محتمل است. ظاهرا این مسئله به نفع قطع کردن داروی BTKi می‌باشد، اما چنین تصور می‌شود که فواید بالقوه کاهش یک واکنش شدید التهابی به ویروس SARS-CoV-2 از طریق ضعیف شدن گرایش ماکروفاژ به وضعیت M1 از خطر بالقوه نقص ایمنی هومورال بیشتر باشد. اگرچه خطر پیشرفت سریع بدخیمی سلول‌های B به دنبال قطع مصرف کوتاه مدت BTKi اصلا وجود ندارد، اما علیرغم خطر افزایش عفونت‌های ثانویه، توصیه می‌شود که BTKi در بیماران مبتلا به COVID-19 و سرطان ادامه یابد (۴۳).

در این راستا در مطالعه‌ای که توسط انجمن CLL انجام شده است اختلاف نظر شدیدی بین متخصصان CLL درمورد مدیریت BTKi وجود دارد. ۴۰٪ متخصصین تحت پرسش موافق ادامه BTKi بودند و ۶۰٪ معتقد بودند که باید BTKi را برای بیماران COVID-19 قطع کنند یا فقط در سناریوهای بالینی خاصی ادامه دهند. برای اخذ تصمیم صحیح، باید اثرات ضد التهابی محافظ بالقوه داروهای مهار کننده BTKi را در مقابل خطر تئوریک سرکوب سیستم ایمنی هومورال توسط آنها مد نظر داشت (۴۴).

در مطالعه‌ای که روی هشت بیمار دچار CLL و کوید ۱۹ بطور همزمان انجام گردید نشان داده شد که علیرغم اختلالات ایمنی که این بیماران داشتند تجویز BTKi باعث شد تا اکثریت این بیماران با بهبودی و کاهش میزان نیاز به حضور در بخش مراقبت‌های ویژه، از بیمارستان ترخیص شوند (۳۷). همچنین درمطالعه‌ای که Chong و همکاران در بیماران دچار سرطان و عفونت همزمان با SARS-CoV-2 انجام دادند، پیشنهاد کردند که علیرغم افزایش میزان عفونت در این بیماران، ادامه درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیناز باید مدنظر باشد (۴۳).

همچنین در نشستی که برای تصمیم‌گیری در مورد درمان بیماران والدنشتروم ماکروگلوبولینمی در زمان پاندمی کوید ۱۹ برگزار شد توصیه گردید که درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیناز در این بیماران ادامه یابد و درمان از نوع تزریقی به نوع خوراکی این دسته داروها تغییر یابد و حتی اگر بیمار روی درمان‌های دیگری بود و دچار کوید ۱۹ شد ازداروهای BTKi برای او استفاده گردد (۴۴).

نتیجه گیری

ژن BTK در فعال کردن سلول‌های B نقش مهمی ایفا می‌نماید و بدون فعال شدن آن این رده سلولی قادر نخواهد بود در واکنش‌های ایمنی نقش مناسبی ایفا کند. از طرف دیگر در بیماری کوید ۱۹ فعال شدن بیش از اندازه سلول‌های ایمنی باعث تولید بیش از اندازه سیتوکین‌ها و طوفان سایتوکاینی ناشی از آنها در بدن بیماران شده و بر شدت بیماری می‌افزاید که در نتیجه، بیمار به سمت ARDS پیش می‌رود. استفاده از داروی‌های مهار کننده تیروزین کیناز با مهار این فرآیند احتمالا می‌توانند باعث شوند که بیماران با شدت کمتری از پاسخ بدن به ویروس SARS-CoV-2 روبرو شوند و راحت‌تر بیماری را پشت سر بگذارند، لذا توصیه می‌شود مطالعات کارآزمایی بالینی بر اساس استفاده درمانی از داروهای خانواده مهارکننده BTK/ITK طراحی شود.

منابع

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020;109:102433.

2. Bleeker FE, Lamba S, Zanon C, Molenaar RJ, Hulsebos TJ, Troost D, et al. Mutational profiling of kinases in glioblastoma. BMC Cancer. 2014;14:718.

3. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. Science. 2002;298(5600):1912-34.

4. Miller S, Tavshanjian B, Oleksy A, Perisic O, Houseman BT, Shokat KM, et al. Shaping development of autophagy inhibitors with the structure of the lipid kinase Vps34. Science. 2010;327(5973):1638-42.

5. Neubauer HA, Pitson SM. Roles, regulation and inhibitors of sphingosine kinase 2. FEBS J. 2013;280(21):5317-36.

6. Hanks SK, Quinn AM, Hunter T. The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. Science. 1988;241(4861):42-52.

۱۱. IL-2 Inducible T-cell Kinase

7. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene. 2000;19(49):5548-57.

8. Zwick E, Bange J, Ullrich A. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies. Endocr Relat Cancer. 2001;8(3):161-73.

9. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell. 2010;141(7):1117-34.

10. Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. Annu Rev Biochem. 2000;69:373-98.

11. Weiss A, Littman DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. Cell. 1994;76(2):263-74.

12. Cox MM, Nelson DL. Principles of biochemistry. WH Freeman & Company; 2008.

13. Radha V, Nambirajan S, Swarup G. Association of Lyn tyrosine kinase with the nuclear matrix and cell-cycle-dependent changes in matrix-associated tyrosine kinase activity. Eur J Biochem. 1996;236(2):352-9.

14. Schaller MD, Borgman CA, Cobb BS, Vines RR, Reynolds AB, Parsons JT. pp125FAK a structurally distinctive protein-tyrosine kinase associated with focal adhesions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(11):5192-6.

15. X-Linked Agammaglobulinemia Patient and Family Handbook for The Primary Immune Diseases. Third Edition. 2001. Published by the Immune Deficiency Foundation.

16. Dobie G, Jackson DE. The Importance of Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and Targeted Therapies. Hematol Transfus Int J. 2016;3(1):00058.

17. https://en.wikipedia.org/wiki/Bruton%27s_tyrosine_kinase#cite_note-refGRCh38Ensembl-1.

18. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby immunology. New York: WH Freeman; 2013.

19. Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. Nature. 1999;402(6760 Suppl):B24-30.

20. Geier CB, Sauerwein KMT, Leiss-Piller A, Zmek I, Fischer MB, Eibl MM, et al. Hypomorphic Mutations in the BCR Signalosome Lead to Selective Immunoglobulin M Deficiency and Impaired B-cell Homeostasis. Front Immunol. 2018;9:2984.

21. Lackey AE, Ahmad F. X-linked Agammaglobulinemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

22. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(10):562-76.

23. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 71226662, Acalabrutinib;[cited 2020 Aug. 16]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acalabrutinib.

24. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Stryczynska K, Willmer J, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2019;380(25):2406-2417.

25. Clinical trial number NCT01659255 for "ONO-4059 Phase I Dose-escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of ONO-4059 Given as Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma and/or Chronic Lymphocytic Leukaemi" at ClinicalTrials.gov.

26. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. J Pathol. 2006;210(3):288-97.

27. 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. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

28. Sang Y, Miller LC, Blecha F. Macrophage Polarization in Virus-Host Interactions. J Clin Cell Immunol. 2015;6(2):311.

29. Niemann CU, Herman SE, Maric I, Gomez-Rodriguez J, Biancotto A, Chang BY, et al. Disruption of in vivo chronic lymphocytic leukemia tumor–microenvironment interactions by ibrutinib–findings from an investigator-initiated phase II study. Clinical Cancer Research. 2016;22(7):1572-82.

30. Fiorcari S, Maffei R, Audrito V, Martinelli S, Ten Hacken E, Zucchini P, et al. Ibrutinib modifies the function of monocyte/macrophage population in chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget. 2016;7(40):65968-65981.

31. Nicolson PL, Welsh JD, Chauhan A, Thomas MR, Kahn ML, Watson SP. A rationale for blocking thromboinflammation in COVID-19 with Btk inhibitors. Platelets. 2020;31(5):685-690.

32. Florence JM, Krupa A, Booshehri LM, Davis SA, Matthay MA, Kurdowska AK. Inhibiting Bruton's tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza-induced acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018;315(1):L52-L58.

33. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrera ML, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. Blood. 2020;135(21):1912-1915.

34. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. J Virol. 2009;83(7):3039-48.

35. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. Inflamm Regen. 2020;40:19.

36. McGee MC, August A, Huang W. BTK/ITK dual inhibitors: Modulating immunopathology and lymphopenia for COVID-19 therapy. J Leukoc Biol. 2020:10.1002/JLB.5COVR0620-306R.

37. Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabrilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. Br J Haematol. 2020;190(2):e73-e76.

38. Reda G, Noto A, Cassin R, Zamprogna G, Borella C, Scarfò L, et al. Reply to "CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report" Analysis of six hematological centers in Lombardy : On behalf of CLL commission of Lombardy Hematology Network (REL). Leukemia. 2020;34(9):2531-2532.

39. Moratto D, Chiarini M, Giustini V, Serana F, Magro P, Roccaro AM, et al. Flow Cytometry Identifies Risk Factors and Dynamic Changes in Patients with COVID-19. J Clin Immunol. 2020:1–4.

40. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. Leukemia. 2020 Sep;34(9):2354-2363. doi: 10.1038/s41375-020-0959-x. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647324; PMCID: PMC7347048.

41. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. Sci Immunol. 2020;5(48):eabd0110.

42. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2018;100(4):325-334.

43. Chong EA, Roeker LE, Shadman M, Davids MS, et al. BTK Inhibitors in Cancer Patients with COVID-19: "The Winner Will be the One Who Controls That Chaos" (Napoleon Bonaparte). Clin Cancer Res. 2020;26(14):3514-3516.

44. Koffman B, Mato A, Byrd JC, Danilov A, Hedrick B, Ujjani C, et al. Management of CLL patients early in the COVID-19 pandemic: An international survey of CLL experts. Am J Hematol. 2020;95(8):E199-E203.