

طراحی منطقی یک دارو

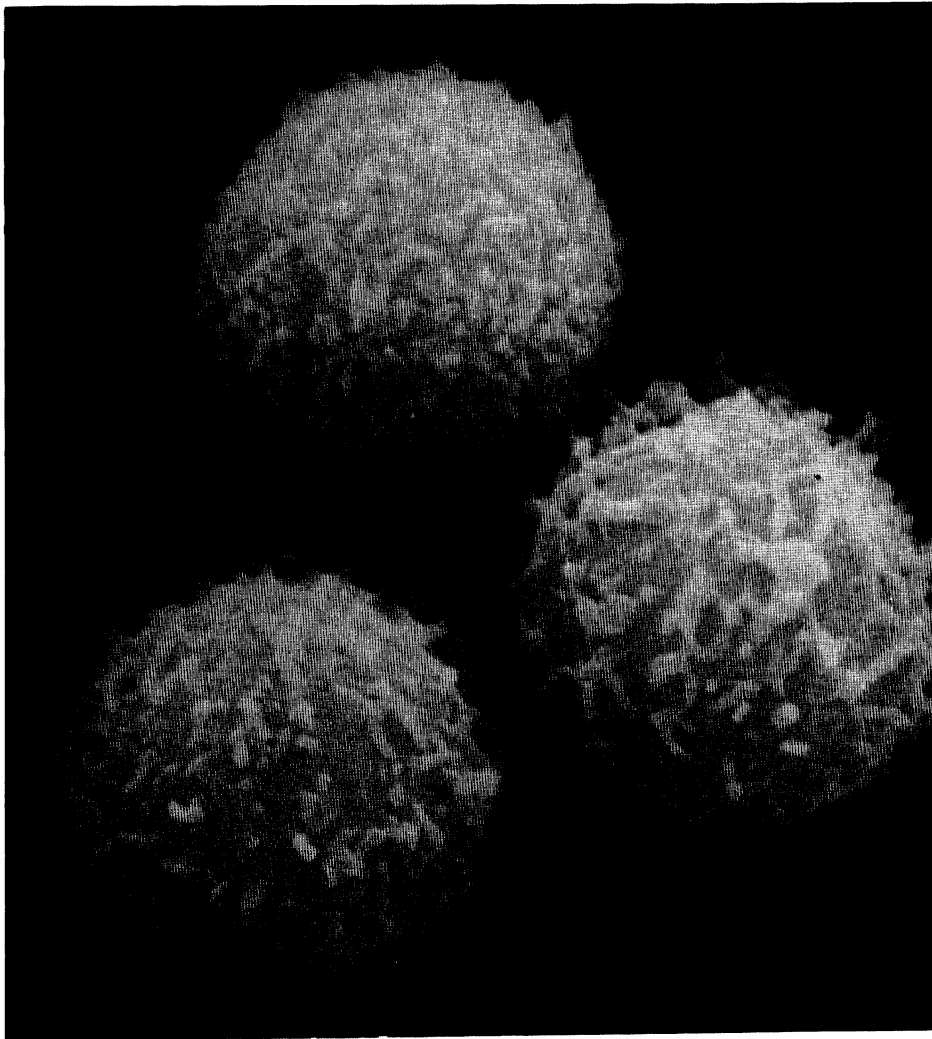
کرایس مودی، استاد شیمی آلی در دانشگاه Loughborough واقع در انگلستان، راهی برای قدرتمندتر ساختن داروی ضدسرطان معروف و پرمصرف، میتوماسین (MMC) یافته است.

انواعی از MMC که به طور تجربی توسط او تغییر یافته‌اند، تاکنون فقط در محیط‌های کشت سلولی آزمایشگاهی به طور موفقیت‌آمیز بررسی گردیده‌اند، اما کرایس مودی و همکاران آزمایشگاهی او امیدوارند که کار آن‌ها تا چند سال آینده به ساخت عوامل ضدسرطان قدرتمندتری برای درمان سرطان‌های ریه و پستان از بین سرطان‌های دیگر، منجر شود.

کار روی MMC که یک آنتی‌بیوتیک طبیعی تولید شده توسط استرپتوماسیس‌ها است، در سال ۱۹۸۶ در Loughborough آغاز شد. قبلاً معلوم شده بود که MMC از طریق واکنش با DNA و مهار رپلیکاسیون (نسخه‌برداری) آن عمل می‌کند. این مکانیسم آن را برای سلول‌های با تقسیم سریع، مثل سلول‌های سرطانی سمی‌تر می‌سازد، هرچند اثرات جانبی آن بر روی سلول‌های سالم با توان تقسیم سریع (مغز استخوان) موجب محدود شدن استفاده از آن می‌گردد. در سه سال گذشته، پروفیسور مودی و همکاران او چندین مشتق صنعتی نویدبخش از MMC تهیه کردند که یکی از آن‌ها Cyclopropamitosene بود، که اثرات قابل ملاحظه‌ای در آزمایش بر روی

ترجمه: حسین ذاکری

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - دانشکده داروسازی



فروردین ۷۳، شماره ۳، سال پنجم، رازی ۳۱

سلول‌های سرطانی در محیط‌های کشت سلولی آزمایشگاه داشت. با همکاری واحد رادیوبیولوژی انجمن تحقیقات پزشکی UK، مودی مشتق صنعتی خود را به عنوان یک عامل کشنده سلول‌های سرطانی، هم در حضور اکسیژن و هم در شرایط بی‌هوازی (عاری از اکسیژن)، تست نمود.

ترکیب او در حضور اکسیژن تقریباً به اندازه MMC مؤثر بود، اما تأثیر آن در شرایط بی‌هوازی ۳۵ بار بیشتر می‌شد، در حالیکه MMC در چنین شرایطی فقط دوبار مؤثرتر بود.

این نتیجه مهیج بود، زیرا پزشکان امیدوارند با کاربرد مشتقات MMC به طور توأم و همراه با دیگر اشکال درمان، قادر به ارائه روش‌های موثرتری برای درمان تومورهای بزرگ، که توسط جراحی قابل حذف نیستند، می‌شوند. میزان اکسیژن در عمق تومورهای بزرگ بسیار پایین است، زیرا در این نقاط جریان خون نا کافی بود، سلول‌ها به سرعت و با مصرف مقدار زیادی از اکسیژن در حال تقسیم هستند. رادیوتراپی در کشتن سلول‌های سطحی تر یا نزدیک سطوح خارجی تومورها، با موجودی اکسیژن خوب، موثر است، اما در شرایط هیپوکسیک تأثیری ندارد. اگر سیکلوپروپامیتوزن مطابق اثرات نوید دهنده‌ای که در تست *in vitro* نشان داد رفتار کند، از این پس خود آن، یا شاید یک مشتق موثرتر آن می‌تواند همراه با رادیوتراپی جهت حمله به تومورهای بزرگ به نحوی موثرتر از آنچه که امروزه قابل انجام است، به کار برده شود.

در مرحله بعدی تحقیقات او، که توسط مرکز تحقیقات سرطان UK حمایت می‌شود، پروفوسور

مودی قصد دارد مفاهیم اساسی تری از مکانیسم اثر داروهای مشابه MMC را مشخص کند.

اعتقاد بر اینست که MMC به عنوان یک پل ارتباطی بین دو زنجیره مارپیچ ملکول DNA کار می‌کند، به طوری که این پل زنجیره‌ها را چنان به طور عرضی به هم متصل می‌کند که این دو جزء نمی‌توانند باز شده و جدا شوند. اگر این اتفاق بیفتد، رپلیکاسیون DNA و تقسیم سلولی غیرممکن می‌شود.

این تئوری درباره عمل این دارو، توسط این واقعیت پیشنهاد شد که ملکول MMC دارای دو محل واکنشگر است، که به نظر می‌رسد دو رشته DNA را با تشکیل اتصال عرضی به هم محکم می‌کنند. اما پروفوسور مودی گونه‌هایی از MMC را با یک محل واکنشگر سنتز کرده است که هنوز در کشتن سلولها موثر هستند. واضح است که تحقیقات بیشتری برای فهم مکانیسم عمل این گروه از داروها مورد نیاز است. MMC و مشتقات آن بی‌اثر خواهند بود، مگر زمانی که وارد سلول شده و در آن جا توسط آنزیم‌های سلولی احیا شوند. مودی خواستار فهم جزئیات ملکولی درباره آنچه که هنگام احیا شدن اتفاق می‌افتد، و همچنین درباره واکنش با DNA، است. این مرحله از تحقیقات، در حال حاضر آغاز شده است و امید می‌رود که منجر به طراحی منطقی‌تر دارو، و کشتن مؤثرتر سلول‌های سرطانی با عوارض جانبی کمتر بشود.

مآخذ:

Newell, J.; *Rationalising drug design*, Middle East Health, 18(4): 33; 1993.