شیر
و داروهای نوترکیب

ترجمه: دکتر شبنم خالق‌پرست
دکتر داروساز

از آغاز ماه آگوست، اداره مجوز دارویی اروپا، اجازه ورود دارویی را به بازار دارویی داده است که از شیر بُز ترانس‌ژنیک به دست می‌آید. «ATRyn®» اولی داروی مطرح در سطح جهانی است که توسط حیوانات دستخوش تغییرات ژنتیکی، تولید می‌شود. تا به امروز کلیه داروهای حاصل از روش‌های بیوتکنولوژی از کشت سلول‌های پستانداران، قارچ‌ها و باکتری‌ها گرفته می‌شوند.

بیش از سی سال است که دستکاری‌های ژنتیکی روی حیوانات سودمند به‌طور فشرده‌ای تحت تحقیق و مطالعه قرار دارد. یکی از اهداف این تحقیقات، تولید پروتئین‌های درمانی انسانی از اعضای مختلف حیوانات می‌باشد. α ـ آنتی‌ترومبین و یا به عبارتی آنتی‌ترومبین III، ماده موثره در داروی ATRyn® اولین دسته از این پروتئین‌ها است که دارای شرایط لازم برای ورود به بازار دارویی است. تولیدکننده این دارو که شرکت آمریکایی به نام GTC Biotherapeutics می‌باشد، از این طریق، پیشتاز بازار دارویی گشته است. این شرکت نه تنها تکنولوژی پایه را طوری بهینه نموده است که در صنعت قابل استفاده باشد، بلکه درخواست‌ها و انتظارات اداره‌ی مجوز دارویی را در زمینه ایمنی ماده موثره تولید شده به روش ژنتیکی برآورده کرده است.

در آغاز سال ۲۰۰۶ اولین تقاضا برای مجوز دارویی در بدو امر به علت کمبود اطلاعات در اختیار گذاشته شده برای اداره‌ی مجوز دارویی با شکست مواجه شد. در ماه June ، انجمن مشاور EMEA نظریه‌ی خود را تحت بررسی مجدد قرار داد و به این نتیجه رسید که مزایای دارو از خطرات آن بیشتر است و به این ترتیب در آغاز ماه آگوست، مجوز اروپایی برای این فرآورده صادر شد. این دارو همراه با تجویز هپارین به هنگام عمل جراحی در بیماران با نقص مادرزادی آنتی‌ترومبین III، بیمار را از خطرات ترومبوز وریدی محافظت می‌نماید.

■ نحوه وارد کردن ژن انسانی

به منظور این که حیوانی را وادار به تولید پروتئین‌های خارجی نماییم، باید ژن مربوطه را

به داخل ژنوم آن حیوان وارد نمود (در این روش تحقیق از «بز» استفاده شد). بدین ترتیب، ابتدا تک سلولی‌های تازه باردار شده را از حیوانات ماده جدا نموده و از طریق تکنیک تزریق میکرونی، ژن ساختمانی DNA پروتئین‌های مورد نظر را وارد آن‌ها می‌نمایند. ژن میهمان به تنهایی خودش را وارد ژن میزبان می‌نماید. سپس این جنین تک سلولی را که متحول تغییرات ژنتیکی شده در رحم حیوان ماده دیگری می‌کارند. در حین تکثیر سلولی در دوره تکامل جنینی، ژن ساختمانی DNA شروع به تکثیر می‌نماید. این بزها که نسل پایه نامیده می‌شوند و بعد از ۵ ماه به دنیا می‌آیند، نقشه ژنتیکی جدید را در کلیه سلول‌هایشان دارند و می‌توانند آن را به نسل بعدی منتقل نمایند. علاوه بر ژن ساختمانی به منظور تولید پروتئین مورد نظر، سکانس DNA تنظیم کننده هم وارد ژنوم حیوان مورد نظر می‌گردد و بدین ترتیب نهایتاً پروتئین مورد نظر در سلول‌های تولیدکننده شیر در پستان حیوان ماده، تولید می‌گردد. پروتئین تولید شده در این حیوان هیچ تاثیری روی خود حیوان ندارد و این خود مزیت عمده‌ای نسبت به کشت سلولی است که غالباً بر اثر پروتئین تولید شده، سلول‌ها از بین می‌روند.

برای تولید شیر، باید این نسل پایه خود باردار شوند و نسل بعدی را به دنیا آورند. این بزها، قادرند بیشتر از ۱۰ ماه شیر تولید کنند که روزانه به میزان ۲/۵ لیتر می‌باشد و هر لیتر شیر آن‌ها حاوی ۱۰g ـ ۲ از پروتئین مورد نظر می‌باشد، در حالی که در کشت سلولی، غلظت پروتئین فقط ۱g ـ ۰/۲ در هر لیتر آن است.

این دستیابی به پروتئین با غلظت زیاد می‌تواند مدت زمان طولانی و هزینه‌های این روش را جبران نماید. البته باید متذکر شد که در این روش کلیه تزریقات میکرونی الزاماً موفقیت‌آمیز نیستند و حتی همه جنین‌های کاشته شده در رحم حیوان، آن طور که انتظار می‌روند، تکامل نمی‌یابند. گاهی اوقات فقط یک درصد تک سلولی‌های دستکاری شده به هدف می‌رسند. در هر حال اگر این عمل صورت بگیرد و جمعیت ترانس‌ژنیکی در اختیار قرار گیرد، تولید دائمی محصول تضمین می‌گردد. این سلول‌های مولد شیر در پستان حیوان ماده، نه تنها قابلیت عملکردی دارند، بلکه در موقعیتی هستند که می‌توانند پروتئین‌های بسیار بزرگ و یا ترکیبی حاصل از چندین زیرواحد را هم تولید و در شیر ترشح نمایند. در روش کشت سلولی پستانداران دستیابی به این منظور بسیار محدود است. برای مثال این سلول‌ها در موقعیتی نیستند که آنتی‌ترومبین III تولید نمایند.

■ مبدأ حیوانی؛ اما قابل اطمینان

بهترین تضمین به منظور عدم خطر عفونت و آلودگی برای انسان‌ها، در مورد داروهایی که توسط حیوانات ترانس‌ژنیک تولید می‌شوند، سالم بودن خود حیوان می‌باشد. از همه مهم‌تر، نگرانی خطر گسترش TSE، آنسفالوپاتی اسفنجی شکل مسری، (Transmissible spongiform encephalopathy) می‌باشد. در این روش سعی شده است که تا حد ممکن خطر احتمال آلودگی به این بیماری کاهش داده شود. به این منظور از حیوانات کشورهای بدون آلودگی به TSE مثل نیوزلند و استرالیا استفاده شد و در تمام مدت آزمایش، حیوانات در اسطبل‌های دربسته نگهداری می‌شوند. با همکاری دامپزشکان، لیست جامعی از دیگر بیماری‌های محتمل باکتریایی و ویروسی جمع‌آوری و بررسی

شد و از کلیه امکانات علمی در تشخیص، درمان و تاثیرات آن‌ها روی شیر استفاده شد. همچنین احتمال التهاب پستان‌ها (Mastitis) هم مورد توجه خاصی قرار گرفت، به طوری که قبل از هر مرحله شیردوشی، دمای بدن حیوان اندازه‌گیری می‌شد و پستان‌ها به طور دقیق مورد معاینه قرار می‌گرفتند. شیر بزهای تولید کننده آنتی‌ترومبین III، در بدو امر به روش کارخانجات تولید کننده شیر، آماده‌سازی می‌شوند. در ادامه کار، مراحل متعدد شستشو و خالص‌سازی با کمک روش‌های کروماتوگرافی صورت می‌گیرد که طی این پروسه‌ها، ویروس‌ها، جداسازی و غیرفعال می‌گردند. در کلیه مراحل تخلیص پروتئین‌ها، توانایی و بازدهی روش‌های مورد استفاده برای جداسازی ویروس‌ها و عوامل بیماری‌زای «TSE» مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

■ آنتی‌ترومبین طبیعی و مصنوعی

تا به امروز آنتی‌ترومبین را از پلاسمای انسانی استخراج می‌نمودند. تولید آنتی‌ترومبین III از طریق بزهای ترانس‌ژنیک می‌تواند این دارو را به مقدار نامحدودی در اختیار قرار دهد و بدین ترتیب این امکان فراهم می‌شود که منبع مهم پلاسمای انسانی برای موارد دیگری به کار گرفته شود. سکانس آمینواسیدهای آنتی‌ترومبین III نوترکیب انسانی در مقایسه با نوع اصل آن در انسان یکسان می‌باشد. تنها تفاوت در تعداد و نوع زنجیره‌های قندی است که به اسیدهای آمینه (از طریق واکنش‌های گلیکوزاسیون) متصل می‌گردند. همین عاملی است که باعث شده که محصول ترانس‌ژنیک در مقایسه با نوع انسانی با چهار برابر قدرت به هپارین متصل گردد. از طرفی الگوی متفاوت قندی می‌تواند عامل ناموثر بودن پروتئینی در انسان گردد و یا این که در درمان به‌عنوان عامل خارجی شناخته شود و در نتیجه باعث آزادسازی واکنش‌های دفاعی ایمنی بدن گردد. اما تا به امروز هیچ کدام از این دو حالت در مورد داروی «ATRyn®» مشاهده نشده است. با وجود این بعد از ورود دارو به بازار دارویی، این اثرات همچنان مورد بررسی و کنترل قرار می‌گیرند. طبق اطلاعات واصله از تولیدکننده، این دارو تا اواسط سال ۲۰۰۷ در دسترس بازار دارویی خواهد بود.

از جمله دیگر پروتئین‌های دارویی که تقریباً در مرحله توسعه و تحقیق ترانس‌ژنیکی هستند، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشند. این داروها که با روش‌های جدید تکنولوژی راحت‌تر قابل دستیابی می‌باشند، در مقیاس بزرگی در درمان به کار می‌روند. اما همچنین آنزیم‌های با ساختمان پروتئین‌های ترکیبی بزرگ که حاوی آنتی‌بادی مونوکلونال برای تومور مشخصی هستند که آنزیم را به محل مورد اثر حمل می‌کنند، هم در مرحله تحقیق و توسعه قرار دارند و در انتظار دریافت مجوز داروی می‌باشند.

آنتی‌ترومبین III از مواد اصلی بدن است که در مسیر آبشار انعقاد خون، دو ماده ترومبین و فاکتور X_a را مهار می‌کند و به همین علت مانع انعقاد خون می‌گردد. از سال‌ها پیش تا به امروز آنتی‌ترومبین III استخراج شده از پلاسمای انسانی در درمان افراد با کمبود مادرزادی آنتی‌ترومبین III و خطر ترومبوز ناشی از آن، به‌صورت انفوزیون تجویز می‌گردد.

منبع

pharmazeutische zeitung. 33 / 2006.