

نگرشی منطقی در طراحی دارو

داروها و مشتقات مفید آنها کیفیت زندگی میلیونها بیمار را در جهان بهبود بخشیده‌اند. همانطور که دوست و همکار بلاک دزموند لورنس Desmond Laurence می‌گوید: «فعالیت بلاک در آزمایشگاهش بیش از کار هزاران پزشک در کنار بستر بیماران، موجب رهایی انسانها از رنج بیماری گردیده است.» بلاک از سال ۱۹۴۶ در رشته پزشکی از دانشگاه St. Andrews اسکاتلند فارغ‌التحصیل شد و مدت ۱۲ سال به تدریس فیزیولوژی در دانشگاههای St. Andrews, Glasgow, Malaya پرداخت. در ۱۹۵۶ بود که وی در آزمایشگاه جدید قلب و عروق، اعتقاد به مفید بودن يك آنتاگونیست B آدرنرژیک برای آنژین صدری را پیدا کرد. با توجه به این که دردی که طی حمله آنژینی احساس می‌شود مربوط به کاهش اکسیژن میوکارد می‌باشد، که آن نیز به نوبه خود با خونرسانی نا کافی عروق کرونر مرتبط است، نتیجه گیری فوق منطقی

تحقیقات قابل ملاحظه سر جیمز بلاک Sir James W. Black یعنی معرفی دو داروی مهم و يك دسته از گیرنده‌های هیستامینی (H2)، جایزه نوبل پزشکی را برای وی به ارمغان آورد. در دریافت این جایزه دو دانشمند آمریکائی یعنی جرج هیچینگز George Hitchings و گرترود الیون Gertrude Elion نیز مشارکت داشتند. این جایزه از این نظر ارزشمند است که مشارکت پژوهشگران صنعتی را با فارماکولوژی نشان می‌دهد. بلاک با کشف اولین آنتاگونیست گیرنده‌های B (بتا) آدرنرژیک، روشی انقلابی برای درمان زیادی فشار خون و آنژین صدری ارائه کرد. به همین طریق در زمینه بیماری زخم معده با مشخص کردن گیرنده H2 هیستامین توسط بوریمامید Burimamide زمینه را برای کشف سایمتیدین Cimetidine هموار نمود. این

*مرکز تحقیقات داروئی داروپخش

به نظر می‌رسید. ضمناً طی آزمایشاتی مشخص شد که استنشاق اکسیژن با فشار بالا این درد را تخفیف می‌دهد. اما این روش، دست‌یابی می‌کارد به اکسیژن را تنها به مقدار اندکی افزایش می‌دهد، چرا که هموگلوبین تقریباً توسط

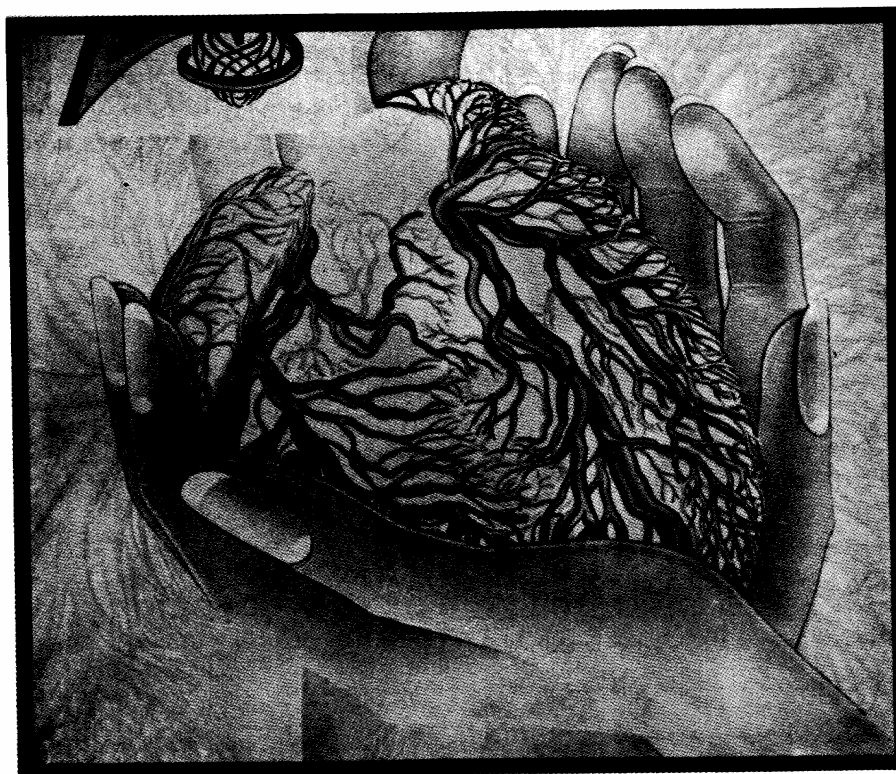
• برنامه‌های پژوهش صنعتی عموماً بر اساس جستجو و بررسی برای اهداف خاص درمانی انجام می‌گیرد، در حالی که احتمال کمی برای دست‌یابی به روشهای مهم درمانی وجود دارد.

اکسیژن هوای عادی اشباع شده است. بلاک اظهار داشت که عدم توازن بین رسیدن اکسیژن و مصرف آن در قلب می‌بایست نسبتاً کم باشد بطوری که کاهش مصرف اکسیژن را می‌بایست به عنوان هدف درمانی آنژین صدری مورد توجه قرار داد. آدرنالین و نورآدرنالین قلب را تحریک می‌کنند. این تحریک قلب چنانچه Ahlquist ذکر می‌کند بطور عمده از طریق گیرنده‌های بتای آدرنرژیک اعمال می‌شود. اما در ۱۹۵۶ هنگامی که پروژه بتا بلاکرها متولد شد، هیچ آنتاگونیستی برای این گیرنده‌ها شناخته نشده بود. بلاک توانست نظر بخش داروئی را برای سرمایه‌گذاری در این زمینه جلب کند که نتیجه آن تأسیس آزمایشگاههای پژوهشی جدیدی به سال ۱۹۵۸ بود. تصادفاً در ۱۹۵۷ ترکیبی که بتواند برخی از خواص مورد نظر بلاک را داشته باشد، توسط شیمی‌دانهای دیگری ساخته شده بود. این ماده دی‌کلروایزوپرنالین (DCI) بود. در مولکول

DCI گروههای هیدروکسیل بنزیلیک ایزوپرنالین (ایزوپروترنول) - آگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک - را با اتم کلر جایگزین کرده‌اند. این جایگزینی ترکیبی را بوجود آورد که عمل‌شکنندگی آدرنالین بر روی عضله تراشه منقبض شده را (که از طریق گیرنده بتا آدرنرژیک اعمال می‌شود) مهار می‌کرد. اما بلاک متوجه شد که DCI اثر کرونوتروپیک غیر قابل‌تصور را در آزمایش قلب مجزا (Langendorff) بجای می‌گذارد. عدم اطمینان از آزمایش قلب مجزا، بلاک را واداشت که یک آزمایش مناسب و جدید یعنی عضله مجزای پاپیلر (papillar) خو کچه هندی را برای این منظور ترتیب دهد. هنگامی که DCI روی این سیستم آزمایش شد، اثر آگونیستی از آن مشاهده نشد. این نتیجه هر چند در آن زمان کاملاً مورد قبول واقع نشد اما بعداً نشان داد که DCI ماده‌ای با اثر آگونیستی نسبی (Partial agonist) میباشد. بلافاصله بعد از روشن شدن این امر مشخص گردید که DCI سردسته داروهایی است که گروه بلاک در جستجوی آن بودند. همکار بلاک، جان استفنسون John Stephenson پیشنهاد کرد که گروههای حجیم ۳ و ۴ دی‌کلروفنیل را در DCI با حلقه فنیل دومی جایگزین کنند و به این طریق پرونتالول Pronethalol - یک مشتق نفتالینی - اولین آنتاگونیست رقابتی گیرنده بتا - آدرنرژیک تهیه شد. ولی ایجاد تومورهای تیموسی در موش استفاده بالینی از پرونتالول را متوقف کرد. تحقیقات و تغییرات

قادر به جلوگیری از ترشح اسید تحریک شده توسط هیستامین نبودند. تحقیقات خود را برای یافتن یک آنتاگونیست ویژه برای این گروه از «سلولهای هیستامینی» ترتیب داد. نقطه شروع خود هیستامین بود. آنالوگهای آن را بر روی

بعدی روی ملکول به ساخت پروپرانولول propranolol، یک پیشگیری کننده بسیار موثر برای آنژین صدری، انجامید که در عین حال موفقیتی قابل توجه در درمان زیادی فشارخون را نیز به همراه داشت.



معدده و رحم موش (Rat) بیهوش شده و دهلیز راست خو کچه هندی آزمایش کرد. در ۱۹۶۶، اش و شیلد (Ash and Schild) گیرنده‌های حساس به میپرامین را تحت عنوان H1 طبقه بندی کردند و گیرنده‌هایی را که بلاک روی آنها کار می‌کرده به H2 معروف

در ۱۹۶۴ بلاک تصمیم گرفت تا درمانی برای بیماری زخم معدده بیابد. وی عقیده داشت که مهار ترشح اسید معدده زخمها را بهبود می‌بخشد و با توجه به اینکه آنتی هیستامینهای متداول (از قبیل میپرامین Mepyramine و دیفن هیدرامین Diphenhydramine)

شدند. در ۱۹۷۲ بوریمامید آنتاگونیست ویژه (اگرچه ضعیف) گیرنده H2 هیستامین پس از ۶ سال کار مداوم تهیه گردید. در این مدت یافته‌ای که ذهن بلاک را مشغول داشته بود این بود که خواص آگونیستی ویژه ۴-متیل

تسریع کرد. توجه به این نکته مهم است که نگرش بلاک به شکار دارو با روشهای مورد تأیید دیگر بکلی متفاوت بود. عموماً برنامه‌های پژوهش صنعتی بر اساس جستجو و بررسی برای اهداف خاص

○ امروزه در محیطی با فعالیت متعدد و اهداف گوناگون که بر یک چارچوب خاص صنعتی استوار است، کار آئی مغزی به تنهایی قادر به انجام فعالیتهای علمی نیست، بلکه در این رابطه قوی بودن شخصیت پژوهشگر نیز لازم است.

هیستامین و ایزوپرنالین تا حدی معادل میباشند. با توجه به این یافته حدود ۷۰۰ ماده ساخته شد و بررسی‌های لازم در مورد همه آنها انجام گرفت. با این وجود تا ساخته شدن $a-N$ -گونایل هیستامین تیم تحقیقاتی از داشتن يك راهنما محروم بودند. ترکیب مذکور، همچون DCI برای گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک، روی گیرنده‌های H2 يك اثر آگونیستی نسبی را اعمال میکرد. بلاک از چنین ترکیباتی به عنوان «ستاره‌های راهنمای گرانها» نام می‌برد. به عقیده وی چنین ترکیباتی می‌توانند موجب تغییراتی شیمیایی شوند که طی آن از کار آئی (efficacy) مولکول کاسته شود بدون اینکه تمایل (affinity) آن تغییری نماید. اولین سرده آنتاگونیستهای H2 یعنی بوریمامید و متیامید Metiamide به خاطر جذب خوراکی کم بوریمامید و گرانولوسیتوپنی ناشی از متیامید به بازار داروئی راه نیافتند. اما نگرش بلاک و روشهای پژوهشی وی دست‌یابی و کشف سایمتیدین را در ۱۹۷۶

درمانی انجام می‌گیرد، در حالی که احتمال کمی برای دست‌یابی به روشهای مهم درمانی وجود دارد. به نظر بلاک چنین روشی، بیش از حد لازم بر احتمالات تکیه دارد، به عبارت دیگر به احتمال اجازه داده می‌شود که معین کند که يك ماده خاصیت مورد نظر را داشته باشد و سپس تلاش برای درك مکانیسم عمل آن انجام گیرد. نبودن يك چهارچوب تئوریک به منظور تفسیر اطلاعات بدست آمده، کار را آسان می‌کند (چرا که دیگر بدنبال هدف خاصی نیست و از اطلاعات و یافته‌ها هدف را معین می‌کنند)، ولی نبودن يك هدف مشخص استفاده نا کامل از منابع را دنبال دارد.

بلاک عقیده دارد که می‌توان از سیستم‌های پیچیده زیستی سوالهای ساده کرد. ضمن تکمیل نمودن روشهای آزمایش *in vitro* او را قادر به دست‌یابی به اطلاعات مهم فارماکولوژیکی کرده است، در حالی که نگرشهای بیوشیمیایی یا اطلاعات بدست آمده از حیوان کامل کمتر مورد نظر بوده است. بلاک

آگاهانه خود را يك «سازنده ابزار فارما کولوژیک» می خواند. در این روند تشخیص اثر فارما کولوژیک قابل ملاحظه بیشتر از طریق آزمایشات روی نسج مجزا مورد نظر است چرا که در این حالت تمامیت نظام سلولی باقی می ماند. این سری آزمایشات نه تنها اطلاعات حاصل از اتصال يك ligand را به گیرنده خاصی ارائه می کند، بلکه اندازه گیری کار آئی نیز امکان پذیر است. اطلاعات با عملکردهای پیش بینی شده گیرنده هورمونی مقایسه می شود و به این ترتیب چهارچوبی برای تفسیر نتایج بوجود می آید.

بلاک معتقد است که ارزیابی مناسب نتایج bioassay و خواص مولکولی مواد شیمیایی مورد نظر برای مشخص کردن يك ساختمان مناسب با خواص فارما کولوژیک مطلوب، لازم است. تکرار این روش نهایتاً به تشخیص قطعی گیرنده های هورمونی و کشف موادی که با کار آئی آنها تداخل می کنند، می انجامد. به این ترتیب در صورتی که تنظیم هورمونی يك سیستم فیزیولوژیک مشخص باشد. می توان روند مذکور را کنترل کرد. هنگامی که چنین مواردی پاتوفیزیولوژیک باشند. به این وسیله می توان اساس عملکرد معقول يك داروی ویژه را بطور تئوریک مشخص کرد، مثل آنتاگونیست های گیرنده بتا - آدرنرژیک در فعالیت زیاد سیستم سمپاتیک یا آنتاگونیست های گیرنده H2 در زیادی ترشح اسید معده. در مقایسه با يك برنامه ارزیابی دارویی، نگرش منطقی بلاک برای طراحی دارو بسیار هوشمندانه

است.

امروزه در محیطی با فعالیت متعدد و اهداف گوناگون که بر يك چهارچوب خاص صنعتی استوار است، کار آئی مغزی به تنهایی قادر به انجام فعالیت های علمی ویژه نیست. در برابر مشکلات بزرگی که دانشمندان مبتکر با آن مواجه می شوند. قوی بودن شخصیت پژوهشگر نیز لازم است. بلاک شخصیتی قدرتمند دارد که وی را قادر می سازد تا يك ایده منفرد را (در صورت نبودن پشتوانه علمی زیاد برای آن) مورد بررسی قرار دهد و شخصیت وی او را در مواجهه با فعالیت هایی که در انجام آن تردید وجود دارد، هدایت می کند.

خواص مولکولها او را علاقمند کرده است. بطوری که می گوید. «من به شیمی دارویی معتاد شده ام و چیزهای زیادی از آن یاد گرفته ام.» تمایل ذاتی وی برای مشورت کردن با افرادی که مسئولیت اصلی يك آزمایش را دارند، او را قادر می سازد که در تماس نزدیک با تمام گروه تحقیقاتی خود باشد. به این ترتیب در گروه های کوچک اوراحت تراست و عملکرد موثرتری دارد. به همین خاطر وی اخیراً يك بنیاد مستقل پژوهشی را ترتیب داده است تا به فعالیت خود در زمینه تحقیقات ادامه دهد.

مأخذ

Giner-Sorlla, A.:
Nobel Prize recognizes industrial scientists, contribution to pharmacology and medicine.
TIPS. 435-437, Dec. 1988