عصاره ریحان، محافظ سازه‌های فلزی

محققان دانشگاه تربیت مدرس در یک پژوهش آزمایشی موفق به سنتز نانوپوششی هوشمند حاوی عصاره گیاه ریحان شدند که قادر است سازه‌های فولادی را به صورت طولانی‌مدت از خوردگی در امان نگه‌دارد./ جام جم

پهپادها نمای ساختمان‌ها را شست‌وشو می‌دهند!

یک شرکت آمریکایی موسوم به لوسید (Lucid) قصد دارد از پهپادها برای کار شست‌وشوی ساختمان استفاده کند. این پهپاد با افشاندن محلول پاک‌کننده‌ای که عملکرد خوبی روی سطوح آجری و سنگ آهک دارد، ساختمان‌ها را به آرامی شست‌وشو می‌دهد. در این روش شست‌وشو، اپراتور انسان، پهپاد را باز می‌کند، آن را شارژ می‌کند و سپس آن را روی مخزنی که پشت کامیون قرار دارد، می‌گذارد. یک شلنگ که از مخزن به پهپاد متصل می‌شود، امکان اسپری کردن آب با فشار کم را فراهم می‌کند. / ایسنا

جام جم در گفت‌وگو با اعضای یک تیم تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی تهران
از مراحل پایانی بررسی دارویی جدید برای درمان بیماری‌های التهابی و خودایمنی گزارش می‌دهد

۱۹ سال مطالعه برای درمان بیماری خودایمنی

عسل اخویان طهرانی
دانش

حدود ۱۵ سال پیش، در یکم آذر ۸۳ خبری در رسانه‌های کشور از جمله صفحه دانش روزنامه جام جم منتشر شد که حاکی از طراحی داروی جدیدی برای درمان بیماری‌های التهابی و خودایمنی در دانشگاه علوم پزشکی تهران بود. چند ماه پس از آن در پنجم شهریور ۸۴ نیز گزارشی در همین صفحه منتشر شد که از انتشار مقاله‌ای با عنوان «M2000، انقلابی در داروشناسی» در یک مجله معتبر علمی خبر می‌داد و این داروی ضد التهابی منحصر به فرد را به عنوان جایگزین داروهای پرعوارض ضد التهابی کنونی در آینده معرفی می‌کرد. در آن گزارش دکتر سید عباس میرشفیعی، محقق ایرانی طراح این مولکول دارویی با اشاره به این موضوع که این مولکول دارویی هنوز وارد مرحله مطالعات بالینی نشده است توضیح داده بود: «۱۵ تا ۲۰ سال زمان می‌خواهد تا همه مطالعات کامل شود و دارو مراحل استاندارد بین‌المللی را طی کرده و وارد بازار شود». تا به امروز تیم تحقیقاتی تولیدکننده این دارو موفق به کسب سه گواهی ثبت اختراع بین‌المللی شده است. حالا پس از ۱۴ سال از آخرین گزارش جام جم از تولید این دارو به دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه ایمنی‌شناسی و آزمایشگاه دکتر میرشفیعی سر زدیم تا پیشرفت‌های به دست آمده در خصوص این دارو در طول مدت وعده داده شده را جویا شویم. دکتر میرشفیعی و تیم محققان همراهش می‌گویند با توجه به نتایج مطالعات اخیرشان چیزی تا ورود این دارو به قفسه داروخانه‌ها نمانده است.

آزمایشگاه تحقیقاتی تولید داروی ام۲۰۰۰

عکس:
چاوش هماوندی/ جام جم

داروی ام۲۰۰۰ برای اولین بار در سال ۱۳۷۹/ ۲۰۰۰ در گروه تحقیقاتی دکتر سید عباس میرشفیعی، از اعضای هیات‌علمی گروه ایمنی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران طراحی شد. به‌گفته طراح این مولکول دارویی، ام۲۰۰۰ بر پایه ماده‌ای طبیعی به نام مانورونیک اسید تولید شده و به همین دلیل برای نام‌گذاری آن از حرف ام (M) از ابتدای کلمه مانورونیک اسید و عدد ۲۰۰۰ که سال میلادی شروع طراحی این مولکول دارویی بوده استفاده شده است. مانورونیک اسید در طبیعت به‌صورت زنجیره پلیمری در ساختار دیواره‌ای برخی گونه‌های قارچی، باکتریایی و جلبک‌ها وجود دارد و اثرات سرکوبگر آن بر سیستم دفاعی بدن در مطالعات متعددی ثابت شده است. اثرات ضدالتهابی و درمانی این دارو پس از حدود ۲۰ سال مطالعه و تحقیق در مدل‌های جانوری به اثبات رسیده و همچنین در چند گروه از بیماران خود ایمنی نیز مراحل کارآزمایی بالینی یک، دو و سه را با موفقیت گذرانده است.

از قارچ‌های میکروسکوپی تا درمان بیماری‌های خودایمنی

دکتر میرشفیعی در مورد چگونگی شکل‌گیری ایده طراحی این مولکول دارویی به جام جم می‌گوید: «رشته تخصصی من ایمنی‌شناسی است، اما اشرافم به سایر شاخه‌های پزشکی و چند سال سابقه تدریس بیوفیزیک پزشکی موجب شد تا احاطه بیشتری در بحث سازوکارهای مولکولی سلول‌های بدن و اثرات و عملکرد مولکول‌های دارویی و شیمیایی در بدن داشته باشم. به همین جهت زمینه تحقیقاتم به سمت ایمونوفارماکولوژی یا ایمنی‌شناسی دارویی سوق پیدا کرد. از سوی دیگر، در مطالعاتی که در زمینه ایمنی‌شناسی قارچ‌ها داشتم با ساختار ویژه‌ای به نام «مانان» در قارچ‌های میکروسکوپی مواجه شدم که اثر سرکوبگری بر سیستم ایمنی بدن انسان داشت. این عملکرد موجب شد تا جرقه استفاده از این ویژگی برای طراحی دارویی برای درمان بیماری‌های خودایمنی که در آنها سیستم ایمنی به‌صورت کنترل نشده‌ای به سلول‌های خودی بدن حمله می‌کند، در ذهنم ایجاد شود.» تحقیقات این پژوهشگر ایرانی در مورد خواص این ساختار در قارچ‌های میکروسکوپی حدود پنج سال ادامه یافت و چند مقاله در این خصوص در مجلات علمی بین‌المللی منتشر کرده است.

همکاری‌های بین‌المللی در تحقیقات دارو

این پژوهشگر ایرانی با اشاره به همکاری‌های بین‌المللی دیگری که در ادامه این پژوهش برای بررسی اثر مولکول دارویی تولید شده بر حیوانات مدل با دانشگاهی در ایتالیا داشته، تصریح می‌کند: در آن سال‌ها هنوز در کشور فناوری مورد نیاز برای تولید موش‌های مدل بیماری‌های مختلف وجود نداشت. برای این که از تأثیرگذاری مشابه حالت تک‌واحدی و پلیمری مطمئن شویم با محققی در دانشگاه مسینای ایتالیا وارد همکاری شدیم تا آن را در مدل حیوانی بیماری‌های خودایمنی بررسی کنیم. در این مرحله که در سال ۱۳۸۳/ ۲۰۰۴ انجام شد، ترکیب تولید شده را روی موش‌های صحرایی آزمایشگاهی که مدل بیماری رماتیسم قلبی بود، امتحان کردیم که نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای داشت. پس از انتشار این نتایج، دانشگاه مونستر آلمان ۲۰ هزار دلار برای ثبت اختراع این مولکول و اخذ مدرک مالکیت فکری آن سرمایه‌گذاری کرد. این گروه تحقیقاتی پس از این مرحله طی همکاری با دانشگاهی در ژاپن، این مولکول دارویی را در مدل حیوانی بیماری ام‌اس بررسی کرد. پس از این زمان نیز مطالعات در مدل‌های حیوانی بیماری‌های گوناگون دیگر مانند آلزایمر، بیماری التهابی روده، رماتیسم مفصلی، پیری، دو بیماری خودایمنی کلیوی، دیابت، سرطان و تومورسازی به مدت پنج سال ادامه داشته است.

نتایج موفق تحقیقات بالینی

براساس قوانین بین‌المللی و داخلی کشور، هر مولکول دارویی برای ورود به بازار باید حداقل سه مرحله کارآزمایی بالینی را با موفقیت پشت سر بگذارد. طراح این مولکول دارویی درخصوص مشکلاتی که بر سر راه بررسی‌های بالینی این مولکول دارویی وجود داشته، تصریح می‌کند: «پس از انجام مرحله بررسی در مدل‌های حیوانی نیاز بود تا دارو وارد بررسی‌های بالینی شود اما برای ورود به این مرحله باید این دارو از مقیاس آزمایشگاهی در مقادیر بسیار زیاد به صورت صنعتی و به شکل داروی قابل مصرف انسانی تولید می‌شد. با روش‌های آماده‌سازی در مقیاس آزمایشگاهی که پیش از این برای مطالعات مدل حیوانی مورد استفاده قرار می‌گرفت، برای تولید هر دوگرم از مولکول دارویی که فقط برای مصرف تقریبا دو روز هر فرد استفاده می‌شود، ۲۰۰ هزار دلار هزینه نیاز بود؛ به همین علت ورود به این بخش با توقفی ده‌ساله روبه‌رو شد.» به گفته دکتر میرشفیعی، وی در طول این زمان با شرکت‌های زیادی در خارج از ایران ارتباط برقرار کرد تا بتواند با فرموله کردن این مولکول اثربخش به شکل دارویی آن را وارد مرحله کارآزمایی بالینی کند. اما شرکت‌های دارویی مبالغ بسیار زیادی را برای این کار طلب می‌کردند.

این پژوهشگر ایرانی که از رسیدن به دارو با کمک شرکت‌های دارویی ناامید شده بود، در نهایت با همکاری دکتر نوشین راستکاری از استادان دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، به سازوکار و فرمول این مولکول دارویی در مقیاس وسیع دست یافت.

زهرا آقازاده، کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و سرپرست فرآیند تولید انبوه داروی ام۲۰۰۰ در آزمایشگاه در خصوص نحوه تولید این دارو در مقیاس بالا به جام جم می‌گوید: «برای این کار از منبع اولیه ثابت مانورونیک اسید با منشأ آلژینات (یکی از ترکیبات جلبکی) که با درجه خلوص دارویی از شرکت آمریکایی تولید کننده مواد آزمایشگاهی سیگما آلدریش تهیه می‌شد، استفاده شده است. پس از تبدیل این ترکیب پلیمری به واحدهای سازنده تحت شرایط ویژه هیدرولیز و انجام سازوکارهای مورد نیاز برای افزایش خلوص دارو، داروی ام۲۰۰۰ در شرایط کاملا بهداشتی و مطابق معیارهای سازمان بهداشت جهانی به صورت انبوه در دانشگاه علوم پزشکی تهران تولید شد. این ماده تولیدی برای مصرف راحت بیماران در شرکت‌های دارویی به شکل کپسول بسته‌بندی می‌شد.»

پس از این مرحله بررسی‌های مورد نیاز پیش از کارآزمایی بالینی برای بررسی سطح سمیت دارو و دوز مصرفی مجاز براساس استانداردهای بین‌المللی دارو به مدت یک سال در بخش سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام و نتایج این مرحله نیز در یکی از مجلات معتبر علمی منتشر شد. مرحله اول و دوم کارآزمایی بالینی این دارو به صورت همزمان در بیماران مبتلا به رماتیسم قلبی و التهاب ستون فقرات که از جمله بیماری‌های خودایمنی هستند به مدت دو سال با همکاری بیمارستان شریعتی بررسی شد. پس از انجام موفقیت‌آمیز این دو مرحله بررسی بالینی برای این دو بیماری، مرحله سوم کارآزمایی بالینی این دارو به‌صورت طرح بزرگ بین‌المللی در چند بیمارستان در داخل کشور و مرکزی بزرگ در کشور پاکستان روی ۳۰۰ بیمار مبتلا به روماتیسم قلبی با همکاری و نظارت مستمر محققانی از ژاپن، ایتالیا و استرالیا انجام شد. نتایج رضایت‌بخش این همکاری بین‌المللی در پاییز ۹۷ در مجله معتبر علمی اینفلیموفارماکولوژی منتشر شده است.

مونا اصلانی، کارشناس ارشد ایمنی‌شناسی و هدایتگر مرحله سوم کارآزمایی بالینی در مورد نحوه کارآزمایی توضیح می‌دهد: کارآزمایی مرحله سوم در ۱۲ هفته انجام شد، اما از پایان هفته چهارم نشانه‌های بهبود در بیماران مشاهده می‌شد که خود این عامل موجب ترغیب بیماران به ادامه همکاری و مصرف دارو شد. همچنین براساس آزمایش‌های پیش از کارآزمایی بالینی دوز مؤثر دارو، سه کپسول ۵۰۰ میلی‌گرم در روز برای افراد بالغ تعیین شده بود. اما به دلیل هزینه‌بر بودن مراحل تولید دارو به ویژه در شرایط پس از اعمال تحریم‌های آمریکا، در کارآزمایی بالینی مرحله سوم بیماران مورد آزمایش به جای سه کپسول دو کپسول به‌صورت روزانه مصرف کردند و همان نتایج مورد انتظار برای دوز بهینه در دوز کمتر نیز مشاهده شد که نشان می‌دهد در صورت استفاده این دارو به میزان بهینه قطعا نتایج به مراتب بهتری قابل انتظار است.

دکتر میرشفیعی در خصوص تأمین اعتبار برای این طرح بزرگ به جام جم می‌گوید: کارآزمایی بالینی هر فرد بین ۸۰ تا ۹۰ دلار هزینه داشت که با کمک حامیان مالی داخلی و خارجی تأمین شد. وی درخصوص حمایت‌های دولتی از این پروژه می‌افزاید: به‌دلیل امتیازات فراوانی که نهادهای دولتی در ازای حمایت از این طرح درخواست می‌کردند از کمک‌های دولتی برای انجام این طرح استفاده نکردیم.

ادامه تحقیقات...

در مجموع در این پروژه تحقیقاتی پنج کشور و بیش از ۲۵ دانشجوی کارشناسی‌ارشد و دکتری مشارکت داشته و در حال حاضر این دارو همچنان در مرحله تحقیق و توسعه قرار دارد. سرپرست این تیم تحقیقاتی در خصوص زمان احتمالی ورود این دارو به بازار می‌گوید: با وجود پیشنهادهایی که از سمت شرکت‌های دارویی داخلی و خارجی داریم، ترجیح می‌دهیم پیش از ورود به مرحله تجاری‌سازی، تمام ویژگی‌های این دارو را به صورت کامل شناسایی کنیم و پس از تکمیل این مطالعات که احتمالا یکی دو سال دیگر به پایان خواهد رسید، همزمان با اخذ مجوزهای لازم از سوی وزارت بهداشت آن را به شرکت‌های دارویی عرضه کنیم. برای مثال مطالعه‌ای در خصوص پماد مانورونیک اسید به‌عنوان جایگزین پماد معروف دیکلوفناک انجام شده که نتایج بسیار مثبت قوی‌تر و طولانی‌تری داشته و مقاله آن در دست انتشار است. کارآزمایی بالینی در مورد اثرات این دارو بر بیماران مبتلا به ام‌اس نیز در حال انجام است که تاکنون بسیار رضایت‌بخش بوده است. همچنین گزارش‌های مثبتی از اثرگذاری این دارو بر تعداد محدودی از بیماران مبتلا به سرطان پستان نیز مشاهده شده که نیاز به تکمیل دارد. به گفته دکتر میرشفیعی ارجحیت برای ورود به بازار از طرف شرکت‌های ایرانی و خارجی کاملا بستگی به شرایطی دارد که هر یک از این شرکت‌ها پیشنهاد دهند و در صورتی که شرکت‌های دارویی خارجی امتیازهای اضافه‌ای درخواست نکنند، تولید این دارو را محدود به مرزهای کشور نخواهند کرد.

> کارآزمایی مرحله سوم در ۱۲ هفته انجام شد، اما از پایان هفته چهارم نشانه‌های بهبود در بیماران مشاهده می‌شد که خود این عامل موجب ترغیب بیماران به ادامه همکاری و مصرف دارو شد

داروی با چند هدف

به گفته دکتر میرشفیعی این دارو بر اساس مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته، نه‌تنها بدون عوارض جانبی منفی یا با عوارض جانبی بسیار کم است، بلکه برخی اثرات جانبی مثبت را نیز در بیماران نشان داده است.

به گفته این محقق ایرانی یکی از ویژگی‌های جالبی که در کارآزمایی بالینی با آن روبه‌رو شدند، این بود که برخلاف سایر داروهای ضدالتهابی مانند خانواده کورتون‌ها که معمولا عوارض جانبی متعددی مانند کاهش سلول‌های خونی دارد، عوارض جانبی مورد انتظار مشاهده نمی‌شد و در برخی از موارد عوارض ایجاد شده براثر استفاده از این داروها را در بیماران کاهش می‌داد و فعالیت مغز استخوان را به شرایط عادی بازمی‌گرداند. این موضوع باعث شکل‌گیری بررسی بالینی جدیدی برای این دارو در بیماران مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک (Myelodysplastic Syndromes) شد که نوعی ناهنجاری در تقسیم سلول بنیادی خون است. این بیماران که نیاز به دریافت واحدهای خونی به صورت مداوم دارند، با مصرف این دارو میزان دریافت خون در آنها کاهش یافت.

سیدشهاب‌الدین مرتضوی‌جهرمی، کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و از اعضای اصلی این تیم تحقیقاتی درخصوص اثرگذاری‌های دیگر این مولکول دارویی توضیح می‌دهد: در بررسی‌های بالینی مشخص شد استفاده از این دارو موجب کاهش سطح گلوکز خون و افزایش تولید انسولین در پانکراس شد. همچنین در مرحله مطالعات مدل حیوانی این دارو، اثراتی در مورد بهبود آریتمی‌های قلبی مشاهده شده بود که در یکی از بیماران در مرحله سوم بالینی نیز گزارش شد.

آقازاده که در بررسی‌های بالینی نیز هدایت دانشجویان را برعهده داشته است، اضافه می‌کند: یکی از بیماران رماتیسم مفصلی نیز در مرحله کارآزمایی بالینی اظهار کرده بود مصرف این دارو سردردهای میگرنی‌اش را کاهش داده است. از موارد دیگری نیز که در این کارآزمایی‌ها با آن مواجه شدیم، فردی مبتلا به رماتیسم مفصلی بود. در برخی موارد نادر این بیماری، افراد در نواحی نزدیک به مفاصل مانند مفصل‌های انگشت، نودول‌ها یا ضایعات ریز دانه مانند پوستی پیدا می‌کنند که در این فرد پس از دوره درمانی ام۲۰۰۰، این دانه‌ها نیز کاملا برطرف شده بودند. دکتر میرشفیعی در مورد بررسی‌های بیشتر در مورد اثرات این دارو بر این بیماری‌ها می‌گوید: این ویژگی‌ها به صورت گزارش‌های موردی است و هنوز مطالعات بالینی مجزایی برای آنها انجام نشده است. زیرا انجام هر کارآزمایی بالینی علاوه بر هزینه‌های بسیار بالایی که دارد، نیاز به اخذ مجوزهایی از دانشگاه، وزارت بهداشت و درمان و سازمان غذا و دارو دارد. بنابراین به آسانی نمی‌توان بیماری‌های متعددی را مورد کارآزمایی بالینی قرار داد.

درخت حیات

جایگاه تکامل در پزشکی

دکتر عطا کالیراد
پژوهشگر زیست‌شناسی تکاملی در IPM

نگاه متعارف به بیماری و درمان، بی‌شباهت به رویکرد ما به تعمیر ساخته‌های دست بشر نیست؛ تمام اجزا در این ساخته‌ها به شکل پیچیده‌ای با یکدیگر کنش کرده و به عملکردی خاص می‌انجامند. مثلا تمام قطعاتی را تصور کنید که در کالبد کنترل تلویزیون شما قرار دارند و میان‌کنش آنان فشار کلید را به تکانه‌هایی از اشعه مادون قرمز تبدیل می‌کند. اگر عمل خاص (فشردن کلید) دیگر به عکس‌العمل مورد انتظار (تغییر کانال تلویزیون، کم یا زیاد شدن بلندی صدا و امثالهم) نینجامد، قاعدتا تصور خواهید کرد برخی میان‌کنش‌های اجزای سازنده کنترل تلویزیون مختل شده‌اند.

اگر به بدن انسان نیز همانند مصنوع دست بشر بنگریم، آنگاه بیماری‌ها نیز به سادگی اشکالاتی که در کنترل تلویزیون رخ می‌دهند قابل توجیه هستند و دشواری درمان آنها نیز تنها ناشی از شمار زیادتر اجزای سازنده بدن انسان خواهد بود و نه ماهیت اساسا متفاوت آن. شباهت میان کنترل تلویزیون و بدن انسان اما شباهتی سراسر سطحی است: کنترل تلویزیون برای انجام عملکرد خاصی طراحی شده است و تمام اجزای آن به منظور ممکن ساختن آن عملکرد کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند. میان‌کنش‌های موجود در بدن انسان اما تحت اثر فرآیندهای تکاملی شکل‌گرفته و عملکردهای تازه‌ای برای اجزای پیشین در طی زمان تعریف و بازتعریف شده‌اند. تمایز جالب‌تر میان بیماری‌های انسان و خرابی‌های مصنوعات دست بشر به سرشت عوامل مخرب (یا بیماری‌زا) مطرح می‌شود: خرابی کنترل تلویزیون غالبا به کنش محیط بیرونی و واکنش درونی اجزای سازنده کنترل محدود می‌شود. برای مثال، افتادن کنترل تلویزیون روی زمین بر اثر نیروی جاذبه و برخورد آن با سطح سخت زمین (کنش محیط بیرونی) می‌تواند به از میان رفتن اتصال میان یکی از دکمه‌ها و مدارهای الکترونیکی درون کنترل منجر شود (واکنش درونی). این کنش و واکنش در همان لحظه رخ داده و کنش و واکنش دیگری در رابطه با همین خرابی رخ نخواهد داد؛ تمامی علت و معلول خرابی را می‌توان به لحظه‌ای در زمان نسبت داد و دیگر هیچ. اما وقتی جمعیتی از ویروس‌ها درون بدن انسان رشد می‌کنند، میانکنش ویروس‌ها با سلول‌های ایمنی بدن پیوسته خواهد بود و از آنجا که نرخ همتاسازی ویروس‌ها در مقیاس دقیقه است (در قیاس با چند دهه‌ای که در انسان، از تولد تا بلوغ برای همتاسازی نیاز است)، انتخاب طبیعی جمعیت ویروس‌ها را دستخوش تغییر می‌کند.

میانکنش دارویی میان عامل بیماری‌زا و بیمار (انسان و سایر موجودات زنده) به ویروس‌ها، باکتری‌ها و سایر عوامل خارجی محدود نمی‌شود. در انواع سرطان‌ها، جمعیتی از سلول‌های بدن انسان به گونه‌ای سامان‌گریز به همتاسازی دست می‌زنند. این جمعیت از سلول‌ها خود نیز تحت اثر فرآیندهای تکاملی‌اند، زیرا طی تقسیم شتابناک خود جهش یافته و آنانی که بیشتر و بهتر با محیط زیستی خود - بخشی از کالبد بیمار- تطابق دارند و با سرعت بیشتر همتاسازی می‌کنند آسان‌تر از صافی انتخاب طبیعی عبور می‌کنند. در نظر گرفتن پدیده تکامل در زیست‌شناسی و اثر آن بر بیماری‌ها، از جمله سرطان، از برنامه‌های پژوهشی جدیدی است که آرام‌آرام جای دیدگاه سنتی پزشکی را خواهند گرفت. این یعنی دیگر نمی‌توان رابطه میان بیمار و عامل بیماری‌زا را ایستا انگاشت، بلکه برای درمان مؤثرتر باید چگونگی دگرگونی عامل بیماری‌زا و تکامل آن در پاسخ به بیمار (مانند سرطان) یا جمعیتی از بیماران (مانند بیماری‌های واگیردار) را در مرکز توجه قرار داد.