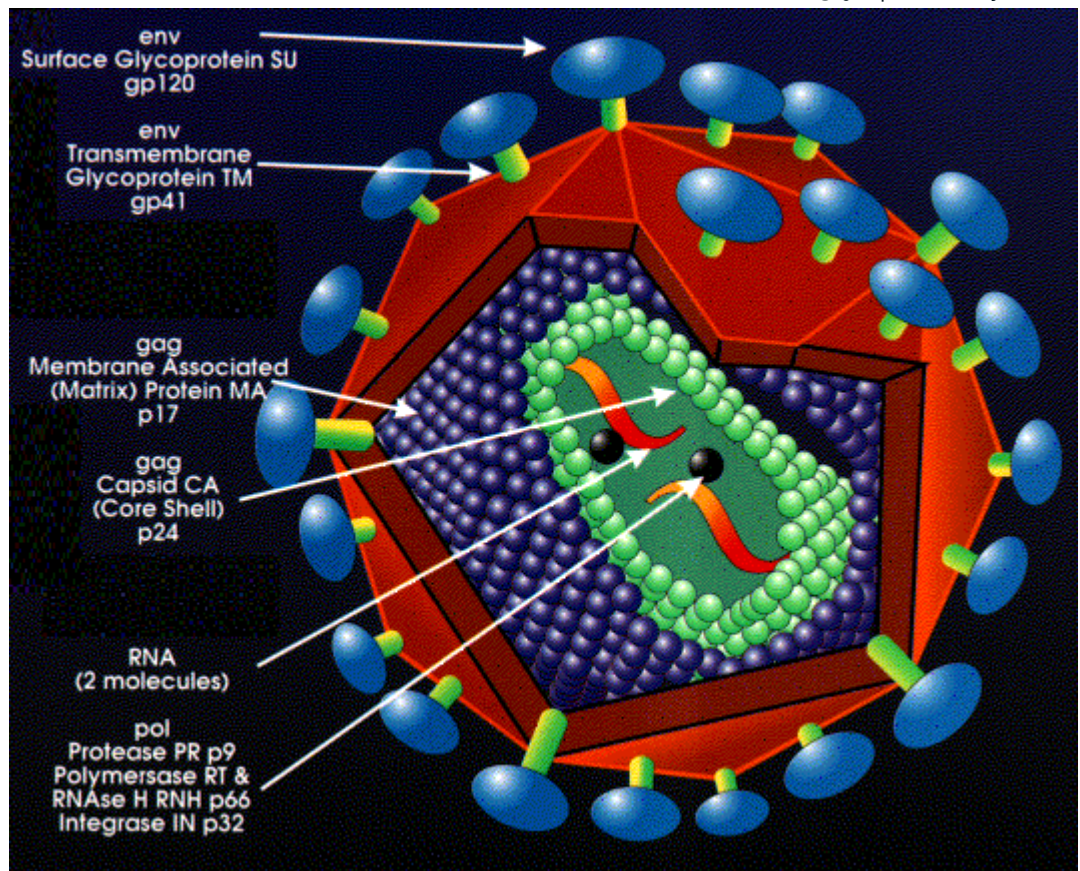


((نبردی دیگر با اچ‌آی‌وی، سال ۲۰۰۶))

Category: اخبار، مطالب این وب‌گاه
written by admin | مارس 30, 2011



نبردی دیگر با اچ‌آی‌وی



جستجوی پیگیر در پی راهی برای ضربه زدن به ویروس و نظراتی در این باب

از: گری سْتیکس¹

ترجمه به فارسی از: فرزین آقازاده

ویروس‌شناسان وقت و منابع خود را بی‌محایا صرف موشکافی و بررسی ظرایف چرخه زندگی ویروس «اچ‌آی‌وی» می‌کنند؛ از زمانی که این ویروس خود را به یک یاخته ایمنی می‌چسباند و به درون آن نفوذ می‌کند تا هنگام همانندسازی و زاده شدن یک ویروس تازه از دل یاخته میزبان، و دست‌آخر هم جستجوی ویروس‌های نوزاد در پی قربانیان جدید ...

آخرین گروه جدید داروهای ضد اچ‌آی‌وی حدود یک دهه است که پا به عرصه گذاشته‌اند و سرآغاز کارشان نیز با مطرح شدن «بازدارنده‌های پروتئاز»² بوده‌است؛ این مواد بر روی آنزیم پروتئاز مخصوص اچ‌آی‌وی عمل می‌کنند و آن را که آنزیمی حیاتی برای یکی از مراحل پایانی همانندسازی ویروس است از عمل بازمی‌دارند.

در آغاز تنی چند از درمان‌پژوهان بیماری ایدز در این فکر بودند که آیا بازدارنده‌های پروتئاز می‌توانند مبنایی برای یک روش درمان قطعی باشند یا نه؛ اما زیرکی ویروس مورد نظر تا آنجا بود که این امید را نقش بر آب کرد. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران اچ‌آی‌وی مثبت تحت درمان در ایالات متحده آمریکا صورت گرفت، معلوم شد که نیمی از آنها آلوده به ویروسی هستند که دست‌کم در برابر یکی از داروهایی که در برنامه دارویی خود دریافت می‌کردند،

مقاومت یافته است. پزشکان بالینی اکنون این امکان را پیش روی خود دارند که از میان بیش از بیست ماده دارویی بازدارنده پروتئاز و نیز دو دسته دیگر از داروها که جلوی ویروس مهاجم را از نهادن نسخه آران‌ای خود بر دی‌ان‌ای سلول میزبان می‌گیرند، هرچه می‌خواهند انتخاب کنند و به کمک ترکیب این داروها همانندسازی ویروس را مختل نمایند. ایشان معمولاً چند تایی را برمی‌گزینند و مصرف مجموعه آنها را برای بیمار برنامه‌ریزی می‌کنند تا توانایی تغییرپذیری و سازگاری ذاتی این ویروس را بی‌اثر کنند، اما یک‌چنین ترفندی همواره نمی‌تواند کارگر شود و مشکل مقاوم شدن ویروس در برابر داروها و ازجمله در برابر بازدارنده‌های پروتئاز را بر طرف کند. «اریک فرید»³، از پژوهشگران برنامه مقابله با مقاومت دارویی اچ‌آی‌وی در «سازمان مؤسسات ملی بهداشت»⁴ ایالات متحده، چنین اظهار می‌کند: «حال که مقاوم شدن روزافزون ویروس در برابر بازدارنده‌های پروتئاز را شاهدیم، اهمیت یافتن روشهایی دیگر برای بر هم زدن فرآیند همانندسازی ویروس، در صدر اولویتهای ما قرار می‌گیرد».



اکنون داروهای مختلفی در مراحل مختلف تهیه و ساخت قرار دارند که از هم گسیختن روند فعالیت ویروس در دل یاخته میزبان، چه در آغاز، چه در میانه و چه در پایان این فرایند، هدف آنهاست. «پاناکوس»⁵ نام یک شرکت تخصصی و فعال در زمینه فناوری زیستی است که پایگاه آن در شهر «واترتاون»⁶ ایالت ماساچوست قرار دارد. کارکنان پاناکوس با همکاری برخی از دانشگاهیان پژوهشگر، سرگرم تهیه و آماده‌سازی داروهای پیشنهادی جدیدی هستند که تحت عنوان کلی «بازدارنده‌های مرحله بلوغ»⁷ قرار می‌گیرند و فعالیت آنزیم پروتئاز را به روشی جدید متوقف می‌کنند. لازم به توضیح است که در صورتی پروتئینهای ویروسی «گگ»⁸ (یا جی‌ای‌جی) به کمک پروتئاز به درستی برش بخورند، آن وقت است که قطعات حاصل به هم پیوسته، پوشینه محافظ صنوبری‌شکل مرکزی ویروس، با همان کپسید را شکل می‌دهند که آران‌ای ویروس تازه را دربرمی‌گیرد. بازدارنده‌های پروتئاز مستقیماً به پروتئاز اچ‌آی‌وی هجوم می‌برند و این آنزیم را از فراوری پروتئین «جی‌ای‌جی» بازمی‌دارند. درمقام مقایسه، بازدارنده‌های مرحله بلوغ پاناکوس، بدین طریق عمل می‌کنند که جایگاهی بر روی پروتئین «گگ» را که معمولاً پروتئاز در آنجا اتصال می‌یابد تا وظیفه خود را انجام دهد مسدود می‌کنند و به این روش مانع از برش خوردن صحیح «گگ» می‌شوند. نتیجه اینکه کپسید یا پوشه ویروس، به درستی شکل نمی‌گیرد و ویروس فرصت آلوده کردن یاخته‌های دیگر را نمی‌یابد.



پیش‌تازان مبارزه ...

آغاز راه دستیابی به داروهای احتمالی آینده که اکنون در «پاناکوس» مطرح‌اند در اواسط دهه 1990 میلادی بود؛ آن هنگام که شرکت «بُستُن باُمدیکا»⁹، طرح مشترکی را با همکاری یکی از استادان دانشگاه «کارولینای شمالی» در «چپل‌هیل»¹⁰ آغاز کرد که قرار بود از میان مجموعه گیاهان دارویی سنتی چینی ترکیباتی را شناسایی کنند و به دست آورند که برضد اچ‌آی‌وی واکنش زیست‌شیمیایی نشان می‌دهند. محققان در آزمایشگاه این استاد دانشگاه، یعنی «کو-هسینگ لی»¹¹، موفق شدند در یک گیاه تایوانی ماده‌ای بیابند که احتمالاً می‌توانست دارویی تراز اول به شمار بیاید. ماده اصلی، «اسید بتولینیک»¹² بود که البته تأثیر ضعیفی بر روی اچ‌آی‌وی داشت. پس از آنکه در این آزمایشگاه ترکیب طبیعی مورد نظر را به اجزاء تشکیل‌دهنده‌اش تجزیه کردند، محققان دریافتند که یکی از این اجزاء، البته با قدری دستکاری شیمیایی، تأثیر بسیار قوی‌تری از خود بروز می‌دهد. «گراهام آلاوی»¹³ مقام ارشد اجرایی «پاناکوس» می‌گوید: «اسید بتولینیک در غلظتهای مولی در حد میلیونیم برضد اچ‌آی‌وی عمل می‌کند؛ اما این ماده مشتق‌شده از آن در حد میلیاردم نیز تأثیر می‌گذارد».

شش سال پیش «بُستُن باُمدیکا» واحد تحقیقات اچ‌آی‌وی خود را در «پاناکوس» ادغام کرد و آنها بررسیهای خود بر روی ترکیب به دست آمده را آغاز نمودند. ایشان در آن زمان این ترکیب را «پی‌ای-457» (PA-457) نامیدند. «پی‌ای-457» با «تاکسل»¹⁴، داروی جنجالی ضد سرطان، فرق داشت. تاکسل باعث شده بود تا زمانی که یک ترکیب مصنوعی جایگزین یافت شود، شرکتها بی‌رحمانه برای قطع درختان کمیاب «سرخ‌دار»¹⁵ هجوم ببرند اما «پاناکوس» در واقع نیازی به تامین مواد اولیه خود از گیاهان خاص تایوانی نداشت بلکه می‌توانست اسید بتولینیک را به راحتی از درختان پرشمار «چنار»¹⁶ و «غان»¹⁷ به دست آورد و در پی آن با فراوری شیمیایی به مولکول دلخواه خود دست یابد.

هرچند پژوهشگران دریافته بودند که پی‌ای-457 احتمالاً علیه همه «سویه» (strain) های اچ‌آی‌وی مؤثر است، اما درضمن باید پی می‌بردند که این ماده مشتق از اسید بتولینیک، در مقیاس مولکولی چگونه بر روی ویروس عمل می‌کند. شرکت در خیال دستیابی به یک گروه جدید داروهای ضد اچ‌آی‌وی بود و نمی‌خواست به صرف ساختن یک بازدارنده پروتئاز جدید بسنده کند. در این میان با آزمایشگاه «فرید» در سازمان مؤسسات ملی بهداشت نیز ارتباطاتی شکل گرفت. این آزمایشگاهی است که در آن به طور تخصصی چرخه زندگی ویروس اچ‌آی‌وی را بررسی و مطالعه می‌کنند.

گروه تحقیقاتی «فرید» با همکاری پاناکوس توانستند کشف کنند که داروی آنها در یکی از مراحل پایانی فرایند همانندسازی ویروس، و ظاهراً در مرحله شکل‌گیری کپسید یا همان پوشه عمل می‌کند. آنها پیشتر می‌دانستند که پوشه اچ‌آی‌وی زمانی به وجود می‌آید که «گگ» های نوساخته، از درون سلول تی (T) میزبان به غشای آن می‌چسبند و آنگاه پروتئاز مخصوص اچ‌آی‌وی آنها را به بریده‌های کوچک‌تر قطعه‌قطعه می‌کند. آنها با توجه به تجربه ساخت بازدارنده‌های پروتئاز، این را نیز می‌دانستند که هرگونه اختلال در فراوری پروتئین جی‌ای‌جی ویروس را از حالت عفونت‌زایی می‌اندازد. پس آنگاه مطالعه دقیق کنش متقابل پی‌ای-457 با گگ را آغاز کردند تا بدانند که چطور این ماده عمل برش گگ به قطعات موردنیاز را در هم می‌ریزد.

پرورس ویروسهای مقاوم ...

دانشمندان معمولاً به منظور فهم چگونگی کارکرد يك تركيب، خود به عمد کاری می‌کنند که ویروس در مقابل آن مقاومت پیدا کند و آنگاه از رهاورد آن می‌توانند به دقت بدانند مولکولهای آن دارو و هدفش در کدام نقطه با هم تلاقی پیدا می‌کنند. فُرید و همکارانش نیز به منظور ایجاد مقاومتِ دارویی، واحد دارویی اندکی از پی‌ای-457 را بر روی سلولهای تی کشت داده‌شده و آلوده به اچ‌آی‌وی به‌کاربردند. آنگاه توالی¹⁸ ژنوم ویروس مقاوم‌شده را بررسی کرده، آن را با ژنوم ویروس‌هایی که در برابر این دارو در هم شکسته بودند سنجیدند. بدین طریق جایگاه دقیق تغییرات رخ داده بر ژنوم سلولهای مقاوم را شناختند. پس برایشان معلوم شد که چه چیز در ویروس‌های مقاوم، عمل پی‌ای-457 در بازدارندگی پروتئاز را خنثی کرده بود. این عامل مقاومت يك جابجایی بود که بر روی گگ و در پیوندگاه آن با پروتئاز رخ داده بود. [پس این نکته دریافت می‌شود که این دارو با مسدود کردن پیوندگاه آنزیم بر روی پروتئین تأثیر تخریبی خود را بر جای می‌گذارد. (م.)]

تجزیه و تحلیل سویه (strain)های مقاوم این فایده را برای پژوهشگران داشت که بدانند طرز عمل پی‌ای-457 به‌مانند بازدارنده‌های پروتئاز که بر روی خود آنزیم عمل می‌کنند نیست. نه تنها بازدارنده‌های مورد مصرف برای مبارزه با اچ‌آی‌وی که بسیاری از داروها با دخل و تصرف در آنزیمها تأثیر خود را می‌گذارند. «آلوی» در این خصوص می‌گوید: «هدف قرار دادن بستر¹⁹ فعالیت يك آنزیم (به جای خود آن) تا کنون بر ما ناشناخته بود و ما را شگفت‌زده کرد. اکنون ما باور داریم که آشکارا امتیاز رقابتی قابل توجهی بر دیگران به دست آورده‌ایم.»

امکان کشت نمونه‌های مقاوم ویروس به این معنا نیست که این دارو تأثیر درمانی زودگذری داشته باشد. درواقع مقاومت نسبت به پی‌ای-457 به این سادگیها هم به وجود نمی‌آید چراکه محلی که این دارو بر روی گگ سوار می‌شود و آن را مسدود می‌کند، طوری نیست که به سهولت و از طریق جهش ژنی از يك سویه ویروس اچ‌آی‌وی به سویه دیگر، تغییر کند.

پی‌ای-457 تاکنون* یکی از مراحل میانی آزمونهای بالینی را نیز با موفقیت پشت سر گذاشته است. در این مرحله دو گروه از بیماران به مدت ده روز تحت بررسی بوده‌اند؛ يك گروه داروی واقعی و گروه دیگر داروی بی‌اثر دریافت می‌کردند. و اما اچ‌آی‌وی آن‌چنان سریع همانندسازی می‌کند که يك چنین آزمون کوتاه‌مدتی نیز می‌تواند ما را به پاسخ این پرسش برساند که آیا دارو به موجود بیماری‌زای درون بدن حمله برده‌است یا نه؟ میزان وجود ویروس در بدن بیماران در آزمایش انجام شده، با بیشترین پیمانه دارویی²⁰ برابر با 200 میلی‌گرم، به‌طور متوسط 92 درصد کاهش یافت. سهل است هدفی که در این مطالعه در پیش بودند، و آن اینکه به عنوان شاهدهی مقدماتی بر اثربخشی دارو امید داشتند موفق شوند تعداد ذرات ویروسی موجود در هر میلی‌لیتر از خون را (که آن را فراوانی ویروس، یا Viral Load می‌خوانند) تا هفتاد درصد کاهش دهند. البته در برخی از بیماران واکنش مطلوب مشاهده نشد و دست‌اندرکاران شرکت در صدد خواهند بود که در مرحله بعد امکان بهره‌گیری از مقدار داروی تجویزی بیشتر را نیز ببازمایند. «مهمترین چیز این است که این دارو مؤثر است و باید به کار ادامه داد.» و این قول «جفری إم جکسون»²¹، رئیس‌گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه «دُرکسل»²²، و کسی که پژوهشگر ارشد آزمونهای بالینی است، تأییدی است بر ثمربخش بودن تلاشهای صورت گرفته.

محققان در تلاشهای بعدی خود، تأثیر متقابل این دارو با داروهای بعدی را بر خواهند رسید که موضوعی بس مهم در مورد داروهای اچ‌آی‌وی به شمار می‌رود زیرا که با درنظر داشتن خطر مقاوم شدن ویروسها، هیچ درمانی با بهره‌گیری از يك داروی منفرد برنامه‌ریزی نمی‌شود. اداره کل غذا و داروی ایالات متحده به‌تازگی توصیه می‌کند که چنین بررسیهایی را در مراحل اولیه آزمونهای بالینی به انجام رسانند. در طی فراوری داروهای جدید اچ‌آی‌وی گهگاه پیش آمده است که پژوهشگران در مراحل پایانی آزمونهای بالینی متوجه تداخل اثر دارویی نامطلوب شده باشند. اما اگر همه چیز خوب و مطابق با برنامه پیش برود، پاناکوس پیش از پایان گرفتن سال 2008 موفق خواهد شد درخواست خود را برای دریافت تأیید نهایی اف‌دی‌ای تسلیم آن سازمان کند*.

موانعی دیگر سرِ راه بلوغ اچ‌آی‌وی ...

پی‌ای-457 تنها داروی بازدارنده مرحله بلوغ نیست، اما در راه رسیدن به تأیید نهایی و ورود به بازار از بقیه بسیار جلوتر است. در دانشگاه آلاباما و نیز در دانشگاه مریلند، محققان دیگری نیز هریک مستقلاً مولکولهای آلی کوچکی کشف کرده‌اند که می‌توانند جلوی به هم پیوستن انبوه خرده‌خرده‌های کپسیدی را بگیرند و مانع از ساخته شدن محفظه مورد نیاز ویروس شوند. «پیترو پرویلیچ»²³، از اساتید بخش میکروب‌شناسی (یا میکروبیولوژی) دانشگاه آلاباما می‌گوید: «ما تلاش می‌کنیم جوری ذرات را در هم فشرده و متراکم کنیم که فرصت جور شدن و قرار گرفتن در کنار یکدیگر را به آنها ندهیم.»

به هر حال این روش نیز در کنار و همانند راهبردهایی دیگر قرار گرفته که هریک به‌نوعی در پی مختل کردن چرخه زندگی ویروس است. «بازدارنده‌های مرحله نفوذ»²⁴ نیز که یکی از آنها را پاناکوس در دست تهیه دارد، جلوی ویروس را از نفوذ و ورود به درون یاخته قربانی می‌گیرند. (به‌تازگی يك داروی تزریقی از همین نوع مجوز اف‌دی‌ای را کسب کرده است ولی نمونه‌ای که پاناکوس روی آن کار می‌کند از نوع خوراکی خواهد بود.) از جمله دیگر انواع داروهایی که آنها نیز اختلال چرخه حیات ویروس را موجب می‌شوند و آزمونهای مراحل پایانی خود را نیز می‌گذرانند، «بازدارنده‌های مرحله ادغام»²⁵ هستند. اینها آنزیمی را از کار می‌اندازند که موجب می‌شود دی‌ان‌ای ساخته شده از روی آر‌ان‌ای ویروس، بر روی دی‌ان‌ای سلول میزبان نشسته، با آن ادغام شود و نهایتاً منجر به بازآفرینی آر‌ان‌ای ویروس گردد و به این طریق باز هم همانندسازی را که یکی از مراحل اصلی چرخه حیاتی ویروس است، مختل می‌کنند. باید گفت در مجموع ما به تمام این مواد مؤثر زیستی نیازمندیم و به دنبال بیش از اینها هم می‌گردیم. و این ویروس ابتدایی که محفظه‌ای است در حد میلیارد متر و آر‌ان‌ای تکرشته‌ای‌اش را در دل پنهان کرده، سخت درصدد است تا تمام ترفندهای ماهرانه زیست‌شناسان ما را که به این زودبها قادر به ساخت واکسنی علیه آن نیستند، نقش بر آب کند.

- :Gary Stix - 1
- :Protease Inhibitors - 2
- :Eric Freed - 3
- : (National Institutes of Health (NIH - 4
- :Panacos - 5
- :Watertown - 6
- :Maturation Inhibitors - 7
- :GAG Protein - 8
- :Boston Biomedica - 9
- :Chapel Hill - 10
- :Kuo-Hsiung Lee - 11
- :Betulinic Acid - 12
- :Graham Allaway - 13
- :Taxol - 14
- :Yew Tree - 15
- :Plane Tree - 16
- :Birch Tree - 17
- :Sequence - 18
- :Substrate - 19
- :Dose - 20
- :Jeffery M. Jacobson - 21
- :Drexel - 22
- :Peter Prevelige - 23
- :Entry Inhibitors - 24
- .Integrase Inhibitors - 25

* از قرار معلوم از سال 2006 یعنی زمان نوشته شدن این مقاله به بعد این دارو نتوانسته است موفقیت قاطعی به دست آورد اما به هر حال جزو داروهای تجویزشدنی توسط پزشکان قرار گرفته است. عدم موفقیت قطعی آن احتمالاً به دلیل همان تغییرات ژنی در ویروسها است که این دارو را بی‌اثر می‌کنند.

منبع:

مأخذ : مقاله به‌چاپ رسیده با عنوان ((A New Assault on HIV)) از گری استیکس

در شماره ژوئن 2006 در نشریه ساینسیفیک آمریکن

پیوندهای مرتبط:

این مقاله در شماره پیاپی 519 دی ماه 1385 ماهنامه دانشمند نیز به چاپ رسیده است .