

به سوی درمانی جدید برای سل مترجم: رویا موسی زاده عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد بندرعباس

اغلب و سوسه می شویم که از راه‌های قبلی دست کشیده، از طرق پر جذبه جدید استفاده کنیم و مطمئنا در مورد توسعه آنتی‌بیوتیک نیز چنین وضعی حاکم است. با این وجود، مطالعه اخیر انجام شده توسط Andries و همکارانش نشان می‌دهد که روش‌های تثبیت شده‌ای که توسط تکنیک‌های مدرن بهبود یافته‌اند، می‌توانند باعث به وجود آمدن نتایج مهیجی گردند. ما به طور سنتی آنتی‌بیوتیک‌ها را با جستجوی ترکیباتی که رشد میکروبی را مهار می‌کردند شناسایی کردیم از آنجایی که بسیاری از پاتوژن‌ها می‌توانند به آسانی کشت شوند، به منظور تشخیص ترکیبات مهارکننده رشد آنها، آسان‌ترین راه غوبال کردن تعداد زیادی از این ترکیبات می‌باشد. استراتژی مذکور چندین فایده دارد. اولاً نیاز به حدس زدن اینکه کدام ساختار میکروبی یک تارگت مناسب دارویی را تشکیل می‌دهد نیست. این حقیقت که یک ترکیب در تمام موارد موثر واقع می‌شود، دلیلی محکم بر این امر است که تارگت آن ترکیب حداقل تحت شرایط به‌کار رفته در غوبال جهت رشد لازم بوده است. ثانیاً، هر ترکیب شناسایی شده باید ظرفیت عبور از دیواره سلولی و مجرای فرعی پنهان دفاع میکروبی نظیر تجزیه آنزیم‌ها و جریان پمپ‌ها را داشته باشد. ثالثاً، این نوع سنجش‌ها می‌توانند در شناسایی داروهای بعدی (مواردی که فقط پس از تغییرات صورت گرفته توسط میکرووب فعال می‌شوند) مورد استفاده قرار می‌گیرند که در غیر این صورت، یافتن آنها آسان نیست.

با این وجود، دیدگاه مزبور مضرات مهمی نیز دارد. به‌طور مثال، هرچند در آن ترکیبات فعال می‌توانند شناخته شوند ولی تارگت‌های آنها ناشناخته باقی می‌ماند که خود مشکل مهمی را ایجاد می‌کنند. ترکیبات اولیه غوبال شده از لحاظ درمان‌شناسی به ندرت می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند، چرا که اغلب نمی‌توانند در غلظت قابل حصول بدن میکرووب‌ها را از بین ببرند. از این گذشته، بسیاری از آنها یا سمی هستند و یا خاصیت دارویی ناچیزی دارند. جهت جلوگیری از این

مشکلات، ترکیبات تصادفی چندین دوره اصلاح شیمیایی را پشت سر می‌گذارند.

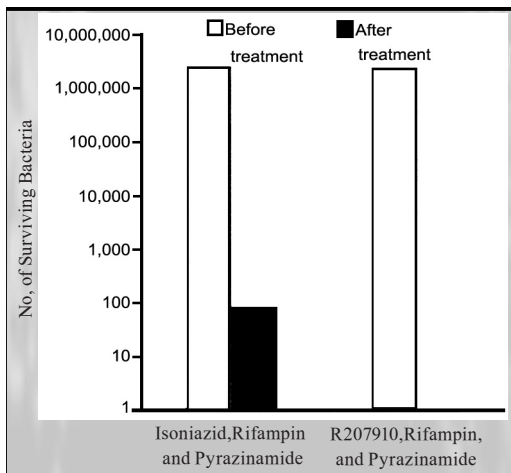
شناخت تارگت با امکان‌پذیر ساختن استفاده نسبتاً آسان در آزمایش‌های خارج از بدن و نیز افتراق تارگت از سایر ساختارهای میزبان، به انجام این پروسه تا حد زیادی کمک می‌کند.

متأسفانه، تشخیص تارگت یک آنتی‌بیوتیک می‌تواند کاری بسیار مشکل باشد در بعضی از گونه‌های باکتریایی، روش‌های ژنتیکی مدرن می‌توانند مفید واقع گردند. اما نه در همه موارد. در حقیقت تارگت‌های برخی از آنتی‌بیوتیک‌های موجود سالهاست که ناشناخته باقی مانده‌اند. بنابراین، بسیاری از روش‌های غوبال‌گری با جستجو برای شناخت مهارکننده‌های بیوشیمیایی تارگت‌های بالقوه آغاز می‌شوند و سپس بر روی آنها که رشد میکرووب‌ها را مهار می‌کنند متمرکز می‌گردند.

Andries و همکارانش ترکیباتی را مورد جستجو قرار دادند که رشد گونه‌های باکتریایی خاص و یا آنها را که در سطح گسترده‌ای فعالند را می‌توانستند مهار نمایند. آنها کار را با مجموعه‌ای از ترکیبات diarylquinoline، طبقه‌بندی که ارتباط دورادوری با داروهای دارد که شامل آنتی‌بیوتیک‌های فلورو کوئینولون و داروی ضد مالاریای مفلوکوئین می‌باشند، آغاز کردند و چندین کاندید دارویی را یافتند که رشد هر دو مایکو باکتریوم اسمگماتیس (*M. smegmatis*) (گونه‌های غیر بیماری‌زا که رشد سریعی دارند) و مایکو باکتریوم توبرکلوزیس (*M. tuberculosis*) را مهار می‌کردند. بعضی از این ترکیبات در غلظت‌های بسیار پایین فعال بودند و به ندرت با مقاومت خود به خودی مواجه می‌شدند.

به منظور مشخص نمودن تارگت یک ترکیب، Andries و همکارانش از روشی استفاده کردند که تا چند سال پیش غیر قابل تصور بود آنها مایکو باکتریوم اسمگماتیس و توبرکلوزیس مستقلی را که نسبت به یک ترکیب کاندید (که اکنون R207910 نامیده می‌شود) مقاوم بودند، انتخاب کردند و به جای تکیه بر روش‌های ژنتیکی سنتی تمام ژنوم‌های سه گونه مقاوم (و در مورد مایکو باکتریوم اسمگماتیس گونه اصلی حساس به دارو) را به صورت توالی درآوردند. این گونه‌ها نسبت به گونه‌های اصلی خود تعدادی تغییرات ژنتیکی داشتند که اکثر این تغییرات

خواهد بود. با این وجود عامل مذکور اطمینان بخش ترین داروی ضد سل است که طی سال‌های اخیر شناسایی شده است.



شکل ۱- استفاده از R207910 در یک رژیم آنتی توبرکلوزیس (ضد سل).

مطالعه و بررسی اخیر صورت گرفته توسط Andries و همکارانش موجب معرفی ترکیبی جدید با نام R207910 به عنوان درمان بالقوه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس گردیده است. آنها این ترکیب را بر موش‌هایی که از طریق درون سیاهرگی به این میکروارگانیسم آلوده شده بودند آزمایش کردند. پس از انتظار ۱۲ روزه‌ای که جهت رشد باکتری‌ها لازم بود، آنها موش‌ها را به دو گروه تقسیم کردند و درمان آنها را با رژیم سه داروی دارای ایزونیزاید یا R207910 آغاز نمودند. وقتی موش‌ها پس از دو ماه درمان کشته شدند، در آنهایی که رژیم حاوی R207910 را دریافت کرده بودند هیچگونه میکروارگانیسم قابل تشخیصی مشاهده نگردید.

برای مطالعه بیشتر می‌توانید به مقاله‌ی ذیل مراجعه فرمایید.

Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307: 229-7

Reference: Eric J, Rubin, Toward a new Therapy for Tuberculosis. *The new England of Medicine*, 352: 9, March 3, 2005

در سرتاسر ژنوم‌ها پراکنده بودند. با این وجود، هر سه گونه موتاسیون‌هایی را که در یک کد کننده قسمتی از زیر واحد F_0 سنتز ATP، کمپلکس پروتئینی مهمی که در سنتز ATP مورد نیاز است دارا بودند در واقع، ورود یک کپی از ژن جهش یافته به درون گونه حساس به داروی مایکوباکتریوم اسمگماتیس گونه مقاوم آن را ایجاد کرد. این یافته دلیل محکمی است مبنی بر اینکه R207910 سنتز ATP را مسدود می‌کند که فعالیت آنتی‌بیوتیکی کاملاً تازه‌ای می‌باشد. با وجود این اگر چه F_0 سنتز در همه باکتری‌ها یافت می‌شود، در برابر سایر گونه‌های باکتریایی فعالیت R207910 محدود است.

شناسایی یک ترکیب تازه امید بخش برای درمان توبرکلوزیس کاری مهیج است. رژیم‌های کنونی نیازمند درمان با چندین دارو (شامل ایزونیزاید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبو تول)، آن هم به مدت چندین ماه اند. البته رعایت کردن این رژیم مرکب و طولانی مدت مشکل است و به همین دلیل میزان قابل توجهی از موارد عدم موفقیت در درمان، حتی در میان بیماران مبتلا به بیماری حساسیت به دارو مشاهده می‌گردد. بنابراین فراهم نمودن آنتی‌بیوتیک قوی‌تری که به گونه‌ای سریع‌تر عفونت را از بین ببرد بسیار ارزشمند خواهد بود Andries و همکارانش کاری به مراتب بیشتر از شناسایی ترکیب و تارگت آن را انجام دادند. آنها نشان دادند که این ترکیب در برابر تعدادی از گونه‌های مقاوم به داروی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس فعال است و دریافتند که R207910 در موش‌ها سمی نیست و می‌تواند عفونت را ریشه‌کن کند. در حقیقت، رژیم سه دارویی که شامل R207910 به جای ایزونیزاید است، عفونت را به‌طور سریع‌تر و موثرتر از ترکیب سنتی (شکل ۱) از بین می‌برد. اطلاعات اولیه اشاره به این دارند که عامل مورد نظر، اثرات جدی کوتاه مدتی ندارند که سد راه استفاده از آن در انسان‌ها باشد.

هیچیک از این یافته‌ها تضمین نمی‌کند که R207910 یک آنتی‌بیوتیک موفق خواهد بود و مثل هر داروی دیگری با استفاده طولانی مدت می‌تواند سمی شود. به نظر می‌رسد میکروارگانیسم‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس وارد حالت تولرانس، آنتی‌بیوتیکی می‌گردد. اتفاقی که احتمالاً در عفونت‌های انسانی نسبت به عفونت‌های ایجاد شده در موش‌ها بیشتر دیده می‌شود و ما هنوز نمی‌دانیم که R207910 تا چه حدی موثر