

زهره نوری، طاهره ناجی^۲

۱- کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران

۲- PHD تخصصی بیولوژی، مدیر گروه سلولی ملکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی

دارنده ی جایزه بهترین مقاله از کنگره بین المللی شیمی، بیولوژی و مهندسی محیط زیست کشور مالزی

بوتاکس و مکانیسم های درمانی آن در بیماری های حاد و مزمن شایع

مرکزی سیستم عصبی، درمان انحراف چشم یا استرابیسم و حرکات غیرطبیعی (۱) کاربرد دارد. بوتاکس یک پروتئین پیچیده ۱۵۰۰۰۰ دالتونی که تا ۹۰۰۰۰۰ دالتون متغیر است که پایه ی کار این توکسین در پیام های آزاد شده از پایانه های عصبی است که توکسین بوتولینوم یک سم با میل ترکیبی بالا با سیناپس های عصبی و مسدود کردن آزاد سازی استیل کولین و قطع عصب و منجر به توسعه فلج در فیبر های عضلانی آسیب دیده می شود (۲) از پژوهش های قابل توجه تازه، اینکه نتیجه ی تزریق بوتاکس در معده افراد مبتلا به سرطان معده بسیار موفقیت آمیز بوده است. از عوامل مهم در بروز سرطان معده می توان به: نوشیدن چای داغ، مصرف آب غیر بهداشتی، گوشت کباب نشده و سرخ نشده، سابقه خانوادگی کانسر مری، مصرف ناس، کاهش اسید معده و پپسینوژن سرم، عفونت باکتری معده اشاره کرد. همچنین برپایه ی پژوهش های موسسه ملی سرطان آمریکا که در مناطق با شیوع بالای سرطان مری انجام شده است، احتمالاً زمینه سازهای ژنتیکی مربوط به مجموعه ای از پلی مورفیسم ها (SNPs) در ژن ها است. بررسی های مختلفی دیگر نیز در مورد کارایی تزریق بوتاکس انجام شده که به عنوان راهکار ایمن، کارآمد و ارزان انجام شده است که با دستاوردهای ارزشمندی همراه بوده است. این گزارش ها در باره ی عواملی که در ایجاد ازبرخی بیماری ها مانند ایجاد کننده های انسفالوپاتی در کودکان، عفونت شدید، پارگی زود رس پرده ی آمنیون، سابقه ی ناباروری و درمان آن (۴) بوده است.

امروزه بوتاکس برای رفع چین و چروک های چهره مورد استفاده قرار می گیرد و هر روز کاربرد های بیشتری برای بوتاکس کشف می شود. از جمله تزریق بوتاکس در سر برای کاهش سر درد، تزریق در مری و معده برای کاهش رشد تومورهای سرطانی چرا که استفاده از بوتاکس باعث مرگ رشته های عصبی می شود. بوتاکس از سم باکتری کلستریدیوم بوتولینوم در محیط آزمایشگاهی تهیه شده و باعث سرکوب تومورهای سرطانی در موش ش، زیرا که تومورهای سرطانی در انسان و موش دارای شمار زیادی رشته های عصبی داخلی و خارجی می باشد. تزریق بوتاکس باعث مسدود کردن سیگنال های عصبی و سبب کاهش آسیب پذیرتر شدن سلول های سرطانی می شود. سرطان های مری و معده به ترتیب دومین و سومین سرطان های شایع بین زنان و مردان می باشد. از عوامل شایع بین کودکان فلج مغزی اسپاتیک است، که به نسبت ۳ در ۱۰۰۰ تولد روی می دهد. در این کودکان منجر به نارسایی در حرکت و فعالیت های روزمره شده، و سرانجام در طول زمان باعث کوتاهی عضلات می شود. از روش های پیشنهاد شده برای درمان و توانبخشی این کودکان تزریق سم بوتولینوم (بوتاکس) می باشد. در مطالعات اخیر نشان داده شده تزریق داخل عضلانی توکسین در موارد بیان شده کم عارضه و موثر می باشد (۱). واژه های کلیدی: سرطان دستگاه گوارش، اسپاستیسیته در کودکان، سم بوتولینوم (بوتاکس).

از جمله استراتژی های درمانی مورد توجه انسان استفاده از منابع میکروبی ضعیف شده و همچنین سموم حاصل آنها در درمان بیماری های حاد و مزمن بسیار شایع مثل سرطان در بزرگسالان و فلج مغزی در کودکان، سر دردهای میگرنی، درمان اسپاستیسیته در کودکان مبتلا به فلج مغزی و همچنین در درمان برخی سندرم های درد است. بخصوص اختلالات



طول اثر، کاهش عوارض جانبی و بهبودی عملکردی بیشتر دیده می شود (۷و۶). و از دیگر اثرات تزریق بوتاکس در طی آزمایشات صورت گرفته در حیوانات آزمایشگاهی از قبیل موش و خرگوش تولید آنتی توکسین اختصاصی براساس واکنش آنتی ژن و آنتی بادی برای درمان مسمومیت حاصل از سم بوتولینیوم است (۸) که می تواند بر سیگنال های سلول های سرطانی نیز اثر مطلوب داشته باشد. توکسین بوتولینیوم بعنوان قویترین توکسین شناخته می شود و از آنجا که تیپ غالب آن که در اثر استفاده از غذاهای آلوده ایجاد بوتولیزم E می کند با هدف تولید آنتی توکسین اختصاصی تیپ E در بدن حیوانات آزمایشگاهی دامنه این تحقیقات گسترش یافت و ایجاد مشتقات مفید این سم با نام بوتاکس برای درمان بسیاری از بیماری های انسانی مورد توجه قرار گرفت (۹). با تزریق آنتی توکسین بوتولینیوم (بوتاکس) در بافت، مقدار توکسینی که وارد پایانه عصبی می شود را محدود، و در نتیجه از شدت بیماری می کاهد. بدینروی برای درمان استفاده می شود (۱۰).

در این رهیافت جدید، سیستم عصبی بخصوص یک عصب خاص معده که منجر به تومور معده می شود، مورد هدف قرار می گیرد. محققان بر این باورند قطع سیگنال عصبی برای سرکوب تومور و توقف رشد می تواند بسیار کارآمد باشد. بر همین اساس با تزریق بوتاکس به معده و مری باعث قطع سیگنال عصبی و توقف رشد سلول سرطانی مربوط شد.

بوتاکس از سم بوتولینیوم تهیه می شود که این سم یک پروتئین خالص شده استریل حاصل از باکتری کلوستریدیوم بوتولینیوم در آزمایشگاه است که با تزریق این ماده در مقادیر مورد نیاز در داخل عضله، عضلات اطراف ناحیه تزریق قابلیت تحریک شدن توسط عصب ها را برای مدت چند ماه از دست می دهند و عضلات ناحیه مربوطه بی حرکت و هیچ نوع سیگنالی اعم از حرکت، تقسیم نخواهند داشت (۵). بعد از تزریق زمان شروع اثر آن ۳ تا ۷ روز بعد و طول اثر آن ۳ تا ۵ ماه می باشد و مطالعات مکرر نشان داده که در بیشتر بیماران و در طی سالیان متمادی، پاسخ به بوتاکس، قابل قبول، بی خطر و بدون نیاز به افزایش میزان دارو بوده است. همچنین مطالعات نشان داده اند که با ادامه تزریق بوتاکس، افزایش

نوروتوکسین بوتولینیوم نام ژنریک بود که در سال ۲۰۰۰ بوتاکس نامیده شد. در سال ۲۰۰۹، onabotulinum toxin A نامیده شد که امروزه استفاده‌های گسترده‌ای در درمان بیماران دارای سرطان معده و مری، افراد دارای اسپاسم عضلانی و کودکان دارای فلج مغزی، افراد مبتلا به میگرن، می شود که با مکانیسمی مثل کم کردن شدت سیگنال های عصبی باعث تسکین درد در بیمار می شود.

مواد و روش ها

الف: ایمن سازی حیوان آزمایشگاهی با تزریق زیرجلدی یا داخل ماهیچه ای در یادآور اول تا سوم که در فواصل و پایان تزریقات باید خون گیری کرده و تیتراژ آنتی بادی تولید شده را با روش الایزا اندازه گیری می کنیم که در این روش در ابتدا توکسین توسط فرمالدئید تیمار شد تا خاصیت سمی خود را از دست دهد (۱۱) در ابتدا یک میلی گرم از توکسین بوتولینیوم تیپ E را در یک میلی لیتر بافر BP S با HP ۷ حل سپس فرمالدئید به توکسین افزوده و در دمای ۳۴ درجه سانتیگراد به مدت ۴ روز نگهداری و سپس مقداری از محلول را به حجم رسانده و به موش تزریق می کنیم سه تزریق یادآور به فاصله دو هفته از یکدیگر انجام شد. ۱۰ روز پس از هر تزریق از موجود آزمایشگاهی به منظور بررسی میزان آنتی بادی خون گیری از چشم موش صورت می گیرد (۱۲).
ب: سم بوتولینیوم مثل داروهایی از قبیل دپژتالیس و آتروین از ترکیبات طبیعی هستند که ابتدا بعلت خواص سمی مورد توجه قرار گرفتند که در سال ۱۸۲۲ برای اولین بار این سم روی سیستم عصبی در اثر مصرف سوسیس بررسی شد و در سال ۱۹۶۰ مطالعاتی در مورد اثرات این سم بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و در سال ۱۹۷۰ برای اولین بار بر روی بیماران دارای لوسی چشم آزمایش شد و بدنبال آن با تزریق در بیماران دارای اسپاسم گردن مشاهده شد که علاوه بر بهبود اسپاسم، دردشانه و گردن هم بهبود می یابد همچنین در آزمایشی با تزریق بوتاکس در داخل مثانه عضله مثانه شل شده و اعصاب حسی مثانه نیز تحت تاثیر قرار گرفته و همچنین سطح فاکتور رشد عصبی در افراد با فعالیت بیش از حد عضله مثانه کاهش می یابد. توکسین های بوتولینیوم متشکل از دو زنجیره پلی پپتیدی سبک و سنگین می باشد که زنجیره سنگین مشابه کلید پیش قفل به رسپتورهای پیش سیناپسی اعصاب

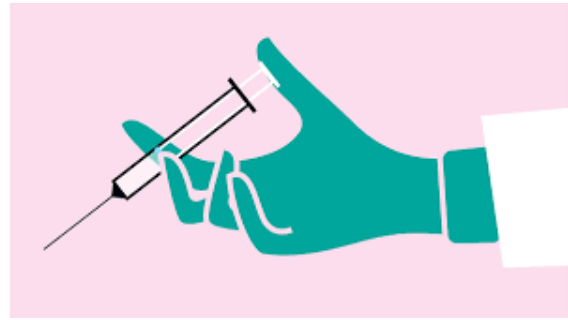
کولینرژیک که برای اتصال اختصاصی مولکول توکسین پاسخ ده هستند، متصل می شوند و زنجیره سبک درون سلول فعال شده و از آزاد سازی و زیکول های استیل کولین جلوگیری می کند. با تزریق توکسین بوتولینیوم زنجیره سنگین آن به گلیکو پروتئین اسکلت پایانه ی عصبی کولینرژیک متصل می گردد که این اتصال به دنبال داخل شدن و زیکول های درونی سلول عصبی صورت می گیرد و در HP پایین توکسین ساختارش تغییر کرده و به درون دو لایه چربی و زیکول نفوذ کرده و زنجیره سبک آن وارد سیتوزول می شود.

بنابراین از ارتباط بین و زیکول استیل کولین و سطح داخلی غشاء جلوگیری شده و در نتیجه با مهار آزاد سازی استیل کولین، عضله دچار فلج ناقص شده و ریلکس می گردد (۱۳).

ج: ما متوجه شدیم که سیگنال عصبی، سبب آسیب پذیرتر شدن سلول های سرطانی می شود که این به معنای حذف یکی از کلیدی ترین عوامل تنظیم کننده رشد این سلول ها است. بنابراین با تزریق بوتاکس در کشور نروژ یکسری درمان های اولیه پزشکی روی افراد مبتلا به سرطان معده شده است که در این شیوه درمانی با هدف قرار دادن سلول عصبی در بافت موضعی صورت می گیرد. توکسین بوتولینیوم A به همراه به همراه درمان های توانبخشی در کاهش اسپاستیسیته موثر بوده که ۲۴-۷۲ ساعت پس از تزریق اثر آن شروع و تا ۳-۴ ماه پس از تزریق ادامه دارد و بهبود تون عضلانی در این دوره مشخص است بوتاکس با مهار ریلیز استیل کولین شده و با اندوسیتوز وارد اکسون ترمینال و با هدف قرار دادن پروتئین های ممبران باعث مهار آزاد شدن نوروترانسمیتر و آتروفی ناشی از دنرواسیون می شود پس از ۲-۳ ماه بر اثر جوانه زدن و عصب دهی مجدد ضعف و آتروفی ایجاد می شود (۱۴).

نتایج

علاوه بر استفاده رایج بوتاکس در زیبا سازی و جوان سازی که در بین مردمان امروزه بسیار رایج است در طی تحقیقاتی که تاکنون راجع به خاصیت درمانی بوتاکس در بیماری های مزمن، صورت گرفته چند نکته قابل توجه در تزریق بوتاکس، مردان برای اثرات مشابه خانم ها به مقدار بیشتری توکسین نیاز دارند، طول اثر



گرم وزن بدن در کنار درمان های فیزیوتراپی سبب بهبود اسپاستیسیته، بهبود دامنه ی حرکتی و بهبود نسبی فعالیت حرکتی در کودکان مبتلا به فلج مغزی می شود که مدت اثر این دارو ۳-۴ ماه بوده و عارضه جلدی ندارد در تعدادی از بیماران با درمان طولانی مدت آنتی بادی های خنثی کننده تولید می شود. این مقاومت ایمنی یکی از دلایل مقاومت به درمان است که برای کاستن این مقاومت باید: ۳ ماه باشد. تزریق این دارو در خانم های حامله و شیرده و افراد با بیماری نورو ماسکولر ممنوع است.

در تحقیقات انجام شده در کلمبیا، در یک فرآیند جدید دانشمندان موفق به درمان سرطان معده با تزریق بوتاکس شدند. از عوامل مهم در سرطان سیستم عصبی به خصوص یک عصب خاص معده که منجر به تومور معده می شود مورد هدف واقع شد که با قطع سیگنال های عصبی روی موش در طی سه روش انجام شد که بهترین روش تزریق بوتاکس به عصب بود.

هدف از این مطالعات تجزیه و تحلیل اثر توانبخشی تزریقی بود در سرطان و اسپاسم است که در درمان تزریقی در بیماران اسپاسمی استاندارد است پاسخ به تزریق وابسته عواملی از جمله: دوزهای کافی از سم بوتولینوم، مهارت تزریق کننده، راهنمایی روش های استفاده است در مواردی پس از تزریق شاهد عوارض جانبی مثل ضعف عضلانی در ناحیه تزریق و در ۹٪ بیماران غیرسرطانی بلوک عصب اندام تحتانی گزارش شده است طبق گزارشات بیان شده ۳۰٪ از بیماران سکتة مغزی و ۵۰٪ از افراد دارای آسیب های نخاعی از اسپاسم عضلانی رنج می برند که راه حل اول برای این بیماران متخصص توان بخشی و طب فیزیکی است و راه حل دیگر استفاده از تزریق ژل بوتاکس است که اکثر بیماران به این تزریق پاسخ مثبت می دهند و ما سعی مدیریت اسپاسم در جمعیت سرطانی داریم (۲۱). داروی بوتاکس همانطور که قبلا گفته شد شکلی از توکسین است که علاوه بر موارد ذکر شده برای درمان بیماری های خاص از جمله عرق کردن شدید زیر بغل و اسپاسم های شدید عضلات گردن و شانه و همچنین درمان بیماران مبتلا به لیومیوم پوستی (تومورهای خوش خیم عضلات صاف) و بیماری های دیگر بررسی می کنند توکسین های باکتریایی را می توان در آزمایشگاه هم تولید

بوتاکس در نواحی مختلف بدن متفاوت است، در صورت تمایل به تزریق توکسین مصرف اسپیرین و داروهای مشابه نظیر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و داروهای ضد انعقادی را حداقل از دو هفته قبل قطع شود.

برای سنجش سرولوژیک توکسین بوتولینوم در خارج از بدن بر اساس واکنش آنتی ژن و آنتی بادی، توکسوئید ایجاد کرده و بعد با افزودن ادجوانت در شیکر و ایجاد یک ترکیب سفت شیری رنگ را به صورت داخل صفاقی و زیر جلدی به موش تزریق کرده و سپس ۳ تزریق یادآور خواهیم داشت که ۱۰ روز پس از هر تزریق یادآور از چشم موش خونگیری خواهد شد (۱۶) که در هر تزریق میزان تیترا آنتی بادی علیه توکسین کلستریدیوم بوتولینوم اندازه گیری می کنیم که پس از هر تزریق یادآور میزان آنتی بادی افزایش می یابد این آنتی پلی کلونال تخلیص شده موشی تنها داروی در دسترس پس از آلودگی با توکسین بوتولینوم که علائم بوتولیزم را از بین نمی برد ولی مقدار توکسینی که در پایانه عصبی وارد شده را محدود می کند به همین دلیل دوره درمانی بوتاکس کوتاه است (۱۷).

همچنین تاثیر شگفت انگیز بوتاکس در سر دردهای میگرنی با اندازه گیری میزان درد در طی ۲ سال تزریق مداوم، کاهش درد چشم گیری بعد از تزریق چهارم مشاهده شد که از ایمنی قابل قبول برخوردار است و در بعضی مواقع عوارض جانبی خفیفی دارد. در یک بررسی بین ۱۳۲ مریض مشاهده شد که در زنان ۷۹٪ با میانگین سنی ۴۴ موثر بوده که تکرار تزریق در طول زمان منجر به افزایش قدرت اثر و همچنین تاثیر پیشگیری کنندگی دارد دوز موثر بوتاکس بر اساس وزن بیمار، شدت اسپاستیسیته عضلانی و توده عضلانی متغیر است تزریق ۱-۴ واحد توکسین بوتولینوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به سرم دیال ولترال عضله باعث بهبود می شود. توکسین بوتولینوم A با دوز ۱۵ واحد به ازای هر کیلو

pentavalent(ABCDE) toxoid determined by a neutralization test and by an enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol. 1988;26(11):2341-

7. Jones RGA, Liu Y, Rigsby P, Sesardic D. An improved method for development of toxoid vaccines and antitoxins. J Immunol Methods. 2008;337:42-8.

8. Betley MJ, Sugiyama H. Noncorrelation between mouse toxicity and serologically assayed toxin in clostridium botulinum type A culture fluids. Appl Environ Microbiol. 1979;38(2):297-300

9. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. N Engl J Med. 2006;354:462-71.

10. Betley MJ, Sugiyama H. Noncorrelation between mouse toxicity and serologically assayed toxin in clostridium

botulinum type A culture fluids. Appl Environ Microbiol. 1979;38(2):297-300

11. Notermans S, Dufrenne J, Kozaki S. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of clostridium botulinum type E toxin. Appl Environ Microbiol. 1979;37:1173-5

12. Kedaya D: botulinum toxin : E Medicine Journal ,2002;3 (1): 1-11

13. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. N Engl J Med. 2006;354:462-71

14. Bowmer EJ. Preparation and assay of the international standards for clostridium botulinum types A, B, C, D and E antitoxins. Bull Org Mond Sante. 1963;29:701-9.

نمود و به پادتن های مونوکلونالی وصل کرد که به سلول های سرطانی متصل می شوند امکان دارد این توکسین به از بین بردن سلول های سرطانی کمک کند، بدون آنکه صدمه ای به سلول های طبیعی وارد کند. با ایجاد نوعی پاسخ ایمنی که در آن که در آن سلول یا میکروب هدف با لایه ای از پادتن پوشیده شده توسط انواعی از گلوبول های سفید خون از بین می رود. این گلوبول های سفید به پادتن ها متصل می شوند و موادی را رها سازی می کنند که سلول ها و میکروب های هدف را از بین می برند. توکسین بدست آمده کنجاله پنبه دانه میتواند از رشد سلول ها جلوگیری می کند و امکان دارد سلول های سرطانی را از بین ببرد.

منابع:

1. Setler PE - Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. Clin J Pain 2002;18(6 suppl):s119-124.

02. Lang A - History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A). Lippincott's Case Manag 2004;9:10

3. Menkes JH, Sarnat HB, Child Neurology. 6th edition, Philadelphia, Williams and Wilkins, 2000:444

4. Dumitru D, Amato A, Zwarts M, Never conduction studies. In: Dumitru D, Electrodiagnostic Medicine, 2 ed, Philadelphia: Hanley and Belfus, 2000, P:175

5. Lynn S. Human immune response to botulinum pentavalent(ABCDE) toxoid determined by a neutralization test and by an enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol. 1988;26(11):2341

6. Lynn S. Human immune response to botulinum

فرم اشتراک ماهانه انستیتو پزشکی ماتاشکی ۱۴۰۰

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:
نام محل کار: مسئولیت:
نشانی:
کد پستی: تلفن: فاکس:
موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۲.۷۰۰.۰۰۰ ریال / اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۵.۴۰۰.۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۵۰۰ دلار است.
لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر واتسآپ نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۷۲۲۴-۸۲۸۷-۲۹۱۰-۵۰۲۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی

تلفن: ۶۶۹۱۰۶۱۶-۸۸۹۸۷۵۰۱-۹۱۲۷۲۳۳۴۰۷ ایمیل: matashkhis@gmail.com