Archive of SID

مقاله پژوهشی

ایمنی درمانی ۱۲۰۰ نفر معتاد به مورفین در ایران بوسیله واکسن مورفین

دکتر عظیم اکبرزاده • ـ دکتر داریوش نوروزیان ♣ ـ دکتر پرویز افشار ◊
بهرخ فرهمند ـ جواد واعظ ـ علی فرهنگی ♠

واکسن مورفین پس از ١٤ سال مطالعه و تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی ایران و انستیتو پاستور ایران مطابق فرمول زیر تولید گردید و مطالعه بالینی آن با همکاری بسیار نزدیک و صمیمانه سازمان زندان‌ها در ۱۲۰۰ نفر داوطلب با موفّقیّت انجام پذیرفت. واکسیاسیون افراد داوطلب پس از تکمیل فرم پرسشنامه و اخذ امضاء و اثر انگشت در زمان‌های صفر، ۳۰ و ٦۰ روز در عضله دلتوئید صورت گرفت. این واکسن قادر است ایمنی قوی و طولانی مدّت در افراد سالم و معتاد ایجاد کند. پس از اتمام مراحل واکسیناسیون، اگر افراد سالم بارها مورفین (تریاک) مصرف کنند، لذّت نمی‌برند، خوشی احساس نمی‌کنند و گرایشی بسمت اعتیاد نخواهد داشت. از طرفی بتدریج در مراحل واکسیناسیون و بعد از آن در افراد معتاد، علاقه به مصرف تریاک کاهش یافته و افراد بطور کامل بدون سندرم قطع و مشکل وابستگی تدریجاً از مصرف موادّ دست می‌کشند. در تمام معتادان مورد مطالعه، قبل از هر تزریق خون گرفته و در سرم آن‌ها افزایش آنتی‌بادی با الکتروفورز اندازه گرفته شد که ۹۵ درصد معتادان و به همین تعداد افراد سالم به واکسن جواب مثبت دادند. نتایج حاصل از واکسیناسیون مورفین در افراد سالم و معتاد بهترین و قابل قبول‌ترین نتایج را در مقایسه با سایر واکسن‌ها از خود نشان داد. در تمام مراحل واکسیناسیون و در تمام افراد مورد مطالعه، هیچگونه عوارضی جانبی نظیر تب، حسّاسیّت، شوک، قرمزی، تورّم، خارش و...مشاهده نگردید و پیشنهاد می‌شود که کلّیّهٔ معتادان کشور و البتّه تمام جوان‌های در معرض خطر، طبق دستور العمل، سه نوبت واکسینه شوند که بدین ترتیب ریشه‌های اعتیاد در کشور بتدریج از بین برود.

واژهای کلیدی: *واکسن مورفین؛ سیستم ریوارد؛ ایمنی درمانی.*

• دانشیار و رئیس گروه پایلوت بیوتکنولوژی انستیتوپاستور ایران
♣ عضو هیات علمی – رئیس انجمن واکسن های باکتریایی و تهیه آنتی‌ژن انستیتوپاستور ایران
◊ مدیر کل بهداشت و درمان سازمان زندانها و اقدامات تامینی و تربیتی کشور
♠ کارشناس ارشد – محقق بخش پایلوت بیوتکنولوژی انستیتوپاستور ایران

www.SID.ir

Archive of SID

مقدّمه

سال‌هاست انسان، با پیشرفت علم و تکنولوژی، استفاده از آنرا در سرلوحهٔ زندگی خویش قرار داده و در جهت بهداشت، درمان، سلامتی و افزایش طول عمر خویش تلاش فراوان کرده است، بطوری که برای رهایی از بیماری‌های مختلف، در سایهٔ علم و دانش و مخصوصاً علم پزشکی، بشر توانسته است قبل از تولّد و حتّی ماهها قبل از بسته شدن نطفه هر انسانی، والدین او را با برنامه‌های بهداشتی و درمانی، برای داشتن نسلی سالم راهنمایی کند. بعنوان مثال، با بهینه‌کردن خوراک والدین قبل از ماههای بارداری، انسان‌هایی سالم با قدّ و سیمای مناسب برای ابناء بشر تربیت کرده و زاد و ولد سالم و کنترل شده‌ای را دیکته کند.

متأسّفانه از حدود ٤٠٠٠ سال قبل که تریاک (مورفین) شناخته شد، این مادّهٔ جنون‌آمیز شیطانی، سالها مغزهای متفکّر و حسّاس بشریّت را همچون یک اهریمن مشغول خود ساخته و کشورها، شهرها و روستاهای بسیاری را به خاک مذلّت کشانده است. متأسّفانه، جوامع مختلف نتوانسته‌اند با هزاران داستان و مقوله‌های هزار و یک و شب خویش، با بحث و جدل، نمایش‌ها، تئاترها، فیلم‌ها و نشان‌دادن تمام حالت‌های مختلف آشکار و نهان اعتیاد، بشریّت را از مصرف این مادّه خانمان‌سوز نجات دهند. تا آنجا که افراد سودجو، حتّی از سگ، اسب، قاطر و شتر برای پخش این مواد در جهان استفاده کرده‌اند. بشر به ماه رسید ولی به هدف کنترل مصرف تریاک (مواد مخدّر) دست پیدا نکرده و طبق برآوردهای موجود در زمینه کنترل، آموزش و بازپروری، نه تنها تعداد معتادین کم نشده بلکه هر روز این تعداد افزایش یافته و متأسّفانه امروزه، بیش از ۲۵۰ میلیون نفر معتاد بر روی کره زمین وجود دارد. با عنایت به جمعیّت ٦ میلیاردی جهان، حدود یک بیست و چهارم جمعیّت جهان گرفتار معضل اعتیاد می‌باشند. آیا انسان‌ها به این نکته عنایت دارند که خسارات ناشی از اعتیاد، از تمام بیماری‌های مهلک شناخته شده بشری بیشتر تاکنون است؟ مجامع علمی و تمام مراکز پیشگیری نه تنها تا امروز نتوانسته‌اند جلو اعتیاد را بگیرند، بلکه این شیطان لجام گسیخته از قطب شمال تا قطب جنوب، بشریّت را تهدید می‌کند. برآنیم تا فرزندان جوان مقدّس بشریّت را با واکسیناسیون بوسیلهٔ واکسن مورفین از اعتیاد به آن باز داشته و افراد معتادی را که پیرو این شیطان خطرناک هستند، بعنوان یک بیمار با ایمنی درمانی صددرصد نجات دهنده، از این بیماری خانمانسوز نجات دهیم.

آدمی می‌داند که تمام بیماریهای صعب‌العلاج غایت مشخّصی دارند و هیچ بیماری غیراز اعتیاد در جهان نیست که به زن و فرزندان، وطن و شرافت انسانی پشت پا بزند. یک بیمار معتاد همهٔ هست و نیست حیات خود را حتّی اگر بزرگی آن از آفتاب تا ماه هم باشد، برای رسیدن به هدف خویش که همانا مصرف موادّ و تأمین آن می‌باشد، زیر پا می‌گذارد. حال که انسان تا به امروز کرات و کهکشان‌ها را پیموده ولی در مقابل این بلا عاجز مانده است، سؤال این است که بجای واکسیناسیون افراد جوان در معرض خطر، قبل از اعتیاد و با اختیار کامل آنها و خانواده‌های آنها آیا راه دیگری برای بشریّت وجود دارد؟ هیچ یک از راه‌های پیشنهادی تاکنون در جهت کاهش تعداد معتادان موفّق نبوده و تمام امکانات و روش‌های مختلف بهداشتی، آموزشی، درمانی، بازپروری، سم‌زدایی به روش‌های مختلف و... نتوانسته‌اند جلوی این بلای خانمان‌سوز را بگیرند. ولی این امکان وجود دارد که با حفظ کرامت انسانی و شخصیّت خانوادگی و حفظ تمام شئونات انسانی که برای بیمار معتاد قائلیم، ایمنی درمانی در مورد آنان صورت گیرد. چون هدف ما نجات کلّ بشریّت از چنگال این دیو خانمان‌سوز بوده و هست، به فضل الهی، پیشگیری از طریق واکسیناسیون در مورد انسان‌های در معرض خطر و ایمنی درمانی معتادان تاکنون موفّقیّت‌آمیز بوده است. ذکر این نکته ضروری است که پاسخ به معمّای ٤٠٠٠ سالهٔ اعتیاد بوسیله این گزارش، خیلی ساده

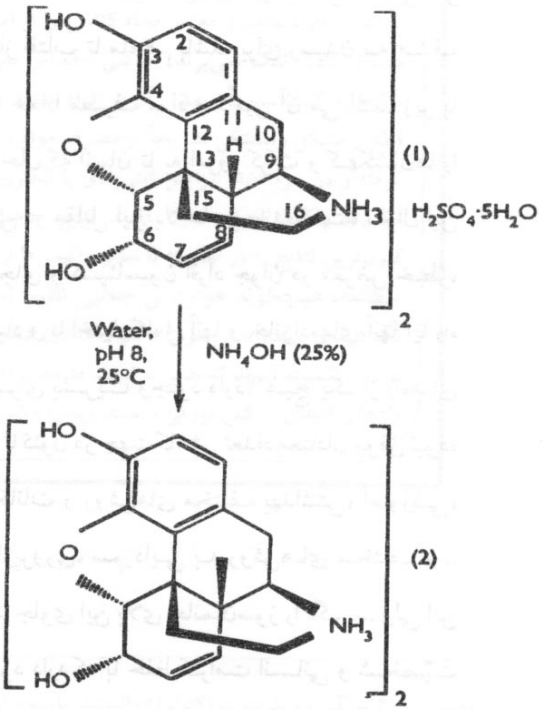
www.SID.ir

Archive of SID

نیست. برآنیم تا در این کتابت، موضوع و مراحل تحقیق و تولید را با زبان‌های مختلف و خارج از سلک یک کتاب به بشریّت ارائه دهیم.

روش پژوهش

تهیّه مورفین خالص: ۲۰ گرم سولفات مورفین را در ۳۲۰ میلی‌لیتر آب مقطّر در حرارت اتاق حل کرده، pH محلول را با NH_4oH روی ۸ تنظیم کردیم، مورفین خالص آزاد شده در pH =۸ ، کریستال شد و بعد از فیلتر در حرارت ٦٠ درجه سانتیگراد تحت خلاء خشک شد (تصویر شمارهٔ ۱).



تصویر ۱: تهیّه مورفین پایه (۱-مورفین سولفات ۲-مورفین پایه)

واکنش مورفین با سوکسینیک انهیدرید در بنزن خشک، منجر به سوکسینه شدن انتخابی گروه ٦- هیدروکسی می‌شود. مورفین خالص بمیزان ۱۰ گرم همراه با ۱۰ گرم سوکسینیک انهیدرید در ۲۰۰ میلی لیتر بنزن در یک بالن دو در روداژدار یک لیتری ریخته شد؛ در زیر مبرّد، بعد از دو ساعت حرارت در دمای جوش بنزن، مجدّداً ۱۰ گرم سوکسینیک انهیدرید اضافه شد و واکنش برای یک ساعت دیگر ادامه یافت. مخلوط واکنش را تا دمای اتاق سرد کرده و بنزن را به آرامی جدا نمودیم، باقیمانده بنزن به کمک جریان گاز نیتروژن تبخیر شد. باقیمانده را در ۱۰۰ ml آب حل کرده و به کمک محلول ۲ مولار HCL ، به pH =۲ رسانده شد. پس از فیلتراسیون بخاطر حذف مقادیر کم موادّ غیرقابل حل در اسید، به کمک NaOH ۲/۵ مولار pH =۸/۵ کنترل شد و مجدّداً محلول فیلتر شد تا مورفین تغییر نیافته حذف گردد.

www.SID.ir

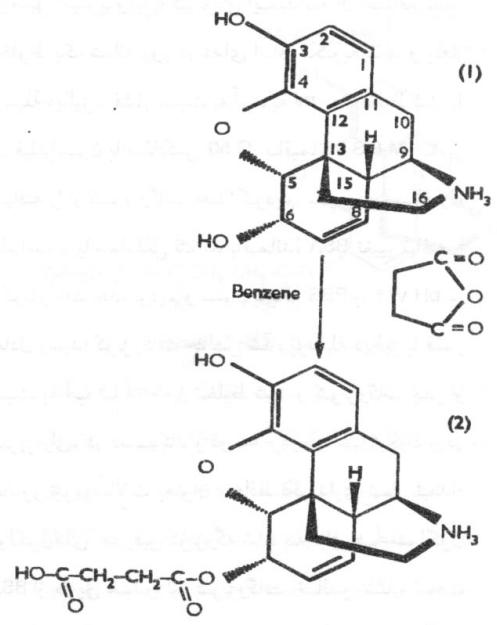
Archive of SID

سپس pH به ۵ تنظیم شد و محلول صاف شده M-6-S یک شب در یخچال نگهداری شد تا کریستال شود. کریستال‌ها به کمک فیلتراسیون جدا شده و در حضور $CaCl_2$ بی‌آب و خلاء خشک شد. راندمان واکنش تولید M-6-S معادل ۷۰ تا ۷۵ درصد بود(تصویر شمارهٔ ۲).

کروماتوگرافی: برای جداسازی M-6-S از مورفین به کمک TLC ، بهترین حلاّل اتانول: دی‌اکسان: بنزن: NH_4oH است که نسبت حجمی آنها بترتیب (۸:۱:۱۰:۱) می‌باشد. در این حلاّل R_f مورفین ۰/۵۶ و R_f (M-6-S) معادل ۰/۱٤ است. محصول سنتز شده و کریستال شده بر اساس روش بالا، معمولا" حاوی کمتر از ۰/۰۲ مورفین است. (M-6-S) مجدّداً دوبار به کمک اتانول ٦۰ درصد کریستال شد.

آنالیز:

آنالیز عنصری M-6-S که در دمای ٦۰ درجه سانتیگراد و تحت خلأ و در حضور P_2O_5 خشک شد، C,62.3; H, 6.23 ; N, 3.7 را نشان داد و بر اساس فرمول $C_{21}H_{23}NO_6.H_2O$: C,62.6 ; H, 6.2 ; N,3.5 حساب شد.



تصویر ۲: تهیّه M-6-HS (۱ -مورفین ۲- M-6-HS)

حلاّلیّت: M-6-S نقطهٔ ذوب مشخّصی ندارد امّا در دمای بالای ۲۰۰ درجه سانتیگراد تجزیه می‌شود. این مادّه در آب در pH کمتر از ۳ و بیشتر از ۸/۵ بسیار محلول است ولی در بین این مقادیر، کمترین حلاّلیّت را دارد (۰/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در ۲ درجه سانتیگراد و ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در ۲۵ درجه سانتیگراد حل می‌شود) که این موضوع با ساختمان Zwitterionic آن هماهنگی دارد. این ترکیب در همه حلاّل‌های آلی به میزان خیلی کم قابل حلّاست.

شواهدی برای ساختمان :M-6-S دلایل اینکه مولکول مورفین با انهیدر سوکسینیک استریفیه شده و استریفیکاسیون منحصراً در موقعیّت ٦- هیدروکسی انجام می‌شود به قرار زیر است:

www.SID.ir

Archive of SID

۱- واکنش M-6-S با معرّف فولین - فنل، تعداد گروه فنل آزاد در مورفین را مشخّص می‌کند.

۲- وقتی تلاش شد که ترکیب آنالوگ مورفین لوور فنل[1] را که فاقد عامل هیدروکسی در محلّ کربن ٦ بود سوکسینه شود، تنها لوور فنل بدون تغییر بدست آمد.

۳- تیتراسیون M-6-S با NaOH نشان‌دهنده حضور یک گروه قابل تیتراسیون با Pk= ٤/٢ می‌باشد که معرّف یک گروه کربوکسی می‌باشد.

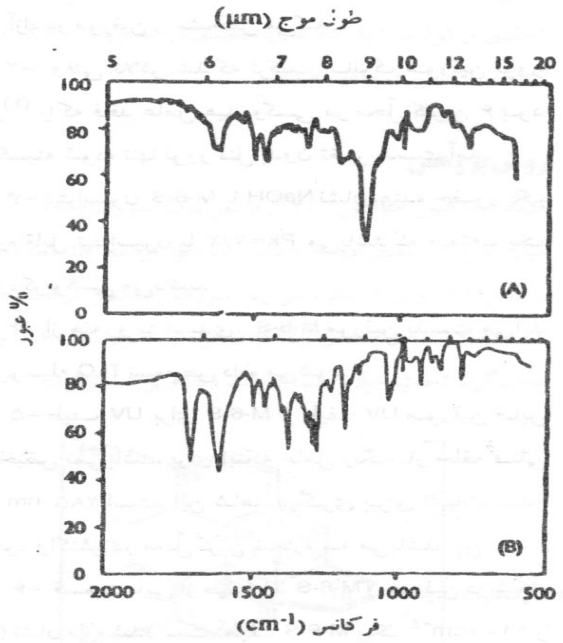
٤- از هیدرولیز اسیدی M-6-S مورفین بدست می‌آید که بوسیله TLC تشخیص داده می‌شود.

٥- طیف UV برای M-6-S از طیف UV مورفین قابل تشخیص نمی‌باشد. برای اینکه عامل رنگ‌ساز حلقه فنلی در ۲۸۵ nm است، این شاهد دیگری برای اثبات عدم وجود واکنش در محلّ کربن شمارهٔ سه می‌باشد.

٦- قسمت‌هایی از طیف M-6-S IR و مورفین در شکل (۱) نشان داده شده است. طیف M-6-S پیک cm^{-1} ۱۱۰۰را که مشخّصهٔ یک گروه الکل نوع دوّم است، از دست داده است. گروه سوکسینیل، بوسیلهٔ یک باند جدید C=O که پیک آن در cm^{-1} ۱۷۰۰ کشیده می‌شود، مشخّص می‌گردد و بوسیلهٔ پیک‌های ۱٦۱٥، cm^{-1} ۱۳۸۰ منفی یک، گروه منفی- COO مشخّص می‌گردد.

۷- در طیف سنجی جرمی[2] از M-6-S ، و پیک‌های اوّلیّه را در m/e (جرم تقسیم بر بار) (۱۰۰ درصد) ٤۱، ٤٤ (٥۰ درصد)، ۲٦٦، (۱۷ درصد)، (M-1) ۳۸٤ (٥ درصد) و (+m) ۳۸٥ (۲ درصد) نشان می‌دهد.

پیک ۳۸٥ با جرم مولکولی محاسبه شده برای M-6-S هماهنگی دارد. سایر پیک‌ها با شمای تفکیک شده قابل انتظار برای M-6-S مطابقت دارد.



شکل (۱) طیف IR (الف) مورفین و (ب) ٦- سوکسینیل مورفین

1 . Levorphenol
2 . Mass - spectrometry

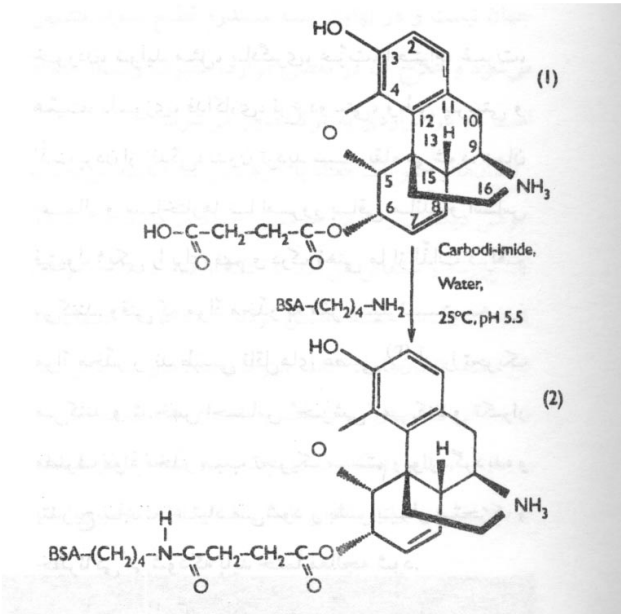
www.SID.ir

Archive of SID

داروشناسی M-6-S : در آزمایشات اوّلیّه، باتوجّه به نتیجه آزمایش آقای استراب[3] و افزایش فعّالیّت، مشخّص شد که میزان فعّالیّت M-6-S به اندازهٔ فعّالیّت مورفین در موش می‌باشد. همچنین M-6-S تحریک الکتریکی انقباض ایلیئوم (روده) در خوکچهٔ هندی را مهار می‌کند. جزئیّات اثر دارویی M-6-S در منابع متعدّدی به چاپ رسیده است.

اتّصال M-6-S به BSA : M-6-S در محلول آبی در حضور کربودی آمید محلول در آب، به BSA متّصل می‌شود.یک گرمM-6-S در یک لیتر آب مقطّر در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد که حاوی ۱/۲۵ گرم از BSA بود، حل شد. pH مخلوط روی ۵/۵ تنظیم شد و یک گرم ۱- اتیل ۳- (۳- دی‌متیل آمینوپروپیل) کربودی ایمید به آن اضافه شد. مخلوط یک شبانه روز در دمای اتاق انکوبه شد و بعد بوسیلهٔ دیالیز با فشار نسبت به آب، به ml ۱۰۰ تغلیظ شد. با ژل فیلتراسیون با سفادکس G-50 ، باقیمانده M-6-S تغییر نیافته را از کونژوگات جدا کردیم. سپس بوسیله ژل فیلتراسیون با سفادکس G-25 ، باقیماندهٔ BSA تغییر نیافته را از کونژوگات جدا کردیم و ستون با بافر PBS با pH ۷/٤ به تعادل رسید؛ کونژوگات خالص شده بوسیله دیالیز با فشار نسبت به آب تا ml ۱۰۰ تغلیظ شد و کونژوگات پس از فریزدرای، در دسیکاتور در ۲۰- درجه سانتیگراد و در حضور تیومرسالات بعنوان محافظ نگهداری شد. تعداد مولکول‌های مورفین کونژوگه شده به ازای هر مولکول BSA از طریق هیدرولیز کونژوگات خالص شده تحت شرایط بازی تعیین شد و غلظت مورفین آزاد شده به کمک اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. بطور مشخّص، ۲۰۰ میلی‌گرم M-6-S-BSA در ml ۲۰ آب حل شد. محلول تا ۵ درجه سانتیگراد سرد شد و با NaOH یک مولار، pH به ۱۲/۵ تنظیم گشت و سپس بمدّت ٢٤ ساعت روی همزن مغناطیسی مخلوط شد. تحت چنین شرایطی اتّصال استری مورفین با اسید سوکسینیک بطور انتخابی هیدرولیز شد؛ در حالی‌که اکثریّت باندهای آمیدی دست نخورده باقی می‌مانند (تصویر شمارهٔ ۳).

بعنوان کنترل، با ۲۰۰ میلیگرم از کریستال BSA همین مراحل را انجام دادیم. مخلوط هیدرولیز M-6-S-BSA و



تصویر ۳: اتصال 6-HS به BSA

3 . Straub

www.SID.ir

Archive of SID

BSA کونژوگه نشده روی ستون سفادکس ۲۵– G به تعادل رسیده و با PBS کروماتوگرافی شد. BSA در ابتدا با اوّلین پیک از ستون خارج شد. پیک دوّم با جذب مشخّص در ۲۸۰ نانومتر، فقط در نمونه هیدرولیز شده M-6-S-BSA مشاهده شد. فراکسیون‌های حاصل از پیک دوم جذب مربوط به نمونه M-6-S BSA و فراکسیون‌های قابل مقایسه حاصل از BSA غیر کونژوگه را جمع کرده به کمک ٤٠ میلی‌لیتر از بافر سدیم برات به ترتیب pH را به ۹/۱ و ۹/۳ تنظیم کرده و ٦ بار با محلول کلروفرم پروپان –۲ ال (۱:۳،حجم/حجم) استخراج شد.

فازهای آلی هر دو محلول، پس از جدا کردن در خلاء خشک شد و دوباره در ۲۰ ml متانول حل شد. میزان جذب هر دو محلول متانول در ۲۸۵ nm خوانده شد. تفاوت بین دو جذب گرفته شد که بطور نسبی حضور مقداری مورفین را در محلول کونژوگات نشان می‌دهد. موادّ حاصل از پیک دوّم و مورفین، رفتارهای کاملاً یکسانی بر روی TLC داشتند و طیف UV بین طول موج ۲۱۰ و ۳۲۰ نانومتر و طیف جرمی یکسانی را نشان دادند. براساس میزان مورفین باز یافت شده از هیدرولیز M-6-S-BSA ، به ازای هر مولکول BSA ، ٦/٥ مولکول مورفین به آن متّصل شده بود(با فرض این که وزن مولکولی BSA ۷۰۰۰۰ کیلو دالتون باشد).

ما در اثر واکسن مورفین پیشرفته‌ای که در انستیتوپاستور ایران تولید کردیم، در سیستم ایمنی، آنتی‌بادی بر علیه مورفین ایجاد کردیم که با تخریب سریع مورفین بعد از ورود به سیستم خون بدن به نجات معتادان مورفین کمک می‌کند و از رسیدن مورفین به سیستم ریوارد تا حدّ ممکن جلوگیری می‌کند. شکل ۲ شمای تولید آنتی بادی بر علیه مورفین در سیستم خونی پس از تزریق واکسن مورفین را نشان می‌دهد.

سال‌هاست که سوء استفاده از مورفین در جهان بیشتر شده است. بیشتر از یک دهه است که همه این موضوع را لمس می‌کنند. میلیون‌ها انسان در جهان در اثر پیامدهای پزشکی، اختلالات شدید روحی و روانی حملات ناگهانی قلبی عروقی و ناراحتی‌های مختلف، مورفین مصرف می‌کنند. تأثیرات اجتماعی پخش غیرقانونی مورفین در جهان سبب ویرانی خیلی از اجتماعات شده و با خشکاندن سرمایه‌های انسانی و مالی مؤثّر که هر دو عامل ثمر بخش جامعه بشری هستند، به دولت و ملّت‌های جهان فشار آورده و می‌آورد.

عوامل بسیاری به این بحران کمک می‌کنند، از جمله پذیرش اجتماعی مصرف مورفین مخصوصاً در شب نشینی‌ها و رفیق‌بازی‌ها، تبلیغات غیرعلمی، غیرمنطقی، غیراخلاقی و غیرانسانی جاهلان به جوانان که مورفین که سبب تقویت جنسی و قس علی هذا می‌شود! و بی‌ثمر بودن سیاست ضدّ قاچاق در دنیا، سبب دستیابی به مورفین ارزان قیمت شده‌است. متأسّفانه تأثیر شدید آن از راه دود کردن‌ها با وسایل مختلف و تزریق باعث شده است که بشر تا امروز قادر نباشد که مسیر را عوض کند. در چهار هزار سالی که از پیدایش تریاک گذشته و تخلیص مورفین که در سال ۱۸۰۵ توسّط فرد یک ویلهلم سرتورنر[4] انجام گرفته، تا امروز بشریّت همه گونه تلاشی را کرده و هزاران هزار مقاله، خطا به، کتاب و تجزیه و تحلیل‌های اجتماعی ارائه شده و بصورت تئوری تحقیقات کلانی انجام شده که هیچکدام نجات بخش نبوده است. بنابراین، علوم دارو و درمان از پیشنهاد راه حلّ فارماکولوژیکی در عمل تا امروز موفّق نبوده‌است؛ امر مسلّم این است که علیرغم سعی و کوشش فراوان در جهان و ده‌ها سال تحقیقات پزشکی، دست‌اندرکاران علوم پزشکی، دارویی در جهان دارویی نساخته‌اند که بتواند عملاً اعتیاد به مورفین یا مصرف بیش از حدّ آن را معالجه کند.

4 . Friedrick Wilhelm Serturner

www.SID.ir

Archive of SID

با توجّه به این درماندگی طولانی، در امان نبودن کشورمان از بلای اعتیاد به مورفین و با توجّه به اینکه انسان‌ها و سرمایه بشریّت در قرن اخیر با اعتیاد خانمان‌سوز مورفین، حتّی بیشتر از جنگ‌های اوّل و دوّم جهانی نابود شده‌اند، به لطف خداوند تبارک و تعالی برای اوّلین بار در جهان بر آن شدیم که بطور ریشه‌ای به روش جدیدی جهت مبارزه با اعتیاد مورفین اقدام کنیم. تحقیقات شفابخش سنّتی در جلوگیری از رسیدن مورفین به مغز ناموفّق بود و استراتژی این پژوهشگران تخریب مورفین قبل از شانس رسیدن به سیستم ریوارد[5] مغز است.

نکته جالب توجّه در این روش جلوگیری از تأثیر مورفین بر مغز است. اساساً تمام موادّ اعتیادآور، مسیر عصبی ریوارد را تحریک می‌کنند و این سیستم در اجداد پستانداران بیشتر از صدها میلیون سال قبل تکامل یافته است. این مسیر منطقه معروف limbocortical را در مغز فعّال می‌کند که بیشتر احساسات هیجان‌آمیز و رفتارها را کنترل می‌کند. در مرحله هوشیاری مخلوقات، مسیر ریوارد بصورت طبیعی در طول رفتارهای مختلف زندگی مثل خوردن، تولید مثل، یادگیری، عزّت، احترام، غیرت، همّیت، دلسوزی، فداکاری، نوع دوستی، وطن پرستی و لذّت بردن از زندگی، بدون تردید سبب بقاء می‌شود. همان اعمال و ساختارها تا امروز باقی مانده و اساس فیزیولوژیکی را برای فهم و درک ذهنی ما از لذّات فراهم می‌کنند. وقتی که موادّ مخدّر به مغز رسید نسبت به دوز موادّ مخدّر روند طبیعی ناقل‌های عصبی[6] آن را تحریک می‌کنند و شخص احساس "خوشی" می‌کند و تکرار مصرف موادّ مخدّر سبب تحریک سیستم ریوارد گردیده و بتدریج باعث اعتیاد می‌شود و بشر بیمار متحرّک و خطرناکی می‌شود که باید حتماً معالجه شود.

سوء استفاده از مواد، ریشه در تقویت بیولوژی سیستم عصبی[7] دارد. عموماً همه ترکیباتی که مردم تا نقطه سوءاستفاده مصرف می‌کنند، مثل الکل، نیکوتین، باربیتورات‌ها، آمفتامین‌ها[8] ، هروئین، کانابیس[9] ، مورفین و کوکائین، قسمتی از سیستم ریوارد را تحریک می‌کنند. بدین وسیله "آموزه‌ها و سرخوشی‌های گذرا" سبب می‌شود که مصرف کننده، دوباره آن را مصرف کند. علاوه بر این، این موادّ تولید طبیعی نوروترانسمیترها را تغییر می‌دهند. بنابراین، ترک یکباره موادّ توسّط معتادی که از بیخ و بن معتاد است می‌تواند عامل گوشه‌گیری، آشفتگی فیزیکی یا روحی روانی گردد که این تغییرات کاملا" ناخوشایند تا خطرناک بوده و قابل قبول بهداشت جهانی و پزشکان جهان نیست و در نهایت به سندرم قطع موادّ منتهی می‌شود و علاج آن در بعضی موارد، مصرف زیاد موادّ است که در مواردی به مرگ منجر می‌شود.

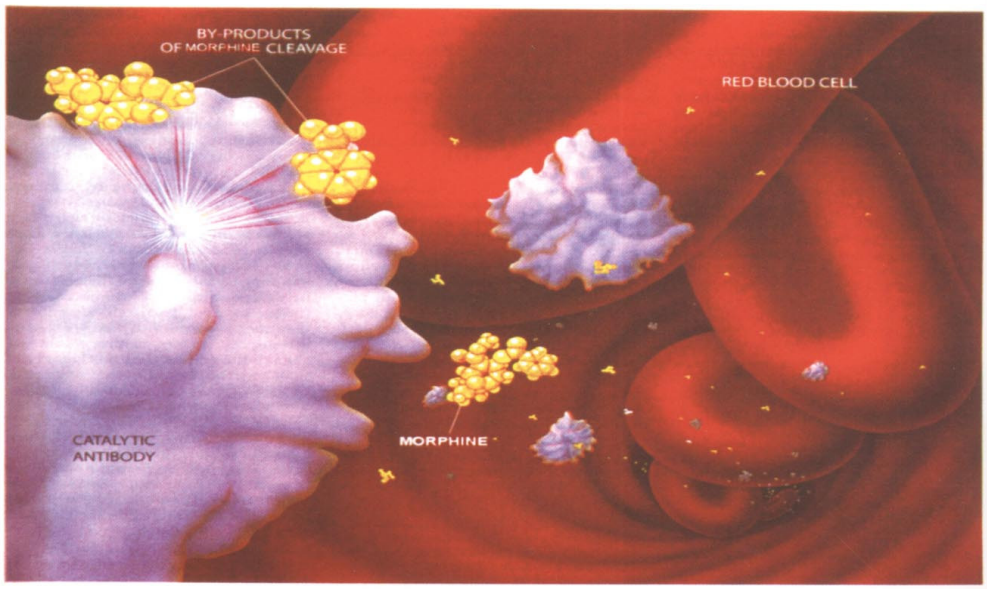
انسان‌ها و حیوانات معتاد با کارهایی که انجام می‌دهند، خوشی دیگران را فدای خوشی خود می‌کنند، یا آنقدر تحمّل رنج و مشقّاتی می‌کنند تا اینکه از تدارک مداوم موادّی که به آن وابسته هستند مطمئن گردند. سودجویان جهان به این وسیله انسان‌ها، اسب‌ها، شترها و سگ‌های معتاد تربیت شده برای قاچاق موادّ مخدّر را برای فاصله‌های دور و نزدیک و شهرها بکار می‌گیرند. مثلاً شتر برای مناطق کویری، اسب برای مناطقی با گذرگاه‌های مختلف و استر برای مناطق صعب‌العبور و سگ‌ها برای انتقال موادّ در مناطق مورد نظر شهری و مسکونی تربیت می‌شوند و در این میان تا نابودی خود و خانمان و بشریّت پیش می‌روند. مقدار روانگردانی ذاتی موادّ اعتیادآور، متفاوت است. روانگردانی اغلب با مقدار موادّی که به مغز می‌رسد افزایش نشان می‌دهد و سرعت آن با غلظت موادّ بالا می‌رود. تزریق (IV) معمولا" کارآمدتر است.

5 . Reward
6 . Neurotransmitters
7 .Neurobiology
8 . Amphetamines
9 . Cannabis

www.SID.ir

Archive of SID

ترکیبات دودشونده مثل مورفین، هروئین، کوکائین و... که بصورت دود یا ترزیق کردن مصرف می‌شوند به طرق مختلف در معتاد ایجاد آموزه می‌کنند. بخصوص کوکائین،



شکل ۲ : شمای تولید آنتی‌بادی بر علیه مورفین در سیستم خونی پس از تزریق واکسن مورفین

وقتی که دود یا تزریق می‌شود خیلی قوی‌تر از روانگردان‌های عمومی دیگر عمل می‌کند. لذا مکانیسم تأثیر روانی عجیب آن، مبارزه با آنرا بطور غیر عادّی مشکل ساخته است. امّا با واکسن‌هایی که سایر پژوهشگران درکشورهای دیگر ساخته‌اند، این ناامیدی را به امید مبدّل کرده‌است.

مبارزه با مورفین

اثرات مورفین در تارهای عصبی در مسیر ریوارد در فضای سیناپس شروع می‌شود (مطابق با شکل ۳). مسیر ریوارد، مثل تمام جریان عصبی دارای فضای سیناپسی در نزدیکی اتّصال بین دو نورون عصبی است که توسّط ناقل‌های عصبی بهم مرتبط می‌شوند. وقتی که یک یاخته عصبی (نورون) در یک طرف سیناپس، تکانه عصبی دریافت می‌کند، ناقل عصبی نظیر در فضای سیناپسی دوپامین ترشّح می‌کند. یاخته عصبی طرف دیگر سیناپس به همان نسبت با تغییر میزان پیام‌های خود نسبت به تکانه‌های عصبی صادره، پاسخ می‌دهد. برای جلوگیری از پیام بیش از حدّ، سلّول عصبی اوّلی (پری سیناپتیک)، فعّالانه ناقل عصبی (دوپامین) را از فضای سیناپسی (فضای بسیار کوچکی که در بین انتهای دو سلّول عصبی است) برداشت می‌کند که این کار در سیستم ریوارد انسان‌های سالم بطور طبیعی صورت می‌گیرد. مورفین و یا هر مادّه اعتیادآور دیگر در عمل طبیعی این سیستم دخالت می‌کنند. در حالت طبیعی، برداشتن دوپامین از سیناپس با پروتئین انتقال دهنده[10] (با حدود ٤٠٠ اسید آمینه) که دوپامین را از خارج سلّول به داخل سلّول انتقال می‌دهد، صورت می‌گیرد امّا وجود مورفین و نشستن آن روی پروتئین انتقال دهنده دوپامین، مانع کار پروتئین انتقال دهنده دوپامین می‌شود و بنابراین، وقتی که مورفین در سیناپس حضور دارد، دوپامین

10 . Transport proteine

www.SID.ir

Archive of SID

زیادی در فضای سیناپسی باقی می‌ماند و این دوپامین بازگشت نیافته، سیستم ریوارد را بسیار تحریک می‌کند و باعث تحریک مصرف‌کننده مورفین و نشئگی او می‌شود.

مقایسه راهکار اثر کوکائین با راهکار اثر مورفین: مورفین و هروئین به گیرنده ناقل عصبی[11] متّصل می‌شود و بطور مستقیم سیستم ریوارد را تحریک می‌کند و اجازه نمی‌دهد تا زمانی که بصورت مولکول سالم مورفین به ناقل عصبی متّصل است، ناقل عصبی، دوپامین مازاد نیاز را از فضای سیناپسی برداشت کند. ولی کوکائین بطور غیرمستقیم همان مدار را با طولانی کردن عمل ناقل‌های عصبی که قبلا" در سیناپس حضور دارند تحریک می‌کند.

این تفاوت در چگونگی مبارزه با کوکائین دخالت می‌کند. مورفین و هروئین را می‌توان با ترکیبات مدل غیرفعّال مثل نالترکسون[12] متوقّف کرد. نالترکسون به همان گیرنده ناقل عصبی وصل می‌شود که مورفین و هروئین وصل می‌شوند و بدینوسیله دست یافتن مورفین و هروئین به گیرنده‌های ناقل عصبی را بلوکه می‌کند. امّا هیچ مدل واسطه جلوگیری کننده از دست یافتن کوکائین به هدفش (حمل و نقل کننده دوپامین) وجود ندارد و احتمال بیشتری دارد که کوکائین توانائی انتقال دهندگی پروتئین انتقال دهنده را برای برداشتن دوپامین از محلّ سیناپس مختل کند. بنابراین ممکن است دوپامین هم عملاً همان تأثیر کوکائین را داشته باشد. اخیراً در مسیر ارتباط برقرار کردن و اثر دوپامین و کوکائین با پروتئین انتقال دهنده آن‌ها کشفیّات ظریفی صورت گرفته است و امید است مهارکننده قابل استفاده آن‌ها سرانجام روزی پیدا شود. امّا از طرفی کار عمیق و پر ثمری انجام نشده و بشریّت در مبارزه باموادّ مخدّر عاجز مانده است.

مسیر اساسی دیگری که در جهان کار آمد می‌باشد و همه مراکز علمی جهان قبول دارند کاری است که من و همکارانم از چندین سال پیش شروع کرده‌ایم. ما از مدّت‌ها قبل مشغول طرّاحی و تولید مولکول موفّق، جالب و هیجان‌انگیز مورفین -٦- همی سوکسینات - سرم‌آلبومین (M-6--S-BSA) برای تولید آنتی‌بادی بر علیه مورفین و ساخت کیت تشخیص سریع مورفین با مهار لاتکس آگلوتیناسیون در ادرار انسان بودیم که در این میان پی بردم که آنتی‌بادی ایجاد شده در سیستم ایمنی بر علیه (M-6-S-BSA) در جریان گردش خون سوری، رت، خرگوش و بز (که برای تولید آنتی‌بادی روی این حیوانات کار می‌کردم) مولکول مورفین را در سیستم خونی آنها مهار کرده و تخریب می‌کند و تأثیر روان گردانی مورفین را بصورت وریدی یا صفاقی که به حیوانات ترزیق می‌کردم، کند کرده و از بین می‌برد. من نام مولکول(M-6-S-BSA) را که مدّت‌ها بود سنتز می‌کردم به اسم واکسن مورفین نام نهادم.

ما با واکسن مورفین در سیستم گردش خون حیوانات آزمایشگاهی آنتی‌بادی بر علیه مورفین تولید کردیم. آنتی‌بادی تولید شده در سیستم خونی این حیوانات، با ایجاد کمپلکس با مولکول‌های مورفین وارد شده به سیستم خونی حیوانات، آنها را می‌شکند و از رسیدن مورفین به مغز آنها جلوگیری می‌کند. یعنی با شکسته شدن مولکول‌های مورفین در سیستم خونی حیوانات آزمایشگاهی دیگر مورفینی در سیستم خونی نمانده که به مغز حیوانات برسد و سبب روانگردانی آنها بشود. (البتّه این در شرایطی بود که دوز تزریق مورفین به حیوانات با دوز آنتی‌بادی موجود در سیستم خونی آنها همخوانی داشت. بدینوسیله برای من مشخّص شد که برای حذف مورفین بعد از وارد شدن آن به سیستم خونی پستانداران، لازم است آنتی‌بادی ضدّ مورفین در سیستم خونی آنها موجود باشد که با مورفین، کمپلکس ایجاده کرده و آن را تجزیه نماید و از رسیدن مورفین

11 . Neurotransmitter receptor
12 . Naltrexon

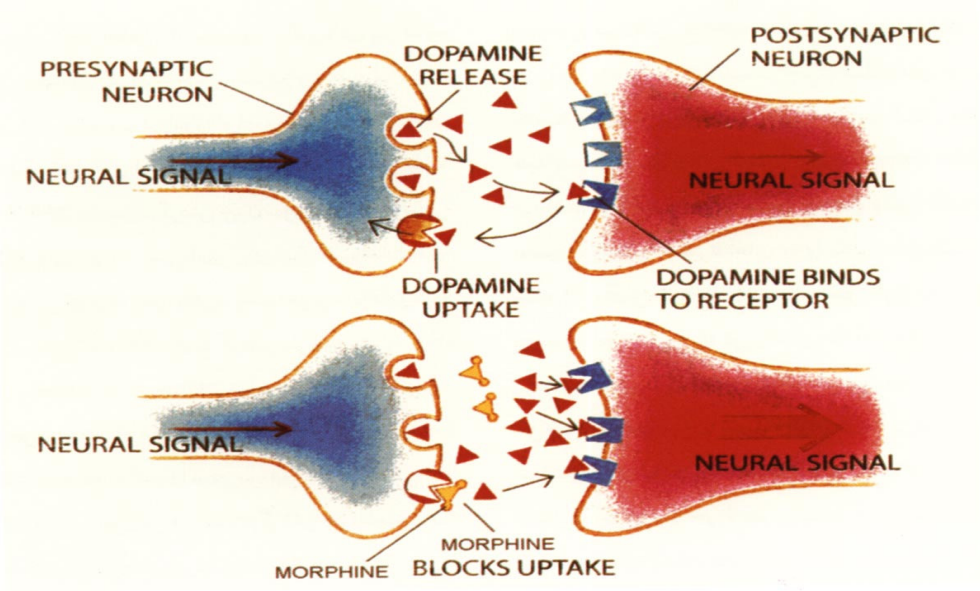
www.SID.ir

Archive of SID

سالم به مغز جلوگیری کند. راه طبیعی برای مبارزه با اعتیاد به مورفین، متوقّف کردن مورفین واردشده به جریان خونی با مولکول آنتی‌بادی است.

مورفین با تهیّج شدید حوزهٔ عمل مغز و افزایش کیف (خوشی) سبب ترویج اعتیاد به مورفین می‌شود(شکل ۳). این حوزه شامل (شکل سمت چپ) سلّول‌های عصبی ادامه یافته و از پوشش مغز میانی و تماس‌ها، یا سیناپس‌ها، با سلّول‌های عصبی از nucleus accumbens می‌باشد. تحرّکات (شکل سمت راست) وقتی که ناقل عصبی دوپامین به گیرنده‌های روی سلّول‌های سیناپس بعدی[۱۳] متّصل شد رخ می‌دهد. در مغز بدون دارو، چون دوپامین اضافی بوسیله نورون‌هایی که آن را ترشّح کرده برداشته می‌شود، پیام‌ها فرونشانده می‌شود (یعنی فروکش می‌کند). مورفین این پاک‌سازی را بلوکه می‌کند (شکل سمت راست پایین) و سبب جمع شدن دوپامین در سیناپس می‌شود و حوزهٔ مغز را بطور شدید فعّال می‌کند. سیستم ایمنی بدن بصورت طبیعی در مقابل واکسن مورفین، آنتی‌بادی مربوطه را تولید می‌کند و با تخریب مولکول‌های مورفین در سیستم خونی از رسیدن مولکول مورفین سالم به مغز جلوگیری می‌کند. ما در کارمان بر روی بز متوجّه شدیم با ۳ بار ترزیق واکسن مورفین در فاصله زمان‌های صفر، ۳۰ و ۶۰ روز بعد از پنج سال، آنتی‌بادی در سرم بز وجود داشت. ما در آزمایشگاه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد با استفاده از سرم حیوانات آزمایشگاهی که دارای آنتی‌بادی بر علیه مورفین بودند. تأثیر آن را به مقدار معیّن مورفین نسبت به غلظت آنتی‌بادی در لوله آزمایش بررسی کردیم و دریافتیم که آنتی‌بادی مورفین، مورفین را در مدّت زمان کوتاه تخریب می‌کند.

خوشبختانه چندین سال است که در دانشگاه علوم پزشکی ایران و در انستیتو پاستور ایران در بخش پایلوت بیوتکنولوژی، آنتی‌بادی کاتالیتیکی ساخته‌ایم که بطور انتخابی با مولکول‌های مورفین کمپلکس می‌دهد و با



شکل ۳: مورفین با تهیج شدید حوزه عمل مغز و افزایش کیف (خوشی) سبب ترویج اعتیاد به مورفین

واکنش‌های شیمیایی، آن را تخریب می‌کند. همین که تغییرات شیمیایی روی موادّ حاصل شد، آنتی‌بادی کاتالیتیکی محصول‌ها را رها کرده و به شکل اوّلیّه برگشته و آماده کمپلکس شدن دوباره با مولکول‌های دیگر مورفین می‌شود. در واقع یک مولکول

13 . Postsynaptic cells

www.SID.ir

Archive of SID

آنتی‌بادی بافعّالیّت کاتالیتیکی مخصوص قوی‌اش می‌تواند بارها مولکول‌های مورفین را تخریب کند. این خاصیّت کاتالیتیکی آنتی‌بادی مورفین، میزان پتانسیل واکسن را تا چندین برابر تقویت می‌کند.

همچنین ما متوجّه شدیم که مقدار کم آنتی‌بادی به علّت قدرت تخریب بالا، مقدار زیادی مورفین را تخریب و غیرفعّال می‌کند.

شیوهٔ بررسی مبارزه با مورفین: یکی از راهکارها برای مبارزه با اعتیاد به مورفین این است که می‌توان مولکول آنتی‌بادی را به گردش خون وارد کرد و در آن مورفین را با آنتی‌بادی ضدّ مورفین به تله انداخت و تک به تک تخریب کرد. بنابراین، آنتی‌بادی‌ها موادّ مخدّر را قبل از اینکه به مغز رسیده و کاری در مغز انجام دهند، غیرفعّال می‌کنند.

شکستن آسان مولکول مورفین :

مورفین، نامزد مهم برای مسیر آنتی‌بادی کاتالیتیک ما است، برای اینکه این آنتی‌بادی کاتالیتیک با واکنش شیمیایی و بیوشیمیایی، مورفین را به مولکول‌های غیرفعّال تبدیل می‌کند و مثل یک آنزیم در خون انسان، این واکنش را بطور دقیق پیش می‌برد و به آرامی معتاد شدن شدید را کند می‌کند. در مقایسه با مولکول هروئین، هروئین در سیستم خونی هیدرولیز شده و به مورفین تبدیل می‌شود که صرفاً سیستم خونی، یک مادّه اعتیادآور را به مادّه اعتیادآور دیگر تبدیل می‌کند و از این زمان با آنتی‌بادی ضدّ مورفین بلوکه و تخریب می‌شود.

ما می‌دانیم بعضی از آنتی‌بادی‌های کاتالیتیک توانایی شکستن نوعی از ساختمان شیمیایی استرها را دارند و آن مولکول کوکائین است که کاملا" عامل‌های استری آن توسّط آنتی‌بادی کاتالیتیک کوکائین هیدولیز می‌شود.

آنتی‌بادی‌ها بیشتر از ٤٠ نوع مختلف تغییر شکل‌های شیمیایی را روی مولکول هدف خود کاتالیز می‌کنند، بنابراین میزان واکنش خیلی گسترده بوده و اغلب ساده است. این نکته ثابت شده است که آنتی‌بادی‌ها مانند آنزیم‌ها قادرند پیوندهای استری را بشکنند (که البتّه بجز این آنتی‌بادی‌های کاتالیتیک، آنزیم‌های استراز نیز بطور طبیعی همین کار را انجام می‌دهند) و روی مولکول هدف مثل آنزیم‌های طبیعی کار آمد هستند. همچنین ما به این فکر رسیده‌ایم که آنتی‌بادی مورفین بقدر کافی سریع و کار آمد بوده و مانع تأثیر عمل بیشتر مورفین در معتاد می‌شود که از این راه می‌توان سیکل روانگردانی قوی را بتدریج در معتاد مهار نموده و کاهش داد. از طرف دیگر، آزمایش جالب روی کوکائین طبیعی و تصویر آئینه‌ای آن که از نظر بیولوژیکی غیر فعّال است (بصورت کوکائین cocaine– (+)راست بر) انجام شده است. دو ترکیب راست بر و چپ بر کوکائین دارای مادّه سازنده یکسان هستند، امّا ساختمان فضایی آن‌ها مانند دست راست و چپ ما متفاوت است. وقتی که هر دو ترکیب بطور جداگانه به دو میمون جداگانه تزریق می‌شود، تنها کوکائین طبیعی (چپگردان) به مغز می‌رسد ولی آنزیم بیولوژیکی موجود در سیستم خونی میمون کوکائین راست بر را پس از شناسایی آن ۲۰۰۰ بار سریع‌تر از کوکائین چپ بر هیدرولیز می‌کند. نیمه عمر این نوع کوکائین (cocaine–)+ در سیستم گردش خون تنها ۵ ثانیه است. اصولا" آنزیم‌هایی که بر کوکائین طبیعی (چپ بر که از طریق تنفّس یا تزریق وارد بدن می‌شوند) اثر دارند، بر کوکائین راست بر تأثیری ندارند.

ما بر آنیم که تولید آنتی‌بادی کاتالیتیک را برای تخریب مورفین توسعه دهیم. طرح ما تولید واکسن مورفین است که سیستم ایمنی را در انسان جهت تولید آنتی‌بادی بر علیه مورفین تحریک می‌کند و این آنتی‌بادی‌ها قابل تخلیص و تولید انبوه می‌باشند. بویژه، ما مولکولی را تولید کرده‌ایم که ساختمان آن دارای یک مولکول BSA و حدود ۷ مولکول مورفین ٦ همی سوکسینات وصل شده به BSA است که این مجموعه به ادجوانت هیدروکسید آلومینیوم جذب شده که طبیعتاً سیستم ایمنی را با توان بالا برای تولید آنتی‌بادی بر علیه مورفین تحریک می‌کند. مولکول‌های فعّال آنتی‌بادی کاتالیتیک ما مولکول‌های هدف را

www.SID.ir

Archive of SID

داخل خود برده واکنش شیمیایی انجام می‌دهند در نتیجه مولکول آنتی‌بادی با گرفتن مولکول هدف (مورفین) و انجام واکنش بسیار مناسب، آن را شکسته و از تأثیر آن در مغز جلوگیری می‌کند. تجلّی هنر برای طرّاحی و تولید واکسن مورفین آمیزه‌ای از تئوری و تجربه است.

ما تاکنون در کنار سایر محقّقین دنیا با تلاش و تحقیق، برخی از واکسن‌های مؤثّر برای مواد مخدّر را ساخته‌ایم که موجب تولید آنتی‌بادی کاتالیتیک فعّال شده‌است. ما مولکول واکسن مورفین را بصورت عملی با متّصل کردن ۷ مولکول مورفین ٦- همی‌سوکسینات (M-6-S) به عامل آمینهای BSA بصورت دقیق تولید کرده‌ایم. از آنجایی که تمام روش‌های شناخته شده برای ساختن ساختمان مورد نظر به ثمر نرسیده یا بسیار گران تمام می‌شوند، ما برای اوّلین بار در جهان، روش بسیار اقتصادی و کاملا" بدیع جدیدی را برای سنتز این ترکیب خاصّ ابداع کردیم که در جهان بی‌دلیل بوده و توجیه اقتصادی بسیار خوبی داشته که آن را ثبت و اختراع نموده‌ایم. همین که مولکول مورفین ٦- همی‌سوکسینات (M-6-S) ما بصورت عملی ساخته شد، ما آن را به پروتئین حمل کننده وصل کردیم و مطمئن شدیم که آن ترکیب همراه باادجوانت، پاسخ ایمنی کاملا" قابل قبولی ایجاد خواهد کرد که در عمل نیز اثبات شد. مولکول کوچکی مثل مورفین عموماً خودبخود موجب تولید آنتی‌بادی نمی‌شود؛ برای مثال، بدن انسان برای آسپیرین،آنتی‌بادی ایجاد نمی‌کند.

ما موش را با واکسن خودمان ایمن کردیم و سلّول‌هایی را که آنتی‌بادی بر علیه آن ایجاد می‌کردند جدا کردیم. در میان آن سلّول‌ها، ما دو سویه پیدا کردیم که آنتی‌بادی تولید می‌کردند و به مورفین وصل شده و آن را خرد می‌کردند و محصولات غیرفعّال حاصل را رها می‌کردند و همین سیکل تکرار می‌شد. اوّلین آنزیم مصنوعی برای خردکردن مورفین، هر کدام از مولکول‌های آنتی‌بادی کاتالیتیکی ماست که می‌توانند بیشتر از دو مولکول از مورفین را در کمترین زمان تخریب کنند که این فعّالیّت برای مطالعه حیوانات آزمایشگاهی کافی است.

ما برای مصرف انسان آنتی‌بادی خیلی مناسب و بسیار فعّال می‌خواستیم که موفّق به تولید آن شده و به بشریّت تقدیم نمودیم. گردش خون یک معتاد، به ۱۰ گرم یا بیشتر از آنتی‌بادی تولیدی ما برای خنثی کردن دوز بالای مورفین نیاز دارد که از طریق دود کردن یا تزریق مصرف نموده است. توان آنتی‌بادی کاتالیتیکی ما، خردکنندگی بیشتر از ٤٠ مولکول مورفین در ثانیه است. لذا پزشک می‌تواند ۵۰۰ میلی‌گرم آنتی‌بادی را با سرنگ به راحتی ترزیق کرده و از رسیدن دوز بالایی از مورفین به مغز جلوگیری کند که ما این عمل را در حیوانات آزمایشگاهی انجام دادیم.

برای بهبود فعّالیّت شیمیایی آنتی‌بادی مورد نظر سه راه مناسب را دنبال کردیم: اوّل، استراتژی طرّاحی واکسنی را ترسیم نمودیم که موجب تولید آنتی‌بادی کاتالیتیک با فعّالیّت بالا بشود بطوری که هر یک از آنتی‌بادی‌های جدید مورفین را با آرایش فضایی فوق العاده آسیب‌پذیر به داخلش بچرخاند و آنرا خودبخود خرد کند. دوّم، واکسن مورد نظر را با روش‌های ایزوالکتریک پوینت خالص نموده؛ و سوّم با اتّصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن، آنتی‌بادی پلی کلونال خالص تهیّه کردیم. نهایتاً، توانستیم با استفاده از تولید آنتی‌بادی کاتالیتیکی و جداکردن سل لاین مناسب، آنتی‌بادی مونوکلونال خالص تهیّه کنیم که این مرحله با همکاری مرکز ملّی ژنتیک ایران در حال اجراء است.

یافته‌ها

انستیتو پاستور ایران برای اوّلین بار در جهان اقدام به تولید واکسن مورفین نمود. نتیجه بررسی بالینی و آزمایشگاهی این واکسن در ۱۲۰۰ نفر داوطلب طبق جداول زیر بدست آمد:

این نتایج بهترین و بالاترین کارآیی و اثر کرد را در مقایسه با سایر واکسن‌ها در جهان نشان می‌دهند.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ : نتایج بالینی بعد از واکسیناسیون مورفین در معتادان به مورفین

نتایج بالینی / تغییرات	وزن	خواب	اشتها	میل جنسی	تمایل به استفاده مجدد از مواد مخدر	تب و حساسیت
افزایش	٪ ۶۰	٪ ۳۷	٪ ٤۶	٪ ٤۷	٪ ۵	۰
کاهش	٪ ۱۲	٪ ۲۷	٪ ۱۹	٪ ۲۳	٪ ۹۵	۰
بدون تغییر	٪ ۲۸	٪ ۳۶	٪ ۳۵	٪ ۳۰	۰	٪۱۰۰

جدول ۲ : نتایج آزمایشگاهی بعد از واکسیناسیون مورفین در معتادان به مورفین

تغییرات / مراحل واکسیناسیون	تغییرات پروتئین تام		تغییرات میزان گاماگلوبولین	
	افرادی که به واکسن جواب داده اند	افرادی که به واکسن جواب نداده اند	افرادی که به واکسن جواب داده اند	افرادی که به واکسن جواب نداده اند
۳۰ روز بعد از اولین مرحله واکسیناسیون	٪ ۹٤/۷۵	٪ ۵/۲۳	٪ ۸۸/۱۵	٪ ۱۱/۸۳
۶۰ روز بعد از اولین مرحله واکسیناسیون	٪ ۸۷/۹۶	٪ ۱۱/۸۷	٪ ۸۹/۵۱	٪ ۱۰/٤۷
۹۰ روز بعد از اولین مرحله واکسیناسیون	٪ ۹٤/۳۰	٪ ۵/۶٤	٪ ۹۲/٤۱	٪ ۷/۵۰

بحث

استعمال آنتی‌بادی‌ها در عمل: حتّی بعد از توسعه آنتی‌بادی کاتالیتیک که بطور کارآمد، مورفین را خرد می‌کرد، مابا فکر دیگری برای ابداع روش موثّر درمان معتادان به مورفین روبرو شدیم. پزشک می‌تواند بطور مستقیم معتاد را با واکسن مورفین ایمن کند؛ از آن پس، معتاد بر علیه مورفین، آنتی‌بادی تولید می‌کند. برای مطمئن شدن از مقدار زیاد آنتی‌بادی مورفین در خون، پزشکان می‌توانند مستقیماً آنتی‌بادی را در معتاد تزریق کنند که در نهایت به ایمنی غیرفعّال معتاد هم کمک می‌کند.

در مصارف انسانی می‌توان از رده‌های سلّولی (مجموعه‌ای از یاخته‌ها که در شرایط آزمایشگاهی و از کشت و پاساژ یاخته‌هایی ایجاد می‌شوند که قبلا" کشت داده شده‌اند استفاده نموده و مقدار زیادی از این آنتی‌بادی را از طریق کشت سلّولی تولید کرد. در عمل، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال عامل مناسبی برای ایجاد ایمنی غیر فعّال در درمان شناخته شده‌اند؛ هر چند، این روش بنظر قابل اجراء است امّابرای ایمنی طولانی مدّت در بدن آنتی‌بادی کاتالیتیک از طریق ایمنی فعّال باید تولید گردد که طولانی‌تر از آنتی‌بادی مونوکلونال در بدن انسان ایمنی ایجاد می‌کنند. اساساً این مدّت طولانی، برنامه درمان را ساده می‌کند. زیرا واکسیناسیون می‌تواند ایمنی طولانی مدّت در بدن ایجاد نموده و مورفین را بصورت طولانی مدّت بلوکه کند. این مدّت طولانی ایمنی که بتدریج حاصل می‌شود برای فروکش کردن درد شدید فیزیولوژیکی و برای درمان عملی معتادان مناسب است. اختلاف نظر پزشکان در درمان‌های رایج معتادان با مشاوره، مصرف موادّ و طرّاحی روش درمانی دیگری برای ترک اعتیاد آن‌ها، ادامه دارد.

www.SID.ir

Archive of SID

اگر مورفین در سیستم خونی معتادان بوسیلهٔ آنتی‌بادی بلوکه شود، درمان‌های دیگر ممکن است مؤثّرتر واقع شوند. در برنامه‌های درمان هروئین، دو روش مشاوره و متادون برای بلوکه کردن موادّ استفاده شده و خویشتنداری ٦٠ الی ٨٠ درصد گزارش شده است. در حالی که با رژیم درمانی تنها تغییرات رفتاری ١٠ الی ٣٠ درصد گزارش شده است. با توجّه به مجموعه حرکت جهانی برای اعتیاد، این واکسن پس از واکسیناسیون معتادان توانسته است در ٩٥ درصد آنان کاهش میل به مصرف موادّ مخدّر بوجود آورد. هیچگونه هزینه مشاوره، نگهداری، دارو، درمان، آموزش، بازپروری و پرهیز وجود نخواهد داشت و تنها مبارزه سهل، قابل دسترس، با ایجاد شخصیّت برای ذات وجود بشریّت است و بدون ایجاد سندرم قطع و وابستگی و بصورت اختیاری، انسان‌ها بتدریج در زمان طولانی میل به مصرف را فراموش خواهند کرد.

حتّی اگر آنتی‌بادی مورفین نتواند مانع رسیدن تمام دوز به مغز مصرف کننده شود، قسمت عمده مورفین مصرف شده را بلوکه و تخریب می‌کند و با این طریق کمک شایان توجّهی برای ترک اعتیاد می‌کند و مصرف کننده بطور اختیاری و آزادانه بتدریج از مصرف مورفین دست می‌کشد. بهترین آموزه در جهان و از تاریخ مبارزه با موادّ مخدّر، آزاد گذاشتن معتادان است و کمک برای نجات حیات معتادان، واکسن مورفین است که بی‌قید و شرط انجام می‌گیرد و بدون این که معتاد متوجّه شود، او را از چنگال اعتیاد نجات می‌دهد.

مصرف مورفین و یا سایر مخدّرها با دوز بالا در حضور واکسیناسیون و مخاطرات آن: در واکسیناسیون معتاد با واکسن مورفین، آنتی‌بادی در دراز مدّت افزایش یافته و در دراز مدّت و بتدریج مورفین وارده به سیستم خونی را بلوکه می‌کند، نه در کوتاه مّدت؛ چون این عمل بصورت دراز مدّت انجام می‌گیرد، بتدریج اثر خود را بر روی کم کردن غیر محسوس مورفین نشان داده و چون کاهش موادّ مصرف شده بتدریج و در دراز مدّت حاصل می‌شود، معتاد انعکاس چندانی نشان نمی‌دهد. در واکسیناسیون، معتاد تمام حرکات فیزیکی را برای مصرف انجام می‌دهد و هیچگونه فشار روحی، روانی، اجتماعی، خانوادگی، و شخصیّتی برای معتاد وارد نمی‌شود. معتاد بطور طبیعی زندگی خویش را پی می‌گیرد و بتدریج و خیلی آرام آنتی‌بادی، از دوز مصرفی در بدن می‌کاهد بدون اینکه شوک روحی و روانی بر معتاد حاصل گردد. از طرفی آنتی‌بادی حاصل از واکسن مورفین، سایر داروهای آنالجزیک را بجز کدئین نمی‌شناسد (جدول پیوست).

همه دست اندرکاران مبارزه با موادّ مخدّر در جهان می‌دانند که قطع ناگهانی موادّ مخدّر سبب سندرم قطع و افزایش دوز می‌شود و این مسأله در درمان سنّتی معتادان نیز مدّ نظر است. هنر و ویژگی واکسن مورفین و آنتی‌بادی‌های کاتالیتیک حاصل از آن در بدن انسان غلبه بر دوز بالای مورفین بعلّت تأثیر تدریجی و دراز مدّت واکسن است. از آنجایی که واکسن مورفین در دراز مدّت و بتدریج بر علیه مورفین ایجاد ایمنی می‌کند، لذا نه مشکل سندرم قطع مصرف موادّ حاصل می‌شود و نه مشکل وابستگی به موادّ را بوجود می‌آورد. در واکسیناسیون مورفین فشاری بر روی معتاد برای مصرف یا عدم مصرف وجود نخواهد داشت که البتّه در اکثر موارد، معتاد مصرف خود را ادامه خواهد داد ولی طیّ حدود ٦٠ تا ٩٠ روز از شروع واکسیناسیون، این فرد علاقمندی و توانایی برای کاهش یا ترک مصرف موادّ مخدّر را از خود نشان خواهد داد.
این وقایع سبب افزایش قدرت فکری و ارادی معتاد برای کاهش یا ترک موادّ مخدّر نیز می‌گردد. به لطف خداوند پیشنهاد می‌کنیم که برای حال و آینده بشریّت، راهی بهتر از واکسیناسیون انسان‌های معتاد و سالم در معرض خطر، وجود ندارد.

www.SID.ir

Archive of SID

سایر داروهای آنالجزیک در حضور آنتی‌بادی حاصل از واکسن مورفین: از ۲۵ داروی آنالجزیک که در لیست ضمیمه ارائه شده است، آنتی‌بادی حاصل از واکسن مورفین تنها و تنها **کدئین** را می‌شناسد و هیچگونه داروی آنالجزیک دیگر را نمـی‌شناسـد. لذا این واکسن و آنتی‌بادی حاصل از آن در مقابل داروهای آنالجزیک دیگر تأثیری ندارد.

Abastract

Immunotherapy in 1200 Morphine Addict in Iran With Morphine Vaccine

Newly developed compound derived from the immune system help combat morphine abuse by destroying the drug soon after it enters the bloodstream. A morphine-6-succinyI-SA (M-6-S-SA) vaccine was designed in an effort to obtain a potent, long - lasting anti-morphine immune response for the treatment of morphine abuse. The analogue incorporated a succinic anhydride linker moiety in place of hydroxy group at c-6 of the morphine framework. Then morphine 6-hemi-succinate was conjugated to serum albumin (SA) in aqueous solution in the presence of tributylamin, isobutylchlorformate and dioxan. M-6-S-SA was synthesized in three chemical steps starting from morphine sulphate and the extent of conjugation was determined by base hydrolysis of the conjugate, extraction and measurement of free morphine or with U. V absorbance. An average of 6.5 molecules of morphine were conjugated to each molecule of protein 1200 morphine addictions from separate areas of Iran vaccinated with suitable doses in 3 steps for each addiction. After vaccination 95% of addictions immunized with three doses of the vaccine, were found to be producing antibody in 60 days later as determined by Electrophoresis method, which measures binding antigen by antibody with western blotting ELISA and TLC overlayer. Necrosis, fever, shock, etc in all steps and with whole volunteers. Finally the Morphine Vaccine also recommends for prevention of morphine addiction because we obtained very good results with 100% immune and clinical response. We also found that, there would be no cross- reaction between these antibody and analgesic drugs.

Key words : *Morphine Vaccine ; Reward System ; Immunotherapy.*

منابع

۱ - عظیم اکبرزاده. تولید آنتی‌بادی ضدّمورفین. مجلّهٔ دانشکدهٔ علـوم پزشـکی و خـدمات بهداشـتی درمـانی سـبزوار (اسرار) بهار ۱۳۷۷، شمارهٔ ۱، سال پنجم، صفحه ۹.

۲ - عظیم اکبرزاده، بهرخ فرهمند. طرح تولید واکسن مورفین. مجلّهٔ دانشکدهٔ علوم پزشکی و خدمات بهداشـتی درمـانی سبزوار (اسرار) پاییز ۱۳۸۰، شمارهٔ ۳، سال هشتم، صفحه ۱۰.

۳- عظیم اکبرزاده، داریوش نوروزیان، بهرخ فرهمند. تست تشخیص مورفین در ادرار بـه روش مهـار آگلوتیناسـیون. مجلّهٔ دانشکدهٔ علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار (اسرار) بهار ۱۳۸۰، شمارهٔ ۱، سال نهم، صص ۱۸-۱۰.

4. Azim akbarzadeh, Dariush Norouzian, Behrokh Farahmand and Davoud Nouri Inanlou. Rapid latex agglutination inhibition reaction test for morphine in urine. Current Science vol.83, No. 1, 10 July 2002.

www.SID.ir

Archive of SID

5. Azim Akbarzadeh, Mohammad Mehraby, Mahnaz dna ngiseD .henazraF nasaH dna hshkabraZ synthesis of a morphine-6-succinyl-bovine serum albumin hapten for vaccine development. Biotechnol. Appl. Biochem. 1999; 30:139-145.

6. D. W. Landry, K. Zhao, G. X. Q. Yang, M. Glickman and T. M. Antibody-Catalyzed Degradation of Cocaine. Georgiadis in Science; March 26, 1993; 259; 1899-1951.

7. G Yang J. Chun, H. Arakawa Uramoto, X. Wang, M. A. Gawinowinowicz, K. Zhao and D. W Landry-Anti-Cocaine Catalytic Antibodies: A Synthetic Approach to Improved Antibody Diversity . In Journal of American Chemical Society: June 26, 1996: 118 (25): 5881-5890.

8. Richard A. Lerner and Alfonso. Catalytic Antibodies. Tramontano in Scientific American; March 1988; 258 (3) ; 42-50.

www.SID.ir