

از کشف حماسی تا عصر طلایی دارورسانی هوشمند

دکتر حبیب‌الله افشنگ

چکیده

انسولین، قهرمان غیبی دیابت، داستانی از نبوغ، پشتکار و تحول پارادایم‌های پزشکی را روایت می‌کند. این مقاله مروری جامع بر مسیر تکاملی این هورمون حیاتی ارائه می‌دهد؛ از شناسایی آن در پانکراس توسط بنت و همکاران در سال ۱۹۲۱، از طریق خالص‌سازی اولیه، تا ظهور نسل‌های جدید آنالوگ‌های انسولین و سیستم‌های هوشمند دارورسانی.

هدف این نوشتار، ارائه تحلیلی دقیق از نقاط عطف تاریخی، چالش‌های صنعتی و جهش‌های تکنولوژیک است که چشم‌انداز مدیریت دیابت را برای همیشه دگرگون ساخته است. این سیر تاریخی، نه تنها گواهی بر پیشرفت علم زیست‌پزشکی است، بلکه نقشه راهی برای محققان و متخصصان صنعت داروسازی در مواجهه با چالش‌های آینده محسوب می‌شود.

۱. عصر پیش از انسولین: بحران دیابت نوع یک

پیش از کشف انسولین، تشخیص دیابت نوع یک، معادل یک حکم اعدام بود. بیماران، عمدتاً کودکان و نوجوانان، ظرف چند ماه به دلیل کتواسیدوز دیابتی (DKA) جان خود را از دست می‌دادند. رژیم‌های غذایی بسیار سخت‌گیرانه‌ای که تنها با هدف به تعویق انداختن مرگ تجویز می‌شد، تنها تسکینی موقت بود.

این دوره، نمایانگر خلأ درمانی عمیقی بود که ضرورت یک مداخله بیوشیمیایی را فریاد می‌زد.

۲. طلوع: کشف و خالص‌سازی (۱۹۲۱-۱۹۲۳)

نقطه عطف در نوامبر ۱۹۲۱ در دانشگاه تورنتو رقم خورد، جایی که فردریک بنت (Frederick Banting)، با الهام از تئوری‌های پاول لانگرهانس در مورد جزایر لانگرهانس، فرضیه‌ای را مطرح کرد. تحت نظارت جان مک‌لئود (John J.R. Macleod)، و با کمک چارلز بست (Charles Best) و بیوشیمیستی به نام جیمز کولپ (James Collip)، این تیم عصاره‌ای از لوزالمعده سگ‌های آزمایشگاهی تهیه کردند.

کشف بنت: بنت به این نتیجه رسید که برای استخراج هورمون، باید عملکرد آنزیم‌های گوارشی که پروتئین‌ها را تجزیه می‌کنند، مسدود شود.

خالص‌سازی کولپ: کار کولپ برای تبدیل عصاره‌ی خام به فرم قابل تزریق و پایدار (انسولین خالص‌شده) حیاتی بود و این موفقیت بود که راه را برای کارآزمایی‌های بالینی هموار کرد.

شبیه به معجزه!

نخستین تزریق موفقیت‌آمیز در ژانویه ۱۹۲۲ بر روی لئونارد تامپسون، یک پسر چهارده ساله، انجام شد که در آستانه مرگ بود. تأثیر انسولین فوری، معجزه‌آسا بود و انقلابی را در پزشکی پایه‌گذاری کرد. بنت، مک‌لئود، بست و کولپ متعاقباً برنده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی شدند و بنت حق اختراع خود را به دانشگاه تورنتو واگذار کرد تا انسولین با قیمت پایین برای عموم در دسترس قرار گیرد.

۳. انقلاب صنعتی: از لوزالمعده حیوانی تا نوترکیبی (دهه‌های ۱۹۴۰ تا ۱۹۸۰)

در دهه‌های اولیه، انسولین مورد استفاده، از پانکراس گاو و خوک استخراج می‌شد. این امر چالش‌هایی جدی به همراه داشت:

۱. تفاوت‌های جزئی ساختاری: تفاوت‌های آمینواسیدی انسولین حیوانی با انسولین انسانی (به‌ویژه در انسولین خوک) می‌توانست منجر به واکنش‌های حساسیتی و لیپودیستروپی (آتروپی یا هایپرترופی بافت چربی در محل تزریق) شود.

۲. تأمین و قیمت: نیاز به مقادیر عظیمی از لوزالمعده حیوانی، یک چالش لجستیکی و اخلاقی بود.

جهش بزرگ (۱۹۷۸-۱۹۸۲)

با توسعه‌ی فناوری DNA نوترکیب، دورانی جدید آغاز شد. محققان شرکت ژنتک (Genentech) با همکاری شرکت ایلای لی (Eli Lilly)، موفق شدند با استفاده از باکتری اشرشیا کلی (E. coli) که ژن انسولین انسانی در آن قرار داده شده بود، انسولین نوترکیب انسانی (Human Insulin) را تولید کنند. این دستاورد، که اولین داروی تولیدی توسط مهندسی ژنتیک بود، وابستگی به منابع حیوانی را قطع کرد و ایمنی و خلوص دارو را به طرزی چشم‌افسار افزایش داد.

۴. عصر آنالوگ‌ها: مهندسی فارماکوکینتیک (دهه ۲۰۰۰ تا کنون)

با استانداردسازی انسولین انسانی، تمرکز صنعت داروسازی به سمت بهینه‌سازی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک (PK/PD) تغییر یافت تا الگوی ترشح طبیعی انسولین در افراد سالم (بیزال و بولوس) شبیه‌سازی شود.

۴.۱. آنالوگ‌های سریع‌الاث‌ر (Rapid-Acting)

این دسته، با تغییرات ساختاری کوچک، نیمه‌عمر را کاهش داده و جذب را تسریع کردند تا اثرگذاری‌شان به سرعت پس از وعده غذایی شروع شود. نمونه‌ها عبارتند از: لیسپرو (Humalog)، آسپارت (NovoLog) و گلوالیزین (Apidra). این تغییرات برای متخصصان تغذیه و مهندسان دارویی یک موفقیت بزرگ به حساب می‌آمد، زیرا انعطاف‌پذیری بیشتری در زمان‌بندی وعده‌های غذایی ایجاد می‌کرد.

۴.۲. آنالوگ‌های طولانی‌اثر (Long-Acting)

هدف این گروه، ایجاد یک اثر پایه (Basal) پایدار و تخت در طول ۲۴ ساعت یا بیشتر بود تا نیاز به تزریق‌های مکرر شبانه کاهش یابد. این امر از طریق مهندسی‌هایی مانند افزودن اسیدهای چرب (افزایش اتصال به آلبومین پلاسما) یا تغییر نقطه ایزوالکتریک (مانند گلارژین - Lantus) محقق شد.

۴.۳. انسولین‌های اولترا-سریع‌الاث‌ر و با اثر فوق‌العاده طولانی

تحقیقات ادامه یافت تا به محدوده ۳۶ تا ۴۸ ساعته (مانند دِگلو تک – Tresiba) دست یابد و همچنین، فرمولاسیون‌هایی که به سرعت پس از تزریق زیرپوستی، به شکل محلول درآمده و عمل کنند (مانند فی اسپیک – Fiasp).

۵. آینده: دارورسانی هوشمند (Smart Drug Delivery)

مهم‌ترین چالش باقی‌مانده، مدیریت مداوم قند خون بدون دخالت فعال بیمار است. پژوهشگران صنعت دارو اکنون بر روی سیستم‌های Closed-Loop یا "لوزالمعده مصنوعی" تمرکز کرده‌اند.

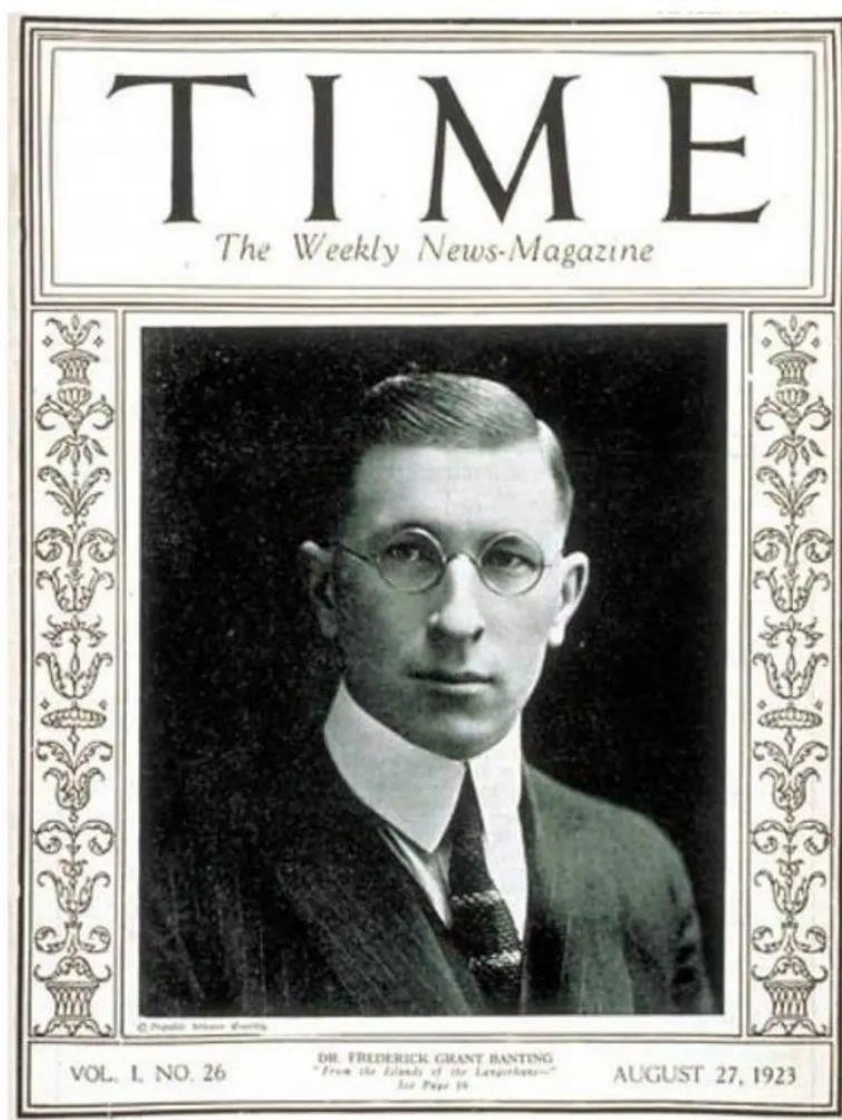
پمپ‌های انسولین هوشمند: دستگاه‌هایی که با سنسورهای مداوم قند خون (CGM) ارتباط برقرار کرده و الگوریتم‌هایی برای تنظیم دوز بولوس و پایه به صورت خودکار به کار می‌برند.

انسولین‌های فعال‌شده توسط گلوکز (Glucose-Responsive Insulins): این نسل آینده، ترکیبی از هورمون و حسگرهای بیولوژیکی است. انسولین در حالت غیرفعال (Inactive) باقی می‌ماند و تنها زمانی که سطح گلوکز از یک آستانه مشخص بالاتر برود، به طور خودکار فعال شده و جذب می‌شود. این فناوری، به دلیل پتانسیل در کاهش ریسک هیپوگلیسمی (افت قند خون)، محور تحقیقات کنونی در بسیاری از لابراتوارهای نانو تکنولوژی دارویی است.

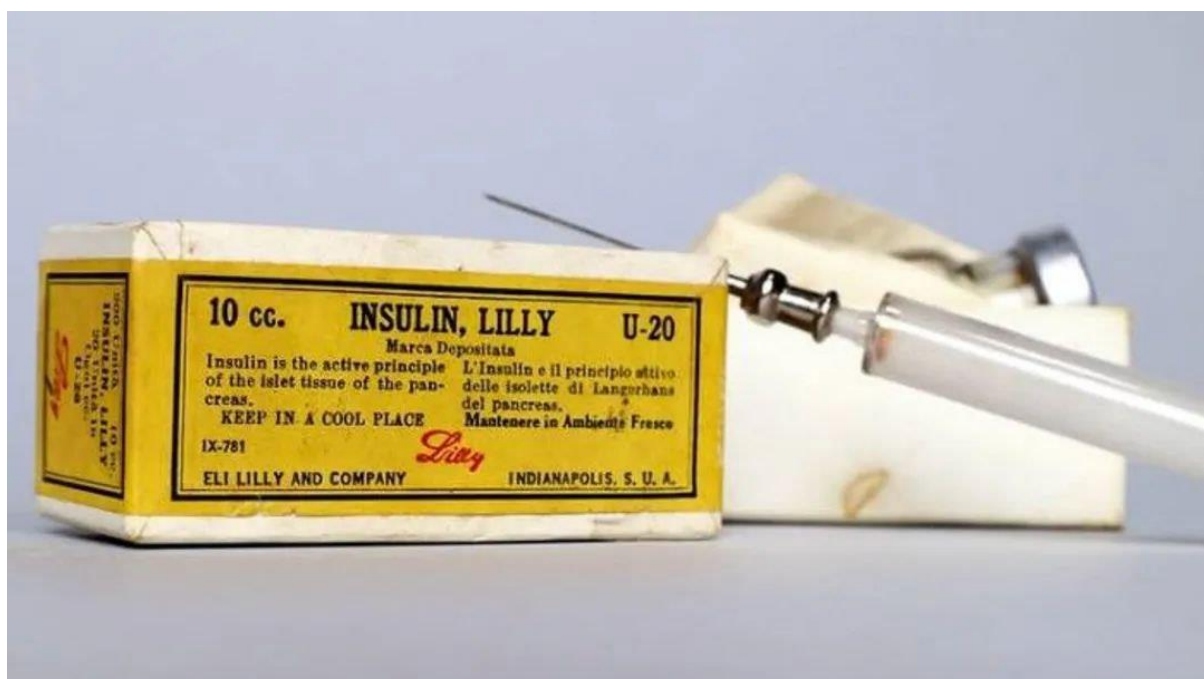
نتیجه‌گیری برای صنعت دارو

تاریخ انسولین یک درس محوری است: کوچک‌ترین تغییر در ساختار شیمیایی یک دارو (مثل جابه‌جایی یک اسید آمینه) می‌تواند اثرات عظیم فارماکولوژیکی بگذارد. برای داروسازان و مهندسان صنعت، این سیر تاریخی نشان می‌دهد که موفقیت در مدیریت دیابت وابسته به تعامل نزدیک میان شیمی آلی، مهندسی ژنتیک، بیوشیمی و فناوری‌های نوین دارورسانی است. آینده، بدون شک، متعلق به سیستم‌های خودتنظیمی خواهد بود که نیاز به تصمیم‌گیری لحظه‌ای توسط بیمار را به حداقل می‌رسانند.





فردریک بنتینگ روی جلد مجله تایم در ۲۷ اوت ۱۹۲۳



۲۰۰ واحد یا ۱۰ سی سی انسولین مربوط به دهه ی ۱۹۳۰ که شرکت ایلای لی لی تولید کرده بود



فردریک بنتینگ (راست) و چارلز بست (چپ) با سگی روی پشت بام ساختمان پزشکی
دانشگاه تورنتو در اوت ۱۹۲۱