

إكتشاف العقاقير من البحث إلي التطبيق

"العلاج الكيميائي ما هو إلي توقع الطبيعة في صورتها الدقيقة المخلفة"



بقلم أ.د. محمد لبيب سالم

أستاذ علم المناعة

مدير مركز التميز لأبحاث السرطان

مدير مركز المشروعات والإبتكارات ونقل التكنولوجيا

جامعة طنطا - مصر

Email: Mohamed.labib@science.tanta.edu.eg

أساس البحث العلمي هو فهم آلية عمل الظواهر الطبيعية في الجماد والكائنات الحية وإستخدام المعرفة الناتجة في تحسين وتطوير حياة الكائنات الحية وكذلك المحافظة علي الجماد. و البحوث العلمية نوعان. البحوث الأساسية وهي التي تهدف إلي فهم طبيعة الأشياء وإكتشاف آلية عملها وإرتباطها بالأشياء الأخرى. و البحوث التطبيقية وهي التي تهدف إلي تطوير نواتج البحوث الأساسية إلي التطبيق ومن ثم إلي الإنتاج والتسويق. ولذلك فالبحوث الأساسية هي حجر الأساس لإكتشافات العلمية الكبرى والمنتجات العلمية بأنواعها في الطب والهندسة. فكل منتج وراءه بحوث عديدة. ومن أهم المنتجات البحثية للإنسان الدواء فقد يهون كل شئ علي الإنسان إلا الدواء في حالة الداء.

وسوف أعطي مثال علي مراحل إكتشاف العقاقير من بعض النباتات وذلك لأن معظم الأدوية مصدرها النباتات الطبية مع إفتراض التركيز علي نبات طبي واحد حتي يصل الباحث في النهاية إلي نتيجة واضحة وفترة زمنية محددة لتأثير النبات علي عرض مرضي محدد. أما إجراء البحوث العلمية علي نبات ما ثم القفز علي نبات آخر دون الإنتهاء كلية من تقييم كلي للتأثيرات البيولوجية للنبات الأول فلا يؤدي ذلك إلي أي نتائج ملموسة تصل إلي المستفيد في النهاية.

والعقار هو المادة الشافية التي تستخلص من أصل طبيعي، مثل: النباتات، والكائنات الدقيقة، والحشرات، والكائنات البحرية، والثدييات. ومن العقاقير ما يستخرج من صخور الجبال، مثل: أملاح الحديد، المستخدمة في علاج الأنيميا، وأملاح الذهب، المستخدمة في علاج التهاب المفاصل. وهناك بين الدواء، والعقار، علاقة عموم وخصوص، إذ كل عقار دواء، وليس كل دواء عقاراً. ومن الأدوية ما يستخلص من مصادر طبيعية

ومصادر غير طبيعية. والعقار قد يكون مادة كيميائية واحدة، مثل: الأتروبين، الذي يستخرج من نبات ست الحسن، أو قد يتكون من عدة مواد، مثل: زيت كبد الحوت، الذي يحتوي على عديد من الفيتامينات.

فإذا كانت أكثر الأدوية المستخدمة حالياً في الطب مستخلصة من نباتات طبية، فمن المنطقي أن ندرك أن المصانع و شركات الأدوية لم تنشأ أو لا لكي تبيع الدواء في صورته النهائية سواء في صورة كبسولات أو أقراص أو لبوس أو حقن أو شراب أو رش أو مرهم. فالأدوية بصورها المختلفة لم تصل ليد الصيدلي ومن ثم الطبيب وفي النهاية المريض إلا بعد أن تم إجراء البحوث العملية عليها بدقة حتى ثبت لها خاصيتين أساسيتين. أولهما أن الدواء ليس له سمية للإنسان أو آثار جانبية شديدة. وثانيهما هو التأثير وشفاء المرض أو أعراضه بنسبة مقبولة. وقد تستغرق الأبحاث عن إخراج دواء واحد للنور من ٥-٢٥ سنة حسب طبيعته وطبيعة العرض الذي يداويه وحسب تسلسل الأبحاث ومدى دعمها مادياً وفنياً.

وبالطبع لم تكن في الأزمنة البعيدة مصانع للأدوية بل كان الأساس هو المداواة بالأعشاب والمنتجات الطبيعية عموماً والتي بالطبع كانت لها تأثيرات في علاج الأمراض وإلا كان الجنس البشري قد انقرض منذ زمن. ونتيجة لظهور عصر العلم ونتيجة للتقدم العلمي ونتيجة للزيادة الكبيرة في التعداد السكاني ونتيجة لظهور الأوبئة ونتيجة للحروب الكبيرة خاصة الحرب العالمية الأولى والثانية وانتهائها بألاف مؤلفة من المرضى، فقد حدث تطور كبير في نهج البحوث العلمية في هذا المجال. فالمواد في صورتها الطبيعية تستخدم كما هي وعلي حسب الكميات المتاحة منها في الطبيعة حيث لا يمكن تخليقها كيميائياً في صورتها الأساسية. ولذلك توجهت معظم البحوث من ناحية إلي إكتشاف نباتات جديدة لها تأثيرات بيولوجية ومن ناحية أخرى إلي التنقيب في النباتات الطبية التي أثبتت فاعلية للوصول إلي المواد الفعالة بها حتي يتم تخليق هذه المواد كيميائياً بكميات كبيرة تكفي المرضي ليس في بلد واحد بل في العالم أجمع. ولذلك فكل دواء مخلق هو جزء كيميائي من أصل كل طبيعي. فمصطلح كيميائي هنا يعني تخليق المادة الفعالة الطبيعية في المصنع بكميات كبيرة بخصائص واحدة.

والتداوي بالعلاجات الكيميائية لا يمنع أنه ما زال هناك العديد من النباتات الطبية والأعشاب التي تستخدم بصورتها الطبيعية الخام سواء علي هيئة مسحوق أو مستخلص من الساق أو الأوراق أو البذور أو الجذور. ومع أن هذه النباتات بصورتها الخام تتميز بالأمان في التداوي إلا أنها في غالب الأحيان لا تمثل دواء شافيا لضآلة نسب المواد الفعالة فيها من ناحية ومن ناحية أخرى ووجود بعض المواد الأخرى التي قد تقلل من التأثير الدوائي للنبات. ويذكرني ذلك بصيدلية الأعشاب التي زرتها وأنا في زيارتي للصين. فقد هالني النظام الصيدلي هناك. فجاناب الصيدلية المتعارف عليها والتي تبيع الدواء المخلق (الكيميائي) ، فهناك صيدليات أخرى تبيع الأعشاب الطبية والنباتات الطبية معبأة بصورة جاهزة للإستعمال ومعها وصفة الإستخدام. وبالطبع مدير الصيدلية هو أيضا صيدلي ومن يعاونه أيضا دارسين للطب الشعبي. وما لفت نظري عند حديثي مع أحد الصيادلة في الطب الشعبي قوله أن معظم الأعشاب لا تعمل منفردة بل مجتمعة مع نباتات أخرى بنسب ومقادير محددة تم تحديدها بناء علي دراسات مسبقة

وبعض النظر عن النبات الطبي المراد دراسة تأثيره البيولوجي ، هناك دورة بحثية كاملة لا بد للباحث من المرور بها وإكمالها لكي يصل بأي منتج طبيعي من البحث إلي التطبيق. وتقسم هذه الدورة إلي دراسات قبل سريرية وبعدها الدراسات السريرية. وكل مرحلة تنقسم للعديد من المراحل الصغرى بخطواتها المعروفة في الوسط العلمي.

أولاً:

الدراسات القبل سريرية PRECLINICAL STUDIES

وتشمل هذه الدراسات سلسلة من التجارب المعملية علي مرحلتين أساسيتين هما مرحلة الدراسات في المزارع الخلوية IN VITRO وتتبعها مرحلة الدراسات بإستخدام حيوانات التجارب IN VIVO

أولاً: مرحلة المزارع الخلوية:

يطلق علي هذه النوعية من الدراسات مسمى IN VIVO or CELL CULTURE ولدراسة التأثيرات البيولوجية لأي من النباتات الطبية في المزارع الخلوية لا بد من إجراء العديد من الخطوات والتي تشمل الآتي:

- تحديد مصدر النبات الطبي بحيث يكون موثق وبه البيانات الكاملة عن النبات أو الجزء المحدد منه مثل الساق أو الأوراق أو الجذر.
- تحضير مستخلص مائي و كحولي من النبات لضمان إستخلاص جميع المواد الفعالة.
- تحويل كل مستخلص إلي صورة ذائبة في محلول فسيولوجي.
- تحديد المحتويات الكيميائية سواء العضوية والغير عضوية في كل مستخلص.
- فصل المواد الفعالة.
- دراسة تأثير تركيزات مختلفة من المستخلص وكذلك المواد الفعالة بالتوازي وذلك علي الخلايا المراد معرفة تأثير النبات عليها وذلك بإستخدام تكنولوجيا المزارع (الحاضنات) الخلوية وذلك لمدد زمنية محددة تتراوح من ساعات إلي أيام.

وتعتبر هذه الخطوة من المزارع الخلوية CELL CULTURE من أهم الخطوات الإستباقية التي بناءا عليها يمكن تقييم النبات فيما إذا كان له التأثير المطلوب وما إذا كان هذا التأثير بغير مصحوب بتأثيرات سمية علي الخلايا وكذلك تحديد التركيز الذي عنده يقوم المستخلص بتأثيره أيا كان.

كما تعود أهمية هذه الخطوة أيضا في إمكانية دراسة تأثير العديد من المواد بتأثيرات عديدة وفي وقت قصير وبأقل التكاليف وذلك إذا قورنت بالخطوة الثانية في هذه المرحل والتي يتم فيها تقييم المواد باستخدام حيوانات التجارب. وبالإضافة إلي ذلك تتيح الخطوة هذه دراسة التأثير المباشر والغير مباشر للمواد قيد الدراسة علي الخلايا المستهدفة وكذلك دراسة آلية وميكانيكة التأثير إن وجد.

ومن المفترض بعد الإنتهاء من هذه الخطوة الوصول إلي الإجابة عن الأسئلة التالية:

1. هل لمستخلص النبات تأثير بيولوجي أم لا.
2. ما هو التأثير الذي عنده يؤدي إلي موت نصف عدد الخلايا المزروعة.
3. ما هو التركيز الذي عنده يظهر المستخلص تأثيره بدون سمية علي الخلايا.
4. ماهي المادة أو المواد الفعالة في المستخلص والتي أظهرت تأثير بيولوجي.

5. هل التأثير البيولوجي للمستخلص مساوي للتأثير البيولوجي لكل مادة فعالة أم كل له تأثيره الأعلى أو الأقل أو المضاد.
6. هل التأثير المستحدث متخصص بمعنى يؤثر فقط علي الخلايا المستهدفة المطلوب علاجها أم يمتد إلي خلايا أخرى.
7. إلي أي فترة زمنية يمتد تأثير مستخلص النبات.
8. هل تأثير مستخلص النبات دائم أم يزول بإزالة المستخلص.
9. ماهي الآلية الخلوية والجزيئية التي بها تم تأثير مستخلص النبات والمواد الفعالة علي الخلايا.
10. هل تأثير المستخلص والمواد الفعالة علي الخلايا المختلفة متشابه أم يختلف حسب نوع الخلية.
11. هل توصي هذه الدراسات علي إستخدام مادة فعالة محددة وعند أي جرة معينه مبدئية.

وللإجابة علي هذه الأسئلة لا بد من إستخدام التقنيات الآتية أثناء إجراء التجارب:

زراعة الخلايا: وهو يعتمد علي إستخدام خلايا حية محفوظة مسبقا في النيتروجين السائل LIQUID NITROGEN. ويسمي هذا النوع من الخلايا CELL LINES وذلك لأن كل الخلايا تشبه بعضها البعض من حيث التركيب والشكل والوظيفة سواء كانت خلايا سرطانية أو طبيعية ولكن تم هندستها وراثيا لكي تبقي حية علي الدوام ولكي تتكاثر دون توقف طالما تم تزويدها بوسط غذائي متجدد. وتمثل هذه النوعية من الخلايا نموذجا رائعا لدراسة تأثير المواد لأسباب كثيرة أهمها تشابه الخلايا وبالتالي أي تأثير سوف يعود للمادة نفسها وليس لأي عامل متغير آخر. كما أن آلية تكاثرها وبقائها حية معروف وبالتالي إذا تم تعطيل هذه الآليات بمواد معينة ممكن معرفة آلية التأثير البيولوجي لهذه المادة. والمصدر الثاني للخلايا المستخدمة في المزارع الخلوية هي خلايا طازجة يتم تحضيرها من الكائن الحي مثل خلايا الدم البيضاء أو الحمراء في حالة الإنسان أو الطحال أو الغدة التيموسية أو العقد الليمفاوية أو أي نسيج آخر في حالة الحيوان شريطة أن يتم تحويل هذا النسيج إلي معلق توجد الخلايا فيه بصورة مفككة بعد معاملة النسيج ببعض الإنزيمات القادرة علي تفكيك النسيج إلي خلايا منفصلة عن بعضها البعض. وفي بعض الأحوال ممكن إستخدام النسيج ذاته. ومن الممكن أيضا زراعة الميكروبات من فيروسات أو بكتيريا وكذلك الفطريات أو ديدان.

تقنية عد الخلايا: ويتم ذلك إما أليا باستخدام جهاز عد الخلايا بجهاز CELL COULTER أو يدويا باستخدام HEMOCYTOMETER المدرجة وكذلك تكنيك صبغة TRYPAN BLUE للتمييز بين الخلايا الحية والميتة أثناء العد.

تقنية التدفق الخلوي: وفيها يتم استخدام جهاز متقدم المعروف بإسم التدفق الخلوي FLOW CYTOMETER والذي من الممكن من خلاله دراسة ظواهر عديدة للخلية بدقة متناهية وبناتج فورية شاملة شكل الخلايا الظاهري وحيوية الخلايا أو موتها وتكاثرها وقدرتها علي إفراز المواد المهمة لوظائف الخلية.

تقنية RT-PCR: وهي تقنية جزيئية مهمة للغاية علي مستوي الجينات والتي من الممكن من خلالها معرفة التعبير في مستوي التعبير الجيني لأي جين عن طريق قياس قدرته علي تكوين آلاف مؤلفة من النسخ منه عند توفي المواد المطلوبة لعملية النسخ الجيني هذه.

تقنية BLOTTING: وهي تقنية من الممكن من خلالها قياس كمي ونوعي لحامض نووي سواء علي هيئة DNA لتسمي SOUTHERN BLOTTING RNA لتسمي NORTHERN BLOTTING أو بروتين لتسمي WESTERN BLOTTING.

تقنية ELISA: وهي تقنية في غاية الأهمية حيث من الممكن من خلالها قياس كمي ونوعي لمستوي المواد التي تفرزها الخلايا أثناء نشاطها سواء إنزيمات أو مواد مساعدة علي النمو أو هرمونات أو مواد مضادة للأكسدة.

تقنية EXTRACTION: هي تقنية لابد من أي باحث في مجال الكيمياء الحيوية من إستخدامها لتحضير مستخلصات EXTRACTS مائية أو كحولية من النبات.

تقنية HPLC: وهي تقنية مهمة جدا للفصل الجزيئي للمواد الفعالة خاصة البروتينات محددة أو أجزاء منها. وكذلك فصل أي مادة فعالة أيا كان تركيبها الكيميائي.

تقنيات ميكروبيولوجية: تعتمد هذه التقنيات علي زرع الميكروبات من فيروسات أو بكتيريا وكذلك الفطريات في المزارع الخلوية ثم قياس مدي تكاثرها ونموها علي هيئة مستعمرات COLONIES كما في البكتيريا أو PLAQUES كما في الفيروسات أو THREADS كما في الفطريات.

تقنيات أخرى: هناك تقنيات أخرى حديثة ولكنها غير متوفرة في معامل كثيرة ولكن من الممكن من خلالها قياس مستويات آلاف مؤلفة من البروتينات التكنولوجي المعروفة باسم PROTEOMICS ARRAY أو من الجينات وهو التكنولوجية المعروفة باسم GENE ARRAY أو تحديد التتابع النيوكليتيدي لجين محدد لمعرفة الطفرة الوراثية فيه وهو التكنولوجية المعروفة باسم DNA SEQUENCING.

ومما سبق نجد أن مجرد الإجابة علي هذه الأسئلة للنبات الواحد يتطلب مجهود كبير ووقت قد يطول ومهارات معملية متخصصة وفريق بحثي متكامل من كيميائيين وبيولوجيين. كما يتطلب ميزانية لشراء المطلوب من كيماويات ومواد واستخدام الأجهزة. كما أنه يتطلب فريق مدرب وقادر علي تفسير النتائج وصياغتها وعرضها في صور مختلفة ثم نشرها في الدوريات العلمية العالمية وبالطبع تسجيل أي براءات إختراع تنشأ من هذه الأبحاث. ولذلك يتطلب هذا العمل البحثي الكبير إلي الدعم المالي المقنن من خلال مشروعات بحثية ويحتاج الدعم المعنوي والفني من رؤساء المؤسسات البحثية لأي نجاح في إكتشاف مواد فعالة من مصادر طبيعية - سواء كانت نباتية أو حيوانية برية أو مائية - سوف ينعكس علي تطوير المؤسسة قبل أن ينعكس علي المرضي وعلي الإقتصاد الوطني لاحقا.

ثانياً: مرحلة IN VIVO:

بعد الإنتهاء من التجارب في المرحلة الأولى IN VITRO or CELL CULTURE وإعادتها علي الأفل ثلاث مرات والإجابة علي التساؤلات العشرة أعلاه ، تبدأ هذه المرحلة المكلمة والمتممة للمرحل السابقة. وعادة ما تحتاج هذه المرحلة لوقت أطول لأن المعالجة تتم في الحيوان وتحتاج لقدرة علي التعامل مع حيوانات التجارب بمهارة عالية وكذلك تشريحها وسلوكها ووظائف أعضائها. كما تتطلب ميزانية أكبر وفريق بحثي أكبر مدرب مسبقاً علي مثل هذه النوعية من التجارب. والنتائج المعتمدة من التجارب مهمة للغاية حيث أن بناءاً عليها سوف يتحدد تكلمة البحوث السريرية لاحقاً أم لا. ولذلك فهي تتطلب أساسياً الملف الذي يقدم للجهات المسؤولة عن تنفيذ الدراسات السريرية.

ومع أن هناك الكثير من أنواع حيوانات التجارب التي تستخدم في هذه المرحلة لدراسة التأثير البيولوجي لمادة ما ، إلا أن فئران التجارب هي الأكثر شيوعاً في الإستخدام. ويليهما الأرانب RABBITS والهامستر HAMSTERS والقروذ والخنزير الغيني GUINEA PIGS والخنازير PIGS وأحياناً الضفادع والحشرات والديدان.

وشبوع الفئران في الإستخدام يعود إلي تشابه التشريح والتركيب والوظائف مع الإنسان وسهولة التعامل معها لصغر حجمها ورخصها وتوافر أعداد كبيرة منها وسهولة توفر الإمكانيات المطلوبة لمعيشتها. وهناك نوعين من الفئران. الفئران الصغيرة المسماة MICE جمع MOUSE والكبيرة المسماة RATS جمع RAT.

وأكثر الفئران شيوعاً هي الصغيرة والتي يوجد منها أنواع عديدة كل منها مهندس وراثياً ليكون جميع أفرادها متشابهين في كل شيء. ويطلق علي هذه النوعية من الفئران أياً كان نوعها INBRED MICE وذلك عكس الفئران الموجود في الحقول والمنازل والقمامة والتي تسمى WILD or OUTBRED MICE. ونفس المصطلحات تطلق علي الفئران الكبيرة.

وهناك من الفئران التي هندست وراثيا (جينيا) لكي تحمل صفات مرض معين فتصبح نموذجا لهذا المرض يمكن من دراسة تأثير أي مادة عليه. ولذلك فهذه النوعية من الفئران غالية الثمن. كما أن هناك نوعية من الفئران المهندسة وراثيا لكي تعاني من مرض نقص المناعة إما كلية أو جزئيات وأخري تم حذف جينات محددة منها KNOCKOUT ANIMALS أو تم هندستها لتحمل نسخ كثيرة من هذا الجين TRANSGENIC ANIMALS وذلك لدراسة أهمية هذا الجين سواء بغيابه أو بزيادة نشاطه. وهذه النوعية من الفئران المهندسة وراثيا تحتاج إمكانات معينة لتربيتها حيث أنها أكثر عرضة للعدوي بالميكروبية.

ومن الممكن تلخيص الأهداف الرئيسية المراد تحقيقها في هذه المرحلة من البحث إلي:

1- تحديد جرعة LD50:

لأي مادة أيا كانت سمية إذا زادت عن جرعة معينة. ولذلك من المهم جدا دراسة سمية المادة تحت الدراسة. وأول تجربة تتم لدراسة السمية هي التي يتم فيها تحديد الجرعة النصف مميتة للفئران التجارب. وهي تجربة روتينية ولكنها مهمة يتم فيها حقن عدد كبير من الفئران بجرعات مختلفة من المادة الفعالة ثم تلاحظ ويسجل عدد الوفيات في خلال فترة زمنية وذلك بالنسبة لإجمالي العدد. ثم يتم حساب الجرعة التي تسببت في وفاة ٥٠٪ من الفئران. وعليها يتم تحديد الجرعة التي سوف تستخدم في التجارب التالية وهي عشر (١٠/١) من الجرعة النصف مميتة.

2- إثبات التأثير البيولوجي للمادة الفعالة مقارنة بالمستخلص الخام:

وفي هذه التجربة يتم حقن مجموعة من الفئران بالجرعة التي تم تحديدها من المادة الفعالة مقارنة بمجموعة أخرى تعالج بالمستخلص الخام بجرعة تحتوي علي نفس تركيز المادة الفعالة. وتعالج مجموعة ثالثة بعلاج معروف له تأثيره البيولوجي المراد إثباته للمادة الفعالة. وتبقي مجموعة رابعة تسمى الضابطة بلا علاج. وعلي حسب الخصائص المتوقعة للمادة الفعالة يتم استخدام نموذج معلمي للمرض في الفئران تحت المعالجة وذلك حسب رؤية الباحث وحسب الدراسات المتعلقة وحسب طبيعة المواد

الفعالة. وهناك العديد من النماذج المعملية المتعارف عليها مثل الورم والأمراض ذاتية المناعة والتليف الكبدى والرئوي والإلتهاب بأنواعه شاملا الكبد والقولون. ونموذج مرض السكر وتصلب الشرايين والعدوي بالبكتيريا والفيروسات والفكريات والديدان بأنواعها والعديد من النماذج المعملية الأخرى.

3- تحديد آلية التأثير البيولوجي للمواد الفعالة:

بعد التأكد من وجود تأثير بيولوجي للمادة الفعالة من خلال قراءات عامة ومتخصصة للمرض ذاته يجب دراسة الآلية وراء هذا التأثير علي المستوي الخلوي والجزيئي. فعلي المستوي الخلوي ممكن دراسة التغيرات النسيجية والوظيفية التي حدثت بالخلايا المسؤولة عن المرض. و علي المستوي الجزيئي من الممكن فصل البروتين والأحماض النووية بأنواعها من الخلية أو من البلازما ثم دراسة مستويات التعبير الجيني والبروتيني. وتستخدم نفس التقنيات التي تم ذكرها أعلاه في الجزء الخاص بالمرحلة الأولى في زراعة الخلايا. كذلك ممكن فصل الخلايا من الفئران وزراعتها تحت ظروف معينة لدراسة وظائفها وهو التكنيك المسمى EX VIVO.

4- دراسة التأثيرات الجانبية للمادة الفعالة:

بعد تحديد كيفية التأثير البيولوجي للمادة الفعالة علي المستوي الخلوي والجزيئي عند جرعة محددة وفترة زمنية محددة ، لابد من تقييم ما إذا كان هناك آثار جانبية لهذه الجرعة وتحت نفس الظروف من الوقت. وفي هذه التجربة يقتصر العلاج علب المادة الفعالة فقط والمجموعة الضابطة التيرلم تعالج مع امكانية إضافة مجموعة أخرى للدواء المستخدم في علاج المرض. وهنا يتم تقييم جميع القياسات المتعلقة بالآثار الجانبية مثل تركيب ووظائف الكبد والكلية والقلب والأمعاء والبنكرياس والمخ والتنفس والمناعة والكروموسومات وغيرها وذلك بإستخدام التقنيات المتعارف عليها. وفي معظم الحالات يتم اجراء هذه القياسات في معامل معتمدة لهذا الغرض والتي قد تستخدم أكثر من نوعا من الحيوانات في حالته العادية أي بدون أن يكون حاملا للورم ولكن أيضا دراسته علي الأعمار المختلفة وكذلك الحمل.

وبالطبع إجراء أي تجارب علي الفئران أيا كان نوعها يتطلب الحصول علي موافقة كتابية من لجنة أخلاقيات البحث العلمي من المؤسسة البحثية التي سوف يجري فيها هذه الأبحاث السريرية وذلك بعد تقديم بروتوكول العمل علي حيوانات التجارب وكيفية التعامل معها وحقنها وموتها وتشريحها وإحداث المرض فيها وكيفية متابعة المرض وغيرها من الأمور التي يجب أن تكون معلومة للجنة أخلاقيات البحث العلمي.

هذه هي التجارب الثلاث الكبرى التي لا بد من إجرائها علي فئران التجارب واحدة تلو الأخرى للوصول الي نتيجة نهائية عن ما إذا كانت المادة لها التأثير البيولوجي المطلوب عند جرعة ما وكذلك آلية هذا التأثير وما إذا كان هذا التأثير مصحوبا بأي آثار جانبية. وبهذا يقرر الباحث ما إذا كان سوف ينتقل الي المرحلة الثانية وهي الدراسات السريرية.

ويستطيع أي باحث تدريب علي البحث العلمي علي أيدي متخصصين وفي معاهد علمية معروفة أن يجري الأبحاث قبل سريرية سواء كان طبيبا أم صيدليا أو كيميائي أو بيولوجي وغيرها من التخصصات العملية شريطة التدريب المسبق علي قواعد وأصول البحث العلمي وأخلاقياته ومتطلباته شاملة التفكير العلمي كيفية عرض النتائج العلمية وكيفية تسجيلها في نوتة المعمل وغيرها من الأمور المهمة والمتعلقة بالعمل في مجال البحث العلمي.

ثانيا:

الدراسات السريرية (CLINICAL STUDIES (TRIALS)

بعد الإنتهاء من الدراسات قبل سريرية والوصول إلي نتيجة واضحة إحصائيا بفروقات معنوية بين المجموعة الضابطة والمجموعات المعالجة لصالح المواد التي تمت المعالجة بها مع عدم وجود آثار جانبية غير مقبولة، يبدأ الباحث ومعه الفريق البحثي في البدء في الدراسات السريرية بالطبع بعد الحصول علي الموافقات المطلوبة من لجنة أخلاقيات البحث العلمي للأبحاث السريرية.

وقبل البدء في أي دراسة سريرية يجب أيضا الحصول علي موافقة منظمة الغذاء والدواء

FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA)

للحصول علي الموافقة علي إستخدام المادة بصورتها التي توصل إليها الباحثين في المراحل القبل سريرية وذلك بعد تقديم ملف علمي يحتوي علي النتائج التي تبين كفاءة العلاج وعدم وجود مضاعفات جانبية وجميع البيانات المسجلة والموثقة لدي الفريق البحثي والمسئول عنها الباحث الرئيسي الذي قدم الملف للمنظمة.

وبعد الدراسة والتقييم الدقيق من علماء تابعين للمنظمة وبعد انتيرفيو مع الباحث الرئيسي ثلاث مرات علي الأقل يتم التصريح بالموافقة علي إستخدام المادة تحت مسمى " علاج جديد تحت الدراسة" وهو مايسمي:

NEW DRUG INVESTIGATION (IND)

وبناء علي ذلك تأتي المرحلة الأخيرة من الموافقات الرسمية وهي موافقة وزارة الصحة والتي هي الأخرى لها إجراءات عديدة قد تأخذ الكثير من الوقت.

وتمر الدراسات السريرية بثلاث مراحل أساسية تشمل المرحلة الأولى والمرحلة الثانية والمرحلة الثالثة والمعروفة للوسط العلمي علي التوالي كالتالي: PHASE I, PHASE II, and PHASE III

المرحلة الأولى أو PHASE I:

الغرض الأساسي في هذه المرحلة هو تقييم الآثار الجانبية SIDE EFFECTS للمادة الفعالة أو المستخلص الذي تمت الموافقة عليه للتعامل معه كعلاج IND. وفي هذه المرحلة يتم علاج عدد قليل من المرضى أو الأصحاء حسب التأثير البيولوجي للعلاج يتراوح من ١٠-٢٠ مريض علي الأكثر. يتم علاجهم بجرعات متصاعدة ويتوقف العلاج فورا عند حدوث أي أعراض جانبية غير مقبولة وذلك تحت إشراف الطبيب المعالج. وهنا يتم إجراء كل القياسات المتعلقة بوظائف الجسم بغض النظر عن كفاءة العلاج. وعادة ما تستغرق هذه المرحلة ما لا يزيد عن سنة نظرا لأن عدد المتطوعين قليل والقياسات محددة.

المرحلة الثانية أو PHASE II:

بعد التأكيد علي أن العلاج ليس له آثار جانبية في المرحلة الأولى ، تبدأ هذه المرحلة علي عدد أكبر من المرضى لهدف أساسي هو دراسة الكفاءة العلاجية للجرعة التي لم يحدث معها مضاعفات للمتطوعين. وهنا يتم إجراء كل القياسات المتعلقة بكفاءة العلاج والتي تختلف من مرض إلي آخر. وعادة ما تتطلب هذه الدراسات ما لا يقل عن ١٠٠ متطوع. وتمثل هذه المرحلة الأطول في الثلاث مراحل حيث قد تستغرق من ٢-٥ سنوات. وعلي حسب طبيعة الدراسة هناك أنواع مختلفة من تصميم الدراسات في هذه المرحلة مثل :

RANDOMIZED, ONE-ARM, TWO-ARMS

المرحلة الثالثة أو PHASE III:

الهدف الأساسي من هذه الدراسات في هذه المرحلة هو تقييم الكفاءة البيولوجية للعلاج علي عينة أكبر من المتطوعين قد تصل في بعض الدراسات إلي أكثر من ألف متطوع لضمان تأثيرها وقد يشمل ذلك أعمار مختلفة الذكور والإناث وذلك حسب طبيعة التأثير البيولوجي للعلاج. ولأن هذه الدراسة مكلفة جدا فعادة لا يمكن إجرائها إلا بدعم مالي من مشروع كبير أو شركة أدوية لها إهتمام بالعلاج الجديد. وقد تستغرق هذه المرحلة من ٢-٥ سنوات حسب طبيعة الدراسة. وعلي حسب إهتمام المجتمع العلمي بالتأثيرات البيولوجية للعلاج فقد يتم إجراء هذه الدراسة في مراكز بحثية في دول مختلفة تحت غطاء وهدف واحد لضمان ثبات التأثير البيولوجي للعلاج علي متطوعين من أقطار مختلفة وتسمى هذه الدراسة MULTI CENTER STUDIES.

المرحلة الرابعة أو PHASE IV:

بعد نجاح المرحلة الثالثة في التأكد من التأثير البيولوجي المتوقع للعلاج علي عدد كبير من المتطوعين ، تأتي مرحلة تصنيع الدواء هنا علي نطاق كبير وذلك من خلال شركة أدوية محددة والتي قامت بشراء حقوق الملكية شاملة الإنتفاع والتسويق وكل ما يتعلق بهذا العلاج الجديد وإعطائه اسم تجاري. ولذلك فهي مرحلة

تسويقية تماما ليست تحت تحكم ومسئولية الباحث الرئيسي وان كان لا تمنع أي دراسات جديدة علي العلاج سواء للكشف عن تأثيرات بيولوجية أخرى أو لمزيد من تقييم الآثار الجانبية. وبهذا يكون تم الإنتهاء من جميع المراحل من البحث إلي التطبيق وهو مايسمي:

DRUG DISCOVERY FROM BENCH TO CLINIC

ومما سبق يتضح أن البحث العلمي ليس هواية بل هو عمل شاق يحتاج ليس فقط إلي تدريب وممارسة في المعمل ولكن أيضا إلي تراكم خبرات وقراءة مستمرة وتفكير منطقي تحليلي خارج الصندوق للمساعدة علي فهم النتائج وتحليلها والاستفادة منها مع المثابرة والصبر علي التحديات .

تحياتي

أ.د. محمد لبيب سالم

أستاذ علم المناعة بكلية العلوم

مدير مركز المشروعات والإبتكارات ونقل التكنولوجيا

مدير مركز التميز لأبحاث السرطان

جامعة طنطا - مصر