

فرآیند تولید داروهای بیولوژیک

دکتر پرستو طریقی

(دکترای بیوتکنولوژی پزشکی)

و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

بهنام حسن نژاد اصل

(کارشناس ارشد بیوتکنولوژی پزشکی)



فرآیند تولید داروهای بیولوژیک

دکتر پرستو طریقی
بهنام حسن نژاد اصل

سرشناسه	:	طریقی و پرستو، ۱۳۵۵-
عنوان و نام پدیدآور	:	فرآیند تولید داروهای بیولوژیک/ پرستو طریقی، بهنام حسن نژاد اصل
مشخصات نشر	:	تهران: شرکت آفاق تراشه دانش، انتشارات تراشه دانش، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	:	۱۳۱ ص.
شابک	:	978-622-617241-7
وضعیت فهرست نویسی	:	فیا
یادداشت	:	کتابنامه: ص. ۱۳۱.
موضوع	:	داروسازی زیستی
موضوع	:	Biopharmaceutics
موضوع	:	پروتئین‌های نوترکیب
موضوع	:	Recombinant proteins
شناسه افزوده	:	حسن نژاد اصل، بهنام، ۱۳۷۲-
رده بندی کنگره	:	۲/TP۲۴۸
رده بندی دیویی	:	۶/۶۶۰
شماره کتابشناسی ملی	:	۷۳۲۷۷۵۶
بهاء	:	۲۵۰۰۰۰ ریال

به نام آنکه هستی نام از او یافت

پیشگفتار

سپاس و ستایش پروردگار بی همتا را که نگارش این اثر بی شک مرهون لطف اوست .

تدریس در مقاطع کارشناسی ارشد و دکترای بیوتکنولوژی پزشکی و دیگر رشته‌های مرتبط و نیز بررسی سرفصل‌های دروس مختلف در این رشته‌ها مرا بر آن داشت تا با نگارش این مجموعه که موضوعش یکی از مهم‌ترین اهداف رشته بیوتکنولوژی است، توضیح مفاهیم جامعی برای دانشجویان رشته‌های بیوتکنولوژی پزشکی، بیولوژی سلولی و مولکولی، ایمونولوژی، میکروبی‌شناسی، ژنتیک، داروسازی و پزشکی فراهم آید.

این کتاب حاصل بیش از یک سال مطالعه‌ی مداوم و بررسی کتب مرجع و معتبر و استفاده از بروزترین مقالات مروری است. امید است که مورد توجه و استفاده‌ی دانش پژوهان و علاقه‌مندان این حوزه قرار گیرد.

دکتر پرستو طریقی

شهریور ۱۳۹۹

فهرست مطالب

۱	مقدمه
۵	فصل اول: وکتور، ترانسفورمیشن و ترانسفکشن
۵	حامل‌های بیانی
۷	مفهوم کلونینگ و وکتور بیانی
۷	ترانسفورمیشن
۱۵	فرایند انتقال ژن
۱۵	وکتور ها (حامل‌ها)
۱۶	وکتورهای بیانی بر پایه پلاسمید
۱۶	وکتورهای آدنوویروسی
۱۷	وکتورهای ویروس آبله گاوی (واکسینا)
۱۷	وکتورهای رتروویروسی
۱۸	باکولو ویروس‌ها به عنوان وکتور
۱۸	ترانسفکشن در صنعت تولید
۲۰	هدف قرار دادن ژن
۲۰	سیستم‌های انتخاب و تکثیر
۲۲	سیستم‌های تولید موقتی
۲۴	بهینه‌سازی محیط و فرایند
۲۷	فصل دوم: کنترل بیان ژن نو ترکیب
۲۸	پروموتورها
۳۳	نواحی ترجمه نشده، عناصر تنظیم کننده اپی ژنتیکی، و توالی‌های کد کننده پروتئین
۳۳	۱. نواحی ترجمه نشده
۳۵	۲. عناصر تنظیمی اپی ژنتیکی
۳۶	۳. توالی‌های کد کننده پروتئین
۳۷	فصل سوم: میزبانهای تولید پروتئین درمانی (بجز پستانداران)
۴۰	۱-باکتری‌ها

۴۰	 E. coli-۱-۱
۴۴	 ۱-۲- باسیلوس
۴۶	 ۱-۳- باکتری های دیگر
۴۷	 ۲- مخمر
۵۲	 ۳- قارچ های رشته ای
۵۳	 ۴- سلول های حشرات
۵۷	 فصل چهارم: سیستم های بیانی پستانداران (بجز انسانی)
۶۱	 CHINESE HAMSTER OVARY سلول های
۶۵	 مهندسی سلولی CHO به منظور افزایش تولید
۶۶	 ۱. مرگ برنامه ریزی شده سلولی
۶۸	 ۲. موتاز و فولدینگ پروتئین
۶۸	 ۳. پاسخ پروتئین های تانخورده
۶۹	 ۴. مسیر ترشحی
۷۰	 ۵. مسیر های گلیکوزیلاسیون
۷۳	 ۶. حذف و ویرایش ژن
۸۰	 ۷. روش تکامل جهت دار
۸۱	 ۸-miRNAs- یک رویکرد جدید مهندسی سلول
۸۴	 ۹. خاموش سازی ژن ها به واسطه RNAi
۸۸	 جمع بندی
۸۸	 دیگر رده های سلولی پستانداران
۸۹	 مشکلات سیستم بیانی پستانداران (غیر انسانی)
۹۵	 فصل پنجم: میزبانهای انسانی تولیدکننده داروهای بیولوژیک
۹۹	 HEK293
۱۰۳	 HT-1080
۱۰۵	 PER.C6
۱۰۶	 CAP
۱۰۷	 HKB-11
۱۰۸	 HuH-7
۱۰۹	 AGE1.HN
۱۰۹	 RS

مقدمه

داروهای بیولوژیک که با کمک علم بیوتکنولوژی نوین تولید شده‌اند جهت پیشگیری و درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. انسولین نخستین داروی بیولوژیک بود که در اوایل دهه‌ی ۱۹۸۰ تولید شد. در سال ۱۹۸۹، آریترپروتین، فاکتور محرک گلبول‌های قرمز خون تأیید شد که به فروشی بالغ بر ۶ میلیارد دلار در سال دست یافت. در طول سال‌های بعد، منوکلونال آنتی‌بادی‌ها به بهترین محصولات بیولوژیک از نظر فروش تبدیل شده که ۳ مورد از مهم‌ترین موارد مربوط به آنتی‌بادی‌های منوکلونال شامل Avestin, Remicade, Rituxan در سال ۲۰۱۰ فروشی بالغ بر ۳ میلیارد دلار داشتند. امروزه بیش از ۲۰۰ داروی بیولوژیک برای فروش در دسترس می‌باشند. تعدادی از این داروها در جدول ۱ نشان داده شده است.

از میان داروهای بیولوژیک که به تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا رسیده‌اند، تعداد زیادی پروتئین‌های نو ترکیبی هستند که با استفاده از سلول‌ها، ارگانسم‌ها و حیوانات تولید شده‌اند. آن‌ها اغلب توسط پستانداران، چند مورد توسط باکتری اشرشیا کلی، و برخی نیز توسط باکولوویروس، مخمر و بزهای ترانسژنیک تولید می‌شوند. از دیگر داروهای بیولوژیک، واکسن‌ها و مواد درمانی هستند که از منابع محصولات طبیعی مانند بافت‌ها، سلول‌های سرطانی و باکتری‌ها تولید شده‌اند.

از زمان تأیید اولین فرم دارویی نو ترکیب تولید شده توسط سلول‌های تخمدان هامستر چینی^۱ (CHO) در سال ۱۹۸۷، یعنی فعال کننده پلازمینوژن بافتی^۲ (tPA)، که به‌عنوان

^۱ Chinese Hamster Ovary cells

^۲ Tissue Plasminogen activator

یک عامل ترومبولیتیک استفاده می‌شود، تولید بیولوژیکی پروتئین‌های درمانی نو ترکیب با استفاده از این روش به‌طور چشمگیری افزایش یافته است. در طول زمان، بهینه‌سازی‌های پیشرفته در فن‌آوری‌های تولیدی - از مهندسی وکتور تا مهندسی فرایند - تولید را به‌شدت افزایش داده است.

صنعت داروهای بیولوژیک با افزایش ۲۰-۱۰ درصدی درآمد سالیانه به‌سرعت در حال توسعه و گسترش است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که از نظر تأثیر اقتصادی این داروها بر روی بازار فروش صنعت داروسازی، دوسوم افزایش درآمد شرکت‌های داروسازی ناشی از داروهای نو ترکیب تولید شده توسط سیستم‌های بیانی پستانداران و یک سوم این درآمد افزایش یافته مربوط به داروهای بیولوژیک تولید شده توسط میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری اشرشیا کلی و مخمر می‌باشد.

جدول ۱. داروهای بیولوژیک مورد تأیید FDA^۱ و/یا EMA^۲

نام محصول	نام تجاری	کاربرد	میزبان تولیدکننده
Anti-VEGF humanized mAb	Avastin (Bevacizumab)	درمان تعدادی از سرطان‌ها به‌ویژه بیماری‌های چشمی	CHO
Liraglutide	Victoza	درمان دیابت	مخمر
N-استیل گالاکتوز آمین-۴-سولفاتاز	Naglazyme	درمان موکولی ساکاریدوزیس	CHO
Ig-CTLA4 fusion protein	Orencia (Abatacept)	ضد روماتوئید آرتریت	CHO
Alglucosidase alfa	Myozyme	درمان بیماری پمپه	CHO

¹ Food and Drug Administration

² European Medicines Agency