

آنتی‌بادیهای منوکلونال ضد پلاسمینوژن انسانی MC_2B_8 و A_2C_8 سیستم فیبرینولیز را مهار می‌کنند

علی ملکی^۱، منوچهر میرشاهی^۲، علی‌اکبر پورفتح‌الله^۱ و کامران منصوری^۱
۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه هماتولوژی ۲- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پایه، گروه بیوشیمی

چکیده

در این تحقیق، تاثیر دوآنتی‌بادی منوکلونال ضد پلاسمینوژن انسانی MC_2B_8 و A_2C_8 بر سیستم فیبرینولیز مورد مطالعه قرار گرفت. بدین منظور پس از طی مراحل نظیر کشت سلولهای هیبریدومای تولیدکننده آنتی‌بادی، تزریق این سلولها به صفاق موش، تخلیص آنتی‌بادیها از مایع آسیت، با روشهای مختلفی اثر این آنتی‌بادیها بررسی شد. مشاهدات اولیه با استفاده از پلاسمای پولد انسانی نشان داد که این آنتی‌بادیها در حضور فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن $t-PA$ ، $u-PA$ و SK فعالیت سیستم فیبرینولیز را مهار می‌کنند. براساس نتایج بدست آمده از اندازه‌گیری کمی قطعات DD/E به روش آزمون D -دایمر، اثر مهاري آنتی‌بادیهای MC_2B_8 و A_2C_8 بصورت وابسته به دوز است. در آزمون دیگری که توسط سوبسترای سنتتیک S-2251 انجام گرفت مشخص شد که فعال شدن پلاسمینوژن در حضور اورو کیناز و در نتیجه شکسته شدن این سوبسترا در حضور آنتی‌بادیهای A_2C_8 و MC_2B_8 کاهش می‌یابد. در این پژوهش ما به بررسی مکانیسم اثر دو آنتی‌بادی منوکلونال ضد پلاسمینوژن انسانی بر فعال شدن مولکول پلاسمینوژن در حضور فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن می‌پردازیم.

واژه‌های کلیدی: سیستم فیبرینولیز، پلاسمینوژن، آنتی‌بادی منوکلونال، فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن.

مقدمه

یکدیگر از مطالعه ملکولهای سطح سلولی بدست آمده که بهترین وسیله تحقیق آن آنتی‌بادی می‌باشد. همچنین از این ملکولها در مطالعه و دستیابی به داروهای جدید استفاده می‌شود. با بهره‌گیری از مهندسی ژنتیک زمینه تولید آنتی‌بادیهای کایمیریک فراهم شده است. این آنتی‌بادی که شامل ناحیه متغییر (جایگاه اتصال به آنتی ژن) آنتی‌بادی موش و ناحیه ثابت آنتی‌بادی انسانی است نتایج درخشانی را در زمینه درمان سرطان، بیماریهای خودایمن و عفونتها نوید می‌دهد [۲و۳].

نخستین آنتی‌بادیهای منوکلونال ضد پلاسمینوژن انسانی در سال ۱۹۸۲ توسط Ploplis و همکاران تهیه و مطالعه شدند. از آن زمان تاکنون محققین متعددی در نقاط مختلف دنیا به تهیه و مطالعه آنتی‌بادیهای ضد پلاسمینوژن همت گماشته‌اند که حاصل تحقیقات آنها قابل توجه بوده و زوایای تاریکی از دانش ما در مورد ساختمان و مکانیسم فعال شدن پلاسمینوژن، وضعیت فیزیولوژیک فیبرینولیز و ... را روشن ساخته‌اند بطور کلی آنتی‌بادیهای منوکلونال ضدپلاسمینوژنی که تاکنون تهیه شده‌اند از نظر عملکردی در سه دسته کلی قرار میگیرند: دسته‌ای از این آنتی‌بادیها سرعت فعال شدن پلاسمینوژن را در حضور تمامی

اجزای سیستم فیبرینولیز انسانی شامل یک پیش‌آنزیم غیرفعال پلاسمینوژن است که توسط فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن یعنی فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن ($t-PA$) و فعال‌کننده ادراری پلاسمینوژن ($u-PA$) به فرم فعال یعنی پلاسمین تبدیل می‌شود. پلاسمین عمدتاً به وسیله آلفا-دو-آنتی‌پلاسمین (α_2-PA) مهار می‌شود. به علاوه مهار سیستم فیبرینولیز در سطح فعال‌کننده‌های آن توسط مهارکننده‌های پلاسمینوژن انجام می‌شود [۱].

آنتی‌بادیهای منوکلونال از جمله ابزارهای تشخیصی پیشرفته در تحقیقات پزشکی به شمار می‌روند. این ملکولهای پروتئینی دارای مصارف بیشماری می‌باشند که از جمله آنها می‌توان به مصارف تشخیصی، درمانی و کاربرد در تحقیقات بنیادین اشاره نمود. مثلاً می‌توان از این ملکولها در تعیین جایگاه اپی‌توپهای مختلف یک آنتی ژن و اعمال احتمالی آنها استفاده کرد. بنابراین از آنتی‌بادیهای منوکلونال می‌توان در مطالعه میانکنش‌های داخل ملکولی پروتئین‌ها استفاده نمود. به علاوه بیشتر اطلاعات ما درباره ارتباط بین سلولها و وابستگی آنها به