

## پشه‌های واکسینه کننده (Flying vaccinators): موانع و مخاطرات

مهدی خوبدل PhD

Khoobdel M. PhD

مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### سرمقاله

امروزه با پیشرفت‌های علمی و رشد فناوری در عرصه علم ژنتیک مولکولی و مهندسی ژنتیک، توانمندی مداخلات انسان در چرخه‌های زیستی و به‌ویژه در مقیاس مولکولی آن افزایش یافته است که حاصل آن تولید مواد و محصولات مورد نیاز و دلخواه او است.

استفاده از این فناوری در دهه‌های گذشته برای کنترل حشرات ناقل بیماری و یا آفت با تولید حشرات نر عقیم و رهاسازی آن‌ها در برخی موارد موفقیت‌هایی داشته است، ولی سایر روش‌های کنترل ژنتیکی حشرات مانند ایجاد حشرات مقاوم در مقابل بیماری‌ها و حذف قدرت ناقلی آن‌ها اغلب از حد تئوری فراتر نرفته است. امروزه با رشد فناوری و ساخت تجهیزات حساس و پیشرفته آزمایشگاهی، بسیاری از تئوری‌های ژنتیک قابلیت اجرا یافته است. دست‌کاری‌ها و اصلاح ژنتیکی (Genetic modification) به‌عنوان یک روش مهم و اساسی برای کنترل حشرات ناقل بیماری در حال حاضر به‌طور جدی مطرح است و محققین در پی آن هستند که بتوان با تغییرات ژنتیکی در پشه‌ها که ناقلین بیماری‌های مهمی مانند مالاریا، تب زرد و تب دانگ هستند، قدرت بیماری‌زایی آن‌ها را کاهش دهند و یا به موجودات بی‌خطر برای انسان تبدیل نمایند [۱]. در گامی فراتر با تلاش‌های جدید سعی بر آن است که بتوان از این حشرات گزنده و خونخوار به‌عنوان ابزاری برای ارتقاء سلامتی انسان استفاده نمود [۱، ۲].

ایده استفاده از پشه‌ها به‌عنوان واکسینه کننده، اولین بار توسط پرفسور یوشیدا و همکارانش در ژاپن مطرح و مورد آزمایش قرار گرفت و واژه واکسینه کننده‌های پرنده (Fling vaccinator) یا سرنگ‌های پرنده (Flying syringes) ابداع گردید که به مفهوم استفاده از حشرات گزنده و خونخوار تغییر یافته از طریق مهندسی ژنتیک برای تزریق واکسن می‌باشد [۲]. پشه‌های ماده زمانی که

گزش می‌کنند (نرها قدرت گزش ندارند)، ضمن فرورودن بخش‌هایی از قطعات دهانی برنده و سوراخ کننده خود در پوست میزبان، از غدد بزاقی مواد ضد انعقادی در محل گزش تزریق می‌کنند تا در حین خونخواری، خون لخته نشود. بدین ترتیب می‌توان از این رفتار حشرات در جهت کنترل بیماری‌ها استفاده نمود. چنین تصور می‌شود که می‌توان ژنوم آنتی ژن مورد دلخواه را از طریق مکانیسم‌های مولکولی به سلول‌های بزاقی حشره وارد نمود تا ضمن ترشح بزاق، آنتی ژن مورد نظر نیز تولید گردد و در حین گزش به همراه بزاق وارد خون میزبان شود.

به‌طور ساده واکسینه کننده‌های پرنده عبارت از پشه‌های خونخواری می‌باشند که با روش‌های مهندسی ژنتیک، ژن واکسن خاص در ژنوم غدد بزاقی آن‌ها وارد شده است که نتیجه آن، تولید پشه تراریخته یا ترانس ژنیک (Transgenic) می‌باشد که توانایی تلقیح یک واکسن خاص را پیدا می‌کنند. در این فرایند، ترانس ژن یک ژن بیگانه است که به شکل پایدار وارد ژنوم سلول هدف می‌شود؛ بنابراین موجود تراریخته، علاوه بر ماده ژنتیکی خود، مقداری ماده ژنتیکی با منشأ خارجی را نیز دارد که در صورت ورود در سلول‌های جنسی قابل انتقال به نسل‌های بعدی نیز خواهد بود [۱]. امروزه با استفاده از گیاهان و یا حیوانات تراریخته، محصولات بیولوژیک و برخی داروها ساخته می‌شود [۱].

یوشیدا و همکاران در دانشگاه تویچی ژاپن در طی تحقیقات، یک پروموتور اختصاصی در ژنوم پشه آنوفل استفسنی، از ناقلین مهم مالاریا، شناسایی نمودند. سپس ژن واکسن SP15 به این پروموتور که فقط در غدد بزاقی حشرات وجود دارد، الحاق گردید. واکسن SP15 به‌تازگی برای کنترل بیماری لیشمانیوز (منتقل به‌وسیله پشه خاکی‌های فلیتومینه) ساخته شده است. پشه‌های آنوفل استفسنی ترانس ژنیک در غدد بزاقی خود مقادیر کافی از این واکسن را تولید کردند. زمانی که این پشه‌ها در تماس با موش‌های

\*نویسنده مسئول: مهدی خوبدل. پست الکترونیک: khoobdel@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۹/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۲/۲۰

[۵، ۶]، زیرا هنوز سؤالات بسیاری در این باره وجود دارد که پاسخ آن‌ها به‌طور دقیق داده نشده است. از جمله اینکه رهاسازی پشه‌های ترانس ژنیک چه تأثیر و تغییری در رابطه شناخته شده قبلی «پشه-انسان» ایجاد می‌نماید؛ زیرا به‌طور تئوریک با تغییرات اعمال شده، پشه‌ها به موجوداتی مفید برای سلامتی انسان تبدیل می‌شوند. این وظیفه جدید پشه‌های آنوفل در ظاهر بسیار مطلوب است ولی بدون خطر نیست زیرا سرنوشت پشه‌های رهاسازی شده به‌راحتی قابل پیش‌بینی نیست. برخی محققین عقیده دارند که «تولید و رهاسازی پشه‌های ترانس ژنیک به معنی سپردن بهداشت و سلامت انسان‌ها به دست پشه‌ها است» [۶].

از سوی دیگر افراد بسته به میزان مواجهه با پشه‌ها و سایر ویژگی‌ها، تعداد گزش‌های متفاوتی را دریافت می‌کنند بنابراین دوزهای متفاوتی از این واکسن وارد بدن آن‌ها می‌شود و سطوح مختلفی از ایمنی ممکن است در آن‌ها ایجاد گردد. لذا کنترل دوز واکسن از مهم‌ترین دغدغه‌های عملیاتی شدن این روش است. علاوه بر این رهاسازی پشه‌های واکسینه کننده بدون اخذ رضایت‌نامه کتبی از مردم از لحاظ اخلاقی دارای اشکال است. این دانشمندان عدم پذیرش واکسن پرنده در بین مردم را از موانع اصلی و جدی این روش می‌دانند که ممکن است برای همیشه اجرای آن را متوقف نماید [۲، ۷]؛ زیرا حفظ حقوق و تضمین سلامتی مردم که در این پروژه به‌عنوان سوژه تحقیق قرار می‌گیرند، از ضروریات اولیه اجرای پروژه پشه‌های واکسیناتور است [۷]. زمانی که ژن واکسن مورد نظر وارد سلول‌های غدد بزاقی پشه‌ها گردد مانند تیری است که رها گردیده و غیرقابل مهار خواهد بود و لذا در صورت اجرای چنین روشی، حتی پس از ایمن‌سازی همه افراد یک جامعه، آن‌ها به‌طور مرتب این واکسن را تا زمانی که در معرض گزش پشه‌های ترانس ژنیک هستند، دریافت می‌کنند. در این بین سرنوشت و تکلیف افراد دارای حساسیت شدید به واکسن‌های خاص نیز مشخص نیست.

البته لازم به ذکر است که در این فرایند، آنوفل‌های واکسیناتور همچنان قدرت ناقلی خود را حفظ می‌کنند و بنابراین ممکن است در صورتی که از فرد آلوده به انگل مالاریا خونخواری نمایند، آن‌ها هم منتقل نمایند. محققین مهندسی ژنتیک و بیولوژی مولکولی در فکر تولید و جایگزینی پشه‌های تراریخته‌ای هستند که انگل را در بدن خود بکشد و بدین ترتیب چرخه انتقال مالاریا گسیخته شود [۲].

به عقیده برخی از دانشمندان کاربرد این روش برای مهار بیماری‌های دامی می‌تواند مؤثرتر باشد چرا که در مورد دام‌ها، مشکل گرفتن رضایت‌نامه مطرح نیست و دریافت دوزهای مختلف از واکسن نیز نگرانی محسوب نمی‌شود، ولی اشکال اساسی این است که نمی‌توان پشه‌ها را آموزش داد تا فقط از حیوانات خونخواری نمایند، زیرا پشه‌های آنوفل و کولکس و یا سایر پشه‌های خونخوار، بسته به گونه، میزبان‌های ترجیحی مختلفی

آزمایشگاهی قرار گرفتند و از آن خونخواری نمودند، در بدن موش‌ها، آنتی‌بادی بر عیله واکسن SP15 تولید شد. به‌طوری‌که سطح آنتی‌بادی تولیدشده بسیار بالا بود و به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای موش‌ها را در مقابل بیماری لیشمانیوز ایمن نمود [۲].

بر اساس همین سازوکار، پشه آنوفل استفسی تراریخته با ژن PfcSP که کد کننده پروتئین مقاوم به پلاسمودیوم فالسیپارم است، تولید شده است. بررسی آزمایشگاهی در موش نشان داد که این پروتئین توانایی تولید آنتی‌بادی غیرفعال کننده این انگل مالاریا را دارد [۳]. همچنین با انتقال یک ژن مشخص از پلاسمودیوم برگگی (عامل مالاریای جوندگان)، به غدد بزاقی پشه آنوفل استفسی و گزش جوندگان به‌وسیله این پشه تراریخته که DNA آن واجد ردیف‌های نوکلئوتیدی بیش از یک ارگانسیم است، آنتی‌بادی‌های ضد مالاریای جوندگان در خون موش تولید شد و این پشه نیز به‌عنوان یک واکسن پرنده عمل نمود [۴].

اگرچه تکنیک پشه‌های واکسینه کننده، موفقیت‌های چشمگیری در مقیاس آزمایشگاهی به‌دست آورده است، ولی هنوز کاربرد عملیاتی آن در سطح گسترده امکان‌پذیر نشده است. با این حال امروزه به‌عنوان یک روش مهم برای کنترل بیماری مالاریا در کشورهای آفریقایی که هزینه‌های کافی برای کنترل و درمان مالاریا را ندارند، مطرح و مورد بحث است [۵]؛ زیرا مالاریا یک بیماری ویرانگر است و طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی سالانه ۲۵۰ میلیون مورد بروز این بیماری و یک میلیون مرگ‌ومیر رخ می‌دهد که اغلب آن‌ها در آفریقا و به‌ویژه در کودکان می‌باشد. این در حالی است که یوشیدا از این روش به‌عنوان واکسن بدون درد و بدون هزینه یاد می‌کند [۲].

در یک نظرسنجی در بین دانشمندان نیجریه برای رهاسازی پشه‌های واکسینه کننده، در حدود ۹۰٪ آن‌ها معتقد بودند که ممکن است پشه‌های تراریخته رهاسازی شده، قابل مدیریت در منطقه هدف نباشند و به مناطق غیرهدف نیز پراکنده شده و انتشار یابند [۵]؛ زیرا مطالعاتی که در تاریخچه اپیدمی‌های مالاریا انجام شده، نشان داده است که پشه‌های آنوفل ناقل مالاریا، مسافت طولانی می‌توانند پرواز کرده و جابجا شوند که الگوی آن به‌سختی قابل پیش‌بینی است. از سوی دیگر ممکن است جفت‌گیری پشه‌های تراریخته با پشه‌های معمولی منجر به تولید هیبریدهایی شود که ویژگی‌های آن‌ها ناشناخته است [۵]. آن‌ها پیشنهاد کرده‌اند که طرفداران روش رهاسازی پشه‌های واکسینه کننده، بهتر است قبل از رهاسازی، روشی برای کنترل و حذف پشه‌های تراریخته بیابند؛ زیرا این احتمال وجود دارد که آن‌ها خود به معضلی برای سلامتی عمومی تبدیل شوند [۵].

اگرچه استفاده از روش‌های مهندسی ژنتیک مانند پشه‌های ترانس ژنیک برای کنترل بیماری‌های منتقله مانند مالاریا مورد توافق و قبول اکثر دانشمندان و محققین دنیاست، ولی رهاسازی پشه‌های تراریخته همچنان از موضوعات داغ و پرمجادله روز است

مولکولی به همان اندازه که کاربردهای مثبت و مفید آن آشکار می‌شود، فرصت و شرایط سوءاستفاده از آن نیز پدیدار می‌شود. لازم به یادآوری است که آنوفل استفسنی از ناقلین مهم مالاریا در ایران است و در نیمه جنوبی کشور انتشار گسترده دارد و اغلب دستکاری ژنتیکی انجام گرفته بر روی این پشه با موفقیت روبرو بوده است. لذا تحقیق و پیشرفت در عرصه ژنتیک مولکولی حشرات در کشور اجتناب‌ناپذیر است، زیرا علاوه بر کاربردهای مفید این روش در مقابله با بیماری‌هایی نظیر مالاریا و لیشمانیوز که از مهم‌ترین بیماری‌های منتقله به‌وسیله حشرات در ایران هستند، می‌تواند به‌عنوان ابزاری برای افزایش توان دفاعی و بازدارندگی و دفاع غیرعامل برای مقابله با کاربردهای غیراصولی و ویرانگر این تکنیک‌ها مورد توجه سیستم‌های دفاعی و نظامی کشور قرار گیرد. در این راستا تجهیز آزمایشگاه‌های ژنتیک مولکولی حشرات و انجام تحقیقات در این زمینه می‌تواند از اولویت‌های پژوهشی مؤسسات علمی و مراکز تحقیقات نیروهای مسلح باشد.

### منابع

1. Gabrieli P, Smidler A, Catteruccia F. Engineering the control of mosquito-borne infectious diseases. *Genome Biol.* 2014;15(11):535.
2. Yamamoto DS, Nagumo H, Yoshida S. Flying vaccinator; a transgenic mosquito delivers a Leishmania vaccine via blood feeding. *Insect Mol Biol.* 2010;19(3):391-8.
3. Sumitani M, Kasashima K, Yamamoto DS, Yagi K, Yuda M, Matsuoka H, et al. Reduction of malaria transmission by transgenic mosquitoes expressing an antiparasite antibody in their salivary glands. *Insect Mol Biol.* 2013;22(1):41-51.
4. Yamamoto DS, Sumitani M, Nagumo H, Yoshida S, Matsuoka H. Induction of antiparasite

دارند و اغلب به‌طور مشترک ولی با درصد گرایش متفاوت از انسان و دام خونخواری می‌کنند. شاید استفاده از کنه‌ها برای این منظور مناسب‌تر باشد که البته نیازمند تحقیق بیشتر است.

لازم به ذکر است که پیشرفت‌های چشمگیر در عرصه مهندسی ژنتیک حشرات ناقل اگرچه امیدبخش بوده و در آینده می‌تواند روش نوینی برای کنترل بیماری‌های منتقله توسط حشرات باشد و باعث افزایش سلامتی انسان‌ها گردد ولی متعاقب این پیشرفت‌ها، استفاده غیر صحیح از این تکنیک‌ها با اهداف ضد بشری و جنگ بیولوژیک و بیوتروریسم در مقیاس‌های مختلف و با ابعاد جبران‌ناپذیر ممکن است رخ دهد؛ زیرا از نظر تئوری با همان مکانیسم مهندسی ژنتیکی که حشرات را به واکنش‌ناپذیر تبدیل می‌کند، می‌توان با استفاده از مکانیسم ترانس‌ژنیک آن‌ها را به ناقلین مواد و پروتئین‌های خطرناک و سمی و کشنده تبدیل نمود و در واقع سلاح‌های مخرب و کشتار جمعی زنده و غیرقابل مهار تولید خواهد شد. با رشد علم حشره‌شناسی در عرصه ژنتیک

- antibodies by biting of transgenic *Anopheles stephensi* delivering malarial antigen via blood feeding. *Insect Mol Biol.* 2012;21(2):223-33.
5. Okorie PN, Marshall JM, Akpa OM, Ademowo OG. Perceptions and recommendations by scientists for a potential release of genetically modified mosquitoes in Nigeria. *Malar J.* 2014;13:154.
  6. Beisel U, Boete C. The Flying Public Health Tool: Genetically Modified Mosquitoes and Malaria Control. *Sci Cult (Lond).* 2013;22(1):38-60.
  7. Resnik DB. Ethical issues in field trials of genetically modified disease-resistant mosquitoes. *Dev World Bioeth.* 2014;14(1):37-46.