



ژن درمانی: افق جدیدی در درمان بیماریها

هاشمی تبار، غلامرضا.*، نعیمی پور، محسن.*، احمدی، فاطمه.

گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

ژن درمانی یعنی رهائش اجزای ژنتیکی به داخل سلولها به منظور تنظیم عملکرد و فعالیت سلولها و پاسخدهی سلول به پروتئینهای بیان شده خارجی. ژن درمانی یک رهیافت امیدبخش برای درمان بیماریهای زیادی از جمله سرطان. اختلالات عصبی و عروقی و بیماریهای ژنتیکی وارثی محسوب می شود. با توجه به آسیب پذیر بودن اجزاء ژنتیکی در برابر هضم آنزیمی توسط نوکلئازهای سلولی بایستی از سیستم رهائشی ژن و در واقع حاملهایی برای انتقال ژن استفاده نمود در این مقاله به بررسی حاملهای ویروسی و غیرویروسی پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: ژن درمانی، حامل های ویروسی ، حامل های غیرویروسی.



مقدمه

درمان مدرن به سمت درمان‌های اختصاصی‌تر حرکت کرده تا بتواند ویژگی درمان را افزایش و میزان عوارض جانبی را کاهش دهد (۲). برای رسیدن به این هدف از داروهای بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک استفاده شده است (۵). کاربردهای کلینیکی داروهای ساخته شده از پروتئین‌های نوترکیب به علت نیمه عمر کوتاه در بدن، اثرات سیتوتوکسیستی سیستماتیک و هزینه بالای ساخت آنها محدود شده است. بدین منظور از داروهای ژنتیکی استفاده می‌گردد و برای رسیدن به این هدف بایستی از حامل‌های ژنی برای انتقال ماده ژنتیکی استفاده نمود. برای رهایش DNA، باید بر سدهای داخلی و خارجی سلولی غلبه نمود که این سدها باعث کاهش میزان کارایی رهایش ژن می‌شود. سدهای خارجی باعث عدم رسیدن DNA به مقصد مورد نظر یا از بین رفتن DNA می‌شود. سدهای داخل سلولی باعث محدود کردن ورود DNA به داخل سلول، قرار گرفتن در معرض هضم آندوزومی و کاهش انتقال ماده ژنتیکی به هسته می‌شود. برای غلبه بر این موانع باید از حامل‌های ژنی مناسب استفاده نمود.

روش کار

حامل‌های ویروسی

این وکتورها کارترین روش انتقال ژن محسوب می‌شوند (۴) و شامل اسید نوکلئیک و پروتئین‌های ویروس به همراه بخشی از ژن‌های درمانی مورد نظر که جایگزین قسمتی از ژنوم ویروسی شده‌اند، می‌باشند. ویروس‌های مورد استفاده اغلب از رتروویروس‌ها، آدنوویروس‌ها و ویروس‌های وابسته به آدنو (AAV) می‌باشند. رتروویروس‌ها بعد از وارد شدن به ژنوم مدت زمان طولانی بیان می‌شوند ولی قابل انتقال به سلول‌های تقسیم نشده نیستند. آدنوویروس‌ها قابلیت انتقال به داخل سلول‌های تقسیم شده را دارند، اما سیستم ایمنی بدن را به شدت تحریک می‌کنند. ویروس‌های وابسته به آدنو هم قابل انتقال به سلول‌های تقسیم شده را دارند و هم به مدت طولانی در داخل سلول بیان شده بدون اینکه سیستم ایمنی بدن را تحریک کند (۴).

حامل‌های غیر ویروسی:

وکتورهای غیر ویروسی مانند پلاسمیدها نسبت به وکتورهای ویروسی سمیت و تحریک‌کنندگی کمتری دارند، اما کارایی رهایش ژن به طور مشخص پایین می‌آید (۳). پلاسمیدها ملکول‌های بزرگی هستند که بار منفی بالایی دارند و این خاصیت میزان عبور پلاسمیدها را از غشای بین سلولی پایین می‌آورد. همچنین وجود موتیف‌های غیر متیله در پلاسمید باعث تحریک سیستم ایمنی می‌شود. به منظور افزایش کارایی پلاسمیدها می‌توان پلاسمید را با پلی‌مرهای کاتیونی همراه نمود.

پلی‌مرهای کاتیونی:

میزان استفاده از حامل‌های ویروسی به علت خاصیت ایمونوژنسیستی، هزینه بالای تولید و از همه مهمتر احتمال اضافه شدن ژنوم ویروس به سلول‌ها محدود شده است. بدین منظور یک حامل مطمئن از سیستم‌های انتقال ژن بر پایه پلی‌مرها مورد توجه قرار گرفته است. مزایای این سیستم شامل جلوگیری از بیان نامحدود DNA، خواص فیزیکی و شیمیایی تعریف شده، متنوع بودن این ملکول‌ها و قابلیت تغییر آنها برای غلبه بر سدهای داخل و خارج سلولی می‌باشد (۵).



پلی مرهای کاتیونیک شامل چندین گروه آمینی است که به طور گسترده‌ای در حاملهای ژنی استفاده می‌شود. اثر متقابل بارهای مثبت پلی‌مرها و بار منفی DNA منجر به ایجاد یک Complexes با قابلیت خود بخودی (Self-assemble) می‌گردد. این Complexes بایستی دارای خاصیت‌های ویژه‌ای از جمله پایداری بالا قبل از وارد شدن به سلول، قابلیت قرار گرفتن در داخل سلول، فرار از هضم آندوزومی، حرکت به سمت هسته و رها کردن مواد ژنتیکی به داخل هسته را دارا باشند (۵).

این حاملها انواع مختلفی دارند. مانند Polythylenimine که به دو فرم خطی و شاخه دار وجود دارد. فرم شاخه‌دار تراکم بالایی از گروههای آمینی است که ۲/۳ این گروهها به صورت غیر پروتونی در سیستم فیزولوژیکی باقی می‌مانند. آمین‌های غیر پروتونی قادر به جذب پروتون در هنگام کاهش pH را دارند. این خاصیت موجب ظرفیت بافری فوق‌العاده برای فعالیت در رنج وسیع از pH می‌باشد که از این خاصیت برای حفظ حامل در برابر هضم آندوزومی استفاده می‌شود. در فرم خطی ۹۰٪ آمین‌ها پروتونی‌اند که قابلیت انتقال این فرم از فرم شاخه‌ای بیشتر است.

Poly-L-lysine این فرم از پلی‌مر دارای خاصیت متراکم کردن DNA و حفظ DNA در برابر هضم آنزیمهای خارج سلولی را دارد.

پلی‌مرهای طبیعی: از کلاژن و Chitosan استفاده می‌شود که مزایای برجسته این پلی‌مرها به علت سازگاری زیستی بالا و غیر سمی بودن آنها می‌باشد (۵).

نتایج و بحث

رهایش ژن یک پروسه چند مرحله‌ای می‌باشد که بایستی قابلیت غلبه بر سدهای داخل و خارجی را پیدا نماید. حاملهای پلی‌مر بایستی طوری طراحی شوند که مانند حاملهای ویروسی قابلیت مخفی شدن از سیستمهای نظارتی میزبان و قابلیت انتقال ژن‌ها به یک سلول خاص با تشخیص گیرنده‌های سطح سلولی را داشته باشند (۱). شاید بتوان در آینده نزدیک حاملهای هوشمند طراحی کرد که این نیازها را برآورده کند.

References

1. AhnMin H., Lee S., Cho M (2006) DNA/PEI nano-particles for gene delivery of rat bone marrow stem cells Colloids and Surfaces: 1-5
2. Anna L., (2007) Gene therapy for the fetus is there a future Best Practice & Research xx: 1-16
3. Cai X, Conley S, Naash M (2007) Nanoparticle applications in ocular gene therapy Vision Research xxx: 1-6
4. Hyung j., tiffany H lonnie S (2004) gene delivery from polymer scaffolds for tissue engineering Expert renmedical devices 1: 127-138
5. Jeong J., Wan Kim S., Park T (2007) Molecular design of functional polymers for gene therapy. Prog Polym Sci: 1-36

Gene therapy: Viewpoint in treatment of the diseases



ششمین همایش ملی بیوتکنولوژی جمهوری اسلامی ایران
۲۲-۲۴ مردادماه ۱۳۸۸، سالن همایشهای برج میلاد
The 6th National Biotechnology Congress of Iran
13-15 Aug, 2009, Milad Tower Conference Hall, Tehran-Iran



Hashemi Tabar, G. R. Naemipour, M. * Ahmadi, F.**

Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Abstract

Gene therapy is the delivery of genetic components into cells to regulate the function and activity of cells and also in response to the proteins which is expressed. Gene therapy is an approach for treatment of many diseases including cancers, disorder of nerve and vascular and genetic diseases. Genetic components affected by enzymatic digestion of cellular nucleases, so it is necessary to use carrier for gene transfer. In this review, virus and nonvirus carriers will be discussed in details.

Key words: Gene therapy, Virus carriers, Nonvirus carriers.