

ژن درمانی

ژن درمانی شامل وارد کردن یک ژن به داخل یک سلول با هدف رسیدن به نوعی اثر درمانی است با انتقال نسخه‌های واجد عملکرد ژن مربوط به بیمار اصلاح خصوصیات برگشت پذیر فنوتیپ جهش یافته امکان پذیر میشود.

بیماریهای ژنتیکی را میتوان در سطوح متعدد ، در مراحل گوناگون دور از ژن جهش یافته درمان کرد. فناوری DNA نو ترکیب ، مد نظر قرار دادن بیماریهای ژنتیکی در بنیادیترین سطح ، یعنی ژن را امکان پذیر کرده است. یکی از این روشهای درمانی ، ژن درمانی است. هدف از ژن درمانی ، بهبود بخشیدن به سلامت بیمار از طریق اصلاح فنوتیپ جهش یافته است. برای این منظور ، تحویل ژن طبیعی به سلولهای پیکری (نه زاینده) لازم است. وارد کردن یک ژن به داخل سلولهای پیکری ممکن است به 3 منظور لازم باشد.

• امکان دارد، ژن درمانی قادر به جبران کردن یک ژن جهش یافته سلولی که نوعی جهش از دست دهنده عملکرد دارد، بکار برود. مثلا برای درمان بیماری مغلوب اتوزومی فنیل کتونوریا.

• میتوان ژن درمانی را برای جایگزینی یا غیر فعال کردن یک ژن جهش یافته غالب که فرآورده غیر طبیعی آن موجب بیماری میشود انجام داد مانند بیماری هانتینگتون.

• گستردهترین کاربرد احتمالی ژن درمانی در رسیدن به اثری فارماکولوژیک ، جهت مقابله با آثار یک ژن یا ژنهای جهش یافته سلولی یا مقابله با ایجاد بیماری به طریق دیگر باشد. مبتلایان به بیماری اکتسابی از جمله سرطان، از این روش بهره میبرند.

حداقل شرایط لازم برای ژن درمانی اختلال ژنتیکی

شناسایی جایگاه ژنی درگیر یا حداقل اساس بیوشیمیایی آن اختلال.

• بار قابل توجه تبادل توجه بیماری و نسبت مطلوب خطر.

- داشتن فایده در مقایسه با درمانهای دیگر.
- آگاهی کافی از اساس مولکولی بیماری.
- اجزای تنظیم کننده مناسب برای ژن انتقال یافته.
- یک سلول هدف مناسب با نیمه عمر ترجیحا طولانی یا قابلیت همانند سازی خوب در داخل بدن.
- اطلاعات کافی از مطالعات سلولهای کشت داده شده.

خصوصیات ژن انتقال یافته

یک ژن انتقال یافته اکثرا از یک DNA مکمل تحت کنترل توالی پیشبری که ممکن است، لزوما پیشبر طبیعی ژن نباشد تشکیل شده است. عناصر تنظیم کننده باید طوری انتخاب شوند که ژن در سطوح کافی در سلولهای هدف رونویسی شود و در صورت لزوم به پیامهای تنظیم کننده ضروری پاسخ دهد.

خصوصیات سلول هدف

یکی از ملاحظات مهم در انتخاب سلول هدف مناسب این است که نیمه عمر طولانی در بدن یا قابلیت همانند سازی چشمگیر داشته باشد تا اثر زیستی انتقال ژن واجد دوام لازم باشد. سلولهای هدف ایدهآل ، سلولهای بنیادی یا سلولهای اجدادی با قابلیت همانند سازی بالا میشوند که از آنها میتوان به سلولهای بنیادی مغز استخوان اشاره کرد. همچنین سلولهای آندوتلیال ممکن است اهداف بویژه مفیدی برای انتقال ژن باشند. زیرا دیوارهای عروق خونی را مفروش میکنند. سلول هدف باید پروتئینها یا لیگاندهای دیگر لازم برای فعالیت زیستی را نیز فراهم کند.

روشهای انتقال ژن

روش اول

وارد کردن ژن به داخل سلولهای کشت داده شده از بیمار در خارج بدن و سپس وارد کردن سلولها به بدن بیمار پس از انتقال ژن است.

روش دوم

روش دوم ، تزریق کردن مستقیم ژن به داخل بافت یا مایع خارج سلولی مورد نظر از طریق ناقله‌های ویروسی و ناقله‌های غیر ویروسی است. فناوری ناقله‌های غیر ویروسی ، هنوز در مراحل مقدماتی است.

ناقله‌های ویروسی

ناقل ایده‌آل برای ژن درمانی باید بیخطر باشد، به راحتی ساخته شود، به آسانی وارد بافت هدف گردد، بروز مادام‌العمر ژن مورد نظر در سطوح مناسب را فراهم کند. از انواع این ناقلها میتوان به رترو ویروسها و آدنوویروسها اشاره کرد. از مزایای ناقله‌های ویروسی این است که قادرند وارد هر سلولی در جمعیت هدف شوند.

ناقله‌های غیر ویروسی

اساسا جذاب هستند، زیرا فاقد مخاطرات زیستی (مانند آلودگی) مربوط به ناقله‌های ویروسی هستند و تهیه آنها از نظر تئوری راحتتر است. این ناقلها 4 دسته هستند.

• DNA برهنه ، مثلا DNA مکمل با عناصر تنظیم کننده در پلاسمید.

• DNA برهنه ، بسته بندی شده در لیپوزمها.

• پروتئین که در آن DNA با پروتئینی مجموعه تشکیل میدهد و این پروتئین ورود مجموعه به داخل سلول یا بخشهای اجزای سلولی را تسهیل میکند.

• کروموزومهای مصنوعی.

مخاطرات ژن درمانی

• بیمار میتواند واکنش نامطلوبی به ناقل یا ژن انتقال یافته بدهد.

• ژن انتقال یافته در DNA بیمار جای میگیرند و پروتوانکوژنی را فعال یا یک ژن سرکوب کننده تومور را غیر فعال میکنند که موجب بدخیمی میشود.

• فعال شدن درجی میتواند انسجام یک ژن ضروری را از بین ببرند.

بیماریهای نامزد ژن درمانی

تعداد زیادی از اختلالات تک ژنی ، نامزدهای بالقوه برای اصلاح از طریق ژن درمانی هستند. اینها شامل اختلالات خون سازی مانند تالاسمی ، هموفیلی ، انواع گوناگون کمبود ایمنی و نیز اختلالاتی مانند فنیل کتونوریا ، کمبود AT-1 که هر یک بر پروتئینهایی که در کبد ساخته میشوند، موثر هستند.

تعداد زیادی کارآزمایی بالینی برای ارزیابی بیخطر بودن و کارآیی درمان با انتقال ژن در دست انجام است. نتایج اصلی میزگرد سال 1995 موسسه ملی سلامت در مورد وضعیت و آینده ژن درمانی هنوز صادق است. پیشرفت در این زمینه آهسته بوده. تاکید تحقیقات همواره مناسب نبوده و ادعاهای اولیه در مورد کارآیی آن مبالغه آمیز بوده است. با وجود این ، میزگرد به این نتیجه رسید که ژن درمانی برای درمان بیماریهای انسانی در دراز مدت ، بسیار امیدوار کننده است.

1- مفهوم و فایده ژن درمانی چیست؟

اساس ژن درمانی بر این اندیشه است که بسیاری از بیماریها ریشه در اختلال کار کرد ژنهادارد. بنابراین هدف از ژن درمانی تغییر ماده ژنتیکی سلولهای زنده برای مقاصد درمانی است.

بنا به تعریف ژن درمانی یک استراتژی درمانی است که شامل وارد کردن اسیدهای نوکلئیک به سلولهای انسانی برای دستیابی به اهداف درمانی است بنابراین اسید نوکلئیک به عنوان دارو عمل می کند این روش در درمان

برخی بیماریها و جلوگیری از

انتقال آنها به نسل بعد موثر است.

2- موانعی که بر سر راه آن وجود دارد چیست؟

در ژن درمانی سلول های جنسی یک ژن سالم به داخل اسپرم ، تخمک ، سلولهای سازنده آنها و یا تخم لقاح یافته منتقل می شود و هر سلولی که از این سلول ایجاد میشود ژن جدید را خواهد داشت ، به عبارت دیگر تغییرات اعمال شده به نسل بعد منتقل می شود.

موانع ومشکلاتی در مورد ژن درمانی سلولهای جنسی وجود دارد که موجب می شود این روش فعلا در مطالعات بالینی وارد نشود مهمترین موانع این روش خطرات احتمالی برای جنین ((مثل احتمال ایجاد سرطان در صورت قرار گرفتن ژن مورد انتقال در ناحیه یک ژن عملکردی یا تنظیمی)) تغییر گنجینه ژنتیکی انسان و خطرات اجتماعی و مسئله اصلاح نژادی ((eugenics)) است.

3-ژن درمانی در آینده به چه صورت خواهد بود؟

فقدان پروتئین های موثر در لخته خون که توسط ژن های معیوب کدبندی میگردد متاسفانه ،قبل از تهیه این پروتئین ها از طریق ژنتیکی ((مهندسی ژنتیکی)) ، بیماران هموفیلی از پروتئین هایی که از خون انسان گرفته شده بود درمان می شدند. بعضی از این خون ها به ویروس ایدز آلوده بودند که عواقب دردناکی را برای بیماران هموفیلی به همراه داشتند. به کارگیری پروتئین هایی که به صورت ژنتیکی تهیه گردیده و کاربردهای درمانی دارد به جای تولیدات خونی در آینده عاری از این مشکلات خواهد بود.

بیماریهایی مانند سندرم ((Leshnyhan)) ، که بیماری دردناکی است و در آن بیماران قادر به ساختن آنزیم خاصی در بدنشان نیستند ، جزو بیماریهای نادری هستند که در آینده در جدول ژن درمانی قرار خواهند گرفت .این بیماری باعث حالت عجیبی برای مجروح کردن وکندن اعضای بدن در بیمار می گردد ، مثل گاز گرفتن شدید لب ها و انگشتان . در حال حاضر حالت عادی ژن معیوب در این بیماری شناسایی شده است.

قبل از این که درمان بیماری ژنتیکی بتواند قابل اجرا گردد عیب و نقص ژنتیکی باید به طور دقیق شناسایی گردد در این جا است که علم ((biotechnology)) به احتمال زیاد اثر قابل توجهی در آینده بسیار نزدیک خواهد داشت. بررسی در مهندسی ژنتیک ابزار قدرتمندی را برای پیدا کردن اینجا و مکان ایجاد کرده است .

4- توضیحی در مورد وقتی که somatic versus germ cells هدف قرار گرفته اند بیان کنید ؟

سلولهای سوماتیک شامل کلیه سلول های بدن به جز سلولهای جنسی می باشد. تنها روشی که فعلا انجام می گیرد ژن درمانی سلول های سوماتیک است. هدف این روش حذف پیامدهای بالینی بیماری است و ژن منتقل شده به نسل بعد منتقل نمی شود.

یکی از این بیماری ها phenylketonuria است که به صورت مخفف pku نوشته می شود از هر 12000 بچه سفید پوست یک نفر به این بیماری مبتلا است و در صورت عدم رسیدگی به موقع می تواند منجر به بیماری روانی گردد. این بیماری به وسیله اختلال در ژنی که آنزیم کبدی تولید می کند ، ایجاد می گردد. چنانچه این نقص در مراحل اولیه باشد، بچه را می توان برای چند سال تحت رژیم خاصی قرار داد که البته کار بسیار ناخوشایندی است و اعضای خانواده را دچار مشکلات بسیار می کند.

روش های مختلف ژن درمانی همگی عامل مشترکی دارند یعنی بافت های تحت درمان somatic هستند. در مقام مقایسه جایگزین کردن سلول های معیوب در سلولهای germ line که به ژنتیک ارثی نونهالان کمک می کند بهتر است ژن درمانی در سلولهای germ line نه تنها بر شخص تحت درمان که بر بچه های او نیز اثر بخشی زیادی دارد germ line درمانی مسائل ژنتیکی تمام بشریت را دگرگون خواهد کرد و نسل های آینده باید با آن دگرگونی و تحول خو بگیرند.

5- اهمیت ژن درمانی را بیان کنید ؟

به رغم موانعی که بر سر راه ژن درمانی وجود دارد برخی محققان با اشاره به کار بردهای این روش در درمان برخی بیماری ها و جلوگیری از انتقال این بیماری ها به نسل بعد انجام ژن درمانی را توصیه می کنند، برای مثال در ژن درمانی سلول های سوماتیک در مورد بیمار هموفیلی تنها خود بیمار درمان شده و در صورت فراهم شدن شرایط ((ازدواج یک فرد با یک فرد ناقل هموفیلی)) فرزندان وی ممکن است به این بیماری مبتلا شوند، اما در ژن درمانی سلول های جنسی فرد مذکور، فرد بیمار درمان نمی شود ولی فرزندان وی دیگر بیمار نمی شوند بنابراین با ژن درمانی سلول های جنسی یک فرد، افراد زیادی در آینده سالم زندگی خواهند کرد.

در بیماری های به اصطلاح متابولیکی، ژنتیکی که به آن توجه بسیاری شده، ژن معیوبی باعث می گردد، تا آنزیمی در عملکرد متابولیکی خاص خود یا حضور نداشته باشد و یا بلااثر باشد.

قدم موثر در درمان نارسایی های ژنتیکی در انسان، ژن درمانی است. این روشی است که در آن ژن به جای ژن معیوب یا غائب، ژن فعالی جایگزین می گردد به این ترتیب بدن قادر به ساختن آنزیم یا پروتئین کامل شده و در نتیجه ریشه بیماری خشک میشود.

6- در مورد چندین مورد موفق ژن درمانی مفصل توضیح دهید؟

عموما اسید نوکلئیک مورد استفاده در ژن درمانی یک DNA دو رشته ای است که یک پروتئین نشانگر ((MARK ER، مخرب (DESTRUCTIVE))) یا درمانی را رمز میکنند.

پروتئین های نشانگر یا مخرب معمولا در درمان سرطان به کار میروند برای مثال در یک روش درمانی ژن رمز کننده آنزیم تیمیدین کیناز هرپس ویروس ((ویروس عامل تبخال)) وارد سلولهای توموری میگردد این ژن در منطقه توموری بیان شده و آنزیم تیمیدین کیناز را تولید می کند سپس به فرد داروی گان سیکلو ویر را می دهند آنزیم تیمیدین کیناز، گان سیکلوویر را به یک ماده سمی و کشنده سلولی تبدیل می کنند و از آنجاکه این آنزیم فقط وارد سلولهای توموری شده است ماده سمی ایجاد شده نیز فقط در ناحیه توموری ایجاد و موجب مرگ سلولهای توموری میشود منظور از پروتئینهای درمانی نیز پروتئین - هایی است که خود در بدن نقش

مهمی ایفا می کنند و بنابر دلایل مختلف در بیماران دارای نقص ژنتیکی دچار نقص هستند یا وجود ندارند هموفیلی ، تالاسمی ، و بسیاری از بیماریهای دیگر در این گروه قرار می گیرند و در ژن درمانی از آنها نسخه سالمی از ژن تولید کننده پروتئین مورد نظر وارد بدن بیمار می گردد.

اسید نوکلئیک همچنین می تواند Antisense RNA یا DNA تک رشته ای باشد . در این استراتژی درمانی قطعه های کوچک از RNA یا DNA تک رشته ای که دقیقا مکمل راه انداز ژن یا بخشی از توالی موجود در ژن است در آزمایشگاه ساخته شده و به بدن بیمار منتقل می گردد این قطعه که Antisense نامیده می شود به توالی مورد نظر متصل شده و مانع رونویسی ژن و تولید پروتئین مرتبط با آن می شود این نوع ژن درمانی نیز معمولا در درمان سرطان کاربرد دارد و با استفاده از این قطعات اسید نوکلئیک از تولید پروتئین های موثر در فرایند سرطان جلوگیری به عمل می آید. همچنین از این روش در درمان بیماری های ژنتیکی غالب (مثل بیماری هانتینگتون) استفاده می شود.

اولین کارآزمایی های بالینی در سال 1990 و برای درمان بیماری نقص ایمنی مرکب شدید (SCID) انجام شد ، این بیماری اتوزومی مغلوب است که به علت نقص آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) ایجاد می شود غیاب این آنزیم ، موجب تجمع دزوکسی آدنوزین تری فسفات می شود که برای لنفوسیت ها سمی است و مرگ زود رس آنها را موجب میشود . بیماران مبتلا در اثر نقص در ایمنی سلولی و خونی ، به عفونت های مکرر و تهدید کننده زندگی دچار شده و معمولا در همان دوران بچگی جان خود را از دست می دهند.

بلاز و همکارانش، لنفوسیت های گردش خون دو بیمار را خارج کرده ، کشت داده و آنها را بارترو و ویروس حامل ژن (ADA) آلوده کردند و سپس این سلولها را مجددا به بیماران تزریق کردند.

در یکی از دو بیمار، لنفوسیت های T انتقال داده شده ، مدت زمان طولانی دوام آوردند و علائم بیماری وی بهبود یافت و سالها پس از درمان ، زندگی طبیعی خود را سپری می کند.

7-تاثیر موفقیت ژن درمانی را روی صنایع داروسازی بیان کنید؟

یکی از مهمترین موارد استفاده از ژن درمانی ، درمان سرطان ها می باشد.یکی از راه کارها در درمان سرطان حساس کردن سلولهای توموری به دارو می باشد که در زیر به شرح آن می پردازیم:

حساس کردن سلولهای توموری به شیمی درمانی وپرتو درمانی یکی از روشهای مهم ژن درمانی سرطان می باشد برخی ژن ها می توانند به طور مستقیم اثر بخشی دیگر درمان ها را از طریق ایجاد تغییراتی در ترمیم DNA ، سیستم های انتقال پیام سلولی (SIGNALTRANSDUCTION) یا کنترل چرخه سلولی را افزایش دهند . برای مثال مطالعات نشان داده اند که جایگزین کردن یک ژن سرکوب کننده تومور P53 میتواند به افزایش حساسیت سلول های توموری به داروی سیس پلاتین و سایر داروها منجر گردد برخی ژن ها نیز با تولید یک آنزیم که به طور انتخابی و موضعی یک داروی غیر سمی را به متابولیت بسیار سمی در سلولهای سرطان تبدیل می کند می توانند مرگ سلول را باعث شوند .این روش می تواند عوارض شیمی درمانی را به طرز چشمگیری کاهش دهد. ژن تیمیدین کیناز هرپس ویروس ((HSV-TK)) یکی از آنزیم هایی است که بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است .فراورده این ژن یعنی تیمیدین کیناز موجب فسفریله کردن گان-سیکلوویر و تبدیل آن به شکل مونو فسفات سمی می شود ،گان سیکلوویریک داروی ضد ویروس است که به خودی خود اثری روی سلول نمی گذارد اما متابولیت های فسفریله آن برای سلول کشنده خواهد بود . سلول های انسانی فاقد آنزیم لازم برای فسفریله کردن این دارو هستند (لازم به ذکر است مونو فسفات در این مرحله طی تغییراتی توسط آنزیم های داخل سلولی تبدیل به تری فسفات سمی می شود).

ابزار و اهداف کشف داروها:

تعدادی از اکتشافات جالب اخیر در RNA زمینه جدیدی را برای به کار گیری RNA در توسعه درمانها گشوده است. موسسه هایی مانند ریوزیمز و RNA به صورت فوری به عنوان استراتژی موثر در باب ژنهای آرام و تکنیک های جدید در حال توسعه اند .برای بکار گیری RNA با دارایی و کاراییهای مخصوص ، هدف گرفتن RNA با سلول های کوچک به عنوان یک دسترسی جالب برای مدرنه کردن

وجود RNA به کار برده می شود. دارایی های یونیک شیمیایی و بیولوژیک RNA موقعیت های بسیاری مناسبی را در کشف داروها برای جلوگیری از نشانه رفتن پروتئینها به ما میدهند این خاصیت باعث تحقیق در موقعیت هایی که در بالا ذکر شد و نمایان کردن خاصیت درمان RNA می شود.

8- وضعیت ژن درمانی را در آینده پیش بینی کنید؟

امکان دارد در آینده ای نزدیک برای تشخیص دادن نقصان میان ژن ها و نسخه های طبیعی از سوند DNA که به تشخیص روشها حساس باشد استفاده شود که در توسعه آن مهم است. دانشمندان سعی دارند منشی از ژن های همه انسان ها را معلوم کنند که این کار با برنامه های مشابه در اروپا انجام می شود، و در 15 سال ما توانایی شناسایی و برخورد با همه بیماری هایی که بشر نسبت به آن آسیب پذیر است را پیدا می کنیم. این انقلاب جدید دارویی است و امید دارد کیفیت زندگی مردها و زنها و بچه ها را گسترش دهد. تقریباً ژن ها برای اختلال عضلانی و فیبر و شبکه شناسایی شده که بیشتر این اطلاعات در همه ی زمان ها ضروری است.

نقش ویروس AAV در بیوتکنولوژی و ژن درمانی

تعدادی از بیماریهای مهم انسان در اثر ناتوانی بدن در ساختن پروتئین بخصوصی ایجاد میشود که معمولاً در بافت یا عضو خاص یا در مایعات بدن مانند خون اتفاق میافتد و این امر میتواند سبب بیماری شدیدی شود که در تمام طول عمر شخص همراه او خواهد بود. بسیاری از بیماریهای ژنتیک از این جمله است مانند: آنمی سیکل سل، هموفیلی، دیسترفی عضلانی دوشن (DMD)، تالاسمی و غیره.

اولین وعده زیست فناوری (بیوتکنولوژی) جدا کردن و تولید این پروتئینها از طریق مهندسی ژنتیک و فناوری نو ترکیبی بود تا آنها را در اختیار بیمارانی قرار دهد که فاقد آن پروتئینها بود. حال اگر این پروتئینها به صورت داروهای خوراکی استفاده میشد هضم شده و بی اثر میگشت. برخی از محصولات به وسیله تزریق به بدن میرسید، تزریقهای مکرری که روزانه، هفتگی یا ماهیانه یا توسط خود بیمار انجام میشد (مثل انسولین) یا توسط

پزشک. اما این کارهم خالی از اشکال نبود، زیرا بسیار سخت است که سطح مناسبی از دارو (پروتئین) را در فواصل بین تزریقها برقرار کرد. از طرفی برخی سلولها نظیر سلولهای مغزی به علت وجود سد خونی مغزی (BBB) ممکن است نتوانند مقدار مناسبی از دارو را دریافت کنند.

با ظهور ژن درمانی امیدهای تازه ای برای این بیماران فراهم شده است. ژن درمانی تحویل خود پروتئین درمانی نیست بلکه ژن آن پروتئین را تحویل بیمار میدهد. این ژن وارد سلولهای بدن شده و آنها را به کارخانههای کوچکی تبدیل میکند که پروتئین موردنیاز بیمار را تا مدتی طولانی برایش میسازد.

همچنین با استفاده از ژن درمانی اقدام به درمان سرطان کردهاند زیرا برخی ژنها باعث میشود که سلولهای سرطانی پروتئین خاصی را بیان کند که به داروها حساستر شده یا توسط سلولهای ایمنی بهتر شناسایی شود. این استراتژی باعث میشود که شیمی درمانی یا پاسخ ایمنی خود بیمار، موثرتر عمل کند.

برای انتقال ژن درمان کننده از روشهای مختلفی استفاده میشود. از جمله تزریق فیزیکی توسط میکرواینجکشن، انتقال توسط لیپوزومها، و انتقال توسط ویروسها که مورد اخیر موضوع بحث ما است. در انتقال ویروسی از ویروسهای مختلف نظیر رترو ویروسها، آدنو ویروسها، لنتی ویروسها، هرپس ویروسها و AAV ویروسها (Adeno-Associated Virus) استفاده میشود.

در روش استفاده از ویروس AAV ، همانطوری که در شکل (1) نشان داده شده است. ژنهای ویروس از یک ویروس بی خطر به نام "AAV ویروس" خارج شده و سپس ژن درمان کننده به جای آن جایگزین میشود. بعد از تزریق این ویروسها به بیمار "AAV ویروسها" میتواند ژن درمان کننده را به سلولها انتقال دهد. حال پروتئین موردنیاز توسط سلولهای خود بیمار ساخته خواهد شد، همانگونه که اگر خود سلول DNA مربوطه را میداشت عمل میکرد. این پروتئین یا وارد غشاء سلول میشود تا مورد استفاده خود سلول قرارگیرد یا توسط سلول ترشح میشود که مورد استفاده سلولهای دیگر قرارگیرد.

ویروس AAV (Adeno-Associated Virus)

"AAV" ویروس " یک ویروس خیلی ساده از شاخه های خانواده *parvoviridae* است و جزء ویروسهای بدون پوشش و کوچک است. "AAV" ویروس " نامش را به این علت گرفته است که در 40 سال پیش آن را در جریان آلودگی یک نمونه بالینی مبتلا به آدنووایروس کشف کردند. بدین ترتیب نام Adeno-Associated Virus به آن اطلاق شد. به هر حال "AAV" ویروس " در هیچ یک از خواص ویروسی با آدنووایروسها مشترک نیست و در حقیقت ژنهایشان (DNA) با هم هیچ شباهتی ندارد و این موضوع مهم است چرا که بر خلاف آدنووایروسها، "AAV" ویروس " در انسان پاتوژن نیست.

وکتورهای AAV

وکتورهای AAV مشتق از ویروس AAV که از عملکرد طبیعی خودشان استفاده کرده و ژنها را به سلول تحویل میدهد. جهت تولید یک وکتور AAV، ویروس AAV را با خارج کردن ژن ویروسی و جایگزین کردن آن با ژن درمان کننده (برای تولید پروتئین مربوط) تغییر میدهند.

DNA متعلق به "AAV" ویروس " تک رشتهای است و فقط شامل 2 ژن است. یکی به نام ژن Rep که پروتئینهای مربوط به همانندسازی DNA را کد میکند و دیگری به نام ژن Cap که از اسپلیسینگ افتراقی استفاده میکند و اجازه میدهد که سه پروتئین را کد کند که پروتئینهای پوشش (coat) ویروس را میسازد.

با استفاده از این روش در حالی که هیچ کدام از ژنهای ویروسی وجود ندارد اتصال سلولی کارا و ساز و کار ورود ژن بوسیله پروتئین پوششی "AAV" ویروس " مهیا میشود. فقط قسمتی کوچکی از DNA متعلق به AAV در طرفین این قطعه ژنی درمان کننده در وکتور باقی میماند که حاوی قطعات خودکامل شونده DNA ملقب به ITR ها (Inverted Terminal Repeats) است و این ژنها برای تامین سطح بالایی از بیان ژن درمان کنندهای که وکتور آن را حمل میکند، لازم است.

هر وکتور AAV فقط از 4 نوع مولکول تشکیل شده است. سه وکتور، دقیقاً در ارتباط با پروتئینهایی است که پوشش ویروس را میسازد و یک قطعه تک رشته ای DNA ژن درمان کننده و دیگر عناصر تنظیم کننده را کد میکند.

سادگی این سیستم باعث میشود که گیرندگان وکتورهای AAV در معرض حداقل مقدار مواد خارجی (بیگانه) قرار گیرند. در مقابل دیگر وکتورهای ویروسی که برای ژن تراپی استفاده میشود، مانند آنهایی که با استفاده از آدنو ویروسها، لنتی ویروسها، رترو ویروسها، و هرپس ویروسها درست شدهاند، بهطور بارزی بزرگتر و پیچیدهتر است و بنابراین احتمال آن که به پاسخ ایمنی منجر شده و واکنشهای زیان آوری را برای استفاده های بعدی در پی داشته باشد، بسیار بیشتر است.

عقیده بر این است که وکتورهای AAV خواص مطلوب وکتورهای ویروسی و وکتورهای غیر ویروسی را ترکیب میکند و ممکن است نسبت به دیگر وکتورهای ژن درمانی چندین مزیت بالقوه ارائه دهد. این مزایا عبارتند از:

*تحویل موثر ژن ها به هر دو نوع سلول هدف در حال تقسیم و آنهایی که تقسیم نمی شود،

*عدم حضور ژنهای ویروسی که میتواند مسؤول ایجاد پاسخ ایمنی ناخواسته باشد،

*کاربرد in-vivo در بیماران،

*میزان بالای بیان ژن و

*پایداری عالی که اجازه میدهد وکتورهای AAV همانند بیشتر محصولات دارویی رایج تولید و ذخیره شده و مورد استفاده قرار گیرد.

شکل (1): شماتیک مراحل ژن درمانی با AAV

شکل (2) AAV زیر میکروسکپ الکترونی

شکل (3): ساختمان ژنی DNA ویروس AAV

منابع:

-<http://www.accessexcellence/>

- <http://www.goftman.com/forums/history/topic/17689-1.html>

-مجله الکترونیکی ژنتیک پزشکی

-غفاری، سعید رضا، ژنتیک برای کارشناسان نظام سلامت، تهران " انتشارات اندیشه سرا، ۱۳۸۵