



دکتر مرتضی تمیینی

گروه فارماکولوژی دانشکده بهزشکی - دانشگاه علوم بهزشکی تهران

دست آوردهای سودمندی نایل و جامعه بشریت را از آن بهره‌مند می‌سازند و بروز بر خداوند خالق و یکتا که دنیای با این عظمت به اراده او خلق شده و هر گوشه‌ای از آن پر از شگفتی‌ها و رازهای کشف نشده می‌باشد.

ڏن درمانی حاصل افزایش دانش بشر درباره عمل کرد ڙنوم و دسترسی به روش‌های است که بشر بوسیله آنها توانسته ڙنوم را مطالعه و دست کاری کند و عنارت از وارد کردن مواد ڙنتیکی خارجی بداخل سلولهای بدن است بنحوی که سلولها قادر به تجلی یا نشان دادن خواص ڙنهای جدید باشند. عمل وارد کردن مواد هسته‌ای به داخل سلولهای بدن را Transfection نامیده‌اند.

ڏن درمانی در سه عرصه اصلی تحت مطالعه است:

## مقدمه

انسان یک بار با شناختن هسته اتمها و دستکاری کردن حریم داخلی اتمها و بالاخره شکستن هسته آنها شگفتی آفرید و از ره آوردهای این شگفتی بهره‌ها جست و این بار با شناختن هسته سلولها و ترکیب شیمیایی آن توانسته است با دستکاری و تغییر در خواص مواد سازنده هسته سلولها ایجاد شگفتی نموده و در آستانه بهره‌جوئی از ره آوردهای این شگفتی به صورت مبارزه با بیماریهای مختلف قرار گیرد و دورنمای درمان را به صورت متفاوت از درمان امروزی، ترسیم نماید. بروز بر علم، که با پاک کردن سیاهی‌ها، بشر را هر روز از روشنایی‌های تازه‌ای بهره‌مند می‌سازد، بروز بر انسان، انسانهایی که در پیمودن راه طولانی و مشکل علم از پا ننشسته و با ادامه این راه به

باتوجه به مطالب یاد شده می توان ژن درمانی در انسان (human gene therapy) را به صورت انتقال *in vivo* یا *ex vivo* مواد ژنتیکی مشخصی به سلولهای بیماران تعریف نمود.

برای انتقال DNA روشهای شیمیابی یا فیزیکی، وسیعاً مورد مطالعه قرار گرفته اند. این روشها شامل تزریق مستقیم DNA، بکار بردن کمپلکس های DNA در لیپوزومها که با غشاء سلولها ترکیب شده و اجازه عبور به DNA بداخل سلول را می دهد، و بالاخره روشهای عجیب تر مثل gen guns که در آنها ذرات طلای پوشش داده شده با DNA بداخل سلولها شلیک می شوند.

گرچه بدنبال چنین روشهایی به تجلی ژن (gene expression) نائل می شویم ولی به خاطر اینکه مواد ژنتیکی جدید با مواد ژنتیکی میزبان، یکی نمی شوند، تجلی ژن زودگذر و فانی است. لذا امروزه روشهای فیزیکی کمتر از روشهای ویروسی کارآمد بوده و در موارد محدود تری بکار گرفته می شوند.

حاملهایی که توسط کمیته مشاوره DNA بازسازی شده در ایالات متحده برای انسان تایید شده اند شامل دو نوع حامل غیرویروسی و ویروسی هستند. از حاملهای غیرویروسی (nonviral vectors)، لیپوزومها و DNA لخت می باشند که مزیت اینها نداشتند خطر رونوشت برداری و تکثیر هستند. حاملهای ویروسی (viral vectors) شامل رترو و ویروس ها، آدنوویروسها و هرپس ویروسها هستند. ساختن وکتور رتروویرال آسان بوده و بیشتر مورد استفاده قرار می گیرد. وکتور آدنوویروس سلولهای تکثیر شونده را آلووده می کند و وکتور هرپس ویروس سیستم عصبی مرکزی را

- ۱- جایگزینی ژنهای غیرطبیعی یا ناقص در بیماران مبتلا به بیماریهای ارثی
- ۲- تغییر مشخصات سلولها برای عوض کردن حساسیت نسبی آنها به سایر درمانها (بعنوان مثال، مقاومت کردن سلولهای پایه خون ساز به اثرات جانبی داروهای ضد سرطان یا وادار کردن سلولهای تومور به تولید آنزیمی انتخابی که پیش داروی غیرسمی را به داروی سمی تبدیل نماید).
- ۳- اجازه دادن به تولید موضعی ماده ای فعال از لحاظ بیولوژیکی، بدون ایجاد اثراتی که از مصرف سیستمیک آن ناشی می شوند.

برای ژن درمانی موثر، روشهای کارآمد تحويل مواد ژنتیکی ضرورت دارد. روشهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته ولی هیچیک هنوز بطور کامل رضایت بخش نبوده است. گرچه امکان خارج کردن سلولهای دهنده (donor cells) از بیمار و انتقال ژن جدید بطور ex vivo به آنها (با روشهای فیزیکی یا ویروسی) و برگرداندن سلولهای اصلاح شده (modified cells) به بدن بیمار برای اصلاح سلولهای پایه خون ساز عملی می باشد ولی برای اکثر باتفاقها روش انتقال in vivo مورد نیاز می باشد. ویروسهای اصلاح شده (modified viruses) که به صورت عاجز از تکثیر در آمده اند وسیعاً بعنوان حامل (Vector) در ژن درمانی مورد مطالعه قرار گرفته اند. برای این منظور ویروسها مختلف مثل رتروویروسها، آدنوویروسها و ویروسهای هرپس سیمپلکس مورد مطالعه قرار گرفته اند. ویروسهایی که گرایش به بافت خاصی را دارند می توانند در ایجاد اثرات موضعی سودمند باشند.

ژن مانند پلاسمید - لیپوزوم *in vivo* و رetroوپیروس *ex vivo* استفاده شده که محصولات ژنی  $\beta_2$  HLA - B7 and  $\beta$  (برای سلولهای هدف ملانوما، سرطان کولورکتال، و سرطان سلولهای کلیوی) و اینترلوکین - 4 (برای سلولهای هدف فیبروبلاست) و اینترلوکین - 2 (برای سلولهای هدف نوروبلاستوما) بوده‌اند و در همه موارد پاسخ ایمنی در برابر تومور ایجاد شده است. بیماریهای مثل بیماری گوشه (ایجاد شده است. بیماریهای مثل بیماری گوشه، هموفیلی، دیستروفی عضلانی دوشن (Duchenn muscular dystrophy) و بیماری پارکینسون کاندیداهای احتمالی برای ژن درمانی هستند. در مورد بیماری پارکینسون، ژن تایروزین‌هیدروکسیلاز به داخل بافت مغز منتقل می‌شود تا تولید دوپامین را افزایش دهد و در تجربیات حیوانی این روش امیدارکننده بوده است.

ژن درمانی همچنین در بیماریهای اکتسابی مختلف، بویژه در درمان AIDS تحت بررسی است و بطوریکه اشاره شد برای کنترل بعضی انواع سرطان، از جمله، در ملانومای بدخیم، با اصلاح کردن سلولهای تومور برای افزایش ایمونوژنیستیه، و در بعضی از تومورهای مغزی با حساس کردن اختصاصی آنها به گان‌سیکلوفیر، تحت بررسی هستند.

سنگ بنای ژن درمانی توسط تجربیات دانشمندان مختلف آماده شده و از جمع‌آوری نتایج آنها، امروزه به هدف اصلی درمان بیماریها توسط ژن درمانی رسیده‌ایم. بی‌مناسب نخواهد بود که نامی از بعضی از دانشمندان مشهوری برده شود که کارهای آنها کمک به شناخت ژن و

هدف‌گیری می‌کند ولی ساختن آن مشکل است. در حال حاضر تعداد کمی از بیماران تحت درمان با ژن درمانی قرار گرفته‌اند. اولین درمان موفق، برای یک اختلال تک ژنی بنام کمبود ایمنی ترکیبی (combined immunodeficiency) بود که در اثر کمبود آنزیم آدنوزین دی‌امیناز ایجاد می‌شود. نشان داده شده که انتقال یا ترانسفکشن ژن برای این آنزیم بداخل سل‌های بیمار بطور *ex vivo* و تزریق مجدد سل‌های اصلاح شده به بیمار، ایجاد بهبودی بالینی قابل توجهی می‌کند ولی درمان باید در فواصل معین تکرار شود زیرا عمر لنفوцит‌ها محدود می‌باشد. متد انتقال ژن در این روش، *Retrovirus ex vivo* و محصول ژنی، آدنوزین پی‌آمیناز و سلولهای هدف، T-سل‌های خونی یا سلولهای پایه CD34+ هستند که پاسخ بیولوژی نسبی به صورت افزایش پاسخ ایمنی ایجاد نموده است. تعدادی بیماریهای دیگر تک ژنی مثل فیبروزکیستیک و هیپرکلسترولمی فامیلی بهمین ترتیب ژن درمانی شده‌اند.

برای درمان فیبروزکیستیک، روش انتقال ژن، آدنووپیروس *in vivo* و پلاسمید - لیپوزوم *in vivo* بوده است که در هر دو مورد، محصول ژن CFTR\* و سلولهای هدف اپی‌تلیوم بینی بوده که پاسخ بیولوژیکی اصلاح نسبی ناهنجاریهای اپی‌تلیال بوده است. در ژن درمانی هیپرکلسترولمی، روش انتقال ژن، سلولهای هدف هپاتوسیت‌ها بوده‌اند که بعنوان پاسخ بیولوژیک، اصلاح نسبی ناهنجاریهای لیپیدی ایجاد شده است. در عده‌ای از بیماریهای بدخیم (تومورهای بدخیم) نیز از روش‌های انتقال

ژن درمانی Germ cell نیاز زیادی به بحث درباره جنبه‌های اخلاقی موضوع دارد و قبل از آنکه در روی انسان‌ها پیاده شود اطلاعات پره‌کلینیکی زیادی درباره آن لازم است تا مبادا، همچون شکستن هسته اتمها ره‌آوردهای ضد بشری عاید شود، ولی ژن درمانی Somatic cell در انسانها امروزه در حال تکوین است. تنها در ایالات متحده آمریکا، در پنج سال گذشته بیش از صد مطالعه بالینی با هدف درمان بیماریهای مختلف از ارشی (مثل فیبروز کیستیک) تا سرطان و AIDS توسط کمیته مشاوره DNA بازسازی شده وابسته به انسنتیتوی ملی بهداشت، مورد تایید قرار گرفته و بیش از ۷۰۰ بیمار در این مطالعات تحت درمان قرار گرفته‌اند. با اینکه مواعن متعددی در پیش راه قرار دارند که باید قبل از تثبیت این روش به آنها غلبه شود ولی بنتظر می‌رسد که مطمئناً بعضی از انواع ژن درمانی در آینده بعنوان وسیله درمانی تثبیت شده در خواهد آمد.

#### زیرنویس:

\* CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

\*\* HLA - B7 and  $\beta_2$  - histocompatibility

(آنتی ژن لنفوسيتي انساني - آنتي ژن سازگاري بافت) ژنهایی که اين آنتي ژنهای را کد می‌کنند ژنهای سازگاری بافتی کفت می‌شوند. آنتي ژنهای سازگاری بافتی باعث تحریک طرد عضو پیوند زده شده می‌شوند.

#### منابع:

1. Hanania EG, et al. Recent advances in the application of gene therapy to human disease. Am J med 1995; 99: 537 - 552
2. Lazo, J.S. Gene therapy, in: Modern pharmacology with clinical applications (Craig and Stitzel, eds), 1997; 703 - 709.
3. Sikora, K. Genes, dreams and cancer, Br Med J 1994; 308: 1217 - 1221

خواص آن گردیده است. در سال ۱۹۴۴ Avery, MacLeod و McCarthy نشان دادند که یک ژن می‌تواند در اسیدهای نوکلئیک منتقل شود. در سال ۱۹۵۴ Crick و Watson و Maripig DNA را توضیح دادند. در سال ۱۹۵۶ Ledeberry نشان داد که ژنومهای ویروسی می‌توانند جزء قسمت ثابت و دائمی ژنومهای سلول باکتریوفاژها شوند. در سال ۱۹۶۲ Szybalski و Szybalski نشان دادند که سلولهای با نقص‌های آنزیمی و ژنی می‌توانند توسط انتقال مستقیم ژن اصلاح شوند. در دهه ۶۰، اولین کوشش برای انتقال یک ژن (آرڈیناز) داخل سلول انسانی انجام گرفت و در سال ۱۹۸۹، اولین مطالعه ژن درمانی در انسان مورد تایید قرار گرفت.

تعداد زیادی از داروهای امروزه مصرف می‌شوند علائم بیماری را درمان می‌کنند ولی علاج بخش نمی‌باشند. البته موارد استثنایی مثل شیمی درمانی بیماریهای میکرواورگانیسمی یا سرطانی و داروهای موثر در سیستم آندوکرین وجود دارند که عامل درمان علتی یا جاشینی هستند. امروزه با امکان پذیر شدن جداسازی، مشخص کردن ساختمان و آنالیز کردن ژنهایی که عامل بیماریهای ارشی و اکتسابی انسان هستند و نیز Sequencing کامل ژنوم انسان، بیشتر ژنهای انسان (حدود ۱۰۰ هزار ژن) می‌توانند کاندیدای دستکاری ژنتیکی باشند. بنابراین، اکنون، برای اولین بار امکان دارد درباره فارماکولوژی ملکولی و روش‌های ژنتیکی برای درمان قطعی بیماریها بحث نمود. بسیاری از این روش‌ها تحت عنوان کلی ژن درمانی قرار می‌گیرند.