Archive of SID

سندرم شوگرن – ژن درمانی و چشم انداز

دکتر محمدرضا نوری دلویی* رامین راه پیما **

* استاد گروه آموزشی ژنتیک پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

** دانشجوی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

Title: Sjögren syndrome-gene therapy and its prospective
Authors: Dalooi MR. Professor*, Rahpeyma R. Student

Address: Dept. of Medical Genetic, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences
Abstract: Sjögren syndrome is one of the autoimmune diseases which is characterized by lymphocytic infiltration to exocrine glands and causes keratoconjunctivitis sicca and xerostomia. Today, a large population, with a majority of women over 40, suffer from this disease and have several complications regarding oral health and reduced life quality such as severe dental caries, painful eyes, olfactory and gustatory deficiency, speech, mastication and swallowing discomforts. Unfortunately, these patients do not respond to the conventional therapies. Nowadays in medical world, which its target is basic therapy and not symptomatic one, several gene therapy approaches, have gained importance in treatment of this apparently incurable diseases. Due to the facts that this disease is the second prevelant autoimmune disease, after rheumatoid arthritis, and the conventional therapies of the disease are all relative and symptomatic, researchers have insisted on the basic and causative therapy through gene transfer more than before. In the Present article, through reviewing 58 references containing recent scientific and investigatory findings it has been tried, to consider the pathogenesis and conventional therapies of this syndrome. Another purpose of this study was to investigate several and potentially very effective gene transfer systems and different theraputic genes (mainly membrane water channels, ione transporter molecules, transcription factors, antifungal proteins and free radical scavengers).

Key Words: Sjögren's Syndrome – Pathogenesis - Gene Therapy.

Journal of Dentistry . Tehran University of Medical Sciences (Vol. 15, No.4, 2003)

چکیده

سندرم شوگرن از جمله بیماریهای خود ایمنی است که با ارتشاح لنفوسیتی به غدد برون ریز مشخص می گردد و موجب کراتوکنژکتویت سیکا و خشکی دهان می‌شود. در حال حاضر جمعیت بسیاری که اغلب آنها را زنان بالای چهل سال تشکیل می‌دهند از این بیماری رنج می برند و با مشکلات متعددی از جهت سلامت دهان و دندان و کاهش کیفیت زندگی ، مانند پوسیدگیهای شدید دندانی، چشمانی دردناک، نواقص بویایی و چشایی ،تکلم ، جویدن و بلع مواجه هستند. متاسفانه این بیماران به درمانهای رایج پاسخ چندانی نمی‌دهند. امروزه دردنیای پزشکی که هدف نهائی آن درمان اساسی و نه معلولی (علامتی) است ، رویکردهای مختلف ژن درمانی در درمان بسیاری از بیماریهای ظاهراً علاج ناپذیر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با توجه به اینکه این بیماری، دومین بیماری شایع خود ایمنی پس از آرتریت روماتوئید می‌باشد و با عنایت به اینکه درمانهای مرسوم این بیماری همگی درمان علامتی نسبی هستند، توجه بر درمان اساسی و ریشه ای

www.SID.ir

Archive of SID

این بیماری به کمک انتقال ژن ، بیش از پیش مورد تأکید پژوهشگران قرار گرفته است . در این مطالعه ۵۸ منبع معتبر حاوی تازه‌ترین دستاوردهای علمی، مرور گردید و به بیماریزایی، عوارض و درمانهای مرسوم این سندرم پرداخته شد. هدف دیگر این مطالعه، بررسی شیوه‌های درمانی جدید این عارضه با عنایت به روشهای مختلف و بالقوه بسیار کارآمد انتقال ژن و ژن های درمانگر متفاوت (از جمله کانال‌های آب غشایی، مولکول‌های ناقل یونی، عوامل نسخه برداری، پروتئین‌های ضد قارچی و جاروبگرهای رادیکال‌های آزاد)، می‌باشد.

کلید واژه ها : سندرم شوگرن – بیماریزائی – ژن درمانی

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۵، شماره ۴، سال ۱۳۸۱)

مقدمه، تاریخچه و معرفی کلی بیماری

سندرم‌شوگرن(Sjögren's syndrome=SS)یک بیماری خود ایمنی است که با ارتشاح‌لنفوسیتی به غدد برون‌ریز مشخص‌می‌گردد و منجر به علائم ویژه بیماری یعنی التهاب خشک قرنیه‌وملتحمه (Keratoconjunctivitis sicca) و خشکی دهان(Xerostomia) می‌شود. این علائم می‌تواند به تنهایی رخ‌دهد. سندرم شوگرن اولیه (Primary sjögren's syndrome) با همراهی سایر بیماریهای خود ایمنی از جمله لوپوس اریتماتوز منتشر (Systemic lupus erythematosous) و سندرم شوگرن ثانویه (Secondary sjögren's syndrome) همراه با آرتریت روماتوئید(Rheumatoid arthritis) مشاهده می‌شود(۱).

این بیماری اغلب در زنان بالای چهل سال رخ می‌دهد؛ گرچه جوانان و افراد خردسال نیز ممکن است درگیر شوند(۲)؛ به نحوی که نسبت زنان به مردان در این بیماری برابر ۱:۹ می‌باشد. همچنین، شیوع این بیماری در جامعه بین ۰/۵ تا ۱٪ می‌باشد و حدود ۳۰٪ افرادی که دچار بیماری خود ایمنی روماتیسمی هستند، از شوگرن ثانویه رنج می‌برند(۳). SS یک بیماری زنانه است که می تواند موجب نقص بویایی، چشایی، پوسیدگیهای دندانی شدید، مشکلاتی در بلع غذاهای خشک وسوء تغذیه، خستگی و دردناک شدن چشم گردد. یکی از مبتلایان، درد و رنجی را که از این بیماری می‌کشد با بیانی بسیار گویا به تصویر کشیده است."شوگرن نکبت است" (۴). برابر گزارشهای علمی تخمین زده می شود که در آمریکا بین پانصد هزار تا دو میلیون نفر از این بیماری رنج می برند. این بیماری دومین بیماری‌شایع خود ایمنی بعد از آرتریت روماتویید می‌باشد(۴). سیر این بیماری نسبتاً کند است و بدترشدن در علائم آن به سرعت رخ نمی‌دهد(۵).

برخی بیماران خشکی حلق، حنجره و بینی را اظهار کرده‌اند. خشکی واژن نیز شکایت ۵٪ از زنان بیمار بوده است. تظاهرات عمومیSS اولیه شامل درگیری کلیوی، پلی نوروپاتی و واسکولیت است. ۱۰٪ از بیماران SS تظاهرات سودولنفوما را نشان می‌دهند که با بزرگ‌شدن‌گره‌های لنفاوی، به خصوص در ناحیه گردن همراه است . بنابر مطالعات، ۱۰٪ از بیماران شوگرنی که سودولنفوما دارند، یک لنفوم حقیقی غیر هوچکینی سلول B را گسترش خواهند داد(۶).

ذکر این نکته لازم است که پرتودرمانی ازجمله علل کاهش عملکرد غدد بزاقی محسوب می‌شود. سالانه حدود چهل هزار مورد جدید سرطان در ناحیه سروگردن در

www.SID.ir

Archive of SID

آمریکا گزارش می‌شود که مورد پرتودرمانی قرار می‌گیرند. این اقدام موجب از بین رفتن عملکرد غدد بزاقی می‌گردد. کاهش کیفیت زندگی همواره بیمار مبتلا به شوگرن را آزار می‌دهد. فرد مبتلا مورد تهاجم فشارهای بسیاری در بافتهای نرم و سخت ناحیه دهان است که منجر به افزایش بیماریهای دهان و مشکلاتی در زمینه صحبت کردن، جویدن و بلع می‌شود(۷).

افراد واجد سندرم‌شوگرن به‌عفونتهای استرپتوکوک‌های موتانس (Streptococci mutans) و لاکتوباسیل‌ها (Lactobacilli) حساس هستند (۸). این افراد به دلیل خشکی دهان،مستعد انواع عفونتهای دهانی ازهمه شایعتر عفونت با Candidia Albicans می‌باشند(۹). در یک بررسی ۸۰٪ بیماران مورد آزمایش ازلحاظ کشت کاندیدیا مثبت بودند که رقم قابل توجهی به نظر می‌رسد(۱۰) . تأکید می‌نمایدکه بزاق باوجود مواد ضدباکتریایی مانند لیزوزیم (Lysosyme) و یون تیوسیانات (Thiocyanate) در بهداشت دهان ودندان مؤثر می‌باشد. آنزیم پتیالین (Ptyaline) بزاق نیز علاوه براینکه موجب تجزیه جزیی نشاسته می‌گردد، با تجزیه ذرات‌غذایی باقیمانده به سلامت دهان و دندان کمک می‌کند. همچنین بزاق حاوی مقادیری IgA (Human immunoglobulin A) می‌باشد که در از بین بردن باکتری ها مؤثر است(۱۱) و قطعاً فقدان بزاق تهدیدکننده بهداشت دهان ودندان دراین بیماران خواهد بود.

بیماریزایی سندرم شوگرن

بیماریزایی(Pathogenesis) سندرم شوگرن مانند اکثر بیماریهای خود ایمنی به طور دقیق شناخته شده نیست .در این بیماری ارتشاح زیاد لنفوسیت‌ها به اطراف مجاری غدد بزاقی دیده می شود که به نظر می رسد درآسیب به غدد بزاقی با ترشح اینترلوکین های مختلف(Interleukins=ILs) نقش داشته باشد. لنفوسیت‌های ارتشاحی به غده بزاقی چهل برابر لنفوسیت‌های خون محیطی همان افراد، سیتوکین‌هایی(Cytokines) مانندIL-2 وIL-10 و IFN-γ را بیان می‌کنند(۱۲) .عدم حضور IL-4 وIL-5 در غده بزاقی بیماران که از تولیدات سلول‌هایTh-2 (Thelper-2) می‌باشند، شاید به علت سرکوب این سلول‌ها توسط سیتوکین های مختلف باشد. گرچه ممکن است این سلول‌ها در مراحل اولیه بیماری نقش داشته باشند، با این وجود حضور همزمان IFN- γ و IL-2 (که از تولیدات سلول‌هایTh-1(T helper-1) هستند) به همراهIL-10 (که ازتولیدات سلول‌هایTh-2است)، به دلیل نوع جدیدی از سلول‌های $TCD4^+$ (به جز سلول‌هایTh-1 و Th-2) می‌باشد. جالب است که پیشتر چنین دودمانی ازسلول‌هایT کشف شده است.

به نظر می رسد سلول‌های اپی تلیال بزاقی در بروز و ادامه بیماری نقشی فعال ایفا می‌کنند؛ زیرا حاوی مقادیر زیادی از mRNA سیتوکین‌هایی مانند TNF-α،$IL\text{-}1^{\alpha}$ و IL-6 می‌باشند.سلول‌های$TCD4^+$که درمقایسه با سلول‌های $TCD8^+$بیشترین نوع لنفوسیت ارتشاحی را تشکیل می‌دهند، با ترشح IFN-γ موجب تحریک ترشح سیتوکین‌هایIL-1α وTNF ازسلول‌های اپی تلیال می‌شوند که به نوبه خود (از طریق‌افزایش چسبندگی سلول‌های لنفوسیتی به‌جدار عروق) موجب فراخوانی و حفظ بیشتر سلول‌های $TCD4^+$ درمحل مذکور می‌گردند. IFN-γ نیز موجب بیان هرچه بیشترMHC-II (Major histocompatibility complex- II) در سطح سلول‌های اپی‌تلیال و ارائه پادگن‌های خودی به سلول‌های$CD4^+$ و تحریک بیشتر آنها می‌شود. تولید موضعیIL-2 وIL-10 نیز موجب تحریک سلول‌های Bدر جهت تولید پادتن های خودی مانند Anti-Ro و Anti-La می‌گردد(۱۲). جالب است که تجزیه و تحلیل گیرنده‌های

www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌های T ارتشاحی (T Cell Receptors) حاکی از گسترش تک دودمانی (Monocolonal) سلول‌هایT (که نمایانگر تحریک توسط پادگن خودی می‌باشد) است. این پادگن خودی احتمالاً یکی از پروتئین های اسکلت سلولی به نام α -fodrin می‌باشد (۱۳) .ضمناً بروز افزایش یافته مولکول B7 درسطح سلول‌های غدد بزاقی نیز مشاهده شده است که می‌تواند منجر به افزایش توانایی عرضه پادگن های خودی به سلول‌های ایمنی گردد(۱۴).

در مطالعه‌ای دیگر نقش احتمالی نوعی آنزیم کولین استراز (Choline-Esterase) سرمی که همراه لنفوسیت‌های ارتشاحی وارد غده بزاقی گردیده مورد توجه قرار گرفته است. چرا که با تجزیه استیل کولین (Acethyl choline) پیامهای‌پاراسمپاتیک محرک ترشح غده را مهار می‌کند(۱۵). گرچه نمی توان نقش سیستم ایمنی و حضور پادتن‌های خودی مانند Anti SS-A وAnti SS-B و پادتن علیه گیرنده‌های موسکارینی M3 را در این بیماری نادیده گرفت.

بررسیهای متعدد، بیان افزایش یافته‌ای ازIL-12 را هم در سلول‌های اپی‌تلیال و هم لنفوسیت‌های B ارتشاحی نشان می‌دهد. شایان ذکر است که تحریک ویروس اپشتین بار (Epstein Barr Virus=EBV) با بیانIL-12 همبستگی نشان می‌دهد. افزایش بیان IL-12 در سلول‌های B که در اثر EBV می‌باشد در پاتوژنز بیماری و تولید بیش از حدسیتوکین های سلولTh-1 نقش دارد(۱۶) .

مطالعات تکمیلی بر هایپرگاما گلبولینمی(از نوعIgG1) در افراد واجد SS تأکید دارد. احتمالا IL-10 موجب این کلید (Switch) به سمت IgG1 می‌شود. جالب است اشاره شود که میزان IL-10 درافرادی که به طور قطع دچار سندرم شوگرن هستند در مقایسه با افرادی که احتمال این بیماری را دارند، کمتر است. این وضعیت درشرایطی است که افراد واقعاً مبتلا، میزان IgG1 بیشتری دارند. این امر، شاید به دلیل وجودIL-6 بیشتر در مبتلایان واقعی [که اثر همکرداری (Synergism) وکمکی برای IL-10 دارد] و یا حضور مواد مهاری در مبتلایان احتمالی باشد(۱۷).

به علاوه برابر برخی گزارشها در مبتلایان به SS، حضور برخی ازلکتین‌ها(Lectins) و نیزعدم حضور برخی گلیگوپروتیین‌ها درسطح سلول‌ها مشاهده شده است. البته تأیید نهایی‌این مشاهده در گروی‌مطالعات تکمیلی‌است(۱۸).

مطالعات دیگر، یک علت شناسی ویروسی را در بروز بیماری دخیل می‌داند. جالب است که درسندرم شبه شوگرن ناشی‌از ویروس‌نقص‌ایمنی‌اکتسابی‌انسان(AIDS)، سلول‌های$^{+}$ TCD8 بیشتر غالب هستند و نیز علایم سرم‌شناسی سندرم شوگرن (Anti-La وAnti-Ro) دیده نمی‌شود. مطالعات دورگه سازی درجا (In situ hybridization) گرچه حضور ویروس ایدز را در لنفوسیت‌های ارتشاحی مشخص کرده است، اما درمورد سلول‌های اپی‌تلیال چنین مشاهده‌ای گزارش‌نشده است(۱۹). مطالعات مشابه دیگری ویروس‌های اپشتین بار، CMV (Cytomegalovirus)، HTLV-1 (Human T leukemia virus−1)، هپاتیت C و ویروس هرپس شماره شش انسانی (Human herpes virus-6) را دخیل می‌داند. در ژاپن،بین افراد واجد میلوپاتی HAM (HTLV-1 Associated myelopathy) ناشی ازHTLV-1 و سندرم شوگرن همبستگی قوی مشاهده شده است، اگرچه برای اثبات این موارد مطالعات بیشتری نیازمند است(۲۰، ۲۱و۲۲).

از آنجا که مبتلایان به بیماری شوگرن را اغلب زنان تشکیل می‌دهند احتمالاً، هورمون‌های جنسی نیز در گسترش این سندرم نقش دارند(۲۳) .مشاهدات نشان داده است که برداشتن تیموس (Thymectomy) در موشهای NFS /SID (که از الگوهای حیوانی سندرم شوگرن

www.SID.ir

Archive of SID

هستند) موجب گسترش بیماری درغدد بزاقی و اشکی می‌گردد و با برداشتن تخمدان (Ovariectomy) این موشها برشدت بیماری به طور قابل توجهی افزوده می‌شود. دراین موشها در مقایسه با موشهایی که تنها تیموس آنها برداشته شده است، افزایش زیادی در تعداد سلول‌های TCD^{+} ارتشاحی دیده می‌شود. سلول‌های TCD^{+}، گیرنده‌های بیشتری در مقایسه با سلول‌های TCD^{+} برای استروژن (Estrogen) دارند. ضمناً در موشهای دسته دوم افزایش زیادی در سلول‌های اپی‌تلیالی که مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (Apoptosis) را پشت سر گذاشته بودند و از نظر رنگ‌آمیزی Tunel، مثبت بودند، مشاهده شد. اضافه‌کردن استروژن به محیط کشت، موجب کاهش آپوتوز وابسته بهFas سلول‌های اپی‌تلیال گردیده است(۲۴). برخی گزارشات دیگر درپی استفاده ازتستوسترون، کاهش التهاب درالگوهای موشی SS را گزارش کرده‌اند(۲۵).

در مطالعه‌دیگری بیان‌افزایش‌یافته سه کموکین IP-10، لنفوتاکتین (Lymphotactin) و(Regulated on Rantes activation,normal Texpression and secreted) در غدد اشکی موشهای دیابتی غیرچاق (Nonobese - Diabetic-mouse=NOD) که یکی از الگوهای حیوانی سندرم شوگرن می‌باشند، گزارش شده است. مطالعات دورگه‌سازی در جا نشان داده است که سلول‌های لنفوسیتی ارتشاحی مسؤول تولید این سه کموکین هستند و جالب توجه است که همراه با افزایش بیان این کموکین‌ها، بیان گیرنده‌های Rantes (CCR-5 و CCR-1) درسطح سلول‌های T و گیرنده IP-10 (CXCR-3) درسطح سلول‌های غدد اشکی افزایِش یافته بود(۲۶).

مطالعات دیگر، بر نقش آپوتوز در بیماری‌زایی سندرم تأکید دارد. به طورمثال، نشان داده شده است که بیان ژن bcl-2 (که پیش انکوژن وژن مهارکننده آپوتوز می‌باشد) درسطح سلول‌های لنفوئید ارتشاحی افراد واجد سندرم شوگرن بسیار زیاد است که احتمالاً در فعال ماندن و نامیرا شدن این سلول‌ها نقش دارد، در حالی که کاهش bcl-2 هم درسلول‌های مجرایی و هم درسلول‌های آسینی غدد بزاقی این افراد (در مقایسه با افراد سالم) مشاهده می‌شود. جالب است که شدت آپوتوز در سلول‌های مجرایی نسبت به سلول‌های آسینی بیشتراست حال آنکه بیان bcl-2 درسطح آنها بیشتر می‌باشد. این مشاهدات نشان می‌دهد که علاوه برژن bcl-2، دیگر ژن‌هایی که در آپوتوز دخیل هستند (از جمله bax ،bad و p-53 که تحریک کننده آپوتوز وbag-1 وMcl-1 که مهارکننده آپوتوزهستند)، احتمالاً در این فرایند نقش دارند(۲۷).

مطالعات دیگری روی الگوهای موشی این سندرم، افزایش مقدار آنزیم هایCistein-protease را که نمایانگر میزان بالای‌آپوتوزدر این‌سلول‌ها می‌باشد، نشان‌می‌دهد(۲۸). مطالعات تکمیلی حاکی از آن است که سلول‌های T (و نه سلول‌هایB) افرادواجد سندرم شوگرن درشرایط Invitro نسبت به افرادسالم آپوتوز بیشتری را نشان می‌دهند. در حالی‌که سلول‌های T این‌افراد درشرایط Invivo واجد bcl-2 بیشتری هستند که پیشنهادکننده کاهش سریع bcl-2 در شرایط Invitro دراین لنفوسیت‌ها نسبت به لنفوسیت‌های افراد سالم می باشد. این شواهد احتمالاً بیانگر نوعی تحریک در شرایطInvivo می‌باشد که موجب افزایش بیان bcl-2 درسطح این سلول‌ها می‌گردد، حال آنکه چنین تحریکی درشرایط Invitro وجود ندارد، زیرا چنانچه سرم خودی (Autologous) به محیط کشت اضافه شود، شدت آپوتوز لنفوسیت‌ها کم می‌شود. گرچه کاهشbcl-2 به تنهایی کافی به نظر نمی‌رسد و علاوه برحذف این عامل مهاری آپوتوز یک عامل تحریک کننده آپوتوزنیز، باید مشارکت داشته باشد(۲۹). احتمالاً رها شدن نوکلئوزوم ها از

www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌هایی که دچار آپوتوز شده‌اند موجب افزایش پادتن‌های ضدهسته‌ای (Anti-nuclear antibodies) در افراد واجد SS می‌گردد(۲۹).

یکی دیگراز مولکول‌های دخیل در فرایند آپوتوز مولکولFas (CD95) ولیگاند Fas (Fas-L یا CD95–L) می‌باشد که نشان داده شده است درآپوتوز لنفوسیت‌ها و تنظیم سیستم ایمنی مشارکت دارد(۳۰). اتصالFas-L به مولکول Fas (عضوخانواده گیرنده‌های TNF) درسطح سلول‌ها، موجب مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌گردد(۳۱). درگزارشی نبودن Fas-L مانع آپوتوز لنفوسیت‌ها گردیده است که حاصل‌آن به صورت مقدار بسیار زیاد در سلول‌هایDouble negative T (TCR^+ و $CD4^-$ $CD8^-$) ملاحظه شده است (۳۲) .

پژوهشگران درمطالعات‌دیگری اثر CD40 و CD40-L (CD40-Ligand) را بر آپوتوز لنفوسیت‌های ارتشاحی بررسی کرده‌اند. جالب است که همان سلول‌هایی که CD40 را در سطح خود بروز می‌دهند، bcl-2 و bcl-x را به مقدارزیادو bax که یک ژن تحریک‌کننده آپوتوز است را به مقدارکم بیان می‌کنند(۳۳و۳۴). احتمالاً ارتباط CD40 روی سلولB ارتشاحی با CD40-L سلول B یا T مجاور موجب تبدیل این سلول‌ها به سلول‌های فعال مترشحه آنتی بادی و PCA-1(+) می‌گردد(۳۴).

امروزه با استفاده از مطالعات روی الگوهای حیوانی سندرم شوگرن از جمله موشهای NOD که الگوی حیوانی SS ثانویه می باشند و همراه سندرم شوگرن بیماری دیابت را نیز نشان می دهند و نیز موشهای مشتق شده ازاین موشهاکه $NOD:B10:H^{2b}$ خوانده می‌شوند و الگوی حیوانی سندرم شوگرن اولیه هستند و دیگر برخلاف دسته اول، دیابت رانشان نمی‌دهند؛ جنبه‌های مختلفی از این بِیماری درحال کشف است .شایان تأکیداست که موشهای NOD وقتی دچاردیابت می شوند، علایم سندرم شوگرن را شدیدتر نشان می دهند. این مشاهده پیشنهاد کننده نقش انسولین در این بیماری است(۲۸). از آنجا که متابولیسم قند برعملکرد غدد اگزوکرین اثر می‌گذارد، مطالعه روی موشهای NOD که علاوه بر شوگرن، دیابت را نیز نشان می‌دهند قدری مشکل است. این مشکل، البته با استفاده از موشهای $NOD:B10:H^{2b}$ حل شده است. علاوه بر این با استفاده ازموشهای NOD.SCID و NOD.Igμ null که به ترتیب یا ارتشاح لنفوسیتی را نشان نمی‌دهند یا تنها ارتشاح لنفوسیت‌هایT رانشان می‌دهند، می‌توان جنبه‌های بیشتری از این بیماری را (چه در امر بیماری‌زایی و چه در امر درمان به کمک انتقال ژن) مورد مطالعه قرار داد(۲۸و۳۵).

مطالعات نشان می‌دهد که موشهای NOD.SCID گرچه ارتشاح لنفوسیتی را نشان نمی‌دهند، اما کاهش سلول‌های آسینی و نیز افزایش آنزیم‌هایی را که در آپوتوز نقش دارند، بروز می‌دهند. ضمناً موشهای NOD.Igμ null ارتشاح سلول‌های T و فعالیت کاسپازها رانشان می‌دهند. کاسپازها ازجمله آنزیم‌های مؤثر در آپوتوز می‌باشند. موشهای اخیر علائم سندرم شوگرن را نشان نمی‌دهند، اما در اثر تزریق IgG از موشهایی که بیماری خود ایمنی دارند یا افراد واجد سندرم شوگرن، علائم کاهش عملکرد غدد بزاقی را ظاهر می‌کنند. بنا بر تمام مشاهدات معرفی شده در بالا، می‌توان دو مرحله برای سندرم شوگرن در نظر گرفت: **مرحله نخست** یا آغازین که غیر وابسته به سیستم ایمنی بدن است نتیجه نقص ذاتی در همئوستاز (Homeostasis) غدد برون‌ریز می‌باشد که باعث آپوتوز سلول‌های غدد بزاقی می‌گردد. **مرحله دوم** که حمله اختصاصی دستگاه ایمنی است، مسؤول از دست رفتن عملکرد غدد بزاقی می‌باشد. در این مرحله پادتن‌های خودی در پاسخ به پادگن‌های خودی رها شده از سلول‌های بزاقی در طی آپوتوز مرحله

www.SID.ir

Archive of SID

پیشین، از سلول‌های B ترشح می‌شوند (۲۸و۳۵).

در مطالعات تکمیلی صورت گرفته روی موشهای NOD، بین برخی آلل‌های کروموزومی و سندرم شوگرن رابطه‌ای مشاهده شده است. بدین نحوکه دو ژن روی کروموزوم‌های یک و سه این موشها (به ترتیب، به نامهای اختصاصی Idd1 و Idd3) کشف گردیده است که احتمالاً در حفظ موشها از تظاهرات پاتولوژیک بیماری مشابه سندرم شوگرن انسانی نقش دارد. امید می‌رود که در مورد انسان نیز چنین آلل‌های مستعدکننده‌ای کشف گردند تا به کمک روشهای ژن درمانی، راه برای درمان اساسی این بیماری هموار گردد(۳۶).

گرچه در مورد انسان، مطالعات اخیر نشان‌دهندهٔ همراهی برخی آلل‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (مانند HLA-DQAL*0501, HLA-DRW54, HLA-B8 , DR3 با سندرم شوگرن اولیه و آلل HLA-DRB1*15در بیماران واجد سندرم شوگرن ثانویه همراه با آرتریت روماتوئید همراه می‌باشد اما هنوز مطالعات زیادی برای تائید این آلل‌های مستعدکننده بیماری، لازم است(۳و۳۷).

درمانهای مرسوم و رایج سندرم شوگرن

برای درمان خشکی چشم، معمولاً از قطره‌های چشمی حاوی استروئید استفاده می‌شود، البته استفاده از سرم خودی، به عنوان اشک مصنوعی نیز ممکن است مفید باشد. بهداشت مناسب دهان و دندان از عوارض این بیماری می‌کاهد که در این زمینه استفاده از دهان شویه‌های مناسب توصیه شده است. استفاده از طب سوزنی نیز، ظاهراً موجب درمان علامتی بیماری می‌گردد(۸). استفاده از داروهای اگونیست کولی‌نرژیک (Cholinergic agonists) مانند پیلوکارپین (Pilocarpine) در بیمارانی که هنوز بخش قابل ملاحظه‌ای از بافت ترشحی خود را حفظ کرده‌اند کاربرد دارد، که البته با اثرات جانبی بسیار همراه است. به تازگی داروی مشابه‌ای به نام Cevimelin ساخته شده است که در مقایسه با پیلوکارپین بسیار اختصاصی عمل می‌کند و طبیعتاً، اثرات جانبی کمتری بر جا می‌گذارد، اگرچه هنوز این اثرات قابل توجه است(۳۸). با توجه به تمام نکات مورد اشاره در بالا، به نظر می‌رسد که امروزه درمان بنیادی و اساسی برای این بیماری وجود ندارد و همگی تنها به درمان علامتی بیمار می‌پردازندکه قطعاً انگیزه را برای درمان به کمک انتقال ژن، که یک درمان ریشه‌ای محسوب می‌شود، بیشتر می‌کند.

ژن درمانی بیماری التهابی غدد بزاقی

سالهای آغازین سدهٔ حاضر را دورهٔ شکوفایی علم دندانپزشکی نیز دانسته‌اند. امروزه چنانچه انتظار می‌رود، علوم سلولی و مولکولی و کاربرد روشها و فنون قدرتمند مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی مولکولی، مرزهای دندانپزشکی را نیز در نوردیده و این قلمرو از دانش پزشکی را در حال ورود به آغوش پزشکی مولکولی کرده است(۳۹)، به طوری که موضوع ژن درمانی و انتقال ژن‌های درمانگر به سلول‌های سوماتیک دست کم در مراکز علمی، پژوهشی و درمانی معتبرجهانی به صورت یک امرروزمره درآمده است و بسیاری ازمشکلات فراروی این دانش و فن هر روز به کناری زده می‌شود(۴۰). بنابر این گزافه نیست که تأکید گرددکه امروزه ژن درمانی حیطه عملکرد دندانپزشکی را نیز گسترش داده است، به نحوی که در مورد بسیاری از سرطانهای حفرهٔ دهانی از این شیوهٔ نوین استفاده می‌شود. به عنوان مثال‌با انتقال ژن‌های تیمیدین کیناز (Thymidine-Kinase) و اینترلوکین ۲موشی(mIL-2) و مصرف‌گان‌سیکلوویر(Gancyclovire)پس‌رفت فوق‌العاده‌ای در سلول‌های توموری سرطان سلول سنگفرشی دهان

www.SID.ir

Archive of SID

(Squamous cell carcinoma) مشاهده شده است(۴۱).

البته آنچه که مورد نظر این نوشتار است، روشهای انتقال ژن به غدد بزاقی و بررسی معایب و مزایای هر یک از این روشها می‌باشد. موقعیت کالبدی و آناتومیک غدد بزاقی و سهولت دسترسی به آنها، این غدد را نامزدهای مناسبی برای ژن درمانی گردانیده است. در حال حاضر انتقال ژن به حفرهٔ دهانی، هدفهای متعددی را تعقیب می‌کند، که موارد زیر به ویژه شایسته تأکید هستند:

۱- اصلاح عملکرد کاهش یافته سلول‌های هدف

۲- مبارزه با عفونتهای حفره دهانی

۳- القای تحمل ایمنی

۴- فراهم‌کردن عوامل رشد مانند (Epidermal growth factor) egf یا آنزیم‌ها (مانند لیپازها) که از حفره دهانی به معده سرازیر می‌شوند (۴۲).

در امر ژن درمانی از راه کارهای مختلفی برای عرضه ژن استفاده می‌شود (۴۳،۴۴و۴۵) از جمله ناقلین غیر زیستی مانند لیپوزم‌ها، استفاده از محیطهای غنی از فسفات کلسیم و ... ، و ناقلین زیستی متنوع مانند انواع ویروس‌ها به ویژه رترو ویروس‌ها (Retroviruses)، آدنوویروس‌ها (Adenoviruses) و ویروس‌های مجتمع با آدنو (Adeno Associated Viruses). یکی از سیستم‌های ناقل ژنی، پلاسمیدها می‌باشند، البته نتایج این نوع مطالعات نشان داده است که مدت زمان بیان ژن انتقال یافته (Luciferase) بسیار کوتاه (پنج روز) بوده است. در عین حال، چنانچه همزمان با پلاسمید حاوی ژن مورد نظر، یک آدنوویروس ناقص از لحاظ همانندسازی (Replication deficient adenovirus) به کار گرفته شود، بیان ژن انتقال یافته افزایش می‌یابد که این امر را می‌توان به پروتئین‌های سطحی آدنوویروس که خاصیت Endosomolytic دارند نسبت داد. احتمالاً این مولکول‌ها با آنزیم‌های درون سلولی که قصد تجزیه ویروس را دارند، مقابله می‌کنند و این رخداد به واقع به سود پلاسمیدی است که همراه و مجاور این ویروس وارد سلول شده است (۴۶).

رتروویروس‌ها، یکی از انواع ویروس‌ها هستند که برای حمل ژن به سلول هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند. از مزایای رتروویروس‌ها در امر ژن درمانی می‌توان بیان نسبتاً پایدار ژن و عدم برانگیختن سیستم ایمنی را (که در حفظ بیان ژن انتقالی موثر است) نام برد. اگرچه که این ویروس‌ها محدودیتهای نسبی نیز دارند (۴۳، ۴۴، ۴۵و۴۷).

پژوهشگران، با استفاده از رتروویروس‌ها توانسته‌اند ژن β- Gal(Lac-Z) متعلق به کلی باسیل (E-Coli) را به شیوه تزریق مجرایی معکوس (Retrograd ductal injection) به غدد بزاقی Rat (نوعی موش آزمایشگاهی) وارد کنند (این روش یک روش مرسوم در تشخیص علائم رادیوگرافی بسیاری از بیماریهای غدد بزاقی از جمله همین بیماری است). البته یکی از معایب رتروویروس‌ها این است که برای برداشته شدن توسط سلول، نیاز به تقسیم سلولی دارند(۴۴) و حال آنکه در حالت طبیعی تنها بین صفر تا ٤٪ سلول‌های غدد بزاقی در حال تکثیر می‌باشند. شایان تأکید است با استفاده از مواد تحریک کننده میتوز، در الگوهای حیوانی توانسته‌اند کارآیی برداشت این ویروس‌ها، توسط سلول‌ها را افزایش دهند. به‌عنوان مثال با استفاده از ماده آگونیست β- آدرنرژیک (β -adrenergic Agonist) به نام ایزوپرترنول (Isopretrenol=IPR) که محرک تقسیم سلول‌های آسینی غدد بزاقی (ونه مجرایی) است، توانسته‌اند بیان ژن β-Gal را در این سلول‌ها افزایش داده و به حداکثر ۴۳روز برسانند، در حالی که بدون استفاده از این ماده هیچ‌گونه بیانی از ژن انتقال یافته گزارش نشده است. شاید بتوان با استفاده از هورمون‌های تیروئیدی که محرک تقسیم سلول‌های

www.SID.ir

Archive of SID

مجرایی هستند به نتایج مشابهی در مورد این سلول‌ها دست یافت (۴۸). گرچه نمی‌توان و نباید بدون در نظر گرفتن اثرات چنین موادی بر آدمی آنها را بی‌محابا در مورد انسان به کاربرد. یکی از نکات امیدوار کننده در ژن درمانی به کمک ناقل رتروویروسی، بیان طولانی مدت ژن انتقالی (۴۳ روز) در سلول‌های بزاقی بود که قطعاً ضرورت ژن درمانی برای دفعات متوالی را کاهش می‌دهد (۴۸). اگرچه بلافاصله باید اضافه کردکه در هر میدان دید میکروسکوپی تنها یک تا دو سلول، ژن انتقال یافته (β-Gal) را بیان می‌کردند که طبیعتاً برای مقاصد ژن درمانی موفق به مقادیر به مراتب بیشتری نیاز می‌باشد. در مجموع، با در نظر گرفتن تمام شرایط و با توجه به منافع و محدودیتها، در حال حاضر رتروویروس‌ها بهترین نامزد برای ژن درمانی در این رابطه (سلول‌های غدد بزاقی) به حساب نمی‌آیند.

امروزه به آدنوویروس‌ها به عنوان یک ناقل بسیار مناسب در انتقال ژن نگریسته می‌شود. برتری استفاده از آدنوویروس‌ها در مقایسه با رتروویروس‌ها این است که احتمال تبدیل ویروس ناقل به ویروس وحشی (طبیعی) و خطرناک بسیار کمتر است. از جمله معایب این ویروس‌ها این است که وارد ژنوم هسته نمی‌شوند و بنابراین مدت زمان بیان ژن انتقالی، اندک است (۴۵).

چنانچه در ابتدای مقاله ذکر شد، استعداد ابتلا به عفونتهای قارچی در افراد سندرم شوگرن فوق‌العاده بالاست. در یک مطالعه، DNA مکمل (Complementary DNA=c DNA) مربوط به‌یک پروتئین ضد قارچی به نام هیستاتین۳ (Histatin-3) را توسط آدنوویروس در شرایط Invivo وارد غدد بزاقی موش آزمایشگاهی کردند. مشاهدات نشان از بیان مؤثر این پروتئین در این سلول‌ها و ضمناً کارآمد بودن این پروتئین در کاهش عفونتهای قارچی دهانی در موش آزمایشگاهی می‌داد. جالب است که این پروتئین نوترکیب برگونه‌های مقاوم به آزول (Azol resistant) کاندیدیا نیز موثر است. در خلال همین مطالعات، خوشبختانه از پروموترهایی (Promoters) که کارآیی بالاتری دارند، نیز استفاده شده است. به عنوان مثال میزان m-RNA رمز کننده هیستاتین-۳ در سلول‌هایی که با آدنوویروسAdCMVH3 (که‌حاوی‌پروموتر CMV می‌باشد) در مقایسه با سلول‌هایی که با آدنوویروس AdMLPH3 (که واجد پروموترMajor Late protein MLP) می‌باشد) آلوده شده بودند، ده برابر بیشتر بود. به نظر می‌رسد که پروموتر CMV مناسبترین انتخاب، در افزایش بازدهی انتقال ژن به غدد بزاقی باشد(۴۹). این مطالعه و مطالعات مشابه، پژوهشگران را در زمینه ژن درمانی سندرم شوگرن که منجر به افزایش ترشح بزاق گردد، بیش از پیش امیدوار کرده است و به نظر می‌رسد که آدنوویروس‌ها مناسبترین نامزدها در انتقال ژن به غدد بزاقی به صورت Invivo باشند، زیرا به راحتی به سلول‌های اپی‌تلیال وارد می‌شوند و داخل سلول‌هایی که تقسیم هم نمی‌گردند، خواهند شد. به علاوه، در مقایسه با دیگر ناقلین با بیشترین کارآیی سلول‌های غدد بزاقی را آلوده می‌کنند. افزون بر اینها، امکان استفاده از پروموترهای اختصاصی سلول‌های مختلف در این مورد وجود دارد. یعنی می‌توان با به کارگیری پروموترهای ویژه، موجب بیان ژن در سلول‌های آسینی و یا مجرایی به صورت اختصاصی شد. به طور مثال نشان داده شده است، اگر ژن انتقال یافته به بخشی از انتهای پنج ژن پروتئین (Glutamine/glutamic acid rich protein)GRP-Ca وصل شود بیان ژن انتقال یافته بیشتر در سلول‌های آسینی رخ می‌دهد. جالب توجه است که محل اصلی سنتز پروتئین GRP-Ca، سلول‌های آسینی است (۵۰) .

از این نکته نیز نباید غفلت کرد که التهاب و ارتشاح لنفوسیت‌ها پس از انتقال ژن به موضع آن، از جمله

www.SID.ir

Archive of SID

مشکلاتی است که در برابر انتقال ژن توسط آدنوویروس‌ها مشاهده شده است. این رخداد پیشتر در مورد انتقال ژن به کمک ناقل آدنوویروسی به ششها نیز گزارش شده بود (۵۱).

البته چنین مشاهداتی در مورد انتقال ژن به غدد بزاقی موش آزمایشگاهی نیز گزارش گردیده که موجب کاهش بیان ژن انتقال یافته به دنبال رخداد التهاب گشته است. در این حالت مشاهده شده است که اکثر سلول‌های ارتشاحی در اطراف سلول‌های مجرایی قرار داشتند که شاید به دلیل غلظت زیاد آدنوویروس‌ها در این سلول‌ها بوده است. این احتمال نیز دور از ذهن نیست که شاید بسته شدن مجرای غدهٔ بزاقی توسط سلول‌های مرده و ریزش یافته موجب افزایش التهاب گردیده است (۵۲). در چنین شرایطی، به نظر می‌رسد که در اثر یاخته‌های زهرآگین (Cytotoxic T lymphocytes=CTLs)، سلول‌های اپی‌تلیال کشته می‌شوند و از این رو بیان ژن انتقال یافته کم می‌شود. التهاب مشاهده شده در این مورد نیز، شاید به علت بیان ژن E2a آدنوویروس در سلول‌های هدف باشد. البته این امکان نیز هست که حتی محصول ژن انتقال یافته به عنوان پروتئین خارجی شناخته شده و پاسخ ایمنی را تحریک کند. جالب است که حتی قبل از افزایش CTLها در موضع، میزان رویگرد (Turn-over) سلولی بیشتر می‌شود که نقش احتمالی سیتوکین‌ها را در مرگ سلول‌های اپی‌تلیال پیشنهاد می‌کند (۵۱).

به این نکته باید توجه داشت که داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی [مانند سیکلوسپورین -Cyclosporine) A(A و دگزامتازون (Dexamethasone)] موجب افزایش بیان ژن CF(Cystic-Fibrosis) انتقال یافته به شش توسط آدنوویروس گشته است. گرچه کاربرد داروهای مهار کنندهٔ سیستم ایمنی در بیماران واجد فیبروزکیستیک (Cystic fibrosis) مشکلات جدیدی می‌آفریند اما خوشبختانه در درمان سندرم شوگرن مشکل‌زا نمی‌باشد چراکه یکی از درمانهای رایج در درمان‌بیماران سندرم‌شوگرن می‌باشد(۵۱).

پژوهشها نشان داده است که پاسخ التهابی به ناقلین آدنوویرسی دو مرحله دارد: مرحله اول که حتی در حیواناتی که سیستم ایمنی مهار شده‌ای دارند نیز رخ می‌دهد، ناشی از سمیت مستقیم ویروس است، این مرحله حتی توسط ویروس‌های غیر فعال شده با پرتو فرابنفش نیز رخ می‌دهد در حالی که مرحله دوم اکثراً توسط یاخته‌های زهرآگین واسطه‌گری می‌شود و ارتباط مستقیم به بیان ژن‌های ویروسی دارد. بهترین داروی ضد التهابی برای مصرف به همراه ژن درمانی در حفره دهانی، دگزامتازون می‌باشد. گرچه مطالعات، آسیب دیدن سلول‌های ترشحی را نیز نشان می‌دهد. اما این آسیب گسترده نیست و جای امیدواری را باقی‌می‌گذارد، این‌آسیب‌کاملاً وابسته به مقدار ناقل ویروسی ارائه شده است(۵۲). ضمناً پاسخ ایمنی هومورال و ترشح پادتن علیه این آدنوویروس‌ها، درمان دوباره با آنها را مشکل می‌کند(۵۳). لازم به ذکر است که تهیه آدنوویروس‌هایی که واجد پروتئین‌های پادگنی بسیار کمی هستند (از جمله آدنوویروس‌هایی که واجد جهش حساس به حرارت در ژن E_2a می‌باشند)، آینده را نوید بخشتر می‌کند اما تا آن زمان، استفاده از داروهای ضد التهابی در حین ژن درمانی گزینش مناسبی به حساب می‌آید.

چنانچه می‌دانیم، ساختمان غدهٔ بزاقی از دو بخش سلول‌های آسینی و سلول‌های مجرایی تشکیل شده است. در حالی که سلول‌های آسینی به ترشح بزاق می‌پردازند، سلول‌های مجرایی در جذب کلرورسدیم (Nacl) و ترشح بی‌کربنات‌پتاسیم (KHCO3) به داخل بزاق نقش دارند(۱۱). جالب است که به دنبال کاهش عملکرد غدد بزاقی پمپ‌هایی که در انتقال سدیم نقش دارند از کار می‌افتند در حالی که پمپ ترشح کننده بی‌کربنات پتاسیم همچنان به

www.SID.ir

Archive of SID

کار خود ادامه می‌دهد. اگر به شیوه‌ای بتوان سلول‌های مجرایی را نسبت به آب نفوذپذیر کرد. به کمک شیب غلظتی ناشی از ترشح بی‌کربنات پتاسیم امکان ترشح بزاق از سلول‌های مجرایی (که در حالت عادی چنین عملی را انجام نمی‌دهند) وجود دارد. چنانچه گفته شد سلول‌های مجرایی نسبت به آب نفوذناپذیربوده و در سندرم شوگرن آسیب کمی می‌بینند. بنابراین منطقی است که این سلول‌ها به سلول‌های ترشح کننده مایع تبدیل گردند.

آکواپورین‌ها (Aquaporins) گروهی از پروتئین‌های غشایی هستند که در انتقال آب به داخل سلول نقش دارند. انتقال DNA رمز کنندهٔ آکواپورین ۱- (AQP-1) به سلول‌های مجرایی غدد بزاقی با استفاده از ناقل آدنوویروسی (AdhAQP-1) موجب افزایش قابل توجه در میزان ترشح بزاق موشهایی می‌گردد که در اثر پرتوتابی کاهش عملکرد غدد بزاقی را نشان می‌دهند(۵۴)؛ گرچه به طور معمول AQP1 در سلول‌های اپی‌تلیال بزاقی وجود ندارد و تنها در عروق این ساختار حضور دارد. جالب است که موشهایی که در معرض پرتوتابی قرار گرفته بودند، نسبت به موشهای گروه شاهد دو برابر بیشتر ناقل ویروسی را برداشت کرده‌اند(۵۴).

این مشاهده، ما را به بازدهی بالاتر در درمان سندرم شوگرن امیدوارتر می‌کند. در مطالعه دیگری، آدنوویروس ناقل ژن آکواپورین شماره ۵ (AdrAQP-5)، بیان این ژن را در سلول‌های کلیوی وغدد بزاقی افزایش داده است. جالب است که اگر این ناقل را از طریق غشای قاعده‌ای جانبی به سلول‌ها عرضه شود، بیان ژن بیشتر می‌گردد. این رخداد، ظاهراً به علت حضور بیشتر مولکول‌های اینتگرین (Integrin) در این غشا می‌باشد (۵۵). استفاده از AdrAQP-5 و ناقلین مشابه راهی مؤثر و مفید برای افزایش نفوذپذیری سلول‌هایی که فاقد این ویژگی هستند، می‌باشد (۴۶).

چنانچه پیشتر ذکر شد تنها درصد کمی از سلول‌های بزاقی در چرخه سلولی به سر می‌برند و اکثریت سلول‌ها در مرحله GO می‌باشند. حال اگر به شیوه‌ای بتوان سلول‌ها را وادار به ورود از مرحله GO به مرحله S کرد، موفقیت نسبی حاصل می‌شود. انتقال ژن‌های برخی عوامل تنظیمی که با نسخه‌برداری از روی ژن‌ها موجب گذار سلول از مرحله GO به مرحله S می‌گردند، موفقیت آمیز بوده است.

E_2F_1 یک عامل نسخه‌برداری است که در اثر اتصال به عامل دیگری به نام DP-1 مجموعه فعالی که با افزایش رونویسی از روی ژن‌های متعدد باعث گذار سلول از مراحل مختلف چرخه سلولی می شود. این مجموعه توسط پروتئین رتینوبلاستوما (Retinoblastoma=Rb) که محصول ژن سرکوبگرتوموری به همین نام می‌باشد، مهار می‌گردد. در مطالعه‌ای سلول‌های بزاقی در محیط غنی از IFN-γ که متوقف کننده سلول‌ها در مرحلهGO/G1 می‌باشد قرار گرفتند و سپس در شرایط Invitro توسط ناقل آدنوویروسی ژن رمز کننده E_2F_1 به این سلول‌ها انتقال یافت. این عمل موجب افزایش سلول‌ها در مرحله G2/M گردید ولی تجمع سلولی در مرحله G1 (که نشان دهنده گذار سلول از یک میتوز و ورود مجدد به G1 می‌باشد)، گزارش نشده است. این امر نشان‌دهنده آن است که تقسیم سلولی رخ نداده است، گرچه سلول‌ها در مرحله G2/M تجمع یافتند. مطالعات تکمیلی نیز نشان داده است که انتقال این ژن موجب عبور از مرحله سنتز DNA چرخه سلولی شده است، اگرچه به دنبال آن مرگ سلولی رخ داده و این مرگ، یک مرگ آپوتوزی می‌باشد. فعالیتهای تحریک رشد و آپوتوزناشی از E_2F_1 به یکدیگر مرتبط هستند زیرا قطع ارتباط E_2F_1 با Cyclin-A-Kinase موجب آپوتوز سلولی می‌شود. جالب است اشاره شود که براساس مطالعات منتشر

www.SID.ir

Archive of SID

نشده، تحریک تقسیم سلولی توسط سایر اعضای خانواده E_2F_1 مشاهده شده است (۵۶).

چنین به نظر می‌رسد که انتقال یک ژن منفرد به سلول، برای تحریک تقسیم سلولی کفایت نکند. زیرا سلول‌ها برای کنترل تکثیر سلولی عوامل مختلف مهاری در دسترس دارند. به هر حال هر سیستمی از انتقال ژن که در نظر گرفته می‌شود باید کاملاً بی‌خطر باشد چراکه تحریک تقسیم سلولی، خود می‌تواند منجر به رشد بی‌رویه سلول‌ها و در نهایت سرطان گردد (۵۷).

مشاهده شده است که با انتقال ژن رمز کننده یک مولکول ناقل‌یونی (Ion -transporter) که در ایجاد گرادیان اسمزی موثر است به همراه یک مولکول Aquaporin می‌توان فعالیت بیشتری را به سلول‌ها بازگرداند و یا برای پیش‌گیری از دست رفتن عملکرد غدد بزاقی ناشی از پرتوتابی در ناحیهٔ سر و گردن، از انتقال ژن‌های رمزکنندهٔ جاروبگرهای رادیکال‌های آزاد (Free radical scavengers) استفاده کرد چراکه اکثر آسیبهای ناشی از پرتوتابی، ناشی از شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد و بسیار واکنش‌گر بوده است که مولکول‌های سلولی را مورد تهاجم قرار می‌دهند(۵۸). چنانچه پیشتر اشاره شد اکثر سلول‌های T ارتشاحی از نوع Th-1 می‌باشند. اگر بتوان ژن سیتوکین‌هایی مانند IL-10,IL-4 را که القا کننده ارتشاح به سمت سلول‌های Th-2 می‌باشند، وارد سلول‌ها کرد، می‌توان از شدت بیماری که ناشی از سلول‌های ارتشاحی Th-1 و سیتوکین‌های مترشحه از آنهاست، کاست (۵۸).

منابع

1- Regezi J, Scuibba J. Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999, 235-8 .

2- Shafer WG, Hine MK, Levy , BM. A Text book of Oral Pathology. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders;1983, 242-49.

3- Fauci AS, Braun WE, Isselbacher KJ. Harrison’s principles of internal medicine. New York: Mc Graw- Hill; 1998, 1902-904.

4- Talal N. What’s sjogren’s syndrome and why is it important? J Rheumatol 2000; 27(supplement 61): 2-3.

5- Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren’s syndrome: salivary, oral and serologic aspects. J Rheumatol 2000; 27 1905-909.

6- Malcom AL, Vernon J, Brightman, MS. Greenberg. Burket’s oral medicine, diagnosis and treatment. 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott: 1994: 425-29.

7- Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. J Am Dent Assoc 1985 Apr; 110(4):519-25.

8- Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjogren syndrome. Curr Opin Rheumatol 2000 Sep;12(5):391-8. Review.

9- Hernandez YL, Daniels TE. Oral condidiasis in sjorgren’s syndrome: prevelance, cilinical correlations, and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pothol Oral Radiol Endod 1989; 68:324-29.

10- Rhodus NE, Bloomquist C, Emark W. Oral candidia albicans in patients with sjogren’s syndrome. Ear Nose Throat J 1999; 78: 47-53.

11- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology.10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001, 740-42.

12- Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjogren's syndrome. J Immunol 1994 Jun 1; 152(11): 5532-9.

www.SID.ir

Archive of SID

13- Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, Noji S, Sugino H, Hayashi Y. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. Science 1997 Apr 25; 276(5312):604-47.

14- Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Xanthou G, Paikos S, Polihronis M, et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1999 Feb;42(2):229-39.

15- Dawson LJ, Christmas SE, Smith PM. An investigation of interactions between the immune system and stimulus-seeretion coupling in mouse submandibular acinal cells. A possible mechanism to account for reduced salivary flow rates associated with the onset of Sjogren's syndrome. Rheumatol 2000; 39: 1226-33.

16- Horiuchi M, Yamano S, Inoue H, Ishii J, Nagata Y, Adachi H, Ono M, et al. Possible involvement of IL-12 expression by Epstein-Barr virus in Sjogren syndrome. J Clin Pathol 1999 Nov; 52(11): 833-37.

17- Perrier S, Serre AF, Dubost JJ, Beaujon G, Plazonnet MP, Albuisson E, Sauvezie B. Increased serum levels of interleukin 10 in Sjogren's syndrome; correlation with increased IgG1. J Rheumatol 2000 Apr;27(4):935-9.

18- Steinfeld S, Penaloza A, Decaestecker C, Rommes S, Andre S, Schuring MP, Danguy A, Appelboom T, Kiss R, Gabius HJ. Labeled neoglycoproteins and human lectins as diagnostic and potential functional markers in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2000 Aug;27(8):1910-16.

19- Schidt M. HIV associated salivary gland disease: a review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1992; 73: 164-67.

20- Fox JD, Ward PA,Tedder RS. Human herpes virus 6 in salivary glands. Lancet 1990; 336: 590-93.

21- Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. Lancet 1994 Oct 22;344(8930):1116-9.

22- Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C, Bologna C, Bourrat L, Combe B, Blanc F, Sany J. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum. 1996 Jul; 39(7):1166-71.

23- Parke AL. Sjogren's syndrome: A women health problem. J Rheumatolo 2000; supplement 61: 4-5.

24- Ishimaru N, Saegusa K, Yanagi K, Haneji N, Saito I, Hayashi Y. Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjogren's syndrome through fas-mediated apoptosis. Am J Pathol 1999 Jul;155(1):173-81.

25- Vendramini ALM, Soo C, Sullivan DA. Testostrone- induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjogren's syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32: 3002-3006.

26- Tornwall J, Lane TE, Fox RI, Fox HS. T cell attractant chemokine expression initiates lacrimal gland destruction in nonobese diabetic mice. Lab Invest 1999 Dec;79(12):1719-26.

27- Manganelli P, Quaini F, Andreoli AM, Lagrasta C, Pilato FP, Zuccarelli A, Monteverdi R, D'Aversa C, Olivetti G. Quantitative analysis of apoptosis and bcl-2 in Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1997 Aug;24(8):1552-7.

28- Robinson CP, Yamachika S, Bounous DI, Brayer J, Jonsson R, Holmdahl R, et al. A novel NOD-derived murine model of primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1998 Jan;41(1):150-6.

29- Ogawa N, Dang H, Kong L, Anaya JM, Liu GT, Talal N. Lymphocyte apoptosis and apoptosis-associated gene expression in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1996 Nov;39(11):1875-85.

30- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders;1999; 23-25.

31- Abbas AK, Litchman AH, Pober, JS. Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;1994, 383-85.

32- Ramsdell F, Seaman MS, Miller RE, Tough TW, Alderson MR, Lynch DH. gld/gld mice are unable to express a functional ligand for Fas. Eur J Immunol 1994 Apr;24(4):928-33.

www.SID.ir

Archive of SID

33- Levesque MC, Mackin DA, Fleming JA, St Clair EW. Serum levels of soluble CD44 in primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2000 Jun; 27(6): 1444-9.

34- Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Migita K, Kawabe Y, Nakamura T, Eguchi K. Expression of CD40/CD40 ligand and Bcl-2 family proteins in labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. Lab Invest 1999 Mar; 79(3):261-69.

35- Humphreys B, MG Peck AB. New concepts for the development of autoimmune exocrinopathy derived from studies with the NOD mouse model. Arch Oral Biol 1999; 44 S21-S25.

36- Brayer J, Lowry J, Cha S, Robinson CP, Yamachika S, Peck AB, et al. Alleles from chromosomes 1 and 3 of NOD mice combine to influence Sjogren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. J Rheumatol 2000 Aug; 27(8): 1896-904.

37- Mattey DL, Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Thomson W, Garcia-Porrua C, Ollier WE. Association between HLA-DRB1*15 and secondary Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000 Nov; 27(11): 2611-6.

38- Fox RL, Michelson P.Approaches to the treatment of Sjogren’s syndrome. J Rheumatol 2000; 27Supplement 27: 15-21.

39- Boum BJ. Has modern biology entered the mouth the clinical impact of biological research? J Dent Edu 1991; 55: 299-303.

40- Marshal E. One less hoop for gene therapy. Science 1994; 265: 599.

41- O'Malley BW, Cope KA, Chen SH, Li D, Schwarta MR, Woo SL. Combination gene therapy for oral cancer in a murine model. Cancer Res 1996 Apr 15;56(8):1737-41.

42- Baum BJ, O’Connel BC.The Impact of gene therapy on dentistry. J Am Dent Asso 1995; 126: 179-89.

۴۳- نوری دلویی، محمدرضا. نظری به ژن درمانی و چشم‌انداز آن. مجله اورولوژی ایران ۱۳۷۳؛ ۱(۴): ۷۴-۶۵.

۴۴- نوری دلویی، محمدرضا، نظری به ژن درمانی و چشم‌انداز آن. مجله اورولوژی ایران ۱۳۷۴؛ ۲ (۶-۵): ۲۱-۱۳.

۴۵- نوری دلویی، محمدرضا؛ نیک‌پور، برزو. ژن درمانی در سرطان و پیشرفتهای آن. تهران: رازی ۱۳۷۸؛ ۱۰ (۵). ص ۲۶-۹

46- Delporte C, O'Connell BC, He X, Ambudkar IS, Agre P, Baum BJ. Adenovirus-mediated expression of aquaporin-5 in epithelial cells. J Biol Chem. 1996 Sep6; 271(36):22070-5.

47- Mann R, Mulligan R, Baltimore D. Construction of a retrovirus packaging mutant and its use to produce helper free defective retrovirus. Cell 1983; 33: 153-59.

48- Barka T, Van der Noen HM. Retrovirus-mediated gene transfer into salivary glands in vivo. Hum Gene Ther 1996 Mar 20; 7(5): 613-18.

49- O'Connell BC, Xu T, Walsh TJ, Sein T, Mastrangeli A, Crystal RG, et al. Transfer of a gene encoding the anticandidal protein histatin 3 to salivary glands. Hum Gene Ther 1996 Dec 1;7(18): 2255-61.

50- O'Connell BC, Ten Hagen KG, Lazowski KW, Tabak LA, Baum BJ. Facilitated DNA transfer to rat submandibular gland in vivo and GRP-Ca gene regulation. Am J Physiol. 1995 Jun;268(6 Pt 1):G1074-8.

51- Zsengeller ZK, Wert SE, Hull WM, Hu X, Yei S, Trapnell BC, Whitsett JA. Persistence of replication-deficient adenovirus-mediated gene transfer in lungs of immune-deficient (nu/ nu) mice. Hum Gene Ther. 1995 Apr;6(4):457-67.

52- Adesanya MR, Redman RS, Baum BJ, O'Connell BC. Immediate inflammatory responses to adenovirus-mediated gene transfer in rat salivary glands. Hum Gene Ther 1996 Jun 10;7(9):1085-93.

53- Van Ginkel FW, Liu C, Simecka JW, Dong JY, Greenway T, Frizzell RA, Kiyono H, McGhee JR, Pascual DW. Intratracheal gene delivery with adenoviral vector induces elevated systemic IgG and mucosal IgA antibodies to adenovirus and beta-galactosidase. Hum Gene Ther 1995 Jul;6(7):895-903.

www.SID.ir

Archive of SID

54- Delporte C, O'Connell BC, He X, Lancaster HE, O'Connell AC, Agre P, Baum BJ. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Apr 1;94 (7):3268-73.

55- Delporte C, Redman RS, Baum BJ. Relationship between the cellular distribution of the alpha(v)beta3/5 integrins and adenoviral infection in salivary glands. Lab Invest 1997 Aug;77(2):167-73.

56- Lillibridge CD, O'connel BC. In human salivary gland cells overexpression of E2F1, over comes an interferon-γ and tumor necrosis factor- α induced growth arrest but does not result in complete mitosis. J Cell Physiol 1997; 172: 343-50.

57- Fox PC, O'Connell B. Gene therapy in inflammatory diseases. Switzerland: Birkhauser verlag basel; 2000: 83-93.

58- Mastrangeli A, O'Connell B, Aladib W, Fox PC, Baum BJ, Crystal RG. Direct in vivo adenovirus-mediated gene transfer to salivary glands. Am J Physiol 1994 Jun;266(6 Pt 1):G1146-55.

www.SID.ir