Archive of SID

The Iranian Journal of
Otorhinolaryngology
Vol. 17 No. 40 Summer -2005

مجله گوش،گلو، بینی وحنجره ایران،
سال هفدهم، شماره چهل، تابستان ۱۳۸۴

ژن درمانی در ضایعات شنوایی

مروری بر پژوهشهای سالهای ۱۹۶۰ تا ۲۰۰۳

مهناز احمدی

کارشناس ارشد شنوایی شناسی ، دانشکده توانبخشی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

صرف نظر از میزان شیوع اختلالات شنوایی در انسان ، در حال حاضر اقدامات درمانی به شیوه های توانبخشی نظیر استفاده از وسایل تقویت کننده صدا یا پروتزهای الکترونیکی قابل کاشت در گوش محدود می شود.

روش های درمانی مذکور نیز تا زمانی که با آموزش های ویژه برای تطابق بیماران با ابزار کمک شنوایی همراه نباشد، نمی توانند شنوایی مناسب و خوبی را برای بیمار ایجاد نمایند. به عبارت دیگر ، بهترین چاره موجود یعنی سمعک و پروتزهای کاشت حلزون ، اقدامات معجزه گری به حساب نمی آیند.

اخیراً روش انتقال ژنی به عنوان یک روش درمانی مورد توجه فراوان قرار گرفته است.زیرا این روش امیدهایی را برای مقابله ، تغییر وضعیت یادرمان کم شنوایی های ژنتیکی و غیر ژنتیکی فراهم نموده است.

ژن درمانی بر خلاف روش های درمانی مرسوم ، برای ابقاء شنوایی از طریق کارکرد طبیعی سیستم شنوایی سودمند است و استفاده از آن می تواند ابعاد وسیعی در درمان اختلالات شنوایی داشته باشد. در این مقاله خلاصه ای از اولین تجارب عملی در بهبود ژن درمانی به منظور درمان ناشنوایی مطرح شده و موانعی که باید جهت موفقیت در این روش بر آنها چیره شد آورده شده است.

واژه ها ی کلیدی: ژن درمانی، انتقال ژنی، کم شنوایی ژنتیکی

مقدمه

ایجاد جهش در صدها ژن مختلف می تواند موجب بروز ضایعات شنوایی در کودکان گردد(۶،۵،۴،۳،۲،۱) از سوی دیگر ثابت شده است که سلول های مویی در ابتدای رشد انسان رشدشان کامل می شود و امکان دوباره سازی[1] یا ترمیم آنها به گونه ای که در پرندگان و خزندگان دیده شده ، وجود ندارد. به همین علت کم شنوایی های حلزونی نظیر کم شنوایی ناشی از نویر، بیماری ، ضربه صوتی، داروهای اتوتوکسیک و عوامل ارثی می تواند موجب کم شنوایی پایدار در انسان گردد.اخیراً انتقال DNA خارجی به ژن سلول میزبان که در آن از ویروس به عنوان ناقل ژنتیکی[2] استفاده شده، دریچه جدیدی را برای درمان ضایعات شنوایی ژنتیکی گشوده است.

مهناز احمدی
کارشناس ارشد شنوایی شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی
آدرس : تهران خیابان انقلاب، بعد از پیچ شمیران، نبش صفی علیشاه، دانشکده توانبخشی
تلفن : ۷۵۳۶۱۳۴ فاکس : ۷۵۳۴۱۳۳

تاریخ وصول:۸۳/۷/۲۷ تاریخ تایید:۸۳/۹/۵

[1] regeneration [2] gene transfer

www.SID.ir

Archive of SID

هدف مطالعات ژن درمانی حلزون، طراحی استراتژی های درمانی است که با تجزیه مولکولی ژنتیکی امکان بازسازی اجزا و پایانه های حسی سیستم شنوایی را فراهم سازد و این امر فقط به تخفیف یا کاهش اختلال عملکرد شنوایی محدود نمی شود. در طراحی ژن درمانی حلزون ، عواملی وجود دارد که نقش حساس و بحرانی در استراتژی شیوه درمان ایفا می کند از جمله انتخاب عامل ویروسی ، راه ارائه ویروس و ملاحظات ایمنی درمان.

عوامل[1] انتقال ژنی

تاکنون نمونه های متنوعی از عوامل انتقال ژنی برای ژن درمانی و ارائه به سلول میزبان پیشنهاد شده است. هر کدام از این عوامل مشخصه های خاص خود را دارند که موجب می شود در آزمایشات خاص و پدیده های درمانی ویژه ای مفید باشند. تا کنون عوامل ژنی ویروسی و غیر ویروسی جهت الحاق به سلول میزبان استفاده شده اند که از بین آنها می توان ازعوامل رترو ویروس[2]، نو ویروس[3]، هرپس ویروس[4]، آدنواسوشیت ویروس[5]و لیپوزوم[6]نام برد.

رتروویروس

رتروویروس ، نوعی میانجی ویروسی در انتقال ژنی است. (۹،۸،۷)این ویروس های اسید ریبو نوکلئیکی[7] تک رشته ۷ تا ۱۰کیلو باز طول دارد و شامل ۳ ژن(env,poi,gag) لازم برای چرخه طبیعی حیات است. ژنوم RNA توسط یک هسته نوکلئوکپسید[1]که با غلاف گلیکوپروتئین[2] احاطه شده است.

رتروویروس به سطح سلول میزبان می چسبد و از طریق پروتئین سطح غلاف وارد سلول می شود.

برخی از رتروویروس ها قادر به انتقال در سلول طی نسل ها می شود. وقتی ویروس وارد هسته سلول شد، سنتز DNA دورشته ای از RNA یک رشته ای را هدف قرار می دهد. ورود این ترکیب به هسته جهت الحاق به DNA سلول آسیب دیده ، نیاز به ایجاد تقسیم سلول دارد. در نتیجه رتروویروس ها بر حسب توانایی شان در الحاق به ژنوم سلول های تقسیم شده مشخص می شوند و دربافت زنده،پایدارنیستند.توانایی آنهادرالحاق انتخابی با سلول های تقسیم شده موجب می شودکه رتروویروس ها عوامل تومورزای مناسبی در پرولیفراسیون سلول های نئوپلاستیک باشد. بنابراین اپی تلیای حسی عصبی گوش داخلی که تقسیم خود را پشت سر گذاشته باشد،اهداف مناسبی برای انتقال ژنی توسط رتروویروس ها نیستند.

لنتی ویروس

برخلاف عوامل رتروویروسی که صرفاً به سلول های تقسیم شده انتقال می یابد ، عامل لنتی ویروس می تواند به کروموزوم سلول های در حال تقسیم و یا آنهایی که تقسیم میوز را پشت سر گذاشته و به حال پایداری رسیده اند منتقل شودکه منجر به حالت ثابت و طولانی مدتی از انتقال ژن توسط عامل ویروسی می شود تحقیات اخیر توانایی منحصر بفردی از این عوامل ویروسی را در ترکیب با ژنوم سلول هایی که دوره تقسیم میوز را پشت سر گذاشته اند ، نشان داده است (۱۰).

این عوامل در تحقیقاتی که در آن جهت انتقال ژن به نرون های موش زنده استفاده شده ، قابلیت خوبی را نشان داده اند و هیچگونه نتیجه سمی نیزدربر نداشته است(۱۰). بنابراین ، لنتی ویروس می تواند ناقل ژنی مناسبی برای انتقال ژنی طولانی مدت به نورواپی تلیای حلزونی که تقسیم میوز را پشت سر گذاشته و نرون های عقده مارپیچ باشد.

---

[1]vector [2]retrovirus
[3]adenovirus [4]herpesvirus
[5]adenoassociate [6]liposome
[7]RNA [1]nucleocapsid [2]glycoprotien

www.SID.ir

Archive of SID

آدنوویروس

آدنوویروس یک پاتوژن انسانی است که موجب سندرم های نسبتاً خوش خیم مثل سرما خوردگی و عفونت سیستم ادراری است. این عوامل نسبتاً ایمن و غیر خطرزا می باشند (۹،۱۱)، آدنوویروس نسبتاً پایدار است و از مولکول DNA دورشته ای خطی حدود ۳۶ کیلو باز ساخته می شود. آدنوویروس نیز مانند رتروویروس باید به سلول هدف بچسبد تا بتواندانتقال یابد و بر خلاف آن می تواند هم به سلول های درحال تقسیم و هم سلول هایی که در حال تقسیم نیستند سرایت نماید.از سوی دیگر، آدنوویروس با ژنوم سلول هدف ترکیب نمی شود در نتیجه یک سلول آدنوویروس نمی تواند DNA ویروس بیگانه را به هر دو سلول تقسیم شده ببرد.

عامل آدنوویروس حالتی محدود و موقتی در نسخه برداری از ژن بیگانه ایجاد می کند که چند هفته تا یک ماه پایدارمی ماند. به علاوه این عامل موجب بروز پاسخ ایمنی شدیدی از سوی موجود میزبان می شود که ممکن است برای سلول میزبان حالت سمی داشته باشد.اما سهولت تولید و کارایی بالادر انتقال ، موجب می شود که آدنوویروس به عنوان عامل ژن درمانی مورد توجه قرار گیرد.

هرپس ویروس

هرپس ویروس(HSV) ویروسی با DNA دورشته ایی است که به بافت عصبی زنده و آزمایشگاهی گرایش دارد.دو نوع HSV برای الحاق ژنی به سلول ها وبافت ها استفاده شده است (۱۲،۱۱). دو نوع از هرپس ویروس ها برای بافت عصبی استفاده شده که هر دو نسبتاً غیر پاتوژنیک بوده و توانسته اند درتعدادزیادی ازنرون ها و انواع زیادی از سلول های عصبی وارد شوند و در نتیجه می توانند نسخه برداری پایداری اززن بیگانه ایجاد نمایند، اما این عمل به سلول های بسیار کمی محدود می شود. تولید دشوار، توانایی سرایت پایین ، و ماهیت غیرطبیعی HSV کاربردآن را به عنوان عامل ژن درمانی محدود ساخته است.

ویروس آدنواسوشیت

ویروس آدنواسوشیت (AAV) یک شبه ویروس با DNA یک رشته ای خطی است که در بسیاری از گونه های پستانداران حالت درون زاد دارد (۱۳).

AAV برای رشد به همراهی در سرایت با یک ویروس کمکی نیاز دارد ، که می تواند یا آدنوویروس یا HSV باشد. اگر ویروس کمکی در محیط نباشد، به عنوان یک شبه ویروس باقی می ماند. وقتی سلول های حامل شبه ویروس AAV با یک ویروس کمکی آلوده شود ، ژنوم AAV آزاد می شود و چرخه تولید مثل رخ می دهد. با توجه به توانایی AAV در داشتن دوره کمون برای سرایت به سلول ها که برای میزبان ضرر بارزی ندارد ،منجر به در نظر گرفتن این عامل برای ژن درمانی شده است.AAV به منظور ژن درمانی چندین مشخصه با ارزش دارد(۱۳).

AAV هم در انسان و هم در حیوانات غیرپاتوژنیک است و میزبان های آن محدوده وسیعی را شامل می شود. AAV قادر است به سلول هایی که در حال تقسیم نیستند سرایت یابد و با آنها ترکیب گردد. ترکیب AAV پایدار است ومعلوم شده که تا ۱۵۰ رده باقی می ماند.

محدودیت استفاده از AAV محدودیت ۴/۵ کیلوبازی آن در داشتن DNA بیگانه است گرچه بیشتر ژنوم آن غیر ضروری است و ژن های مورد نظرمی تواند جایگزین آن شود.لیپوزوم ایمنی در آماده سازی ویروسی که بتواند الل جدید در مولود فراهم سازد در مقیاس بالا می تواند با استفاده از لیپوزوم ها به عنوان عامل انتقال ژنی ایجاد شود (۱۴).

لیپوزوم های کاتیونیک به راحتی درحجم بالا آماده می شوندو با چسبیدن به DNA می توانندر هر اندازه ای ترکیب شوند تا ترکیب نسبتاً پیچیده ای را فراهم سازند،

www.SID.ir

Archive of SID

که در تعادلات یونی یکدیگر را حفظ می کنند.

چسبیدن ترکیب لیپوزوم ـ DNA به غشاء پلاسما موجب انتقال ژن به داخل سلول و تشکیل فراورده ژنی جدید در بسیاری از انواع سلول ها می شود. DNA چسبیده به لیپوزوم تعدد نمی یابد یا دارای صفات ارثی متشکل جدید نمی شود و در کل با ژنوم میزبان ترکیب نمی شود از این رو DNA چسبیده به لیپوزوم دارای حداقل و یک عامل از جهش ژنی الحاقی است.

انتقال ژنی حلزون

در مطالعات متعددی بر روی موجود زنده در مورد انتقال ژنی داخل حلزون انجام شده که در آنها عوامل انتقال ژنی مختلفی بسته به کارایی ، کاربرد و ایمنی کشف شده اند. این عوامل شامل لیپوزوم های کاتیونیک ویروس آدنواسوشیت ، آدنو ویروس ، لنتی ویروس، ویروس هرپس و ویروس واکسینیا می باشد ۱۴،۱۵،۱۶،۱۷ ، ۱۸،۱۹،۲۰،۲۱،۲۲،۲۳،۲۴).

به دلیل سودمند بودن عامل AAV (که در بالا ذکر شد) و مناسب بودن آن برای ارائه DNA بیگانه به داخل حلزون ، عامل AAV در مطالعات اولیه در تزریق ژن به گوش داخلی استفاده شد و مناسب بودن آن برای انتقال اطلاعات رمز بندی شده ژن به ساختارهای عملکردی در سلول ، نشان داده شد (۱۵،۱۶،۱۷،۱۸).

گیرنده اطلاعات رمز بندی شده ژنی در حلزون، شامل لیگامان مارپیچ[۱] ،سکوی مارپیچ[۲]،اورگان کرتی وسلول های عقده های مارپیچ[۳] تعیین شده است. در تمامی موارد الحاق AAV گیرندگی اطلاعات رمز بندی شده ژنی به چشم می خورد و در بافت های مختلف ، میزان انتقال ناهمگون و دارای شدت های مختلفی بود به طوری که انتقالات ژنی در دور قاعده ای حلزون شدید تراز قله بوده است.علت تفاوت درانتقال ژن به داخل سلول های بافت های گوش داخلی می تواند به دلیل استعداد پذیری متفاوت در سلول های گوش داخلی، نحوه ارائه عوامل ویروسی به حلزون، انتشارات بعدی در فضای پری لنفاتیک و اندولنفاتیک و مزیت نسبی ارائه عامل ویروس در دور قاعده حلزون باشد.انتقال ژنی با لنتی ویروس به فضای پری لنفاتیک محدود می شود(۲۱).

وجود الگوهای مختلف بین عوامل ویروس احتمالاً خواص منحصر بفرد ویروس ها را منعکس می سازد و این تنوع در الگوی رونوشت سازی از روی ژن های عوامل ویروسی و به عوامل متعددی بستگی دارد.

یکی از این عوامل اندازه ویروس است. برای مثال ویروس آدنواسوشیت 20 nm است در حالی که رتروویروس عموماً بزرگتر از 100 nm است. بنابراین هر چه اندازه ویروس بزرگتر باشد احتمالاً انتشار بعدی آن را از پری لنف به اندولنف محدود می نماید. نگرانی که در مورد مواردایمنی استفاده از عوامل ویروسی وجود دارد می تواند با استفاده از لیپوزوم که عامل انتقال ژنی غیر ویروسی است برطرف گردد. تزریق داخل حلزونی ترکیب Liposom-pCMV-β-gal داخل پری لنف پرده صماخی ، نشان داده که موجب انتقال ژنی به داخل سلول و تشکیل فراورده ژنی جدید و نسخه برداری β-gal در تعدادی از بافت های مختلف در حلزون می شود. انواع بافت ها حلزونی که از این انتقال ژنی نسخه برداری کردند شامل لیگامان مارپیچ، سکوی مارپیچ، عقده های مارپیچ و نیز ارگان کرتی هستند. نسخه برداری از این انتقال ژنی در بیش از دوهفته بعدازتزریق داخل حلزونی پایدار بوده است.

به علاوه باتزریق میکروسکوپ مجموعه Liposome-pCMV-β-gal به حلزون حیوانات نیز مانندAAVو لنتی ویروس، پاسخ التهابی و سیتوتوکسیک مشاهده نشد.

[۱] spiral ligamant
[۲] spiral limbus
[۳] spiral ganglion

www.SID.ir

Archive of SID

www.SID.ir

Archive of SID

جدول(شماره ۱) قدرت انتقال ژنی در بخش های مختلف حلزون را با عوامل انتقال ژنی مختلف نشان می دهد.

جدول ۱– مشخصه های نسخه برداری ژنی در حلزون با عوامل ناقل ژنی متفاوت

Hair Cells	Supporting Cells	Auditory Neurons	Stria Vascularis	Resissner's Membrane	Spiral Ligament	Immune Response
+	+	+	-	+	+	-
+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	-	+	+	+
+	+		-	+	+	+
-	-	+	-	+	+	-
+	+	+	-	+	+	-

وجود تفاوت در انتقال و نسخه برداری ژنی بین عوامل مختلف احتمالاً به خواص منحصر به فرد ویروس ها مثل (اندازه ویروس ، حضور و یا فقدان گیرنده ویروسی) را نشان می دهد چون همگی آنها مشابه هم بداخل پری لنف و با نشانه گذاریهای ویروسی قوی ارزیابی شده اند. بررسی این جدول ما را قادر می سازد تا موارد مشترکی را در مورد توانایی عوامل ویروسی مختلف در آلوده سازی بافت های حلزونی بیابیم.

سلول های گانگلیون مارپیچ و غشاء رایزنر توسط تمامی ویروس های آزمایشی آلوده شدند. از سوی دیگر تنها انتقال ژنی به داخل استریا واسکولاریس توسط آدنوویروس نشان نداده شده است. پاسخ های ایمنی در حلزون متعاقب آلوده سازی با آدنوویروس HSV و ویروس واکسینیا دیده شد متأسفانه این پاسخ ممکن است اثر نامطلوبی در ایجاد ضایعه در بافت نماید که منجر به کم شنوایی می شود و این مسئله مخالف هدف درمانی در ممانعت از ناشنوایی است.

مسیرارائه عامل

جهت به کارگیری عوامل انتقال ژنی در انسان لازم است که مسیر و روش ارائه عامل ، تعیین و بهبودی یابد الحاق عامل ژنی به شیوه سیستمیک ، زیان توکسی سیتی سیستمیک را در بر دارد. تزریق مستقیم عامل به داخل حلزون دارای منافعی است که یکی ازآنها غلظت بالا وتمرکز عامل انتقال ژنی دراندام هدف بااستفاده ازتزریق مقدارکمی ازعامل است این عمل احتمال نشد عامل ژنی به اندامهای غبر هدف را به حداقل می رساند. امروزه روش های متعددی برای ارائه عامل به داخل حلزون معرفی شده است. این روش شامل تزریق مینی پمپ[1] یا میکرواینجکشن[2] به داخل پرده صماخ از طریق دریچه گرد (۱۹،۲۳،۲۰،۲۲) ،میکرواینجکشن یا تزریق به داخل پرده صماخی از طریق ککلئوستومی(۲۱،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷،۸ ،۲۵،۲۶)،تزریق به داخل ساک اندولنفاتیک از طریق حفره خلفی کرانیال (۲۴) و اخیراً کاربرد ژلاتین آغشته به عامل درمانی در غشاء دریچه گرد (۲۷). به استثناء روش آخر ، تمامی این روش ها به دلیل رخنه به پرده صماخ خطر ضایعه شنوایی تروماتیک را برای حلزون در بر دارد.

ارائه عامل ویروسی از طریق تزریق با مینی پمپ اسموتیک[3] با پاسخ التهابی و شواهد بافت همبند مشخص شده است(۲۵،۲۸).ابقاءآستانه‌هایABRدرفرکانس های پائین(۱ تا ۲ KH_Z) پیش از عمل جراحی، افزایش

[1] mini -pump
[2] microinjection
[3] osmotic pump

www.SID.ir

Archive of SID

خفیف آستانه بعد از عمل (10dB >) در فرکانس های میانی (۴ تا ۸KH_z) و افزایش بارز (30dB>) در آستانه های ABR در فرکانس های بالا (16 KH_z>) پس از تزریق با مینی پمپ اسموتیک از طریق ککلئوستومی را نشان دادند.اما در استفاده از میکرواینجکشن داخل دریچه گرد دو هفته بعد از تزریق از طریق دریچه گرد پاسخ التهابی مشاهده نشد (۱۴). به علاوه این عمل اختلال دائم در عملکرد شنوایی نشان نداد (۲۹) .

خطر ترومای حاصل از جراحی ، التهاب و بروز کم شنوایی که به همراه این تزریقات وجود دارد ، منجر به کشف روش ایمن تری شده است که استفاده از ژلفوم آغشته به عامل انتقال ژنی به داخل حلزون را به دنبال دارد(۲۷).

تاکنون از این روش برای انتقال به لیپوزوم و آدنو ویروس به بافت های حلزونی متعددی استفاده شده که نتیجه آن موفقیت آمیز بوده است. در مقایسه با سایر روش های تهاجمی ارائه ژن ، تکنیک اخیر مسیر ایمن تر و کلینیکی تری در ارائه ژن به حلزون انسان بوده است.

اخیراً محققان دانشگاه میشیگان از عامل ژنی به نام Math1 برای انتقال ژن استفاده کرده اند که همراه با آدنوویروس به داخل آندولنف حلزون خوکچه هندی تزریق شد(۳۰)،این عمل موجب نسخه برداری در سلول های حسی (و غیر حسی اپی تلیال) گردید. بعد از یک تا دو ماه سلول های مویی در حال رشدی در بخش هایی از حلزون دیده شد که به طور عادی در آن مکان ها سلول های مویی پیدا نمی شوند (سلکوس داخلی[1]، حواشی سلول های هنسن) به علاوه مشاهده شد که فیبرهای عصبی به سوی این سلول های جدید رشد کردندواین امر نشان می داد که سلول های مویی تا حدی در حال برقراری ارتباط با نورون های شنوایی هستند.

در مرحله بعدی این پژوهش تلاش هایی صورت خواهد گرفت که معلوم شود آیا سلول های مویی، بازسازی[2] شده و آیا قادر به انتقال سیگنال های عصبی هستند و نیز آیا این روش در حیوانات نیز مؤثر است یا خیر؟

پژوهش های اولیه در انتقال ژن در حلزونی ملاحظات ایمنی خاصی را مشخص کرده است. استفاده از ویروس آدنواسوشیت به عنوان عامل ژن درمانی، نسخه برداری انتقال ژنی داخل حلزون دگرسویی در حیوانات آزمایشگاهی را مشخص ساخته است (۱۵).

گرچه مقدار آن بسیار کمتر از مقدار موجود در داخل حلزون بود، که مستقیماً مورد تزریق قرار گرفته بوده است. متعاقباً ،استوور [3]و همکاران (۲۰۰۰) نسخه برداری ژنی در حلزون دگرسویی را با استفاده از آدنوویروس نشان دادند (۱۳).

در حال حاضر این یافته ها موجب جلب توجه پژوهشگران در انتشار ویروس از بافت هدف شده است. ظهور ویروس در محلی دور از محل تزریق ممکن است ناشی از انتشار آن به داخل چرخه خون باشد(۲۹،۳۱). احتمالات دیگرشامل مهاجرت ویروس آدنواسوشیت ازطریق فضای مغزاستخوان در استخوان گیجگاهی (۲۹)، یا از طریق آبراهه حلزونی[4] و مایع مغزی نخاع (۲۹،۳۱) به گوش مقابل می باشد.اکتشافات بعدی نشان داد که انتشار در خارج از حلزون هدف را می توان با به کار گیری میکرواینجکشن یا از طریق انتشار عامل انتقال ژنی از دریچه گرد مهار کرد (۲۱،۲۶) .

آینده موضوع

گامهای اولیه و اساسی جهت به کار بردن درمان ژنی در اختلالات شنوایی برداشته شده ونشان داده شده، که عوامل ویروسی و غیر ویروسی هر دو قادر به ایجاد نسخه برداری ژنی در سیستم شنوایی محیطی بوده اند.

[1] inner sulcus

[2] regenerate

[3] stover

[4] cochlear aqueduct

www.SID.ir

Archive of SID

تلاش های آتی بر بهبود عوامل انتقال ژنی متمرکز خواهد شدکه تداوم و ماندگاری عوامل ویروسی و خواص ایمنی لیپوزوم ها را داشته باشد.

عوامل انتقال ژنی پیچیده ای در آینده جایگزین نسل فعلی عوامل انتقال ژنی خواهدشد.

روش های ارائه عوامل درمانی ژنی شامل مواردی خواهدشد که آسیب بافتی و میزان کم شنوایی نظیر آنچه در میکروانیجکشن یا اعمال عامل در غشاء دریچه گرد وجود دارد را به حداقل برساند. به ویژه باید تلاش هایی در جهت نظارت بر انتشار عامل درمانی صورت گرفته و این مسئله به حداقل رسانیده شود. در دهه آتی تلاش بر آن است که چندین مورد از درمان ژنی ناشنوایی در انسان انجام شود. این اقدامات به موازات بهبود بخشیدن به اعمال جراحی گوش داخلی با اهداف تشخیصی و درمانی صورت می گیرد. در نهایت برای کاربردی شدن این روش درمانی باید تعصبات موجود در مورد درمان ژنی با واقعیات حاضر از جمله عوارض و مرگ و میر ناشی از آن و سندرم شدید نقص[5] ایمنی توأم با آن در کنار یکدیگر به تعادل رسانده شوند.

[5]Immmunodeficiency

****

References

1- Steel KP. The benefits of recycling. Science, 1999; 285: 1363-4.

2- Morell RJ. Recent progress in hereditary hearing loss, Curr Opi Otol Head Neck Surg , 1999; 7: 259-65.

3- Friedman T, Battey J, Kachar B, Riazuddin S , Noben - Trauth K , Griffith A, et al. Modifier genes of hereditary hearing loss. Curr Opi Neurobio , 2000; 10: 487-93.

4- Friedman T, Schultz JM , Ben – Yosef T, Pryor SP , Lagziel A , Fisher RA, et al. Recent advances in the understanding of syndromic forms of hearing loss. Ear Hear, 2003;24:289-303.

5- Van Laer L, Cryns K, Smith RJH & Van Camp G. Nonsyndromic hearing loss. Ear Hear, 2003;24: 275-89.

6- Fischel–GhodsianN. Mitochondrial deafness. Ear Hear , 2003; 24: 303-14.

7- Williams DA. Expression of introduced genetic sequences in hematopoietic cells following reteoviral – mediated gene transfer. Hum Gene Ther, 1990; 1: 229-39.

8- Merrouche Y and Favrot MC. Retroviral gene therapy and its application in oncohematology , Hum Gene Ther , 1992; 3; 285-91.

9- Berkener, K.L. Expression of heterologous sequences in adenoviral vectors. Curr Top Microbio Imm , 1992; 158: 39-60.

10- Naldini L, Blomer U, Gage FH, Trono D, and Verma IM. Efficient transfer, integration, and sustained long-term expression of the transgene in adult rat brains injected with a lentiviral vector. Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America, 1996.

11- Boviatsis EJ, Chase M, Wei MX, Tamiya T, Hurford RK, Kowall NW et al.Gene transfer into experimental brain tumors mediated by adenovirus, herpes simplex virus, and retrovirus vectors. Hum Gene Ther, 1994; 5 : 183-191.

12- Leib DA, and Olivo PD. Gene delivery to neurons: is herpes Simplex virus the right tool for the job? Bioassays, 1993; 15: 547-554.

13- Muzyczka N. Use of adeno-associated virus as a general transduction

www.SID.ir

Archive of SID

vector for mammalian cells. Curr Top Microbio Imm, 1992;158: 97-129.
14- Wareing M, Mhatre AN, Han JJ, Pettis RM, Hong K, Zheng WWet al. Cationic Liposome mediated transgene expression in the guinea pig cochlea. Hear Res, 1999; 128: 61-69.
15- Lalwani AK, Walsh B, Reilly PG, Muzycska N and Mhatre A. Development of in vivo gene therapy for hearing disorders: Introduction of adeno-associated virus into the guinea pig cochlea. Gene Ther,1996; 3: 588-592.
16- Lalwani AK, Han JJ, Walsh BJ, Zolotukhin S, Muzyczka N, & Mhatre AN.Green fluorescent protein as a reporter for gene transfer studies into the cochlea of a guinea pig. Hear Res, 1997; 114: 139-147.
17- Lalwani AK, Walsh BJ, Carvalho GJ, Muzyczka N, and Mhatre AN. Expression of adeno-associated virus (AAV) integrated within the mammalian vestibular organs. Am J Otol, 1998;19: 390-395.
18- Lalwani AN. Walsh BJ, Relly PG, Carvalho GJ , Zolotukhin S, Muzyczka N et al. Long term in vivo cochlear transgene expression mediated by recombinant adeno-associted virus. Gene Therapy, 1998; 5 : 277-281.
19- Raphael Y, Frisancho JC, and Roessler BJ. Adenoviral mediated gene transfer into guinea pig cochlear cells in vivo. Neuro let , 1996; 207: 137-141.
20- Derby ML, Sena-Esteves M, Breakefield XO, and Corey DP. Gene transfer into the mammalian inner ear using HSV-1and vaccinia virus vectors. Hear Res,1999;134:1-8.
21- Han, JJ, Mhatre AN, Wareing M, Petits R, Zuffery AN, Trono D, et al ,. Transgene expression in the guinea pig cochlea mediated by the lentivirus derived gene transfer vectors. Hum Gene Ther, 1999; 10 : 1867-1874.
22- Komeda M, Roessler BJ, and Raphael Y. The influence of interleukin-1 receptor antagonist transgene on spiral ganglion neurons. Hear Res, 1999; 131: 1-10.
23- Yagi M, Magal E, Sheng Z, Ang K A, and Raphael Y. Hair cell protection from aminolgycoside ototoxicity by adenovirus-mediated overexpression of glial cell line-derived neurotrophic factor. Human Gene Therapy , 1999; 10: 813-23.
24- Yamasoba T, Yagi M, Roessler BJ, Miller JM, and Raphael Y. Inner ear transgene expression after adenoviral vector inoculation in the endolymphatic sac. Hum Gene Ther ,1999; 10: 769-774.
25- Carvalho GJ and Lalwani AK. Effect of cochleostomy and intracochlear infusion on auditory brainstem response thresholds in the guinea pig. Am J Oto,1999; 20: 87-90.
26- Jero J, Mhatre AN, Tseng CJ, Stern RE, Coling D, Goldstein JA, et al. Cochlear gene delivery through an intact round window membrane in mouse. Hum Gene Ther, 2001;12:539-548.
27- Lalwani AK & Mhatre AN. Cochlear gene therapy , Ear Hear , 2003;24: 342-9.
28- Davies E, Gladstone HB, Williams RA. A model for long-term intracochlear administration of pharmacologic agents. Am J Oto,1994; 15: 757-761.
29- Kho ST, Pettis RM, Mhatre AN, and Lalwani AK. Safety of adenoassociated virus as cochlear gene transfer vector: Analysis of distant spread beyond injected cochleae. Mol Ther, 2000; 2: 368-373.
30- Onamoto K, Ishimoto S, Minoda R, Brough DE & Raphael Y. Math1 gene

www.SID.ir

Archive of SID

31- Stover T, Yagi M, and Raphael Y. Transduction of the contralateral ear after adenovirus-mediated cochlear gene transfer. Hum Gene The, 2000; 7:377-383.

transfer generates new cochlear hair cells in mature guinea pigs in vivo. J Neurosc , 2003;23: 4395-400.

www.SID.ir