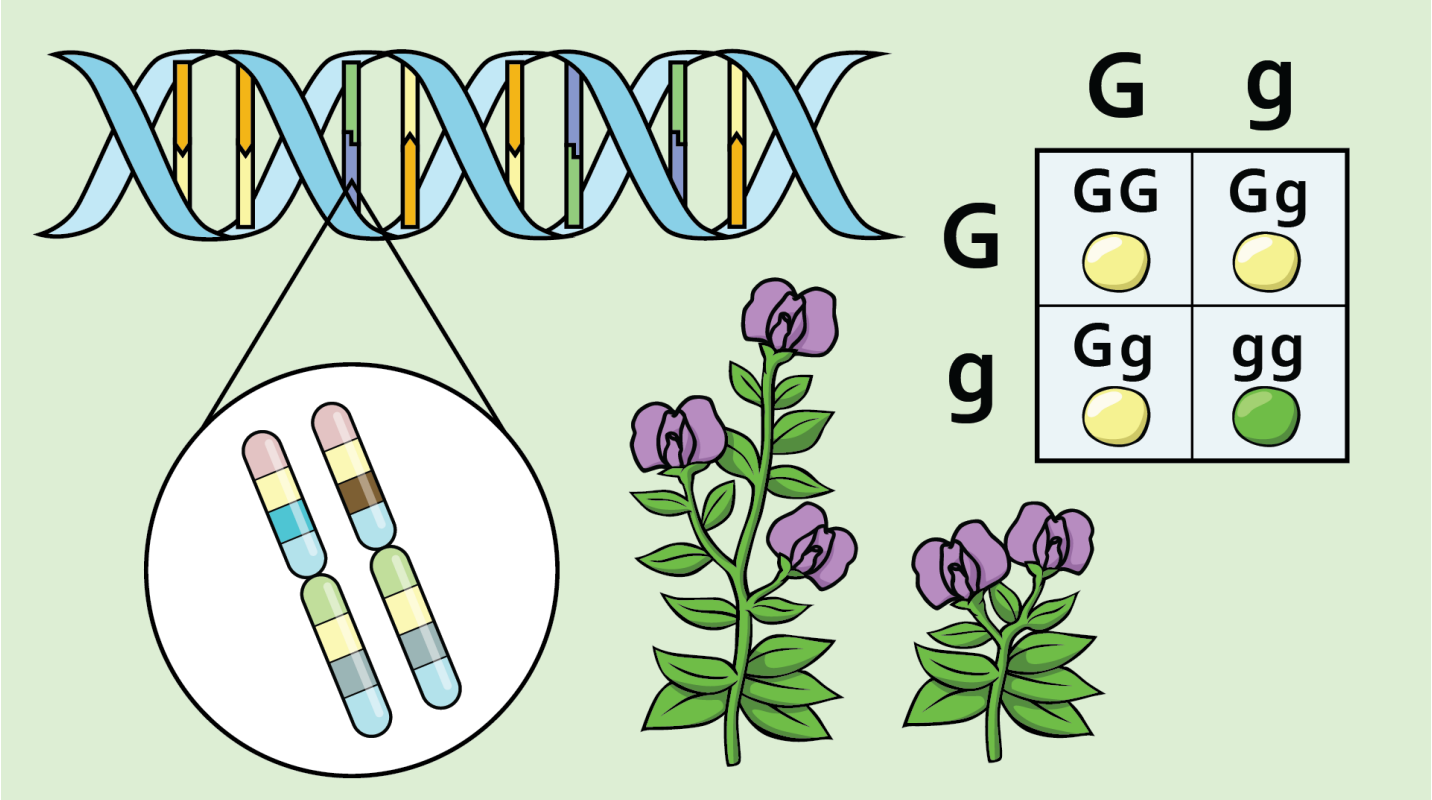
الكلية	التربية للعلوم الصرفة
القسم	علوم الحياة
المادة باللغة الانجليزية	Genetics 2
المادة باللغة العربية	علم الوراثة ٢
المرحلة الدراسية	الثالثة
اسم التدريسي	م.د. هبه عباس جاسم
عنوان المحاضرة باللغة الانجليزية	Gene therapy
عنوان المحاضرة باللغة العربية	العلاج الجيني
رقم المحاضرة	١١
المصادر والمراجع	العذاري، عدنان حسن (١٩٨٧) اساسيات في الوراثة، جامعة الموصل
	تاج الدين، سعد جابر و العيسى، عبدالنبي هادي (١٩٨٩) علم الوراثة ج٢، جامعة البصرة
	Brooker, R.J. (2005). Genetics Analysis and Principles, 2ed Edition, McGraw Hill.



العلاج الجيني Gene therapy

هو إدخال جينات إلى الخلايا الموجودة بهدف منع أو علاج مجموعة واسعة من الأمراض. تستخدم لتصحيح الجينات المعيبة المسؤولة عن تطور المرض.

أُجريَت أول تجربة علاج جيني معتمدة في ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ في الولايات المتحدة، حيث تم علاج الطفلة أشانتي دي سيلفا من نقص إنزيم الأدينوزين دي أميناز .(ADA-SCID)

أنواع العلاج الجيني:

العلاج الجيني الجسدي Somatic gene therapy : يستهدف الخلايا الجسدية في الجسم ولا ينتقل إلى الأجيال القادمة.

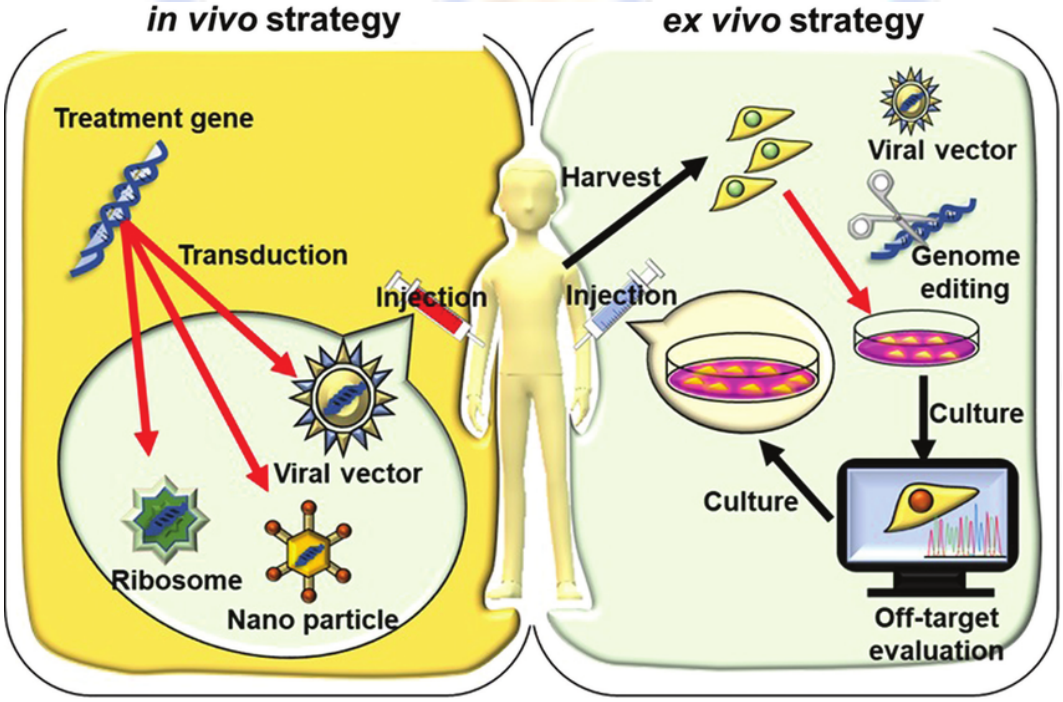
العلاج الجيني للخلايا الجرثومية Germ Line gene therapy : يستهدف الخلايا الجنسية (البويضات والحيوانات المنوية) ويمكن أن ينتقل إلى الأجيال القادمة.

نهج العلاج الجيني:

العلاج الجيني خارج الجسم (Ex-vivo) يتضمن إزالة الخلايا المعيبة من المريض، وتعديلها جينيًا في المختبر، ثم إعادة إدخالها إلى المريض.

مثال على العلاج الجيني خارج الجسم:

علاج نقص إنزيم الأدينوزين دي أميناز ADAلدى الطفلة أشانتي دي سيلفا، حيث تم تصحيح الخلايا المناعية المعيبة وإعادتها إلى جسمها.



مخطط يوضح العلاج الجيني خارج الجسم وداخل الجسم

العلاج الجيني داخل الجسم :(In-vivo) يتضمن التوصيل المباشر للجينات إلى خلايا نسيج معين داخل الجسم باستخدام ناقلات فيروسية أو غير فيروسية.

مثال على العلاج الجيني داخل الجسم:

في حالة التليف الكيسي، يتم إدخال جين منظم لعلاج التليف الكيسي (CFTR)باستخدام ناقل فيروسي إلى خلايا الرئة لتصحيح الخلل.

تقنيات نقل الجينات:

طرق فيروسية Viral vectors : مثل استخدام الفيروسات القهقرية (Retroviruses) والفيروسات الغدية (Adenoviruses) كناقلات للجينات العلاجية.

طرق غير فيروسية Non-viral vectors : تشمل الأساليب الكيميائية (مثل استخدام الليبوزومات) والفيزيائية (مثل الحقن المجهري).

مزايا استخدام الفيروسات كناقلات جينية:

- قدرتها العالية على إصابة الخلايا ونقل الجينات.
- إمكانية استهداف أنواع محددة من الخلايا.
- القدرة على الاندماج في جينوم الخلية المضيفة بشكل مستقر.

عيوب استخدام الفيروسات القهقرية:

- قد تصيب فقط الخلايا التي تنقسم بشكل متكرر، مما يحد من استخدامها.
- خطر الاندماج في مواقع جينية هامة، مما قد يؤدي إلى طفرات ضارة.
- إمكانية حدوث استجابة مناعية ضد الفيروس المستخدم.

نظام ناقل الفيروسات الغدية ((Adeno Virus Vector System))

الفيروسات الغدية تحتوي على جينوم – DNAوتُعتبر نواقل جيدة. تستهدف الخلايا البشرية غير المنقسمة.
مثال: فيروس الزكام الشائع.

المادة الوراثية تكون على شكل DNA(مُمْرض شائع).عندما تصيب هذه الفيروسات العائل، فإنها تُدخل جزيء DNAالخاص بها إلى العائل ولكن لا يتم دمجه مع المادة الوراثية للعائل.

لا يتم تكرار الجينات الإضافية، لذا عند انقسام الخلية العائلة، فإن الخلايا الجديدة الناتجة لن تحتوي على الجين الإضافي

المزايا والعيوب

- يمكنها غزو الخلايا بطيئة الانقسام مثل خلايا الرئة والجلد.
- تسبب **رفض مناعي أقل** من الفيروسات القهقرية .(retroviruses
- **جينديسين** :(Gendicine)علاج جيني باستخدام فيروس غدي لجين p53لعلاج سرطانات الرأس والرقبة
- الحاجة إلى جلسات علاج متعددة

ناقل الفيروس المرتبط بالغدي ((Adeno Associated Virus Vector))

- يدخل الفيروس الخلية العائلة، يصبح ثنائي السلسلة، ثم يندمج في الكروموسوم.
- فيروس DNAصغير، غير مُمْرض، وأحادي السلسلة.
- فيروس بشري يمكنه الاندماج مع الكروموسوم ١٩.

ناقل فيروس الهربس البسيط ((Herpes Simplex Virus Vector

- فيروسات لها ميل طبيعي لإصابة نوع معين من الخلايا.
- تُصيب وتبقى في **الخلايا العصبية**.

نواقل غير فيروسية ((Non-Viral Vectors

بناء DNAنقي ((Pure DNA Construct))

- إدخال مباشر لبنية DNAنقية إلى النسيج المستهدف.
- كفاءة الامتصاص والتعبير منخفضة، لذا يجب حقن كميات كبيرة بشكل دوري.

الليبوبلكس ((Lipoplexes

- مركبات DNAدهنية؛ DNAمُحاط بطبقة دهنية صناعية.
- معظمها يتحلل بواسطة اللايسوسومات.

الكروموسوم البشري الصناعي ((Human Artificial Chromosome

- يمكنه حمل DNAكبير، مع واحد أو أكثر من الجينات العلاجية وعناصر تنظيمية.

آلية التوصيل الجيني الفيروسي ((Mechanism of Viral Gene Delivery

- يتم تعديل الفيروسات وراثيًا لحمل DNAبشري طبيعي.
- تُصاب الخلايا المستهدفة مثل خلايا الكبد أو الرئة بالناقل الفيروسي.

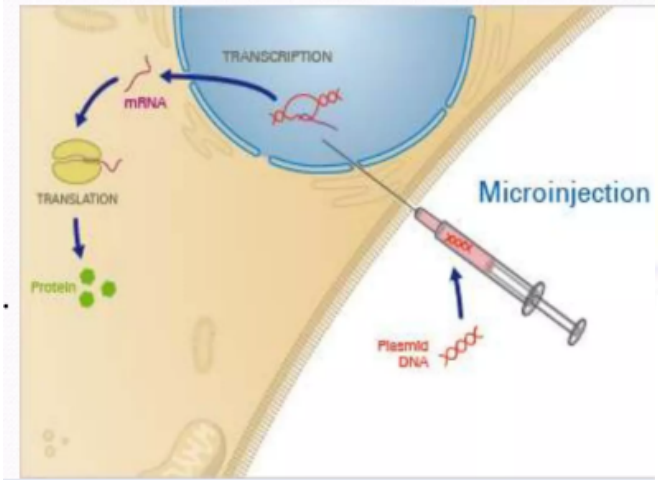
- يُفرغ الناقل الجيني مادته الوراثية المحتوية على الجين العلاجي داخل الخلية المستهدفة.
- إنتاج بروتين وظيفي من الجين العلاجي يُعيد الخلية إلى حالتها الطبيعية.

طرق توصيل الجينات (Methods of Gene Delivery)

١. القذف الحيوي أو الجسيمات الدقيقة لنقل DNA (Biolistics or Microprojectiles for DNA Transfer)

- تقنية قذف الجسيمات الحيوية تستخدم جسيمات دقيقة مسرَّعة لإدخال DNAإلى الأنسجة والخلايا السليمة.
- لا حاجة لاستخدام البروتوبلاست (الخلية منزوعة الجدار الخلوي).
- يمكن استخدامها مع أي خلايا نباتية، جذور، أجنة، بذور، أو حبوب لقاح.
- تُستخدم بندقية الجينات لإطلاق DNAمباشرة إلى الخلايا المستهدفة.
- **المزايا**
- لا حاجة للبروتوبلاست.
- يمكن اختراق الخلايا الكاملة المحاطة بجدار.
- يمكن تعديل جينوم العضيات الخلوية تحت الخلية.
- **القيود**
- الإدماج يتم بطريقة عشوائية.
- الحاجة إلى أجهزة خاصة.

٢. Microinjectionالحقن المجهري)



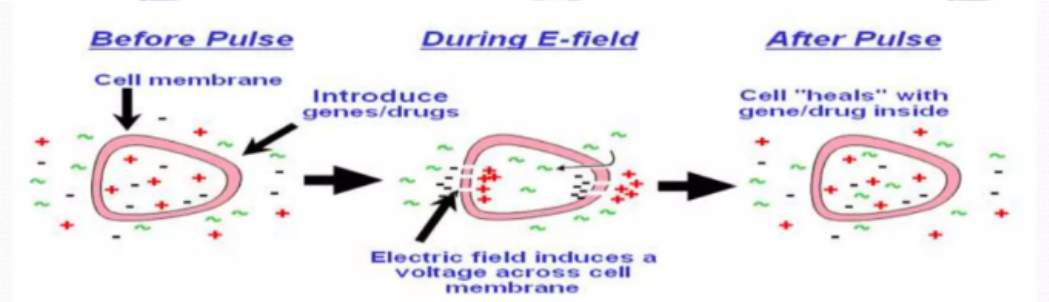
- يتم إدخال الـ DNAمباشرة داخل الخلية باستخدام إبرة دقيقة أو ماصة زجاجية.
- **المميزات:**
- دمج الحمض النووي يكون أكثر استقرارًا.
- فعال للخلايا الأولية
- DNAيتعرض لتعديلات أقل.
- **العيوب:**

- مكلف.
- يحتاج إلى شخص مدرّب.
- مناسب أكثر للخلايا الحيوانية وخلايا الأجنة

٣. .الصعق الكهربائي Electroporation

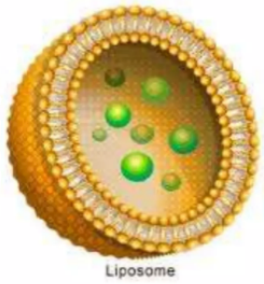
يتم تطبيق نبضة كهربائية لفتح مسام مؤقتة في غشاء الخلية تسمح بدخول DNA.

- **المميزات:**
- سريع وأقل تكلفة.
- يصلح لأنواع خلايا متعددة.
- يمكن معالجة عدد كبير من الخلايا دفعة واحدة.
- نسب نجاح عالية.



٤. الطرق الكيميائية(Chemical Methods)

- **Lipoplexes/Polyplexes**
- تستخدم الدهون الموجبة الشحنة لتكثيف DNAالسلبي الشحنة، وتساعد في إدخاله إلى الخلية داخل الحويصلات Liposomes).)



- **- Using Detergent Mixtures**
- مواد كيميائية مثل فوسفات الكالسيوم تخل بسلامة غشاء الخلية وتوسع المسام ليسمح بدخول DNA.
- **- Lipofection**
- استخدام الحويصلات الدهنية (Liposomes)لنقل المادة الوراثية إلى داخل الخلية.

ملاحظة: الطرق الكيميائية عمومًا أبسط وأقل تكلفة ولكنها قد تكون أقل كفاءة أو تؤدي إلى تغيرات في الخلايا مقارنة بالحقن المجهري أو الصعق الكهربائي.

متطلبات نجاح العلاج الجيني:

١. **تحديد الجين المعيب:** التعرف على الجين المسؤول عن المرض المراد علاجه.

٢. **توفر نسخة سليمة من الجين:** الحصول على جين سليم لاستخدامه في العلاج.

٣. **آلية فعّالة لنقل الجين:** استخدام نواقل مناسبة لإيصال الجين السليم إلى الخلايا المستهدفة.

٤. **ضمان السلامة:** التأكد من أن العملية لا تسبب طفرات غير مرغوبة أو تأثيرات جانبية.

٥. **تحقيق التعبير الجيني المطلوب:** ضمان أن الجين المُدخل يُعبَّر عنه بشكل كافٍ لتحقيق التأثير العلاجي.

تطبيقات العلاج الجيني:

- **علاج الأمراض الوراثية Genetics disease:** مثل التليف الكيسي ومرض هنتنغتون.
- **علاج بعض أنواع السرطان cancer :** من خلال تعديل الخلايا المناعية لتعزيز قدرتها على مهاجمة الخلايا السرطانية.

UNIVERSITY OF ANBAR