

ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γονιδιακή θεραπεία αντιμετωπίζει τη βαθύτερη αιτία μιας εκ γενετής νόσου, αντικαθιστώντας τη λειτουργία ενός απόντος ή ελαττωματικού γονιδίου, με ένα νέο, λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου αυτού, έτσι ώστε να αποκατασταθεί η λειτουργία της πρωτεΐνης.^{1,2,3}

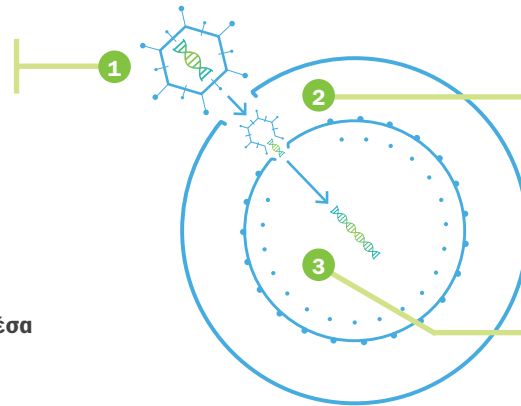
ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ Η ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ^{1,2}

ΒΗΜΑ 1^ο

Δημιουργείται ένα νέο λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου που λείπει ή είναι ελαττωματικό.

Ένας ιός επιλέγεται ως διαβιβαστής, λόγω της ικανότητάς του να εισέρχεται στα κύτταρα.

Το νέο λειτουργικό γονίδιο, εισάγεται μέσα στον διαβιβαστή, ο οποίος ενεργεί ως φορέας, που περιέχει και μεταφέρει το λειτουργικό γονίδιο μέσα στα κύτταρα του ασθενούς σε όλο το σώμα.



ΒΗΜΑ 2^ο

Ο διαβιβαστής χορηγείται στον ασθενή και εισέρχεται στα κύτταρα, όπου αποσυντίθεται, επιτρέποντας έτσι το νέο λειτουργικό γονίδιο να εισαχθεί στον πυρήνα των κυττάρων.

ΒΗΜΑ 3^ο

Με την έγχυση του νέου γονιδίου, τα κύτταρα ξεκινούν να παράγουν την απαραίτητη πρωτεΐνη.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

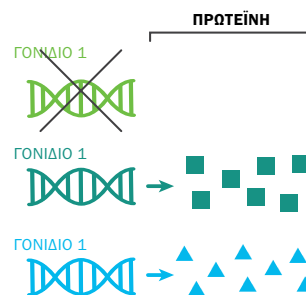
Οι γενετικές ασθένειες σχετίζονται με ελαττώματα σε λειτουργικά γονίδια, τα οποία αποτελούνται από γενετικό υλικό (DNA) και παράγουν πρωτεΐνες – πρόκειται για μεγάλα, σύνθετα μόρια που απαιτούνται για τη δομή και τη λειτουργία των ιστών και των οργάνων.^{1,4}

Ορισμένες γενετικές ασθένειες είναι μονογονιδιακές, δηλαδή προκαλούνται από ένα κληρονομικό ελάττωμα σε μόνο ένα γονίδιο, καθιστώντας τις ασθένειες αυτές ιδανικές για γονιδιακή θεραπεία.^{1,4}

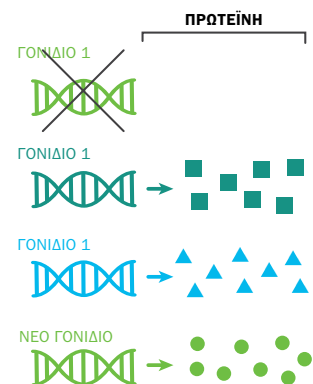
ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ



ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑ



ΑΤΟΜΟ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΛΑΒΕΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΑΔΕΝΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ΙΟΙ ΩΣ ΦΟΡΕΙΣ

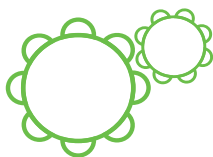
Η γονιδιακή θεραπεία επιτυγχάνεται με την χρήση ενός διαβιβαστή – συνήθως ένας ιός τροποποιημένος ώστε να μεταφέρει ένα λειτουργικό ανθρώπινο γονίδιο, αντί ενός γονιδίου που φέρει ασθένεια.²

Διάφοροι φορείς έχουν αναπτυχθεί και μελετηθεί για να βελτιστοποιούν τη διαδικασία μεταφοράς, ωστόσο, οι αδено-εξαρτώμενοι ιοί (AAV) παρουσιάζονται ως οι πλέον κατάλληλοι μεταξύ άλλων. Οι AAV δεν προκαλούν ασθένειες στους ανθρώπους, και έχουν την δυνατότητα να:

- Μεταφέρουν γενετικό υλικό στον πυρήνα των κυττάρων,
- Εισχωρούν σε διαιρετέα και μη διαιρετέα κύτταρα,
- Στοχεύουν σε πληθώρα τύπων κυττάρων, ανάμεσά τους και τα κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα.



Μια αλληλουχία αδено-εξαρτώμενου ιού, που ονομάζεται AAV9, έχει επίσης την μοναδική δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.³



ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ιδέα της γονιδιακής θεραπείας παρουσιάστηκε το 1970, ενώ για πρώτη φορά αποδείχτηκε ότι διορθώνεται αποτελεσματικά τις γενετικές ανωμαλίες των ανθρώπινων κυττάρων το 1985.¹⁶ Μετά από δεκαετίες ανάπτυξης, η έρευνα της γονιδιακής θεραπείας πλέον θεωρείται μια από τις πιο υποσχόμενες και πιο δραστικές έρευνες στην ιατρική επιστήμη. Το 2017, εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων η πρώτη γονιδιακή θεραπεία, για ένα σπάνιο κληρονομικό τύπο απώλειας της όρασης.⁷ Καθώς η έρευνα για γονιδιακές θεραπείες συνεχίζει να προοδεύει, αυξάνονται οι προοπτικές να βοηθήσει και ασθενείς με άλλες γενετικές ασθένειες.

ΤΟ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ

1909

Διατυπώθηκε ο όρος «γονίδιο».¹

1965

Ανακαλύφθηκε ο AAV.⁸

1972

Η γονιδιακή θεραπεία προτείνεται για πρώτη φορά ως θεραπεία για γενετικές ασθένειες.⁹

1990

Ένα παιδί 4 ετών με ανοσολογική ανεπάρκεια είναι ο πρώτος άνθρωπος που υποβλήθηκε σε πειραματική γονιδιακή θεραπεία στις Η.Π.Α..¹⁰

1999-2002

Ένας αριθμός ξεχωριστών περιπτώσεων γονιδιακής θεραπείας παρουσιάζουν επιπλοκές, και ένας θάνατος εν μέσω κλινικής δοκιμής, αναστέλλουν την έρευνα.¹¹

2003

Η Κίνα εγκρίνει την πρώτη γονιδιακή θεραπεία παγκοσμίως, με μία ένδειξη για τον καρκίνο στο λαιμό και το κεφάλι.¹²

2009

Οι επιστήμονες παρουσιάζουν πώς ένας αδено-εξαρτώμενος ιός (AAV) έχει την δυνατότητα, ως φορέας, να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, σημειώνοντας ένα σημαντικό βήμα προόδου στην αντιμετώπιση των γενετικών ασθενειών με γονιδιακή θεραπεία.

2012

Η πρώτη γονιδιακή θεραπεία εγκρίνεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, για να αντιμετωπίσει μια ιδιαίτερα σπάνια ασθένεια διαταραχής του αίματος.^{14,15}

2017

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων εγκρίνει την πρώτη γενετική θεραπεία στις Η.Π.Α., η οποία χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Μέχρι το τέλος του 2017 ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων εγκρίνει ακόμα μία γενετική θεραπεία, για μια κληρονομική μορφή απώλειας όρασης.^{14,15}

2018

Παρά τα προηγούμενα εμπόδια, οι πολυάριθμες προσεγγίσεις της γονιδιακής θεραπείας εμφανίζονται υποσχόμενες και λειτουργικές στους υποψηφίους: οι κλινικές μελέτες εξακολουθούν να διεξάγονται για ένα εύρος ολέθριων γενετικών ασθενειών.¹⁶

1. Global Genes. A Guide to Gene Therapy. https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2016/03/Guide-to-Gene-Therapy_DIGITAL_spread-1.pdf. Accessed April 19, 2018. 2. NIH. How does gene therapy work? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/procedures>. Accessed April 19, 2018. 3. Saraiva J, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Gene therapy for the CNS using AAVs: the impact of systemic delivery by AAV9. *J Control Release*. 2016;241:94-109. 4. National Human Genome Research Institute. FAQ about Genetic Disorders. <https://www.genome.gov/19016930/faq-about-genetic-disorders/>. Accessed March 13, 2018. 5. Gray S, Woodard K, Samulski R. Viral vectors and delivery strategies for CNS gene therapy. *Therapeutic Delivery*. 2010;1(4):517-534. 6. National Center for Biotechnology Information. Gene Therapy 2017: Progress and Future Directions. <https://history.nih.gov/exhibits/genetics/sect4.htm>. Accessed April 27, 2018. 7. National Organization for Rare Disorders. Glybera Becomes First-ever Gene Therapy Approved in Europe. <https://rarediseases.org/glybera-becomes-first-ever-gene-therapy-approved-in-europe/>. Accessed June 26, 2019. 8. Hastie E and Jude Samulski R. Adeno-Associated Virus at 50: A Golden Anniversary of Discovery, Research, and Gene Therapy Success—A Personal Perspective. *Hum Gene Ther*. 2015 May 1; 26(5): 257-265. 9. Freidmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science*. 1972;175(4025):949-955. 10. Muul LM, Tuschong LM, Soenen SL, et al. Persistence and expression of the adenosine deaminase gene for 12 years and immune reaction to gene transfer components: long-term results of the first clinical gene therapy trial. *Blood*. 2003;101(7):2563-2569. 11. Edelstein L, Abedi M, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007—an update. *Journal of Gene Medicine*. 2007; 9: 833-842. Published online 23 August 2007. 12. Keeler A, ElMallah M, Flotte T. Gene therapy 2017: progress and future directions. *Clin Transl Sci*. 2017;10(4):242-248. 13. Zhang WW, Li L, Li D, et al. The first approved gene therapy product for cancer ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *Hum Gene Ther*. 201829(2):160-179. 14. Ginn S, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012—an update. *J Gene Med*. 2013;15:65-77.