



Stefán Karlsson

sérfræðingur í læknisfræðilegri erfðafræði

prófessor í erfðarannsóknum og erfðalækningum í Lundi í Svíþjóð

stefan.karlsson@med.lu.se

Góður árangur erfðalækninga

Árið 1980 hófust rannsóknir með veirugenaferjum (*viral vectors*) til að flytja erfðavísa inn í frumur og má líta á þær sem upphaf nútímarannsókna í erfðalækningum (genalækningum). Á áratugnum 1980-1990 tókst að þróa aðferðir til að flytja erfðavísa inn í stofnfrumur blóðsins og um sama leyti tókst að lækna arfgenga blóðsjúkdóma í músum eftir erfðavísisflutninga til blóðstofnfrumna sem síðar voru fluttar með beinmergsígræðslu í sjúk dýr sem áður höfðu verið geisluð, til að fá árangursríka ígræðslu. Á áratugnum 1990-2000 hófust klínískar tilraunir til að lækna erfðasjúkdóma en það var ekki fyrr en árið 2000 sem Alain Fisher og samstarfsmönnum í París tókst að meðhöndla sjúklinga með svæsinn samsettan ónæmisbrest (*severe combined immunodeficiency-X1*) sem er alvarlegur galli í ónæmiskerfinu. Eins og í dýratilraununum voru notaðir retroveiru-genaferjur til að flytja erfðavísana inn í CD34-jákvæðar stofnfrumur úr beinmerg sjúklinganna sem síðan voru gefnar sjúklingnum aftur, í þetta skipti án þess að gefa geislun eða frumudrepani lyf áður. Síðar kom í ljós að hluti sjúklinganna fékk hvítblæði sem var álitid orsakast af veirugenaferjunni. Erfðaefni genaferjunnar hafði innlimast í litningana nálægt onkogeni sem varð óvirkt og orsakaði hvítblæði. Sem betur fer tókst að lækna alla sjúklingana nema einn.

Betur tókst við annan ónæmissjúkdóm, adenosín deamínaskort, sem orsakar einnig svæsinn samsettan ónæmisbrest. Stofnfrumur úr þessum sjúklingum voru meðhöndlaðar með retroveirugenaferjum og sjúklingarnir fengu lágan skammt af búsulfan áður en erfðabreyttu stofnfrumurnar voru gefnar til baka. Af 10 sjúklingum náðist góður árangur hjá 8 og þessi árangur virðist vera varanlegur samkvæmt yfirlitsgrein frá rannsóknarhópnum í Milánó.¹ Enginn sjúklingur fékk hvítblæði eða annað krabbamein.

Til þess að minnka áhættu á skemmdum í erfðavísu sem geta orsakað hvítblæði og aðra illkynja sjúkdóma hafa menn á seinni árum notað lentiveiru-genaferjur sem eru byggðar á grunni HIV-veirunnar. Þessar genaferjur hafa ekki skaðlega hluta frá HIV-veirunni og notast við venjuleg stýrisvæði (*promoter*) frá manna- eða músafurum í stað þess að nota öflug stýrisvæði frá veirum. Þessar nýju genaferjur eru taldir miklu öruggari og hafa nú verið notaðar í mörgum klínískum tilraunum án þess að valda skaða (hvítblæði eða svipuðum fylgikvillum).

Nýlega hafa sjúklingar með marga aðra erfðasjúkdóma verið meðhöndlaðir með erfðalækningum. Einn af þessum sjúkdómum er sigðkornablóðleysi og var nýlega lýst góðum árangri við meðhöndlun eins sjúklings frá rannsóknarhópi í París.² Það er erfitt að meðhöndla sigðkornablóðleysi með erfðalækningum því að mjög há tjáning á hinum nýja erfðavísi (transgensins) þarf að nást, sem í þessu tilfelli var afbrigði af beta-glóbíni með sérstaka stökk-

breytingu til að geta hindrað myndun sigðkornanna. Samtímis þarf að ná hárrí þéttni af erfðavísi blóðrauðans til að meðhöndla blóðleysið. Þessi árangur er mikilvægur áfangi og samtímis eru 2-3 klínískar tilraunir í gangi með Miðjarðarhafsbloðleysi (*thalassemia*) sem orsakast af skorti á beta-glóbíni og hafa niðurstöðurnar verið birtar á læknaþingum í Evrópu og Bandaríkjunum.

Nú eru liðin 35 ár síðan rannsóknir í erfðalækningum hófust og það hefur tekið nærri jafnlangan tíma að sýna fram á að þær geta skilað góðum árangri til langframa. Mörgum finnst þetta langur tími, en ef miðað er við þróun annarra flókinna lækningaaðferða er tíminn ekki langur. Til að mynda tókst að lækna 10% barna með hvítblæði seint á sjötta áratugnum en eftir framþróun beinmergsígræðslu er lækningarárangur hjá börnum með hvítblæði 80-90% í dag, þróun sem hefur tekið þrjú áratugi.³ Hér að ofan hefur verið lögð áhersla á erfðalækningar blóðstofnfrumna með því að nota retro- eða lentiveirur. Nýlega hefur einnig tekist að meðhöndla blæðara með skort á storkupætti IX með því að nota adeno-associated veiru (AAV) vektora. Í þessu tilfelli var erfðavísi fyrir storkupátt IX komið fyrir í AAV-genaferju sem síðan var gefin í æð. Þessi genaferja er aðallega tekin upp af lifrarfrumum þar sem storkupættirnir myndast hjá heilbrigðu fólki. Með því að gefa háa skammta af genaferjunni náðist góður árangur við meðhöndlun sjúklinganna.⁴ Ekki er ljóst ennþá hversu lengi meðferðin verkar því þessar genaferjur innlimast ekki í litningana (*episomal*).

Unnt er að fullyrða að erfðalækningar hafa nú gefist vel við mörgum sjúkdómum og má búast við góðum framförum á næsta áratug með notkun veirugenaferja. Nýlega hefur verið lýst aðferðum við að gera minni breytingar á erfðaefninu með tækni sem gerir meðal annars kleift að gera við stökkbreytingar, svokölluð CRIPR/Cas9-tækni. Þessi tækni er notuð á rannsóknarstofum í dag til að þróa frumu- og dýramódel. Bæði er unnt að skemma og gera við erfðavísa með þessari tækni. Enn í dag er þessi aðferð ekki nægilega virk til að ná góðum árangri við erfðalækningar í blóðstofnfrumum, en það verður spennandi að fylgjast með þróuninni næstu 10 árin til að sjá hvort viðgerðir á erfðavísu geti orðið að veruleika í klínískri læknisfræði.

Heimildir

1. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 447-58.
2. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 848-55.
3. Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders. *Blood* 2008; 111: 4431-44.
4. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014; 371: 1994-2004.