

Génová terapia

Jedným z ochorení, kde nahradením poškodeného génu funkčným génom vieme ovplyvniť priebeh ochorenia, je SMA.

Nov 09, 2020

Génová terapia sa všeobecne definuje ako dodanie alebo manipulácia s genetickým materiálom, s cieľom liečiť alebo predchádzať ochoreniam.

Existujú 4 prístupy génovej terapie, pri ktorých môžeme nahradiť gén, pridať gén, inaktivovať gén, ktorý je príčinou ochorenia, alebo cielene ho zmeniť.



Náhrada génu

Nahradíme nefunkčný gén zdravým génom



Pridanie génu

Zavedenie nového alebo modifikovaného génu do tela



Inhibícia génu

Inaktivovanie génu, ktorý je príčinou ochorenia



Úprava génu

Realizovaná cieleňá zmena v sekvenciách génu

Jedným z ochorení, kde nahradením poškodeného génu funkčným génom vieme ovplyvniť priebeh ochorenia, je spinálna muskulárna atrofia.

Spinálna muskulárna atrofia (SMA)

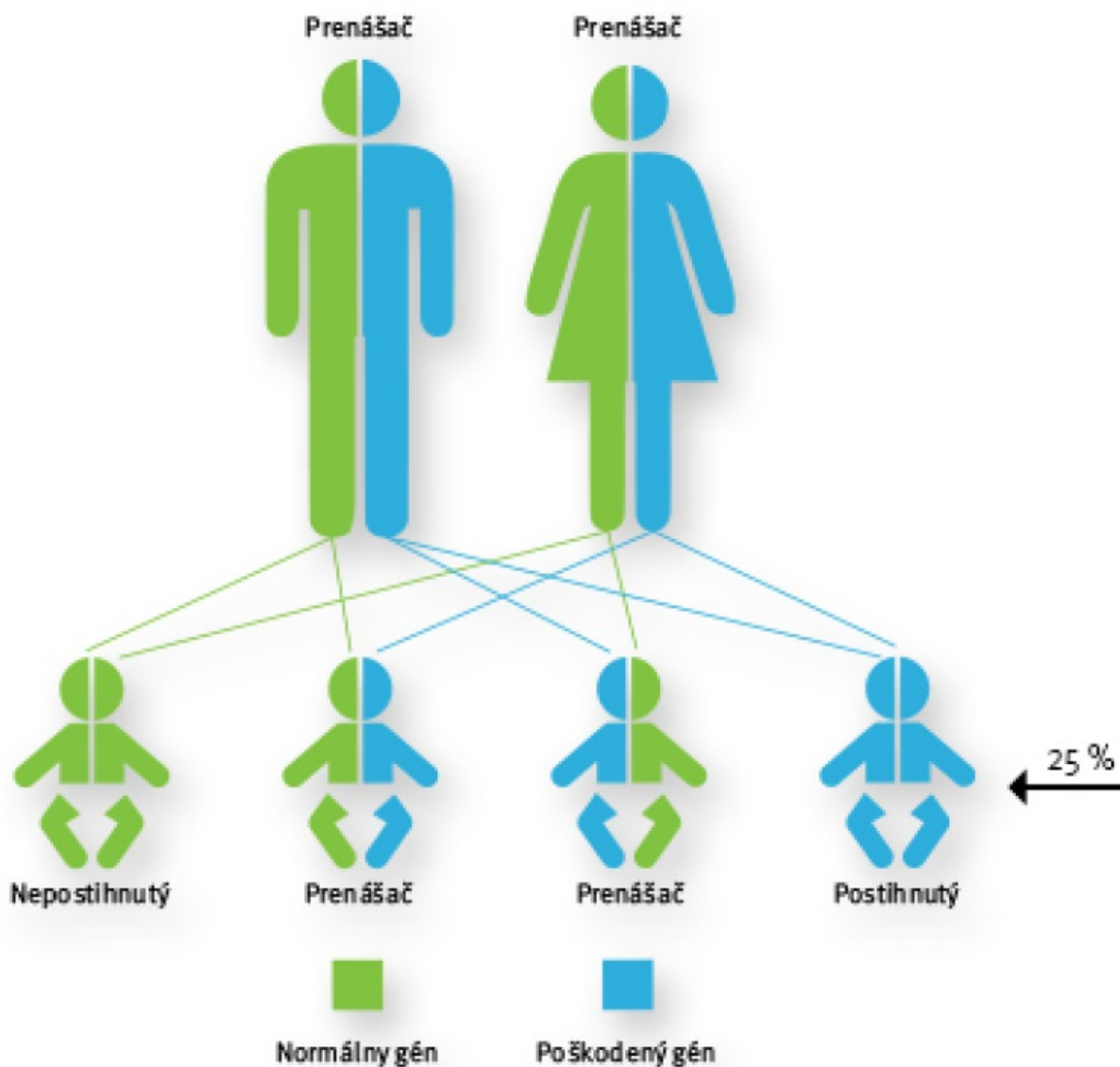
Spinálna muskulárna atrofia je autozomálne recesívne dedičné ochorenie, ktoré je charakterizované progresívnou degeneráciou motoneurónov a v tejto skupine dedičných ochorení patrí medzi najčastejšie a často smrteľné. Klinicky sa ochorenie prejavuje rastúcou progresívnou slabosťou a atrofizáciou priečne pruhovaného svalstva. Približne 1 z 54 ľudí je nositeľom tejto genetickej mutácie. SMA postihuje približne jedno z 10 000 živonarodených detí a je najčastejšou príčinou smrti u dojčiat zo všetkých genetických ochorení. V Európe sa ročne narodí 550 až 600 detí s touto diagnózou.

Pri recesívnej dedičnosti musí pacient zdediť 2 zmenené kópie určitého génu (t.j. od každého z rodičov dostane po jednej zmenenej kópii génu) na to, aby sa choroba prejavila. Ak človek zdedí len jeden zmutovaný gén a druhý je normálny, bude len zdravým prenášačom, pretože normálny gén funkčne kompenzuje mutovaný gén.



Ak sú obaja rodičia prenášačmi mutácie v rovnakom géne, môžu svojmu dieťaťu odovzdať buď normálny alebo mutovaný gén. K prenosu dochádza úplne náhodne.

Každé dieťa, ktorého obaja rodičia sú prenášačmi mutácie v rovnakom géne, má riziko 25%, že mutáciu zdedí od oboch rodičov a choroba sa prejaví. U 75% sa ochorenie neprejaví a to buď preto, že zdedia len jednu kópiu mutovaného génu (50%) a sú zdraví prenášači, alebo zdedia normálne kópie génu a nie sú ani prenášačmi mutácie do ďalších generácií.



Ako sa dedia recesívne podmienené choroby

Príčinou spinálnej svalovej atrofie je mutácia génu, ktorý nazývame SMN 1 gén (survival of motor neuron). U zdravých ľudí sa podľa zapísaných informácií v tomto géne tvorí proteín, ktorý zohráva zásadnú úlohu v prežívaní motoneurónov. Ak je tento gén mutovaný, pacienti nemajú alebo majú veľmi málo potrebného proteínu a dochádza k degenerácii motoneurónov.

Na základe veku, kedy sa ochorenie prejaví, závažnosti klinických príznakov, rýchlosti progresie ochorenia a prognózy, rozlišujeme niekoľko subtypov SMA:

- SMA I sa manifestuje do 6. mesiaca života a prežívanie bez liečby je maximálne do 2 rokov veku dieťaťa.
- SMA II sa prejaví od 6. do 18. mesiaca veku a prežívanie je v rozsahu od 2 rokov až po rannú mladosť.
- SMA III sa môže prejavíť od 3 rokov do rannej mladosti a SMA IV väčšinou v 4. dekáde života. Oba typy SMA nemajú vplyv na dĺžku života človeka, avšak dramaticky znižujú jeho kvalitu.

Stupeň závažnosti postihnutia a rýchlosť progresie sa pri jednotlivých podtypoch líši, ale vo všeobecnosti k najzávažnejším symptómom patrí:

- znížený svalový tonus-hypotónia
- svalová slabosť priečne pruhovaného svalstva

- atrofia svalov
- areflexia
- záškľby
- problémy s dýchaním a prehĺtaním
- zmeny tvaru končatín, chrbtice a hrudníka v dôsledku slabosti svalov
- neschopnosť sedu a chôdze (podľa typu SMA).

Mentálne postihnutie nepatrí k príznakom tohto ochorenia.



Percentuálny výskyt typov spinálnej muskulárnej atrofie

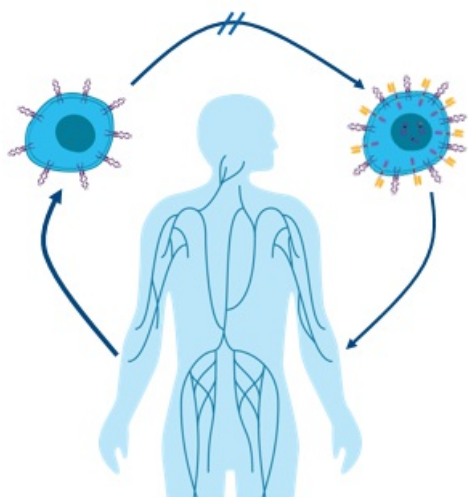
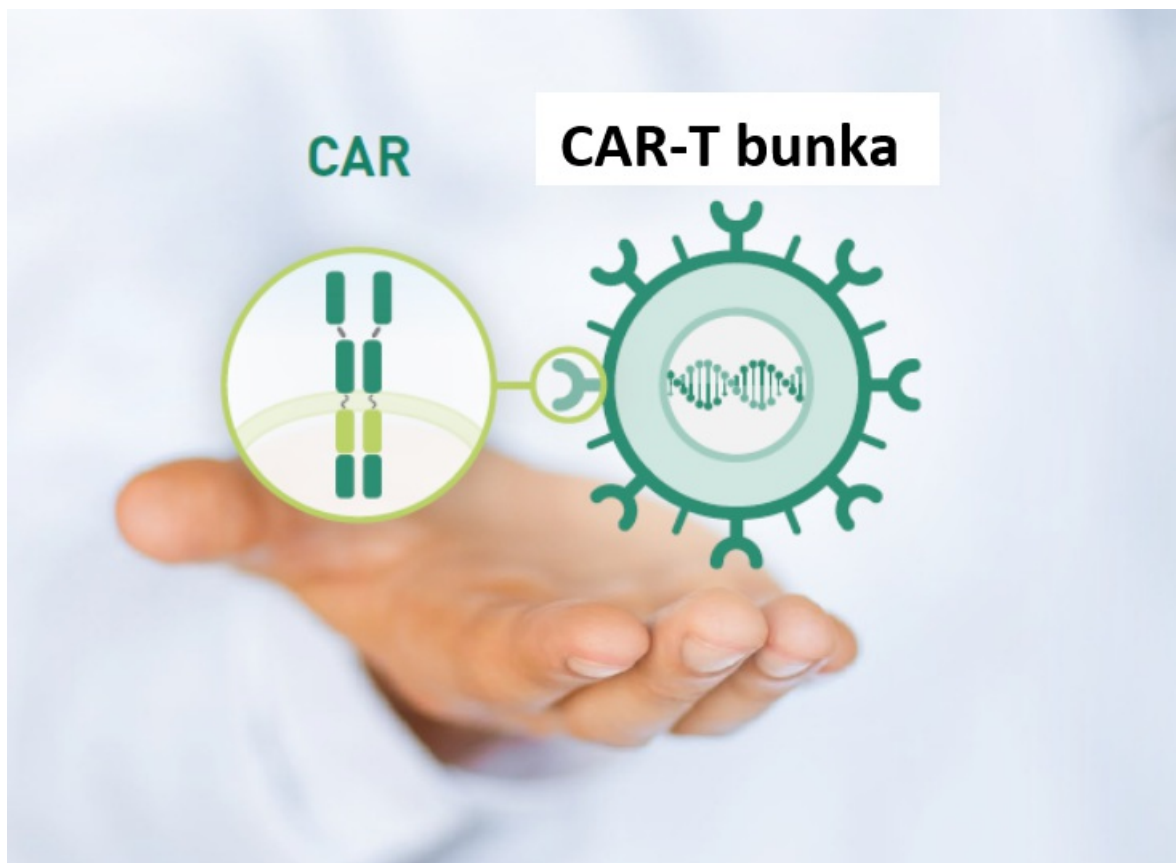
Spinálnu svalovú atrofiu diagnostikuje lekár väčšinou až na základe klinických príznakov. Je dôležité, aby sa liečba SMA začala čo najskôr a predišlo sa tak nezvratnej strate motoneurónov. Čím skôr sa liečba začne, tým je úspešnejšia. K včasnej diagnostike by mohlo významne prispieť zavedenie novorodeneckého skríningu a zahájenie liečby ešte v presymptomatickom období.

Výrazný pokrok v liečbe onkohematologických ochorení prináša imunobunková génová terapia CAR-T.

Čo je CAR-T bunková liečba?

CAR-T je nová liečba zhubných ochorení. Je to imunobunková génová terapia, pri ktorej sa pacientove T-lymfocyty geneticky upravujú tak, aby mali na svojom povrchu špeciálny rozpoznávací znak (chimérický receptor antigénu).

Vďaka nemu sú schopné lepšie rozpoznať a zničiť nádorové bunky, ktoré nereagovali na bežnú liečbu.



T-lymfocyty sú jedným z typov bielych krviniek. Sú súčasťou imunitného systému a fungujú tak, že vyhľadávajú a ničia všetko cudzorodé a podozrivé, vrátane nádorových buniek. Nádorové bunky sa chcú tejto deštrukcii vyhnúť a snažia sa zmeniť tak, aby ich T-lymfocyty nerozpoznali. Práve preto sú touto inovatívnou metódou vylepšené, aby to napriek tomu dokázali.

Ako to celé funguje?

CAR-T bunková liečba má niekoľko krokov:

Špeciálnym odberom krvi (metódou zvanou aferéza) sa pacientovi odoberú z krvi iba jeho vlastné T-lymfocyty. Ostatné krvné bunky sa vrátia do obehu. Je to krátka a nebolestivá metóda. Odobrané bunky sa zmrazia a letecky pošlú do výrobného laboratória. Tam sa moderným biotechnologickým postupom geneticky preprogramujú tak, aby na svojom povrchu mali chimerické receptory antigénu (CAR). Tieto znaky sú bielkovinové štruktúry (akési "kľúče"), ktoré im pomôžu v tele rýchlo a presne nájsť antigén (akúsi "zámku") na povrchu nádorovej bunky. CAR-T bunky sa namnožia, aby bol ich počet dostatočný. Celý tento proces trvá zvyčajne 3-4 týždne.

Bunky pacienta upravia tak, aby bojovali proti rakovine krvi

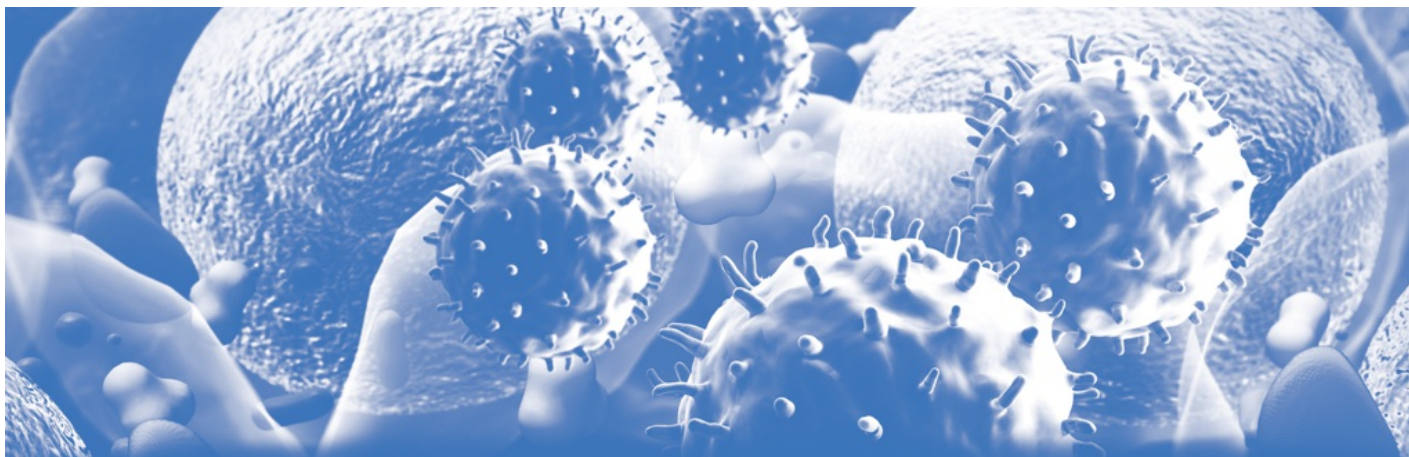
Takto sa z buniek stane liek určený len pre toho pacienta, z ktorého buniek bol pripravený. Liek vo forme infúzie sa zmrazí a pošle späť, priamo do nemocnice, kde sa pacient lieči. Pred podaním infúzie pacient podstúpi prípravný režim - lymfodeplečnú chemoterapiu, ktorá pomôže zničiť veľkú časť nádorových buniek a pripraviť prostredie, aby sa mohli bunky v tele rozmnožiť a pôsobiť. Liek sa podá pacientovi v jednej, krátko trvajúcej infúzii. Pred jej podaním dostane aj lieky, ktoré znižujú riziko možných nežiaducich účinkov. Ide o jednorázovú liečbu, ktorá účinkuje okamžite a dlhodobo.

Pacient zostane pár dní, prípadne týždňov v nemocnici, aby mohli lekári sledovať, či liečba účinkuje a tiež či nenastali komplikácie. Dĺžka pobytu v nemocnici je individuálna a závisí od stavu pacienta, ale aj od vzdialenosti jeho bydliska od miesta, kde sa lieči.

Pre koho je táto liečba určená?

Je schválená na liečbu pacientov s hematologickými malignitami, u ktorých predchádzajúca liečba chemoterapiou alebo transplantáciou kostnej drene nebola úspešná, alebo to nebola pre nich vhodná možnosť. Prináša nádej pacientom s niektorými typmi lymfómov a leukémií a výrazne tak zvyšuje ich šancu na návrat do normálneho života.

Najťažšie pre mňa bolo rozpovedať svoj životný príbeh



Dedičné dystrofie sietnice (IRD, Inherited Retinal Dystrophies)

Ďalšie ochorenia, kde sa už uplatňuje v praxi génová liečba, sú dedičné dystrofie sietnice, ktoré tiež patria do skupiny zriedkavých diagnóz. Ide o rôznorodú skupinu ochorení, ktoré postihujú sietnicu oka a sú jednou z najčastejších príčin závažnej straty zraku u detí a mladých dospelých. Hovoríme o ochorení na genetickom podklade a v súčasnosti je už identifikovaných viac ako 260 génov, ktorých mutácia je molekulárno-genetickou podstatou IRD.

Keďže ide o rôznorodú skupinu ochorení, ktoré sú spôsobené mutáciou v rôznych génoch, čas prejavov a diagnostikovania je rôzny. Vo všeobecnosti sa však retinálne dystrofie prejavujú zhoršením zrakovkej ostrosti za denného svetla alebo za šera, poruchou vnímania farieb a zhoršenou priestorovou orientáciou. Platí však, že čím skôr sa choroba u dieťaťa prejaví, tým je závažnosť ochorenia väčšia, pri niektorých typoch progresia ochorenia vedie až k slepote.

Klasifikácia dedičných retinálnych dystrofií nie je jednoduchá, ale vo všeobecnosti zahŕňa Leberovu vrodenú amaurozu (LCA, Leber Congenital Amaurosis), retinitis pigmentosu (RP, Retinitis pigmentosa), choroiderémiu, makulárne dystrofie a retinoschízu viazanú na chromozóm X. Niektoré formy dedičnej retinálnej dystrofie sú

spojené so systémovými nálezmi, akými sú hluchota pri Usherovom syndróme a obezita, kognitívne poruchy, polydaktýlia, hypogenitalizmus a renálne ochorenie pri Bardet-Biedelovom syndróme.

Najčastejšia z tejto skupiny ochorení je retinis pigmentosa a najzávažnejšia Leberova kongenitálna amauroza.

Pri **retinitis pigmentosa** je prvým prejavom ochorenia šeroslepota, nasledovaná progresívnou stratou periférneho zrakového poľa v dennom svetle. Pacienti s touto diagnózou sú slepí od pubertálneho veku v dôsledku zúžených zrakových polí, aj keď je stredné videnie zachované počas prvých 3 až 4 desaťročí života.

Najzávažnejším ochorením z tejto skupiny je **Leberova kongenitálna amauroza** (vrodená slepota), ktorá je jednou z 3 najčastejších príčin slepoty u detí. Toto ochorenie sa prejavuje už v prvom roku života a do 40. roku života pripraví pacienta o zrak. V súčasnosti sú IRD do značnej miery nevyliciteľné, avšak v posledných rokoch sa vďaka pokrokom v genetike, molekulárnej biológii a zobrazovacích metódach zaviedla génová terapia pri jednej konkrétnej mutácii a pri ďalších mutáciách prebieha mnoho klinických skúšaní, ktoré v budúcnosti zmenia manažment pacienta s IRD.

Source URL: <https://www.novartis.com/sk-sk/news/genova-terapia>

List of links present in page

- <https://www.novartis.com/sk-sk/sk-sk/news/genova-terapia>
- <https://www.novartis.com/sk-sk/sk-sk/news/spinalnu-muskularnu-atrofiu-moze-odhalit-novorodenecky-skrining>
- <https://www.novartis.com/sk-sk/sk-sk/stories/najtazsie-pre-mna-bolo-rozpovedat-svoj-zivotny-pribeh>