

Genterapins potential som läkemedel

Emma Högborg

Exekutiv sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012

Inledning

Genterapi är en teknik som funnits i över 40 år, även om den inte använts på människor i mer än drygt 20. Den går ut på att ersätta eller komplettera en defekt gen som ger en ofullständig genprodukt, alternativt överföra en gen med en genprodukt som påverkar cellbeteende. Det senare är aktuellt vid exempelvis cancerbehandling då man kan överföra gener med tumörrepressoregenskaper.

Sedan det första kliniska försöket har mycket hänt i utvecklingen av teknik och metoder, och flera lyckade behandlingar har genomförts. Även om alla resultat inte varit positiva är det viktigt att forskningen får fortgå. Genterapi kan användas inom flera olika sjukdomsområden och skulle därför kunna utgöra botemedlet mot flera av de vanligaste folksjukdomarna, om rätt utförd. Jag har studerat genterapins tillvägagångssätt, användningsområden och vilka risker man utsätter patienter för i och med behandlingen, med syfte att till sist studera genterapins betydelse inom behandling av immunsjukdomar.

Potential

I princip alla sjukdomar som beror på en defekt gen, oavsett om den är ärftlig eller inte, skulle kunna vara aktuella för behandling med genterapi. Cancersjukdomar är det som hittills utgjort det största behandlingsområdet, förmodligen eftersom cancer är en av våra vanligaste folksjukdomar. Genterapiförsök pågår dock inom en rad andra sjukdomsbehandlingar, inklusive hjärt- och kärlsjukdomar, Alzheimers, Parkinsons, sicklecellanemi, cystisk fibros och immunsjukdomarna svår kombinerad immunbrist-X1 (SCID-X1) och adenosindeaminasbrist (ADA-brist).

Vektorer

Eftersom de ovan nämnda sjukdomsbilderna är så spridda har man behövt utveckla flera olika metoder för att behandla sjukdomarna. Genterapi använder sig av olika slags vektorer för att överföra de önskade generna till patienterna. Vektorerna kan vara virus, där de vanligaste är retrovirus, adenovirus, adenoliknande virus och herpesvirus, men också icke-virala vektorer kan användas. Som icke-virala vektorer använder man liposomer eller överför fritt DNA via injektion. Problemet med många virala vektorer är risken att viruset orsakar en toxisk infektion (särskilt retrovirus) och att patientens immunförsvar triggas (särskilt adenovirus). Detta kan i de flesta fall lösas helt genom att klippa ut virala gener ansvariga för replikation eller toxisk aktivitet innan vektorn överförs till patienten. Klipper man ut gener ansvariga för replikation blir man dock beroende av att målcellen har en aktiv cellcykel och genomgår celledelning. Adenoliknande virus är inte patogena och forskning kring dessa för att öka precision och effektivitet vore därför önskvärdt. Även utveckling av de icke-virala vektorerna vore fördelaktigt då de inte utgör någon infektionsrisk för patienten men de ännu inte visat samma effektivitet som de virala vektorerna.

Kliniska försök

Sedan 1990 har över 1700 kliniska försök världen över genomförts, på senare tid med goda resultat. År 2006 gjordes flera genombrott, bland annat inom behandling av kronisk granulomatös sjukdom (CGD) och metastatiskt melanom. Båda försöken resulterade i

förbättrad sjukdomsbild hos många av patienterna och inga bieffekter. Resultaten var dock inte signifikanta och därför kunde ingen slutsats om metoden dras. Forskningen kring detta fortsätter med hopp om mer konkreta resultat som kan leda till slutsatser om metodens effektivitet.

Behandling av svår kombinerad immunsjukdom (SCID)

De vanligaste formerna av SCID är SCID-X1 och ADA-brist. SCID-X1 drabbar oftast pojkar då den är recessivt ärftlig från X-kromosomen. Den resulterar i ofullständig utveckling av immunförsvarets T- och B-lymfocyter och Natural Killer-celler (NK-celler), och har tidigare behandlats med benmärgstransplantation. Utan behandling dör de flesta patienter redan som barn till följd av infektioner. Benmärgstransplantation kräver dock att man hittar en donator med identiska humana leukocyt-antigener (HLA-antigener), vilket kan vara svårt om patienten inte har några syskon, och inte heller syskon har alltid lika HLA-receptorer. Genom att kombinera benmärgstransplantation med genterapi slipper man detta problem och med hjälp av myeloablation (kemoterapi- eller strålbehandling) kan man även minska risken att de transplanterade cellerna stöts bort av kroppens immunförvar.

ADA-brist gör att höga halter deoxyadenosin ackumuleras, vilket är giftigt för T- och B-lymfocyter som då bryts ner. Detta orsakar kraftigt nedsatt immunförvar och i vissa fall även skelettanomaliteter. Patienterna kan få enzymbehandling men detta är bara en tillfällig lösning och behandlingen måste pågå kontinuerligt. Genterapi skulle kunna erbjuda ett permanent botemedel.

Försök utförda 2000 resulterade i att flera försökspersoner botades från SCID-X1 och visade utveckling av lymfocyter även efter avslutad behandling. Några patienter utvecklade dock efter några år leukemi, orsakad av en insertionsmutation till följd av genterapibehandlingen. Fyra av fem av de drabbade överlevde efter kemoterapi. Behandlingen av ADA-brist utförs på liknande sätt men har till skillnad från behandlingen av SCID-X1 inte resulterat i några bieffekter. Effekterna av behandlingen är dock inte så långvariga, vilket man därför försöker åtgärda.

Rekommendationer

Jag tror det är viktigt att låta forskningen fortgå så att utvecklingen av teknik och metoder kan gå framåt. Inom vissa behandlingar ser man övervägande goda resultat, vilket ger hopp om att genterapi en dag kan användas i storskalig behandling. Detta kräver dock att vektorer görs mindre patogena och att man kan precisera var i värdgenomet insättningen sker för att undvika insertionsmutationer. Adenolikhande virus är inte patogena men kan heller inte bära större fragment DNA. Kan man åtgärda detta vore de optimala att använda vid genöverföring. Genterapins breda användningsområde och potential som permanent botemedel gör att forskningen och försöken måste få fortsätta för att hitta den optimala behandlingsmetoden.

Referenser

Högberg E. 2012. Genterapi – En studie av genterapins användningsområden och potential som läkemedel. Självständigt arbete, Biologi, Uppsala universitet.