

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : Γέφυρα για το μέλλον

Ε. Γιαννάκη

Επιμελήτρια, Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Γ.Ν. “Γ. Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη.

Η Γονιδιακή Θεραπεία η οποία αποτελεί δυνητικά την οριστική θεραπευτική λύση για τη Μεσογειακή Αναιμία καθιστώντας τους ασθενείς ανεξάρτητους μεταγγίσεων αίματος, θα περάσει τη χρονιά που διανύουμε (2006) από το πειραματικό στο κλινικό στάδιο. Στη Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας του Νοσοκομείου “Γ. Παπανικολάου” της Θεσσαλονίκης αναμένεται να αρχίσει μέσα στους επόμενους μήνες πιλοτική προκαταρκτική μελέτη για να εκτιμηθεί η ασφάλεια συλλογής των αιμοποιητικών κυττάρων που πάσχουν σε ασθενείς με Μ.Α. καθώς και η αποτελεσματικότητα της μεταφοράς και έκφρασης του γονιδίου της β-σφαιρίνης στα αιμοποιητικά κύτταρα των ασθενών με τη χρήση ενός μη λοιμογόνου ιικού φορέα.

Τι είναι η Γονιδιακή Θεραπεία Με την Γονιδιακή Θεραπεία γίνεται εισαγωγή γενετικού υλικού (π.χ. αντίγραφο φυσιολογικού γονιδίου) στα κύτταρα ενός οργανισμού με σκοπό την αποκατάσταση μιας παθολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Στην περίπτωση της Μεσογειακής Αναιμίας όπου η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης είναι σημαντικά μειωμένη ή απουσιάζει εντελώς, η εισαγωγή του φυσιολογικού γονιδίου της β-σφαιρίνης στα πρόιμα αιμοποιητικά κύτταρα (αυτά που αυτοανανεώνονται και δίνουν γένεση σε όλα τα κύτταρα του αίματος) των ασθενών, αναμένεται να διορθώσει το πρόβλημα. Για τη μεταφορά του θεραπευτικού γονιδίου στα κύτταρα χρησιμοποιούνται κυρίως απενεργοποιημένοι, μη λοιμογόνοι ιοί στους οποίους αντικαθίσταται σημαντικό μέρος του γενετικού τους υλικού με το φυσιολογικό β-γονίδιο (ιικοί φορείς). Οι ιικοί φορείς διαθέτοντας τη φυσική ιδιότητα να μεταφέρουν γενετικό υλικό στα κύτταρα που εισέρχονται μεταφέρουν με αυτό τον τρόπο και το θεραπευτικό γονίδιο.

Γονιδιακή Θεραπεία για τη Μεσογειακή Αναιμία Η Μεσογειακή αναιμία αποτέλεσε κλασσικό στόχο της Γ.Θ. από το τέλος της δεκαετίας του '80, αφού ήταν από τις πρώτες ασθένειες στις οποίες ταυτοποιήθηκε μοριακά το πάσχον γονίδιο (β-σφαιρίνης). Τα αποτελέσματα των ερευνών, όμως, μέχρι το τέλος της δεκαετίας του '90 δεν επέτρεπαν αισιοδοξία για ριζικό θεραπευτικό όφελος στις κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα τελευταία πέντε χρόνια, αντιθέτως, τα επιστημονικά δεδομένα από μελέτες διάφορων ερευνητικών κέντρων δικαιολογούν την έναρξη κλινικών μελετών γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς με θαλασσαιμία. Αυτό έγινε εφικτό με τη χρήση ιικών φορέων νεότερης γενιάς οι οποίοι είναι και πιο αποτελεσματικοί και πιο ασφαλείς. Οι φορείς αυτοί χρησιμοποιήθηκαν ήδη σε μελέτες σε ζωικά μοντέλα της νόσου (ποντίκια με μεσογειακή αναιμία) και τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά : η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης ανέβηκε στα επιθυμητά επίπεδα και το θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι μόνιμο.

Μελέτες κλινικής φάσης. Μέσα στο επόμενο μήνες θα αρχίσει στη Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας του Νοσοκομείου “Γ. Παπανικολάου” της Θεσσαλονίκης πιλοτική μελέτη συλλογής αυτόλογου αιμοποιητικού μοσχεύματος από ασθενείς με β⁰ θαλασσαιμία. Θα συμμετάσχουν 24 ενήλικες ασθενείς με β⁰ Μεσογειακή Αναιμία (12

σπληνεκτομηθέντες και 12 μη σπληνεκτομηθέντες) που θα πληρούν προκαθορισμένα κλινικά κριτήρια. Στη μελέτη θα εξεταστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας λήψης αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα των ασθενών με τη χορήγηση G-CSF και με/χωρίς προθεραπεία με υδροξυουρία. Στη συνέχεια τα κύτταρα αυτά θα συγκαλλιεργηθούν (εξωσωματικά) με έναν λεντικό φορέα που μεταφέρει το θεραπευτικό γονίδιο. Τα διορθωμένα πλέον κύτταρα δεν θα επιστραφούν σε αυτή την φάση πίσω στους ασθενείς αλλά θα μελετηθούν εργαστηριακά για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης του φορέα. Τα κύτταρα σε περίσσεια θα κρατηθούν ως απόθεμα ασφαλείας για τους ίδιους ασθενείς εφόσον επιθυμούν να συμμετάσχουν σε επακόλουθη κλινική μελέτη και είναι επιλέξιμοι. Τα συμπεράσματα της πιλοτικής μελέτης θα χρησιμοποιηθούν για την ολοκληρωμένη πλέον κλινική δοκιμή που θα ακολουθήσει, όπου τα διορθωμένα κύτταρα θα επανεγχυθούν στους ασθενείς με στόχο το επιδιωκόμενο οριστικό θεραπευτικό όφελος. Ήδη στη Γαλλία έχει εγκριθεί για να ξεκινήσει στις αρχές του 2006 κλινική μελέτη με τη συμμετοχή 10 ασθενών (5 παιδιά με M.A. και 5 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία). Η λήψη των αιμοποιητικών κυττάρων θα γίνει από μυελό των οστών, η γενετική διόρθωσή τους με λεντικό φορέα και τα διορθωμένα κύτταρα θα επανεγχυθούν στους ασθενείς μετά τη χορήγηση προπαρασκευαστικού σχήματος.

Έχει επιτευχθεί τεράστια πρόοδος σε προκλινικό επίπεδο και υπάρχει δικαιολογημένη αισιοδοξία για διαπίστωση πραγματικού κλινικού οφέλους στις μελέτες που ξεκινούν. Στόχος και ευχή είναι οι μεταγίσεις αίματος να αποτελέσουν παρελθόν για τους ασθενείς με θαλασσαιμία.