

Genová terapie II

26. 11. 2004



Terapie rakoviny *ex vivo*

- ***Genetický transfer $TNF\alpha$ do lymfocytů infiltrujících do tumoru (TIL)***
- ***Adoptivní imunoterapie genetickou modifikací tumorových buněk - modifikace myších tumorózních buněk inzercí cytokinových genů ($TNF-\alpha$, $IFN\gamma$, GM-CSF) nebo HLA genů (HLA-B7)***

Terapie rakoviny *ex vivo*

- ***Adoptivní imunoterapie genetickou modifikací fibroblastů*** (inzerce IL-2 nebo IL-4 pro terapii nádorů prsu, kolorekta, melanomu nebo renálního karcinomu). Modifikované kožní fibroblasty jsou smíchány s ozářenými autologními tumorózními buňkami a podány subkutánně. V ideálním případě dojde k systémové protitumorové imunitní odpovědi organismu.



Terapie rakoviny *in vivo*

- ***Adoptivní imunoterapie*** ***přímou injekcí liposomů s genem pro HLA-B7***
(melanom, KR tu, solidní tumory)
- ***Retrovirový transfer genu pro „prolék“***
(prodrug-HSV-tk-thymidin kináza, která zvyšuje senzitivu vůči gancycloviru, tím že zvyšuje jeho fosforylaci. Gancyclovir trifosfát inhibuje DNA polymerázu a způsobuje buněčnou smrt) – (glioblastoma multiforme)
- „Bystander efekt“



Genetická terapie k intervenci do životního cyklu HIV-1

- **Blokáda infekce-** transferem genu pro sCD4 do lymfocytů nebo hematopoetických progenitorů se zvýšenou hladinou cirkulujících sCD4. Při dostatečné hladině sCD4 se sníží počet infikovaných T-lymfoctů
- **Inhibice na úrovni RNA**
 - **1. antisense/ribozymový přístup**
 - **2. RNA návnada (RNA decoy)** – arteficiální konstrukce krátkých úseků RNA, které se nabídnou klíčovým regulačním genetickým produktům HIV (tat a rev) a ty se potom nenavážou na specifické oblasti virové RNA (TAR a RRE).
- **Inhibice na úrovni proteinu**
 - Intracelulární protilátky
 - Mutované proteiny (transdominantní proteiny gag)



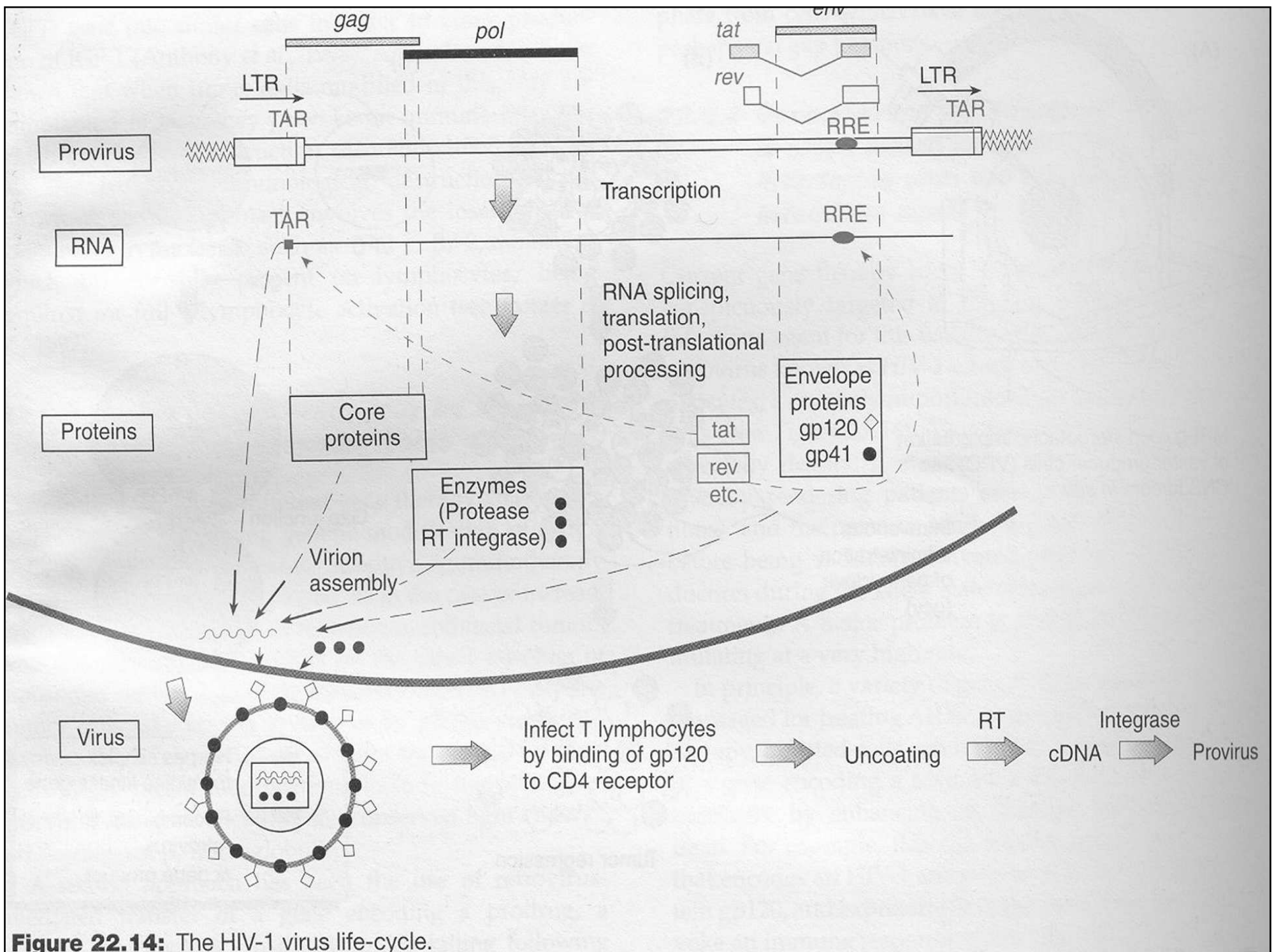


Figure 22.14: The HIV-1 virus life-cycle.

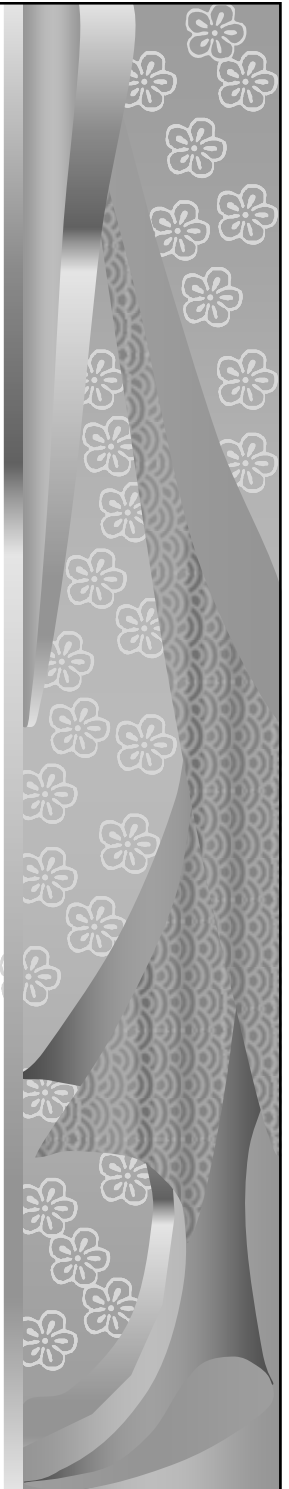
Alain Fischer – léčba SCID

- 2000 / INSERM-Hopital NECKER prohlášení o úspěšné léčbě SCID u 2 chlapců
- Dědičný X-SCID, „baby in the bubble” závažná deficiencie jak celulární tak humorální imunity (T i B lymfocytů)
- X-linked SCID je způsoben defektem v jednom z řetězců IL-2R (gen *Yc*) na pozici Xq13
- Jedinou opravdu lege artis léčbou je dnes transplantace kostní dřeně od histokompatibilního sourozence. Pro většinu postižených však připadá v úvahu alogenní transplantace od nepříbuzného dárce, pětileté přežití je 65%...
- Ex vivo transfer *Yc* genu do autologních prekurzorů hematopoezy s užitím vektoru odvozeného od MoMuLeu viru



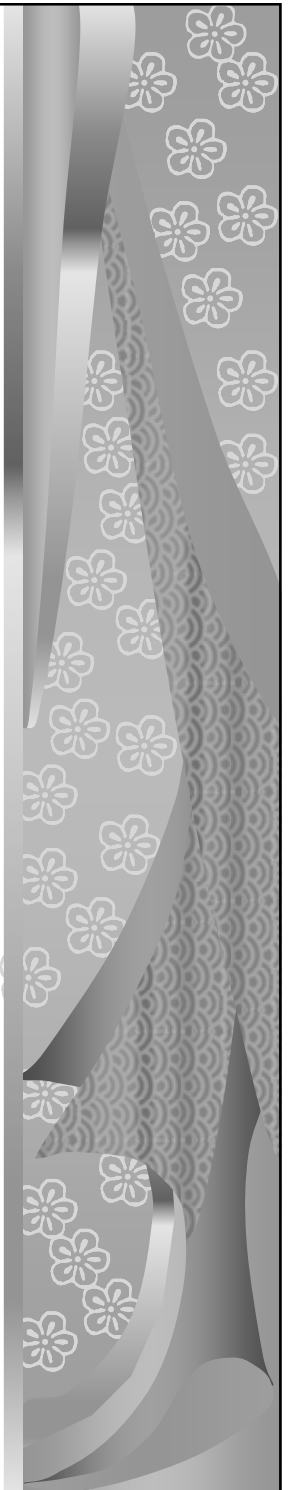
Léčba SCID II

- v říjnu 2002 dvě ze 14 dětí ve studii onemocněly „leukemia like“ syndromem, první závažný nežádoucí efekt genové terapie v tomto případě
- Hacein-Bey-Abina et al. – v buněčných klonech odvozených od pacientů došlo k inzerci vektoru v blízkosti promotoru LMO2 kódujícího transkripční faktor nezbytný pro hematopoezu



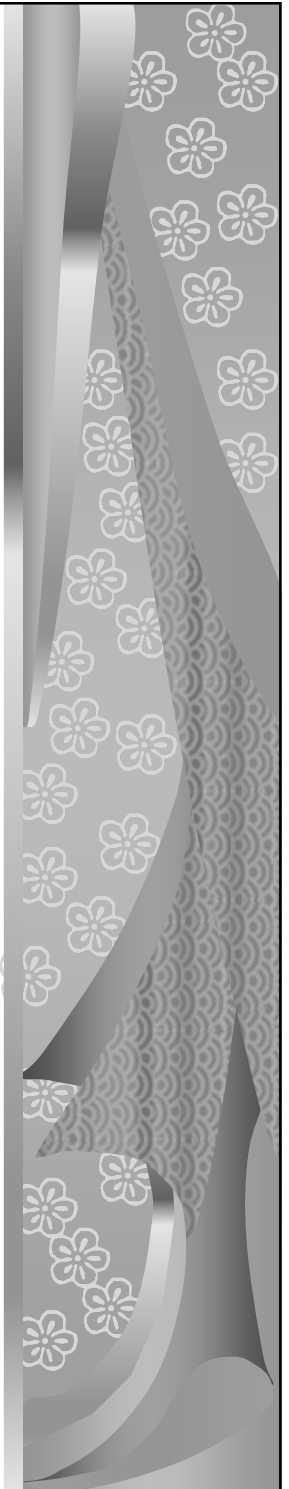
Léčba SCID III

- „V tomto světle se jeví genová inzerce s užitím retrovirových vektorů jako jev příliš náhodný a necílený, aby ho bylo možno použít rutinně v terapii“ , David A. Williams
- Překvapivě, k takovéto inzerční leukemogenezi bez rozsáhlé virové replikace došlo v jednom případě z několika tisíc v preklinických experimentech.
- Nejasné je, proč došlo k inzerci virového vektoru v blízkosti *LMO2* promotoru jen u dvou dětí ze 14 léčených stejnou technikou a proč se jednalo o děti ve studii nejmladší



Závěr

- **Genová terapie je v časném stadiu vývoje**
- **Možnost nepředvídatelných vedlejších efektů léčby**
- **Inzerce cizích nebo modifikovaných genů do genetického materiálu individua může porušit jejich funkci nebo způsobit mutace**
- **Imunitní systém organismu může na přítomnost produktů genové terapie reagovat nepředvídatelně**
- **Žádná z forem genové terapie dosud neposkytla jednoznačné výsledky, v současnosti je výzkum ve stadiu sběru nových požadavků**



Děkuji za pozornost

- **Vasku.Julie@seznam.cz**
- **Ústav patol fyziol, LF MU**

