



## Οδηγός για Θεραπείες Κυττάρων και Γονιδίων

Η γονιδιακή θεραπεία φέρνει την επανάσταση στην ιατρική για άτομα με απειλητικές για τη ζωή, σπάνιες παθήσεις, προσφέροντας τη δυνατότητα για μεγαλύτερη και πιο υγιή ζωή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια εφάπαξ θεραπεία μπορεί να προσφέρει οφέλη εφ' όρου ζωής. Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να παρέχουν τεράστια οφέλη στους ασθενείς, στις οικογένειές τους και στην ευρύτερη κοινωνία.

Η γονιδιακή θεραπεία είναι το συλλογικό όνομα των θεραπειών, κατά τις οποίες το γενετικό υλικό ενός ασθενούς επισκευάζεται ή αναδιαρθρώνεται για θεραπευτική επίδραση.

Η έννοια της γονιδιακής θεραπείας είναι η διόρθωση ενός γενετικού προβλήματος στην πηγή του. Εάν, για παράδειγμα, σε μια (συνήθως υπολειπόμενη) κληρονομική νόσο, μια μετάλλαξη σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μιας δυσλειτουργικής πρωτεΐνης, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί γονιδιακή θεραπεία για να παρασχεθεί ένα αντίγραφο αυτού του γονιδίου που δεν περιέχει την επιβλαβή μετάλλαξη και συνεπώς παράγει μια λειτουργική πρωτεΐνη. Αυτή η στρατηγική αναφέρεται ως θεραπεία γονιδιακής αντικατάστασης.



Οι γονιδιακές θεραπείες εξακολουθούν να ερευνώνται για τη νόσο Pompe, αν και οι διαδικασίες ανάπτυξης γίνονται πλήρως κατανοητές μέσω εγκεκριμένων θεραπειών για άλλες νόσους. Οι ερευνητικές και κλινικές δοκιμές είναι εξαιρετικά σημαντικές και εξαιρετικά πολύτιμες, για να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών μακροπρόθεσμα. Είναι πιθανό να χρειαστούν αρκετά χρόνια για την ανάπτυξη μιας επιτυχούς γονιδιακής θεραπείας για τη νόσο Pompe, η οποία μπορεί να πληροί ή να μην πληροί τις τρέχουσες προσδοκίες.

### Η γονιδιακή θεραπεία ταξινομείται σε δύο τύπους

#### Σωματοκυτταρική γονιδιακή θεραπεία

Στη σωματοκυτταρική γονιδιακή θεραπεία (SCGT), τα θεραπευτικά γονίδια επηρεάζουν μόνο τον ασθενή και δεν κληρονομούνται από τους απογόνους. Η σωματοκυτταρική γονιδιακή θεραπεία αντιπροσωπεύει την κύρια βασική και κλινική έρευνα, στην οποία χρησιμοποιείται θεραπευτικό DNA για τη θεραπεία της νόσου.

Τέτοιες μονογονιδιακές διαταραχές, όπως η νόσος Pompe, είναι καλοί υποψήφιοι για σωματοκυτταρική θεραπεία.

#### Βλαστική

Στη βλαστική γονιδιακή θεραπεία (GGT), τα βλαστοκύτταρα (σπέρμα, ωάρια και γονιμοποιημένα ωάρια) τροποποιούνται με την εισαγωγή λειτουργικών γονιδίων στα γονιδιώματά τους. Η τροποποίηση ενός βλαστοκυττάρου προκαλεί όλα τα κύτταρα του οργανισμού να περιέχουν το τροποποιημένο γονίδιο. Συνεπώς, η αλλαγή είναι κληρονομική και μεταφέρεται στις επόμενες γενιές. Πολλές χώρες απαγορεύουν την εφαρμογή της GGT σε ανθρώπους για τεχνικούς και δεοντολογικούς λόγους, και επειδή δεν υπάρχουν επαρκείς γνώσεις σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για τις μελλοντικές γενιές και τους μεγαλύτερους κινδύνους σε σχέση με την SCGT.

# Γονιδιακές θεραπείες για τη νόσο Pompe

Αυτή τη στιγμή διερευνώνται τρεις διαφορετικές στρατηγικές SCGT για τη νόσο Pompe:

## 1. Αδενοσυσχετιζόμενος ιός (AAV)

Για να αναπαραχθούν, οι ιοί εισαγάγουν το γενετικό υλικό τους στο κύτταρο-ξενιστή, ξεγελώνοντας τα κυτταρικά μηχανήματα του ξενιστή ώστε να το χρησιμοποιήσουν ως σχέδια για τις ιικές πρωτεΐνες. Οι επιστήμονες το εκμεταλλεύονται αυτό υποκαθιστώντας το γενετικό υλικό ενός ιού με θεραπευτικό γενετικό υλικό.

Στη θεραπεία με βάση τον AAV χρησιμοποιείται το περίβλημα του αδενοσυσχετιζόμενου ιού (AAV). Πρόκειται για αβλαβή ιό. Στον διαβιβαστή AAV έχουν αφαιρεθεί τα γονίδια που προκαλούν τη νόσο, έτσι ώστε να μην είναι πλέον αποτελεσματικός, και προστίθεται το γονίδιο που μας ενδιαφέρει. Υπάρχουν διαφορετικοί υπότυποι AAV, οι οποίοι υποδεικνύονται με έναν αριθμό. Για παράδειγμα, ο υπότυπος AAV5 ή AAV8 στοχεύει τα ηπατικά και ο υπότυπος AAV1 στοχεύει τα μυϊκά κύτταρα.

Η δομή διαβιβαστή/γονιδίου δεν ενσωματώνεται σχεδόν καθόλου στο ανθρώπινο γονιδίωμα (εντός των χρωμοσωμάτων που φέρουν το DNA), αλλά παραμένει ως μια επιπλέον χρωμοσωμική οντότητα. Αυτό έχει συνέπειες επειδή όταν ένα κύτταρο διαιρείται, η δομή AAV δεν αναπαράγεται όπως όλο το υπόλοιπο DNA. Συνεπώς, ο AAV θα αραιώνεται με την πάροδο του χρόνου, καθώς τα κύτταρα διαιρούνται (π.χ. βλαστοκύτταρα αίματος).

Για τη νόσο Pompe, η θεραπεία θα έχει συνήθως σχεδιαστεί για τη στόχευση των ηπατικών ή μυϊκών κυττάρων. Ο εγκέφαλος προστατεύεται από λοίμωξη από μια μεμβράνη γνωστή ως αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB), οπότε αυτοί οι τύποι γονιδιακών θεραπειών AAV δεν αναμένεται να διορθώσουν τα νοσούντα κύτταρα στον εγκέφαλο ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Υπάρχουν και άλλοι διαβιβαστές AAV που μπορούν να στοχεύσουν τον εγκέφαλο, αλλά αυτοί δεν εξετάζονται επί του παρόντος για τη νόσο Pompe.

Οι γονιδιακές θεραπείες AAV θα χορηγούνται γενικά ως μία εφάπαξ, ενδοφλέβια (IV) έγχυση, αν και είναι πιθανό τα συστήματα υγείας να επιμείνουν στην τακτική παρακολούθηση για πολλά χρόνια μετά την έγχυση.

Οι δύο τύποι γονιδιακών θεραπειών AAV περιλαμβάνουν:

### Στόχευση στο ήπαρ

Αυτές οι θεραπείες παρέχουν θεραπευτικό DNA στο ήπαρ για τη συνεχή παραγωγή ενός υγιούς αντιγράφου του ενζύμου που είναι ανεπαρκές στη νόσο Pompe (Αλφα-γλυκοσιδάση ή GAA). Αυτό το υγιές ένζυμο στη συνέχεια χορηγείται στα κύτταρα του σώματος (εκτός από το νευρικό σύστημα), ιδιαίτερα στα μυϊκά κύτταρα, παρόμοια με μια συνεχή έγχυση Θεραπείας αντικατάστασης ενζύμων (ERT).

### Στόχευση στους μύες

Αυτές οι θεραπείες παρέχουν θεραπευτικό DNA απευθείας στα μυϊκά κύτταρα (ίνες) για να παρακάμψουν το γενετικό σφάλμα στο μυϊκό DNA. Τα θεραπευμένα μυϊκά κύτταρα θα πρέπει τότε να είναι σε θέση να παράγουν το ένζυμο GAA για την αποκατάσταση της φυσιολογικής μυϊκής λειτουργίας και την αναστολή της εξέλιξης της νόσου.

# Οδηγός για θεραπείες κυττάρων και γονιδίων

## Πλεονεκτήματα των γονιδιακών θεραπειών AAV

- Χορήγηση του γονιδίου με σχετικά εύκολο τρόπο
- Δεν ενσωματώνεται σχεδόν καθόλου στο DNA του ξενιστή
- Οι πιθανότητες ογκογένεσης είναι μικρές
- Ανεξάρτητες από τη μετάλλαξη GAA του ασθενούς

## Πλεονεκτήματα των γονιδιακών θεραπειών AAV

- Η ανοσολογική απόκριση στον διαβιβαστή AAV θα αναπτυχθεί έτσι ώστε να μην είναι δυνατή η επανάληψη της θεραπείας
- Δεν θα είναι όλοι οι ασθενείς κατάλληλοι λόγω προϋπαρχόντων αντισωμάτων
- Η θεραπεία θα χάσει την αποτελεσματικότητά με την πάροδο του χρόνου.
- Μπορεί να εμφανιστεί ηπατική οξύτητα σε υψηλές ιικές δόσεις
- Στα παιδιά, ο AAV θα εξασθενεί από την ανάπτυξη του παιδιού με την πάροδο του χρόνου.
- Δεν είναι δυνατή η θεραπεία κλασικών βρεφών ασθενών μέσω του ήπατος πριν από την ηλικία των ~4 ετών λόγω ανάπτυξης και εξασθένησης της θεραπείας
- Δυσκολία πρόσβασης στον εγκέφαλο.

## 2. Ίικη γονιδιακή θεραπεία

Η ιϊκή γονιδιακή θεραπεία είναι μια τεχνική που αφαιρεί τα βλαστοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς από τον μυελό των οστών του, τα τροποποιεί εκτός του σώματος (ex-vivo) σε στείρο περιβάλλον και στη συνέχεια αντικαθιστά τα τροποποιημένα κύτταρα πίσω στον οργανισμό. Καθώς η τεχνική περιλαμβάνει τη μόνιμη τροποποίηση των βλαστοκυττάρων, έχει τη δυνατότητα να παρέχει μια δια βίου θεραπεία μετά από μία μόνο παρέμβαση. Παρέχει επίσης θεραπευτική δράση στο ΚΝΣ. Ένα πρόσφατο παράδειγμα παρέχεται από την έγκριση του EMA για την ιϊκή γονιδιακή θεραπεία για τη θεραπεία του ΚΝΣ στη MLD, μια διαταραχή που σχετίζεται με τη νόσο Pompe.

Η διαδικασία της θεραπείας έχει διάφορα βήματα που μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να ολοκληρωθεί:

1. Προετοιμασία του σώματος έτσι ώστε τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών να απελευθερωθούν στην κυκλοφορία του αίματος.
2. Αφαίρεση του αίματος από τον ασθενή για να συλλέξετε επαρκή βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών.
3. Τροποποίηση των συλλεχθέντων βλαστοκυττάρων σε αποστειρωμένη εγκατάσταση εισαγάγοντας έναν ιϊκό διαβιβαστή που περιέχει το θεραπευτικό γονίδιο.
4. Προετοιμασία του μυελού των οστών χρησιμοποιώντας έναν παράγοντα προετοιμασίας όπως η βουσουλφάνη.
5. Χορήγηση ενδοφλέβιας (IV) έγχυσης των τροποποιημένων βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών
6. Ο μυελός των οστών γίνεται ένα ζωντανό εργοστάσιο για τη θεραπευτική πρωτεΐνη, παρέχοντας μια συνεχή πηγή ERT στο αίμα.
7. Τα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνουν τη θεραπευτική πρωτεΐνη στο ΚΝΣ.

## Πλεονεκτήματα των ιϊκών γονιδιακών θεραπειών

- Μία παρέμβαση για δια βίου θεραπεία
- Μπορεί επίσης να θεραπεύσει το ΚΝΣ

## Οδηγός για θεραπείες κυττάρων και γονιδίων

- Ανεξάρτητη από τη μετάλλαξη GAA
- Έχει επιδείξει ασφάλεια σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές για άλλες νόσους και έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη MLD
- Πρέπει να είναι κατάλληλη για κλασικούς βρεφικούς ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας
- Κανένας αποκλεισμός των ασθενών με βάση τα αντιϊικά αντισώματα

### Μειονεκτήματα των ιικών γονιδιακών θεραπειών

- Ενσωματώνονται στο DNA των βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών: χρησιμοποιείται χαμηλή δοσολογία για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου βλάβης του DNA.
- Οι παράγοντες προετοιμασίας είναι επεμβατικοί και απαιτούν προσεκτική δοσολογία για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η διαδικασία αποτελεί μέρος των τυπικών καθεστώτων μεταμόσχευσης μυελού των οστών, τα οποία έως σήμερα είναι κλινικές διαδικασίες που εφαρμόζονται παγκοσμίως και είναι πολύ ασφαλείς.

## 3. Αντιαισθητηριακό ολιγονουκλεοτίδιο (ASO ή AON)

Τα αντιαισθητηριακά ολιγονουκλεοτίδια μπορούν να επηρεάσουν την επεξεργασία του RNA και να ρυθμίσουν την πρωτεϊνική έκφραση. Αυτός ο τύπος θεραπείας μπορεί να εφαρμοστεί, για παράδειγμα, για μεταλλάξεις GAA που επηρεάζουν την επεξεργασία RNA. Σε ασθενείς όψιμης έναρξης από ευρωπαϊκή καταγωγή, ~90% όλων των ασθενών φέρουν την ίδια μετάλλαξη GAA c.-32-13T>G (IVS1) που επηρεάζει την επεξεργασία του RNA. Έχουν δημιουργηθεί AON που μπορούν να διορθώσουν την επεξεργασία RNA σε κύτταρα από ασθενείς με IVS1, καθώς και σε ασθενείς με άλλες, πιο σπάνιες μεταλλάξεις.

Κουτί 1: Το RNA είναι το μεταγράφημα που παράγεται από το DNA και από το οποίο παράγεται η πρωτεΐνη. Το RNA, όπως και η πρωτεΐνη, είναι βραχείας διάρκειας και πρέπει να γίνεται κατ' απαίτηση για την παραγωγή πρωτεΐνης. Το RNA δεν μεταβάλλει το DNA, είναι απλώς ένα αντίγραφο του. Μετά τη χρήση, υποβαθμίζεται. Συνεπώς, τα AON που ρυθμίζουν το (σωστό) RNA πρέπει επίσης να χορηγούνται σε τακτική βάση. Τα AON τροποποιούνται χημικά για να ενισχύσουν τη σταθερότητά τους. Μόλις προσληφθούν από τα κύτταρα, είναι πολύ πιο σταθερά σε σύγκριση με τις πρωτεΐνες. Συνεπώς, αναμένεται ότι όταν εφαρμόζονται στην κλινική, τα AON χρειάζονται τακτικές ενέσεις που είναι λιγότερο συχνές σε σύγκριση με την ERT.

### Πλεονεκτήματα των θεραπευτικών αντιαισθητηριακών ολιγονουκλεοτιδίων για τη νόσο Pompe

- Αποκατάσταση της φυσιολογικής παραγωγής πρωτεϊνών GAA
- Διαφορετικός μηχανισμός από την ERT και συνεπώς θα μπορούσε να είναι επωφελής για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά στην ERT
- Μπορεί να είναι δυνατός ο συνδυασμός με ERT
- Σχετικό για τους περισσότερους ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου Pompe από ευρωπαϊκή καταγωγή, καθώς φέρουν τη μετάλλαξη IVS1 που μπορεί να διορθωθεί με τα AON

### Μειονεκτήματα θεραπευτικών αντιαισθητηριακών ολιγονουκλεοτιδίων για τη νόσο Pompe

- Δια βίου χορήγηση – όχι εφάπαξ θεραπεία
- Άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτήν τη στιγμή
- Ακατάλληλο για ασθενείς με κλασική βρεφική έναρξη Pompe

## Οδηγός για θεραπείες κυττάρων και γονιδίων

- Ειδική για τη μετάλλαξη: μόνο ασθενείς με συγκεκριμένη μετάλλαξη

## Ανοσολογική απόκριση σε γονιδιακές θεραπείες

Όπως συμβαίνει και με άλλες θεραπείες, όπως η θεραπεία αντικατάστασης ενζύμων (ERT), μπορεί να παρουσιαστεί αντισωματική ανταπόκριση στις γονιδιακές θεραπείες. Σε ήπιες περιπτώσεις, αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν με κοινά φάρμακα μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα, αλλά μερικοί άνθρωποι μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα στη θεραπεία που εμποδίζουν το δραστικό συστατικό να λειτουργήσει όπως θα έπρεπε.

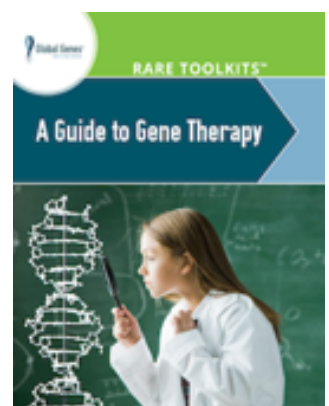
Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για την κατανόηση της αντισωματικής απόκρισης για νέες θεραπείες και είναι πιθανό να αναπτυχθούν μέτρα για την πρόληψη ή την αφαίρεση αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά θα αυξήσουν την πολυπλοκότητα των πρωτοκόλλων γονιδιακής θεραπείας, αλλά θα πρέπει να απαιτούνται μόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για τους περισσότερους ανθρώπους, μόνο μία φορά στη ζωή τους.

Ένα παράδειγμα θεραπείας για τη διαχείριση αντισωμάτων είναι η πλασμαφαίρεση ή η Ανταλλαγή θεραπευτικού πλάσματος (TPE). Πρόκειται για μια διαδικασία μετάγγισης αίματος κατά την οποία το αίμα του ασθενούς λαμβάνεται από μια φλέβα, το πλάσμα που περιέχει τα αντισώματα αντικαθίσταται με φιλτραρισμένο ή μη επηρεαζόμενο πλάσμα και στη συνέχεια το αίμα αντικαθίσταται. Ένα παράδειγμα αυτής της διαδικασίας είναι διαθέσιμο εδώ: <https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

## Περαιτέρω ανάγνωση για τις θεραπείες κυττάρων και τις γονιδιακές θεραπείες

Υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός διαδικτυακών πόρων για να μάθουμε περισσότερα σχετικά με τις κυτταρικές και γονιδιακές θεραπείες. Ο εθνικός οργανισμός Pompe, ο ειδικός ιατρός σας, μπορεί να σας παρέχει πληροφορίες και μπορείτε να βρείτε περισσότερες πληροφορίες σε ιστότοπους όπως:

1. Φυλλάδιο για την επιστήμη της γονιδιακής θεραπείας – μπορείτε να κατεβάσετε αυτό το φυλλάδιο από <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>
2. Αυτό το βίντεο από την ASGCT: [www.asgct.org/education/pompe-disease](http://www.asgct.org/education/pompe-disease)
3. Η εργαλειοθήκη Global Genes επικεντρώθηκε στη γονιδιακή θεραπεία <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy-Toolkit-spread-DIGITAL-1.pdf>



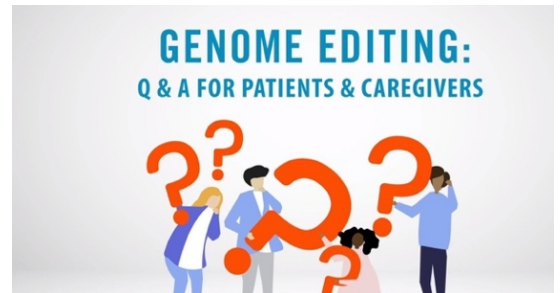
# Οδηγός για θεραπείες κυττάρων και γονιδίων



# Γονιδιακή θεραπεία: Η απάντηση στις ερωτήσεις σας

Βίντεο που παρουσιάστηκε σε μορφή E&A και που παρουσιάστηκε από τον Εθνικό Οργανισμό Σπάνιων Διαταραχών (NORD).

Η πιο πρόσφατη προσθήκη στη [Βιβλιοθήκη βίντεο σπάνιων νόσων NORD](#) είναι ένα σύνολο τεσσάρων βίντεο σχετικά με την επεξεργασία γονιδιώματος.



## Πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές δοκιμές

Υπάρχουν διάφορες ερευνητικές ομάδες που διερευνούν τη γονιδιακή θεραπεία για τη νόσο Pompe, καθεμία από τις οποίες βρίσκεται σε διαφορετικά στάδια. Ορισμένες από αυτές τις πιθανές θεραπείες έχουν ήδη δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές, ενώ άλλες βρίσκονται στο προκλινικό στάδιο και δοκιμάζονται σε ζώα.

Πληροφορίες σχετικά με τις ερευνητικές μελέτες που προσελκύουν ασθενείς με Pompe μπορείτε να βρείτε σε διεθνείς και εθνικούς ιστότοπους, για παράδειγμα:

- [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

και στον ιστότοπο της IPA [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org).

### Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους ιατρικούς μας συμβούλους για τη συνεισφορά τους και την επισκόπηση αυτού του εγγράφου:

Δρ. Pim Rijnappel , Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Erasmus, Ρότερνταμ, Ολλανδία .

Ομότιμος καθηγητής Arnold Reuser, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Erasmus, Ρότερνταμ, Ολλανδία.

**Αποποίηση ευθύνης:** Η IPA δεν υποστηρίζει κανένα από τα προϊόντα, τα φάρμακα, τις θεραπείες ή τις πληροφορίες που αναφέρονται σε αυτές τις σελίδες. Τα άρθρα στον ιστότοπο IPA προορίζονται μόνο για ενημερωτικούς σκοπούς. Σας συνιστούμε θερμά να συζητήσετε όλα τα φάρμακα, τις θεραπείες ή/και τα προϊόντα με τον ιατρό σας.