Edycja genetyczna bezpośrednio w organizmie pacjenta?

1 lipca 2021

Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że metoda inżynierii genetycznej CRISPR-Cas9 może być stosowana bezpośrednio w organizmie w celu leczenia choroby. Po raz pierwszy zdobyto dowody wskazujące, że elementy CRISPR-Cas9 mogą być bezpiecznie wprowadzane do krwioobiegu w celu leczenia choroby.

Badania przeprowadzono na osobach cierpiących na rzadką śmiertelną amyloidozą transtyretynową (ATTR). To dziedziczna choroba objawiająca się odkładaniem w całym organizmie nieprawidłowej formy białka o nazwie transtyretyna (TTR).

U wszystkich 6 osób, które brały udział w testach klinicznych, zaobserwowano znaczy spadek TTR, a u osób, które otrzymały wyższą dawkę środka, spadek ten był większy i wynosił średnio 87%.

Dotychczasowe próby kliniczne z wykorzystaniem techniki CRISPR-Cas9 polegały na pobraniu komórek z organizmu pacjenta, poddaniu ich edycji genów i ponownym wprowadzeniu do organizmu. Jednak możliwość edycji genów w organizmie otwiera drogę do zastosowania CRISPR-Cas9 w znacznie większej liczbie chorób niż dotychczas było to możliwe.

„To ważny moment na tym polu badawczym. Otwiera się całkowicie nowa epoka w medycynie" – mówi Daniel Anderson, inżynier biomedyczny z Massachusetts Institute of Technology (MIT). Nowa metoda to dzieło firm Intellia Therapeutics i Regeneron. W przebiegu amyloidozy transtyretynowej dochodzi do nieprawidłowego zawijania białek TTR i ich zbijania się w włókna, które odkładają się w organach wewnętrznych. Choroba

atakuje w pierwszej kolejności serce i układ nerwowy. Na całym świecie cierpi na nią około 50 000 osób, a w jej rozwój zaangażowanych jest ponad 100 mutacji w genie TTR.

ATTR powoduje choroby serca, ból i ostatecznie śmierć. Obecnie niewiele można zrobić dla chorych. „To okropna choroba. Jeszcze kilka lat temu mogłem jedynie przyglądać się, jak zdrowie pacjentów się pogarsza i umierają" – mówi Julian Gillmore, który od 25 lat leczy różne rodzaje amyloidozy w Royal Free Hospital w Londynie.

Amyloidoza transtyretynowa stała się celem nowych terapii, gdyż jest ona jednoznacznie związana z produkcją konkretnego białka. Jeśli udałoby się zablokować tę produkcję, choroba przestaje się rozwijać, a czasem się cofa.

Przed czterema laty w USA zatwierdzono do użytku dwa leki na ATTR. Oba zmniejszają produkcję TTR biorąc na cel mRNA, które je koduje. Leki zmniejszają produkcję TTR o około 80%, jednak muszą być przyjmowane cały czas i nie zawsze działają.

Większość TTR powstaje w wątrobie, a do organu tego łatwo trafiają leki krążące we krwi. Zastosowanie CRISPR-Cas9 w samym organizmie nie jest łatwe. Odpowiednie środki muszą bowiem nie tylko działać w ściśle wyznaczonym miejscu genomu, ale muszą jakoś doń trafić tak, by nie uległy po drodze degradacji i by znalazły się w tym miejscu organizmu, w którym powinny.

Intellia zamknęła w lipidach molekuły RNA kodujące gRNA (naprowadza on na cel Cas9) oraz enzym Cas9, który wycina odpowiedni fragment DNA. Miesiąc po leczeniu u wszystkich chorych spadł poziom wytwarzanego TTR. U jednej osoby, która otrzymała wyższą z dwóch dawek środka, doszło aż do 96-procentowego spadku, co jest szczególnie obiecującym wynikiem. Im mniej bowiem TTR wytwarza organizm osoby cierpiącej na amyloidozę transtyretynową, tym większe szanse, że choroba przestanie postępować, a może nawet stan pacjenta się poprawi.

„Gdy osiąga się taki wynik jak 96%, można myśleć o daniu organizmowi pacjenta szansy na oczyszczenie się z tego, co się odłożyło” – mówi John Leonard, prezes Intelii.

Specjaliści zajmujący się ATTR z niecierpliwością czekają na wyniki kolejnych badań oraz informacje o tym, jak długoterminowo radzą sobie pacjenci leczeni nową metodą. Jednak powyższe badania niosą nadzieję nie tylko chorym na ATTR. Jeśli możliwość edycji genów w samym organizmie może pozwolić na skuteczne leczenie również innych chorób.

Leonard mówi, że jego firma już wykazała, że jest w stanie dostarczyć komponenty CRISPR-Cas do komórek w szpiku kostnym myszy. Firma pracuje nad taką metodą leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, która pozwoli na wyeliminowanie trudnego i ryzykownego przeszczepu szpiku kostnego, który jest wykorzystywany w obecnie prowadzonych testach klinicznych z edycją genów.

Jeszcze inna firma, Editas Medicine, zakodowała komponenty CRISPR-Cas9 w nieaktywnym wirusie. Obecnie testuje swoją metodę na osobach z dziedziczną chorobą prowadzącą do utraty wzroku. Problemem jest tutaj konieczność wstrzyknięcia wirusa bezpośrednio w gałkę oczną.

Prace nad możliwością dostarczania komponentów CRISPR-Cas9 do różnych miejsc w organizmie postępują szybko i specjaliści mają nadzieję, że w najbliższych latach pozwoli to na leczenie kolejnych chorób.

Szczegóły badań opublikowano w artykule „CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis”.

Autorstwo: Mariusz Błoński
Na podstawie: Nature.com
Źródło: KopalniaWiedzy.pl