

GENY, KTÓRE LECZĄ



**prof. nadzw.
dr hab. n. med.
Mirosław Ząbek**

Jest kierownikiem Kliniki Neurochirurgii CMKP oraz wieloletnim konsultantem krajowym w dziedzinie neurochirurgii. Wprowadził i wykonał wiele nowatorskich i pionierskich operacji na mózgu i kręgosłupie.
zabek.cmc@gmail.com

Inżynieria genetyczna stała się rzeczywistością, umiejętnie wykorzystana może służyć człowiekowi. Dobrym przykładem jest terapia genowa z wykorzystaniem wirusów.




Ilek. Paweł Obierzyński

Jest lekarzem w trakcie szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie neurochirurgii. Pasjonuje się neuroanatomią i neurobiologią. Jego zainteresowania zawodowe skupiają się przede wszystkim na neuroonkologii, neurochirurgii czynnościowej oraz poszukiwaniu nowoczesnych metod leczenia chorób degeneracyjnych i metabolicznych ośrodkowego układu nerwowego.

pawel.obierzynski@gmail.com


Ilek. Adrian Drożdż

Jest lekarzem w trakcie specjalizacji z neurochirurgii, asystentem w Zakładzie Anatomii Prawidłowej i Klinicznej CB WUM. Jest zainteresowany chirurgią mózgu, użyciem nowoczesnych technologii oraz terapii genowej w neuroonkologii i leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

ad.drozd@gmail.com

**Mirosław Ząbek
Paweł Obierzyński**

Interwencyjne Centrum Neuroterapii
Klinika Neurochirurgii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Oddział Neurochirurgii
Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie

Adrian Drożdż

Interwencyjne Centrum Neuroterapii
Oddział Neurochirurgii
Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie
Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej
Centrum Biostruktury
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Choroby neurodegeneracyjne to różnorodna grupa wrodzonych lub nabytych schorzeń o przewlekłym i postępującym przebiegu, któremu towarzyszy stopniowa utrata komórek układu nerwowego. Cechą charakterystyczną tej grupy chorób jest fakt, że ich przebieg w początkowej fazie rozwoju często przez długi czas pozostaje bezobjawowy. Pierwsze widoczne klinicznie symptomy choroby są niecharakterystyczne i pojawiają się w chwili, gdy liczba uszkodzonych komórek układu nerwowego jest już znaczna. Choroby neurodegeneracyjne stanowią istotny problem współczesnego zdrowia publicznego – w ich przebiegu dochodzi do stopniowej utraty sprawności i samodzielności chorych, a pogarszający się stan neurologiczny pacjenta generuje liczne powikłania ogólnoustrojowe (np. nawracające lub przewlekłe zapalenia płuc, odleżyny, trudności z przyjmowaniem pokarmu, zaburzenia depresyjne). Z czasem powikłania prowadzą do pogorszenia jakości życia chorego i jego śmierci. W przebiegu niektórych chorób neurodegeneracyjnych (np. zespołu ataksja-teleangiektazja) występuje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów. Współczesna medycyna niestety nie dysponuje metodą leczenia wrodzonych chorób neurodegeneracyjnych, a wielospecjalistyczna opieka nad chorymi ogranicza się zwykle do leczenia objawowego i rehabilitacji. Obecnie obserwuje się duże zainteresowanie naukowe badaniami nad mechanizmami odpowiedzialnymi za rozwój i przebieg tych chorób. Ich pełniejsze poznanie stanowi kolejny krok na drodze, której pokonywanie przybliży nas do odkrycia metod leczenia przyczynowego wielu wrodzonych chorób neurodegeneracyjnych.

Terapia

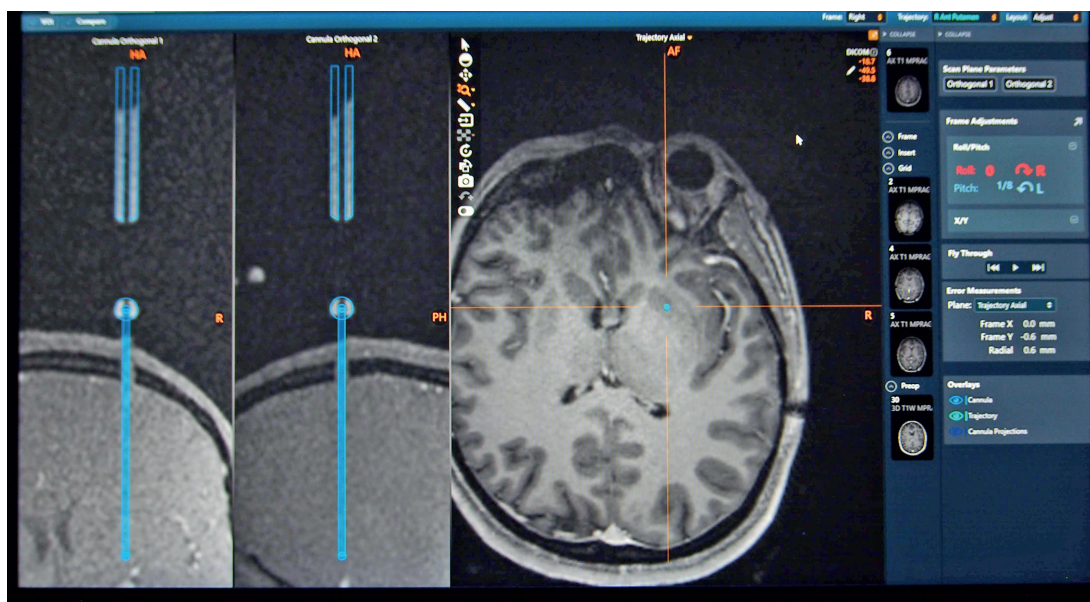
Terapia genowa jest jedną z metod, której zastosowanie wiąże się z dużymi nadziejami na realny postęp

w leczeniu wrodzonych chorób neurodegeneracyjnych. Metoda ta wykorzystuje techniki inżynierii genetycznej, które pozwalają na umieszczenie w organizmie człowieka prawidłowej wersji genu lub umożliwiają naprawę mutacji leżącej u podłoża rozwoju choroby. Najczęściej następuje to na drodze wprowadzenia do ustroju chorego prawidłowej sekwencji mRNA (informacyjnego RNA), czyli „przepisu”, na podstawie którego organizm rozpocznie syntezę deficytowego białka, związanego z wystąpieniem danej choroby. W innych przypadkach do organizmu są dostarczane cząsteczki siRNA (krótkiego interferującego RNA), które blokują sekwencję mRNA chorego, odpowiedzialną za ekspresję nieprawidłowego białka. Można również wprowadzić do organizmu krótkołańcuchowe, syntetyczne, jednoniciowe kwasy nukleinowe (oligonukleotydy antysensowne, czyli ASO), dzięki którym wadliwy fragment genu chorego może zostać „wyłączony”. Wprowadzony do organizmu materiał genetyczny jest nazywany transgenem.

Jednym z nośników wykorzystywanych do wprowadzenia naprawczego materiału genetycznego do organizmu człowieka jest tzw. wektor wirusowy. Są to najczęściej atenuowane (czyli pozbawione zdolności do wywoływania choroby, ale zachowujące zdolność do oddziaływania z komórką gospodarza) cząsteczki adenowirusów, lentiwirusów lub tzw. wektory AAV (*adeno-associated virus*). Te ostatnie znalazły powszechne zastosowanie w terapii genowej chorób neurodegeneracyjnych ze względu na ich łatwość w przenikaniu bariery krew-mózg (naturalnej, morfologicznej i biochemicznej bariery między naczyniami krwionośnymi a tkanką nerwową, odpowiedzialnej za selektywną wymianę substancji między krwią a neuronami, glejem i płynem mózgowo-rdzeniowym). Współcześnie zarejestrowane lub badane leki zawierające wektor wirusowy są podawane do organizmu chorego na chorobę neurodegeneracyjną drogą doustną, dożylną lub na drodze infuzji dokanałowej (do kanału kręgowego) i domózgowej.

Procedura infuzji

Zespół tworzący Interwencyjne Centrum Neuroterapii z siedzibą w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim w Warszawie prowadzi obecnie drugą fazę badania klinicznego nad zastosowaniem infuzji domózgowej wektora wirusowego u chorych we wczesnej fazie rozwoju choroby Huntingtona (HD). Choroba ta jest zaliczana do schorzeń neurodegeneracyjnych, rozwija się na podłożu genetycznym. Za tę chorobę odpowiada mutacja genu IT15, którego rozwój powoduje nadmierną syntezę i wewnątrzkomórkowe nagromadzenie się nieprawidłowo zbudowanego białka o nazwie huntingtyna. Przypuszcza się, że neurotoksyczność huntingtyny wiąże się z jej oddziaływaniem na mitochondria komórek nerwowych mózgu. Pierwsze



KARJA DANIELAK

Nawigacja miejsca docelowego dla infuzji wektora wirusowego w badaniu klinicznym u chorych na chorobę Huntingtona

symptomy choroby pojawiają się zwykle między 30. a 50. rokiem życia, obejmują zaburzenia ruchowe, poznawcze i psychiczne. Średni czas przeżycia od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby wynosi około 15 lat.

Procedura infuzji domózgowej polega na powolnym (prędkość rzędu $\mu\text{L}/\text{min}$), precyzyjnie kontrolowanym za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*) w czasie rzeczywistym, podaniu określonej objętości roztworu do mózgu. W roztworze znajduje się materiał z wektorem wirusowym. Pierwszym etapem procedury neurochirurgicznej jest zaplanowanie trajektorii, która wyznacza drogę dostępu do miejsca docelowego z ominięciem dużych naczyń krwionośnych oraz istotnych struktur mózgowia. Kaniule do wprowadzania roztworu prowadzi się przez wywiercone wcześniej otwory trepanacyjne. Za prawidłowe ich położenie odpowiada system naprowadzania, którego elementy konstrukcyjne są przymocowane na czas zabiegu do ogolonej powierzchni głowy pacjenta. Kontrola lokalizacji i rozkładu przestrzennego wprowadzanego roztworu jest możliwa przez obecność we wprowadzanym płynie gadoteridolu, substancji pełniącej funkcję środka kontrastującego, dzięki któremu roztwór jest widoczny w obrazowaniu MRI. Monitorowanie postępu infuzji sprawia, że możliwa jest modyfikacja położenia końcówek mikrokaniul oraz prędkości wlewu roztworu. Cała procedura odbywa się w znieczuleniu ogólnym. Z uwagi na fakt, że cała procedura infuzji odbywa się w obszarze działania silnego pola elektromagnetycznego, instrumentarium i wyposażenie sali operacyjnej muszą być wykonane z materiałów niebędących ferromagnetykami po to, by nie stanowiły zagrożenia dla pacjenta i personelu medycznego oraz nie zniekształcały obrazowania MRI.

Choroba Huntingtona, dawniej zwana płasawicą, objawia się zaburzeniami ruchowymi, psychicznymi i ośpieniem, jej podłożem jest genetyczne. Ewentualne zastosowanie terapii genowej jest obecnie jedyną potencjalną metodą leczenia przyczynowego HD, więc jedyną nadzieją dla chorych. Obecnie domózgowa infuzja wektora wirusowego w HD jest w fazie badań klinicznych. Pacjenci zakwalifikowani do badań klinicznych za pomocą infuzji domózgowej wektora wirusowego znajdują się pod ścisłą obserwacją, podczas której zbierane są wszelkie informacje na temat przebiegu choroby w czasie procesu leczenia.

Dotychczas zespół Interwencyjnego Centrum Neuroterapii jako jedyny ośrodek na świecie poza terytorium USA przeprowadził osiem zabiegów domózgowej infuzji wektora wirusowego w ramach prowadzonego badania klinicznego u osób z HD. W czerwcu 2022 roku do badania dołączył drugi ośrodek europejski – z Cardiff w Walii. Kolejne zabiegi w Warszawie zaplanowano na jesień 2022 roku. Za proces rekrutacji pacjentów do badania i ich dalszą opiekę po podaniu wektora wirusowego odpowiada zespół lekarzy neurologów Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Poza udziałem w opisanym wyżej badaniu klinicznym zespół Interwencyjnego Centrum Neuroterapii w Warszawie uczestniczy w badaniach z zastosowaniem infuzji domózgowej wektora wirusowego w przebiegu innych chorób neurodegeneracyjnych (choroby Parkinsona, zaniku wieloukładowego), chorób metabolicznych (wrodzonego niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych) oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

Wszystkie opisanie wyżej badania obecnie znajdują się w różnych fazach zaawansowania. Pełne wyniki będą opublikowane po ich zakończeniu, co może się stać dopiero za kilkanaście lat. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

Andrysiak K., Dulak J.,
Terapie genowe w chorobach neurologicznych i neurodegeneracyjnych,
www.mp.pl/neurologia/wytyczne/280552,terapiy-genowe-w-chorobach-neurologicznych-i-neurodegeneracyjnych.

Experimental Treatments for Huntington's Disease,
huntingtonsdisenesw.com/experimental-treatments-for-huntingtons-disease/.

Figura M., Koziorowski D., Szlufik S.,
Terapia genowa w chorobie Parkinsona,
podyplomie.pl/neurologia/37068,terapia-genowa-w-chorobie-parkinsona.