

A Génterápia jelentősége, perspektívái

Dr. Raskó István

MTA SZBK Genetikai Intézet Szeged

„Bárki, aki komolyan eljegyezte magát bármilyen tudományos munkával rájön, hogy a tudomány templomának ajtaja fölé ez van írva: Hinned kell. Ez olyan tulajdonság, amit a kutatók nem nélkülözhetnek.” (Max Planck)

Az orvosi genetika gyakorlati alkalmazásai közül talán a legtöbbet ígérő de a legtöbbet kritizált terület a génterápia. Miután egyre több olyan gén válik ismertté, amelyek mutációja kimutatottan pathogenetikai tényező, nem meglepő az a törekvés, hogy kívülről bevitt, normális szekvenciájú génekkel helyettesítsék a hibás működésű szakaszokat. A génterápia koncepciója lényeges változáson ment át az évek folyamán; a hematopoetikus stem sejtek, egyetlen genetikai betegségben, egyetlen módszerrel történő transformálásától a 70-es években, a különböző technikák, különböző sejt típusok, különböző klinikai kórképek gyógyítására történő próbálkozásokig, napjainkban. Mint minden úttörő tudományos alkalmazásnak, ennek a technikának is a kezdetek óta több a sikertelensége, mint a sikere, de mindenki egyetért abban, hogy a koncepció helyes, a megfelelő technikai háttér kidolgozása, tökéletesítése lehet a cél. Az első sikeresnek mondott emberi génterápiás próbálkozás időpontja, 1990 óta, számos új génbeviteli technika került kipróbálásra, új *ex vivo* sejttenyésztési módszereket vezettek be és számos új gént jellemeztek. Azóta, az ismeretek bővülésének a következtében is, világszerte évente mintegy 60–70 új terápiás protokollt hagynak jóvá.

Az évek során bekövetkezett halálesetek miatt minden újabb próbálkozás a média érdeklődésének a homlokterében áll és a közvéleményben vegyes reakciókat vált ki. A publicitás nem megalapozott várakozásokat is indukálhat a lakosság körében és a sikertelenség kiábránduláshoz, valamint „a tudósok megint hiába költik az adófizetők pénzét” summás

megnyilvánulásokhoz vezet. A meglévő véleménykülönbségek ellenére mind a kritikusok, mind a szakemberek, mind a közvélemény megegyezik abban, hogy a génterápiának a jövőben hatalmas potenciálja lesz a betegségek egy részének valódi gyógyításában. A kérdés csak az, hogy ez mikor válik valósággá. Ez attól függ, hogy milyen gyorsan fejlődnek ismereteink a génbeviteli vektorok és a génszabályozás terén. Mindezek mellett a génterápia sikere függvénye az egyéb klinikai kutatások sikerének is. Az tény, hogy a módszer jelenlegi állapotában a kísérleti stádiumtól a rendszeres gyógyító alkalmazásig vezető úton az egyetlen előrelépést a minél szélesebb körű klinikai kísérletek jelentik.

Génbeviteli módszerek

Áttekintésre érdemesnek tartjuk a jelenleg kutatás és alkalmazás alatt álló területeket. Ahogy D. Baltimore egyszer megjegyezte: „a génterápiának három fő problémája van: génbevitel, génbevitel és a génbevitel”.

A génbevitelre alkalmazható *vírusok* esetén a sejtspecifikus felvételt és a tökéletesebb transzformációs gyakoriságot kívánják elérni. Leggyakrabban a retro-, lenti-, adeno-, vagy adeno-asszociált vírusok rekombináns származékait alkalmazták génterápiás protokollokban. Idegsejtspecifikus génbevitelre herpesvírus alapú bakteriális mesterséges kromoszómák fejlesztése az egyik ígéretes irányzat. Minden virusalapú vektornak megvannak a maga limitációi. A retrovírusok például nem fertőzik a nem osztódó sejteket, az adenovírusok immunválaszt indukálnak, a herpesvírusok cytotoxikusak lehetnek.

A *nem virusalapú beviteli rendszerek* közül a lipid, vagy polimer alapú módszereknél a sejtbejutás mechanizmusának a megértésén keresztül olyan új anyagok fejlesztése várható, amelyek hatékonyabb DNS bevitelre lesznek képesek. Az endoszómákba felvett DNS-polymer komplex kiszabadulását és cytoplazmába kerülését segíti elő olyan strukturálisan flexibilis polymer, amely a savanyú endoszómális milióban protonálódik és következményesen megduzzad, ami az endoszómák szétpukkadását és a bevitt DNS cytoplazmába kerülését eredményezi. A „meztelen” DNS „génpuskával” történő bejuttatása csak felszínes szövetek kezelésére alkalmazható. Vannak próbálkozások a tumorok anaerob körülményei között szaporodó olyan genetikailag megváltoztatott baktériumok alkalmazására, amelyek az adott milióban fehérjebontó enzimeket, illetve érfalképzést gátló molekulákat szabadítanak ki és ezzel segítik a daganat elpusztítását.

Különleges kísérleti irányt képez a *mesterséges kromoszómák* terápiás alkalmazásának a megteremtése. Felhasználásuk azért lenne előnyösebb bármely más beviteli módszernél, mert a targetsejtben az osztódásokkal együtt stabilan megmaradnak, a terápiás hatáshoz szükséges DNS mérete nem limitáló, így olyan betegségek is gyógyíthatók lennének, ahol a terápiás target több megabázis hosszúságú, mint pl. a Duchenne izomsorvadásoknál. Alkalmazásuk egyik sarokköve a hatékony beviteli módszer kidolgozása. A fent leírt módszereket világszerte nagyon extenzíven alkalmazzák közel 6000 paciens vett, vagy vesz részt mintegy 300 klinikai kísérletben.

A gyógyítandó betegségtargetek

Magukban foglalják a monogénes betegségeket, mint a cystás fibrózis, vagy haemofília, a komplex betegségeket, a különböző rákos kórképeket.

A komplex betegségek közül sikeres preklinikai vizsgálatok folynak a diabetes és a cardiovascularis, rheumás kórképek gyógyítására. Így sikeresen végeztek adenovírus-mediált inzulin gén transzformációt pancreas β -sejtekbe. A cardiovascularis betegségek közül a restenosis gyógyítása terén vannak ígéretes próbálkozások. A ballonkatéteres angioplasztika után a betegek 30%-ában alakul ki restenózis símaizom sejtproliferáció következtében. Adenovírus vektorban az angioplasztikával egyidőben sejtciklusgátló gént vittek be a beavatkozás helyére. A transzgén meggátolta a sejtproliferációt és a stenosis kialakulását.

A legtöbb, engedélyezett génterápiás protokoll a rákterápiában szerepel. Az összes engedélyezett protokoll 67%-a a malignitások gyógyításával kapcsolatos. A fő törekvés az immunválasz fokozása a betegeknél, limfokinek, cytokinek tumorsejtekbe juttatásával. A szigorúan vett génterápiás próbálkozások mellett antisens nukleinsav bevitellel, ráksejtantigénekkal szemben termeltetett monoklonális ellenanyagokkal írtak le klinikai kísérleteket. Engedélyezett protokollok vannak ún. „öngyilkos” stratégiákra, amelyeknél a tumorsejtbe egy prodrogot toxikus droggá alakító enzim génjét juttatják be.

Teljesen nyilvánvaló, hogy az emberi öregedésben szerepet játszó gének megváltoztatása is az első targetek között lesz mivel az „egészségesen, tovább élni” már eddig is minden egészségügyi propaganda egyik vezető szlogenje.

Etikai kérdések

Jelenleg minden etikai szabályozás csak a szomatikus sejtekben történő génterápiát engedélyezi, azonban a nagyobb biotechnológiai cégeknél komoly kutatások folynak az ivarsejtekben megvalósított génterápia irányába. Ezzel azt kívánják elérni, hogy a genetikai betegséget okozó hibás gént az egyes családokban korrigálják és megakadályozzák, hogy az az utódokba kerüljön. Az ilyen próbálkozások egyértelmű targetjei a hímvarsejtek, mivel azok az élet folyamán folyamatosan alakulnak a spermium össejtjeiből, szemben a női petesejtekkel, amelyek már a születéskor kifejlődött állapotban vannak.

Korunk egyik vezető elképzelése a kísérleti laborasztaltól a betegágyig tartó út lerövidítése. A génterápia klinikai alkalmazásáig tartó hosszú úton fokozottan kell figyelni Theodor Friedman intő szavaira: *"Ijesztő a kihívás, hogy az alapkutatási eredményeket minél gyorsabban alkalmazzuk a terápiában, oly módon, hogy az tudományosan igazolható, etikailag támadhatatlan legyen és megőrizze és meghosszabbítsa a kutatásban résztvevők életét"*

A génterápia klinikai alkalmazásának etikai alapon álló ellenzői gyakran vádolják a résztvevőket, hogy az emberi örökítő anyag mesterséges megváltoztatásával bünt követnek el. Ennek kivédésére J.Watson megjegyzését ajánlom: *„Egyre többen vádolnak bennünket, hogy oktanul Istent játszunk, amikor a genetika segítségével javítunk a jelen, vagy jövő emberi életen. Ezek a vádak részben azon egyének ellenvetéseit tükrözik akik szerint nincs jogunk, hogy Isten feladatát elvégezzük. De én azt is érzékelem, hogy az aggodalom abból a félelemből táplálkozik, hogy egyszer a genetikai eljárásokat Hitler-szerű módon alkalmazzuk, hogy tudományos erőnket népszerűtlen politikai csoportok, vagy emberi populációk további kirekesztésére használjuk. De bármilyen ördögi is volt a hitleri politika, és itt nem akarom kissebbíteni pokoli bűnösségét a fals genetikai érvelés alkalmazásában, nem lehetünk szörnyű multjának rabjai. A genetikai dobókocka túl sok egyént és családjukat sújtja embertelen sorssal, de ők nem szolgáltak rá erre kárhozatra. A tisztesség úgy kívánja, hogy valakinek ki kell szabadítani őket a genetikai pokolból. Ha mi nem játszunk Istent, ki fog?"*