

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΒΟΗΘΩΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΤΥΦΛΟΥΣ ΝΑ ΔΟΥΝ



Η τύφλωση επηρεάζει 45 εκατομμύρια ανθρώπους σε ολόκληρο τον κόσμο. Η γενετική μηχανική χρησιμοποιείται πλέον για να θεραπεύσει ασθενείς με εκ' γενετής Leber amaurosis, ένα γενετικό τύπο τυφλότητας

Γενετική μηχανική, είναι ο χειρισμός και η μεταφορά γονιδίων απ' τον έναν οργανισμό στον άλλον. Έχει προκαλέσει επανάσταση στη Γενετική και έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί για να δημιουργήσει πληθώρα νέων προϊόντων όπως βακτήρια που παράγουν χρήσιμες χημικές ουσίες, καλλιέργειες με ανθεκτικότητα στα παράσιτα, και οικόσιτα ζώα που εκκρίνουν φαρμακευτικά προϊόντα στο γάλα τους. Στο απόγειο ίσως των εφαρμογών της, η γενετική μηχανική χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών στους ανθρώπους, μια διαδικασία που είναι γνωστή ως γονιδιακή θεραπεία. Σε ένα εκπληκτικό παράδειγμα γονιδιακής θεραπείας, ερευνητές το 2007 μετέφεραν γονίδια σε τέσσερις τυφλούς ανθρώπους αποκαθιστώντας μερικώς την όρασή τους.

Η όραση είναι η πιο πολύτιμη απ' όλες τις ανθρώπινες αισθήσεις. Χάρη ' αυτήν μπορούμε να διαβάσουμε, να πλοηγηθούμε περνώντας ανάμεσα (ή παρακάμπτοντας) τα φυσικά εμπόδια, να αναγνωρίσουμε φίλους, και να απολαύσουμε την εκπληκτική θέα της φύσης. Κατά τραγικό τρόπο, εκατομμύρια άνθρωποι είναι τυφλοί, ή ανίκανοι να δουν καλά. Η όραση συχνά επιδεινώνεται με το πέρασμα των χρόνων: πράγματι οι περισσότεροι τυφλοί βρίσκονται μεταξύ των ηλικιωμένων. Όμως μερικά παιδιά γεννιούνται τυφλά, και άλλα χάνουν την όρασή τους σε μικρή ηλικία. Έρευνες έχουν δείξει ότι η κληρονομικότητα είναι υπεύθυνη για τις μισές περίπου περιπτώσεις τύφλωσης πριν την ηλικία των 45 ετών. Εξ' αιτίας της περιπλοκότητας του ανθρώπινου

ματιού και της διασύδεσης με νευρώνες που μετέχουν στην οπτική αίσθηση, οι ελλείψεις σε ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.

Η γονιδιακή θεραπεία έχει εφαρμοστεί σε ένα σπάνιο γενετικό τύπο τύφλωσης γνωστή σαν Leber εκ' γενετής αμαυρωση (*LCA-Leber Congenital Amaurosis*), στην οποία υπάρχει μετάλλαξη σε ένα από τα υπάρχοντα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη ή τη λειτουργία των φωτουποδοχέων στον αμφιβληστροειδή. Η ασθένεια *LCA* κληρονομείται σαν αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό: σε ανθρώπους με δύο ελαττωματικά αντίγραφα του γονιδίου, τα φωτο-υποδοκτικά κύτταρα πεθαίνουν. Σε παιδιά που γεννιούνται με *LCA*, αρχίζει ο εκφυλισμός της όρασης αμέσως μετά τη γέννηση, και οι περισσότεροι είναι πλήρως τυφλοί στην ηλικία των 40 ετών.

Ένας τύπος της *LCA* προκαλείται από έλλειψη στο γονίδιο *RPE65*, το οποίο κωδικεύει ένα ένζυμο που βοηθά στη μετατροπή της βιταμίνης Α σε ροδοψίνη, μια χρωστική που απορροφά το φως. Χωρίς το ένζυμο, δεν παράγεται ροδοψίνη, και τα φωτουποδοκτικά κύτταρα ατροφούν με την πάροδο του χρόνου. Το 1998 ερευνητές ανακάλυψαν ότι μερικοί Σουηδικοί σκύλοι Briard έχουν έλλειψη του γονιδίου *RPE65* και τυφλώνονται. Η έρευνα σε αυτά τα σκυλιά, οδήγησε σε καλύτερη κατανόηση του πως οι ελλείψεις στο *RPE65*, προκαλούν τύφλωση, με αποτέλεσμα να προταθεί ένας πιθανός τρόπος θεραπείας - η γονιδιακή θεραπεία. Το 2001 οι ερευνητές υπέβαλλαν τρία μικρά σε ηλικία σκυλιά σε γονιδιακή θεραπεία. Η όρασή τους βελτιώθηκε αρκετά, ώστε να μπορούν να αποφεύγουν αντικείμενα και να βρίσκουν δρόμο (να πλοηγούνται) σε λαβυρινθώδεις χώρους.

Το 2007 ερευνητές στην Πενσυλβάνια και Λονδίνο, χρησιμοποίησαν γονιδιακή θεραπεία σε τέσσερις ασθενείς που έπασχαν από *LCA*. Σε κάθε ασθενή εισήχθη αντίγραφο του φυσιολογικού γονιδίου, με φορέα έναν γενετικά τροποποιημένο ιό που μετέφερε ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου *RPE65*. Τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά - δραματικά: όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην οπτική αίσθηση. Μερικοί που πριν ήταν ικανοί να ελέγχουν μόνο κινήσεις χεριών, μπορούσαν να διαβάζουν αρκετές γραμμές σε ένα κατάλληλο οπτικό διάγραμμα. Ένας ασθενής μπορούσε να περάσει από μια πορεία εμποδίων που πριν αδυνατούσε να διαπεραιώσει. Και οι τέσσερις ασθενείς ήταν χαρακτηρισμένοι ως τυφλοί, όμως τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική για την *LCA*. Οι ερευνητές πλέον χρησιμοποιούν γονιδιακή θεραπεία σε επιπρόσθετο αριθμό ασθενών με *LCA*: τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά ειδικά με νεότερους σε ηλικία ασθενείς, μερικοί από τους οποίους βελτιώθηκαν αρκετά, τόσο ώστε να μπορούν πλέον να παίζουν sports!!.

Η. Γαβρίλης

- Leber congenital amaurosis

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10527670/>

- Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632300/>

- RPE65 gene therapy slows cone loss in Rpe65-deficient dogs

<https://www.nature.com/articles/gt201263?report=reader>

- The effect of human gene therapy for RPE65-associated Leber's congenital amaurosis on visual function: a systematic review and meta-analysis

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13023-020-1304-1.pdf>

- Gene therapy for RPE65-related retinal disease

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335549/>

- Available Evidence on Leber Congenital Amaurosis and Gene Therapy

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686653/>

- Gene therapy for Leber congenital amaurosis: advances and future directions

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22644094/>