



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

# Mit tud a genetika

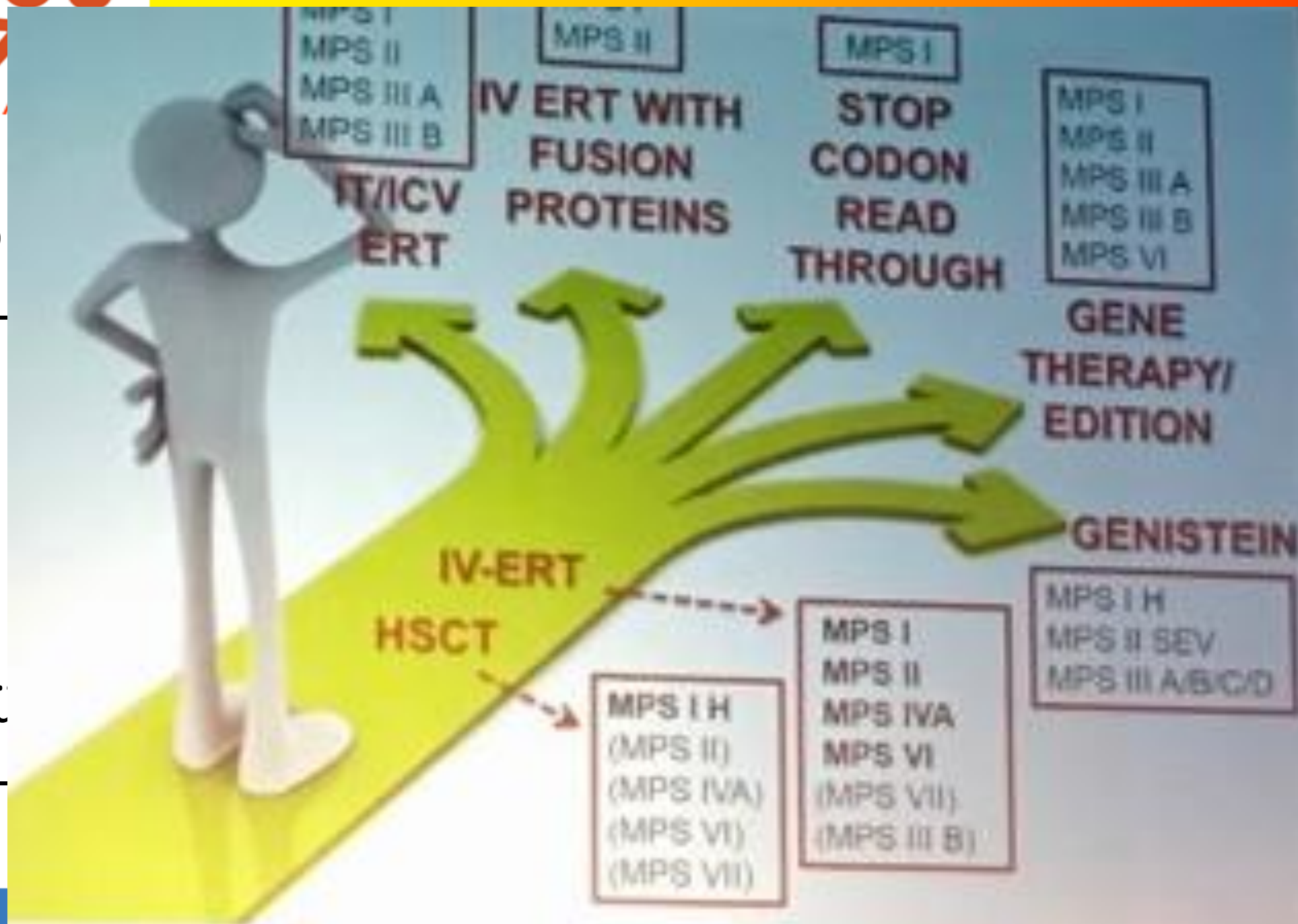
## Génterápiás lehetőségek MPS-ben

Dr. Varga Norbert

„100 ÉVE

• 0

• Tü



# Génterápia

- Az adott betegségben észlelhető genetikai eltérés javítása, vagy korrekciója



# MPS és génterápia

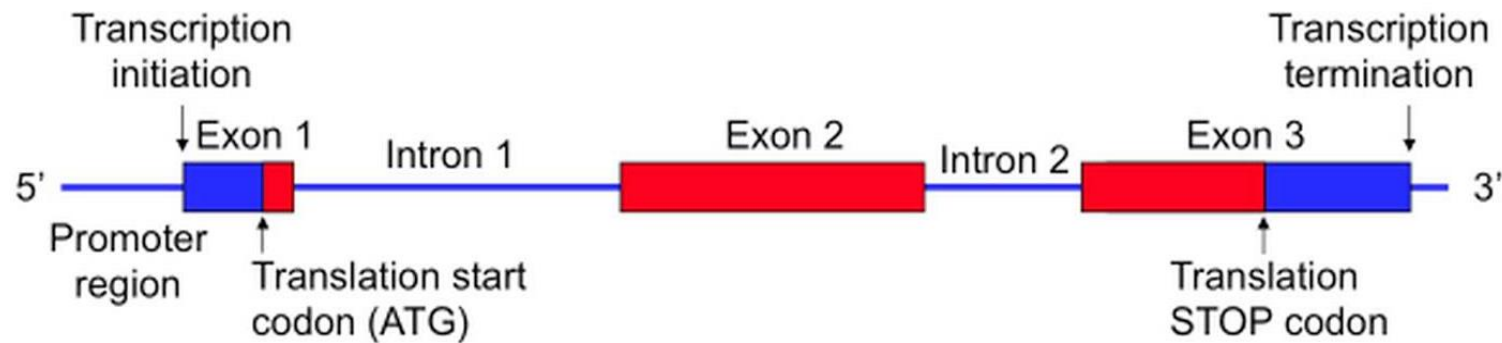
Betegség	Szerzői név	Hibás enzim	Érintett GAG
MPS I	Hurler Hurler-Scheie Scheie	Alfa-I-iduronidaz	DS, HS
MPS II	Hunter	Iduronat-2-szulfataz	DS, HS
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan-N-szulfataz	HS
MPS IIIB	Sanfilippo B	Alfa-N-Glukosaminidas	HS
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetil-CoA, alfa-glucosaminid acyltransferaz	HS
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acetylglucosamin-6-szulfataz	HS
MPS IVA	Morquio A	Galaktoz-6-szulfataz	KS, CS
MPS IVB	Morquio B	Beta-galaktozidaz	KS
MPS VI	Marteaux-Lamy	Arylszulfataz B	DS
MPS VII	Sly	Beta-glukuronidaz	DS, HS, CS
MPS IX	Natowicz	Hyaluronidaz	Hyaluronsav

# MPS és génterápia

- Génterápiás előnyök MPS-ben
  - Monogénes betegségek
  - A gének felépítése és a funkciós régiók ismertek
  - Mindegyik gén fehérje terméke ismert
  - A fehérje termékek a szervezetben egy-egy funkciót látnak el
  - A fehérjék és az anyagcsere termékek is jól vizsgálhatóak

# Genetikai alapok

- Kromoszóma → DNS → gén → fehérje → enzim
- A gének felépítése:



# Genetikai alapok

- Mutációk

- A gének bázissorrendjének megváltozása
- Örökölhetőek, vagy újonnan alakulnak ki (de novo)
- Fajtái:

## Szerkezeti felosztás

Szubsztitúció

Deléció

Inszerció

## Funkcionális felosztás

Funkcióvesztés

Funkciónyerés

Domináns negatív hatás

## Következmények felosztása

Misszenz

Nonszenz

Regulátor régió károsodása

# Kutatási irányok tárolási betegségekben

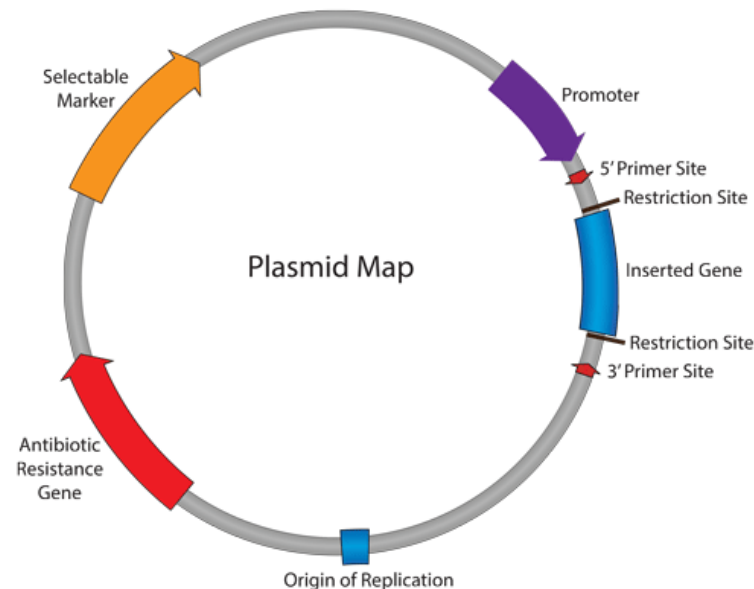
- A betegek genetikai állományának részleges, vagy teljes megváltoztatásával járó beavatkozások
  - Hibátlan enzimet kódoló génszakaszok bejuttatása
    - A DNS-be integrálódó
    - DNS-be nem integrálódó
  - A hibás DNS szakasz kijavítása
    - Pl.: stop codon read through terápia
- A hibás géntermékek funkcióját és/vagy annak következményeit megváltoztató fehérjék
  - Chaperon terápia
  - Szubsztrát redukciós terápia (SRT)





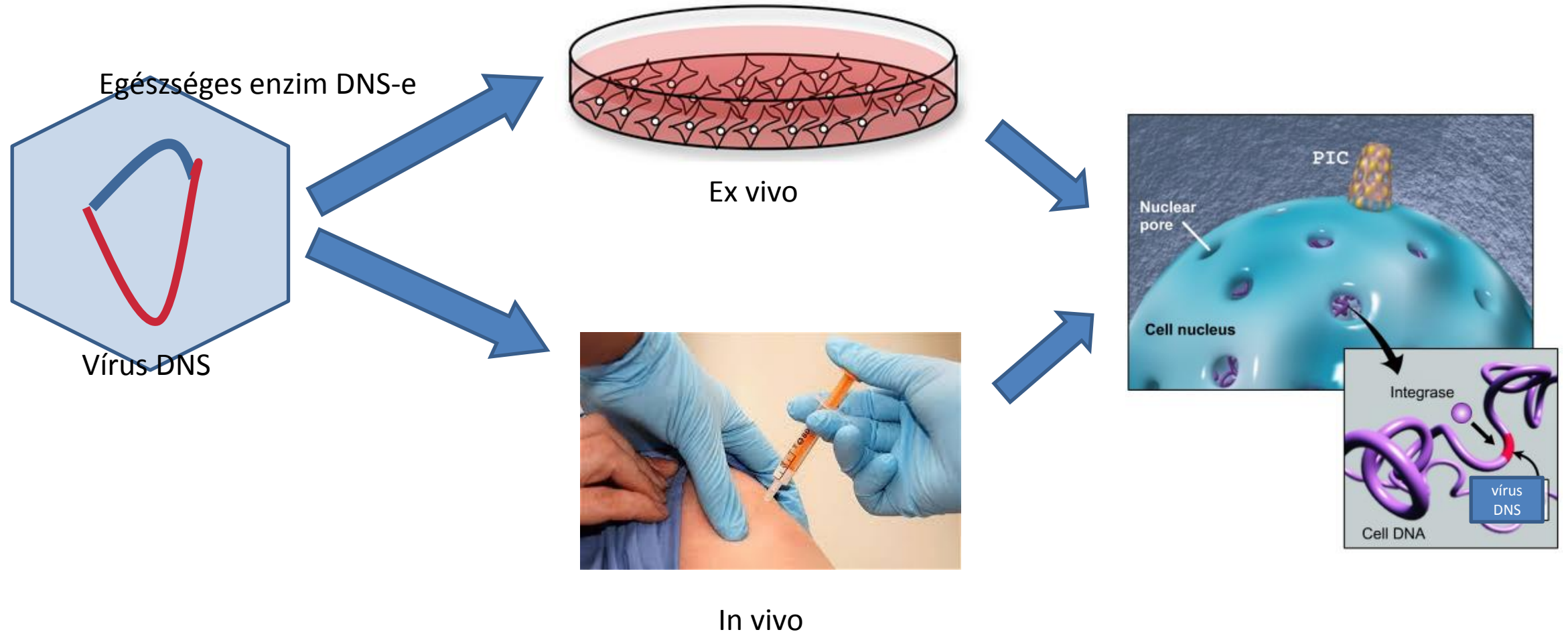
# Egészséges génszakaszok bejuttatása

- Vírus vektorok:
  - Lenti vírus
  - Adeno- és adeno asszociált vírusok (2, 5, 8, 9, 10)
  - rertovírusok
- Plazmidok





# Vírus vektorok alkalmazása



# In vivo kutatások

- A genetikailag módosított vírus vektorokat többféle módon, több helyre, illetve több szervbe is be lehet adni
- Eddig vizsgált lehetőségek:
  - Szisztémás adagolás:
    - Intravénás bejuttatás
    - Artériás adagolás
  - Lokális adagolás:
    - Közvetlen májba fecskendezett vírus vektorok
  - Központi idegrendszerbe juttatott vírusok
    - Cerebrospinalis folyadékba történő beadás
    - Közvetlenül az agy bizonyos régióba történő adagolás

# Humán kísérletek

- **MeuSIX**
  - Engedélyezés alatt
  - Célcsoport: MPS VI betegek
  - Vírus vektor: AAV2/8.TBG.hARSB
  - Adagolás: iv
    - Az állatkísérletek alapján a vírusok a véráramból a májba jutnak, majd a májsejtekbe integrálódva egy gyárként látják el az egész szervezetet a hiányzó enzimmal.
- **P1-SAF-301**
  - Lezajlott kísérlet
  - Célcsoport: MPS IIIA betegek
  - Adagolás: intracerebralis inekció

# Vírus vektorok hátrányai

- Immunvédekezés:
  - Adenovírusok ellen a lakosság nagy részének van immunvédekezése
  - Sok esetben a megfertőzött sejtek által termelt új fehérjék is fokozott immunválaszt váltottak ki.
- Integrációs problémák:
  - Az integrálódás irányítása sok esetben nem megoldott
  - Retrovírusok csak osztódó sejtekbe tudnak integrálódni
  - Adeno vírusok nem integrálódnak, így osztódó szövetekben nem tartják fent az enzim szintet
  - (célzott integrációs kísérletek állatokban: CRISPR-CAS-9)

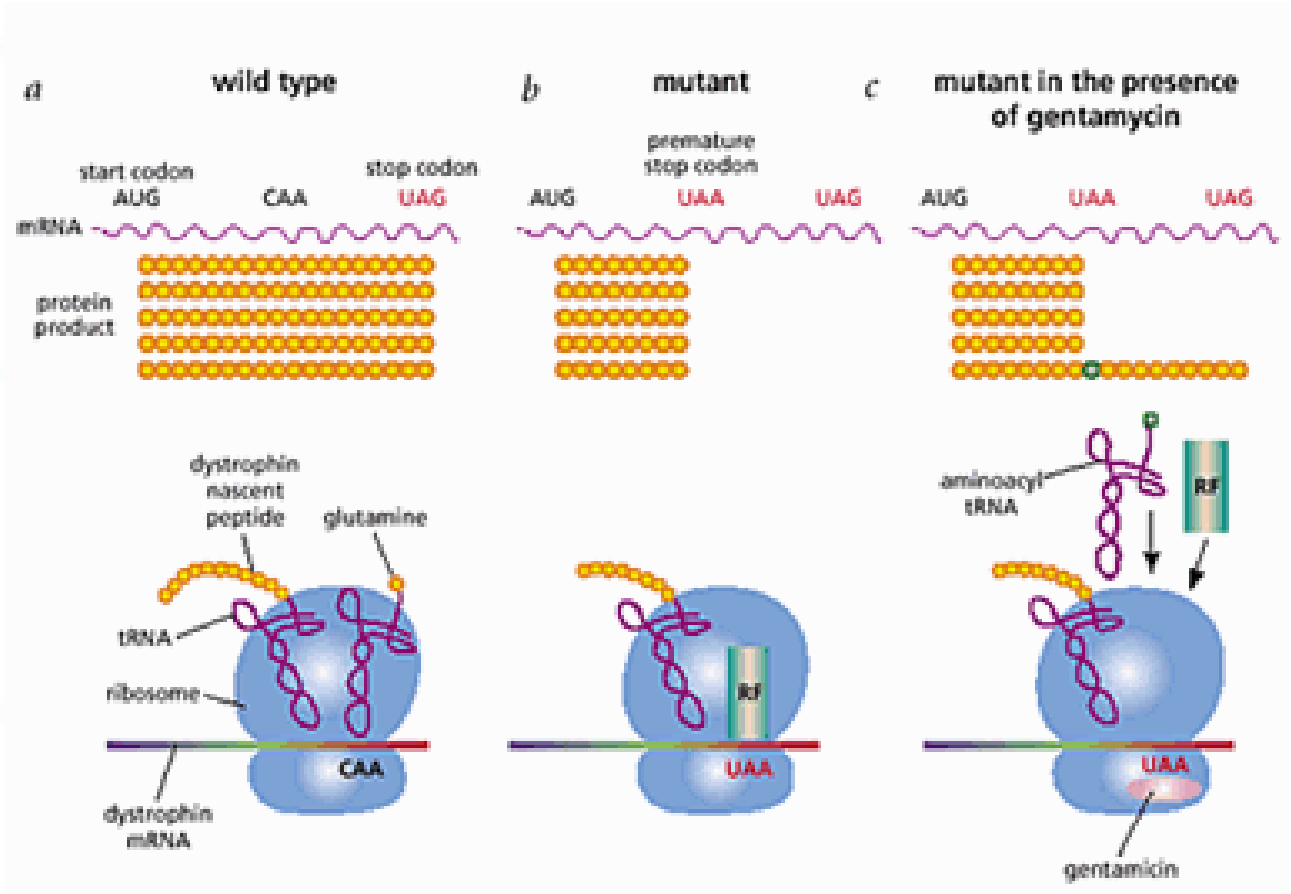
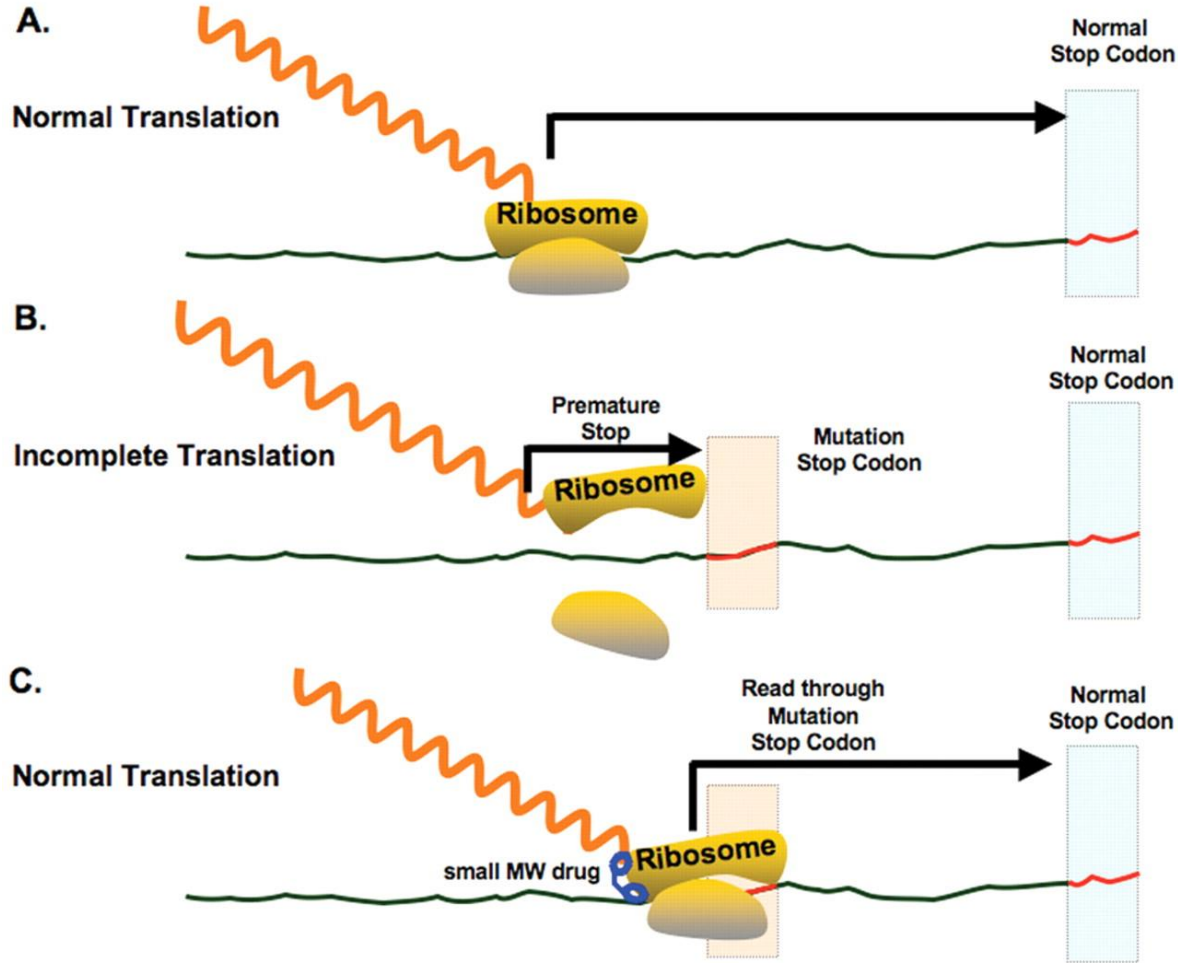
# Ex vivo kutatások

- Genetikailag módosított autolog őssejtek beültetése
  - A betegtől levett csontvelő sejteket a korábban részletezett vírus vektorokkal megfertőzik  
(alternatív lehetőségek: vér és fibroblast sejtek visszaalakítása őssejteké **MPS II és MPS VII egér**)
  - A hiányzó enzim génjével integrálódott sejtet ültetik be
  - Előnyök:
    - Nincs szükség immunszuppressziós kezelésre a beültetéshez.



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

# A hibás génszakasz kijavítása



# A hibás génszakasz kijavítása

- Stop codon read through terápia
  - Eddig kipróbált read through molekulák:
    - Gentamicin
    - PTC124
  - A terápia korlátai:
    - Csak bizonyos mutációknál alkalmazható
    - Eddigi tesztekben a gentamicin nem volt effektív

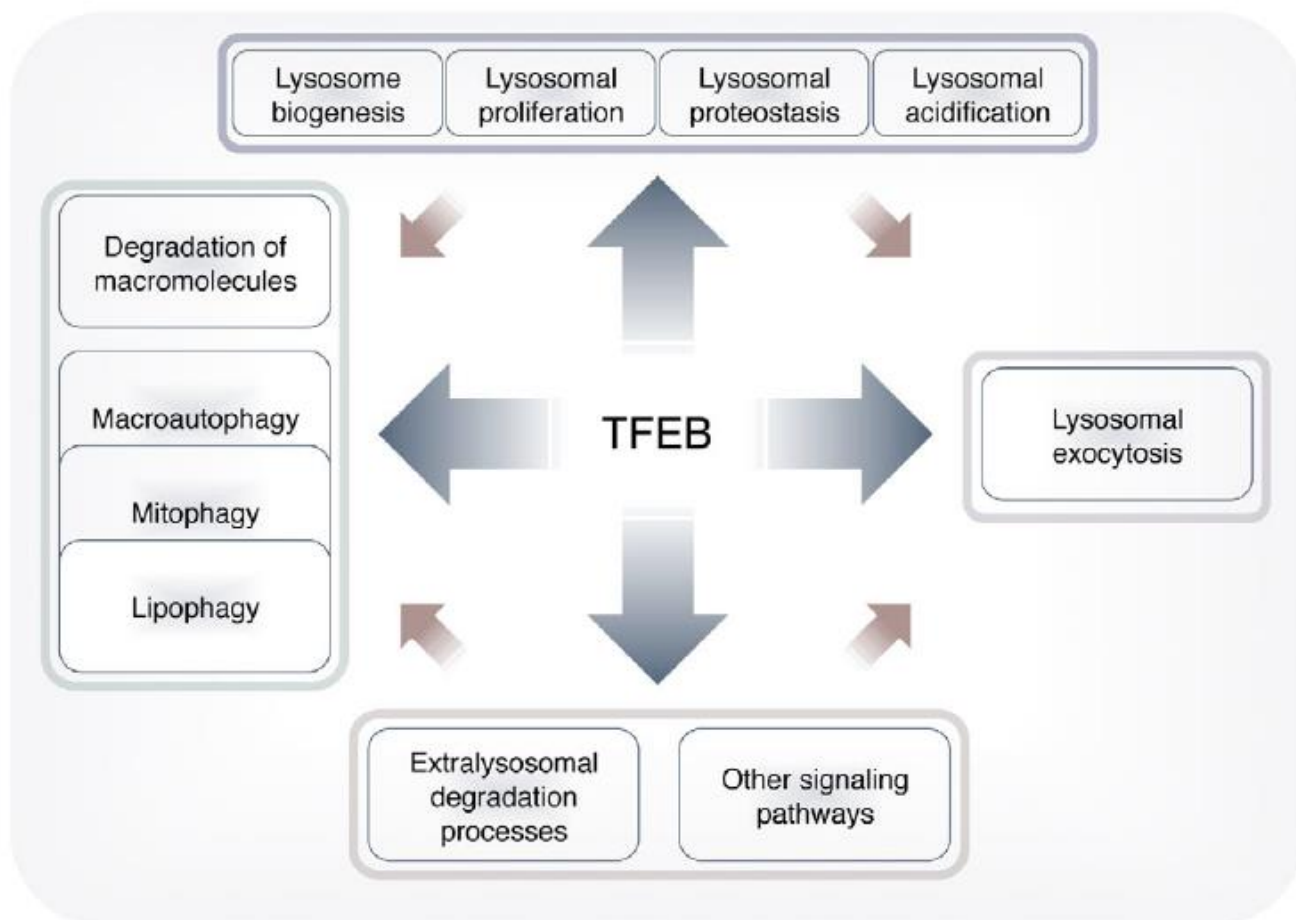




## „100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Disorder (gene involved)	Percentage of mutations that are	Percentage of premature stop	Percentage of HAA premature	Percentage of HAC premature	Percentage of HCA premature	
Disorder	Enzyme-replacement therapy	Bone-marrow transplant	Chemical-chaperone therapy	Substrate-reduction therapy	Gene therapy	Stop-codon read-through
Gaucher	Clinical practice	Clinical practice	Clinical trials	Clinical trials	Preclinical	None
MPS I	Clinical practice (Scheie)	Clinical practice (Hurler)	None	None	Preclinical	Preclinical
MPS II	Clinical trials	Efficacy not clear	None	None	Preclinical	None
MPS III	Pre-clinical	Efficacy not clear	None	Preclinical	Preclinical	None
MPS IVA		Clinical studies	None	None	Preclinical	None
MPS VI	Clinical practice	Clinical practice	None	None	Preclinical	None
MPS VII	Preclinical	Clinical studies	None	None	Preclinical	None
Fabry	Clinical practice	Preclinical	Clinical trials	Clinical trials	Preclinical	None
Pompe	Clinical trials		None	None	Preclinical	None
CLN	Preclinical	Efficacy not clear	None	None	Preclinical	None
neuronal 3 ( <i>CLN3</i> )						
Fabry ( <i>GLA</i> )	10.4% (37/356)	10.4% <sup>f</sup>	1.7% (6/37)	5.6% (20/37)	3.1% (11/37)	
Gaucher ( <i>GBA</i> )	6.9% (13/188)	2.1% [43]	0.2% (1/13)	1.1% (7/13)	0.8% (5/13)	
Metachromatic leucodystrophy ( <i>MLD</i> )	2.8% (3/107)	0.9% [44]	0	0.6% (2/3)	0.3% (1/3)	
LSD (combined from this list)	N.d.	N.d.	15.5%	51%	33.5%	

# A lizoszomák irányítása



## TFEB

- Génmódosítással overexpresszióra ösztönözzük a gént
- A nagy mennyiségű TFEB kilöki a sejtekből a lizoszómákat
- Leáll a sejtdegradáció

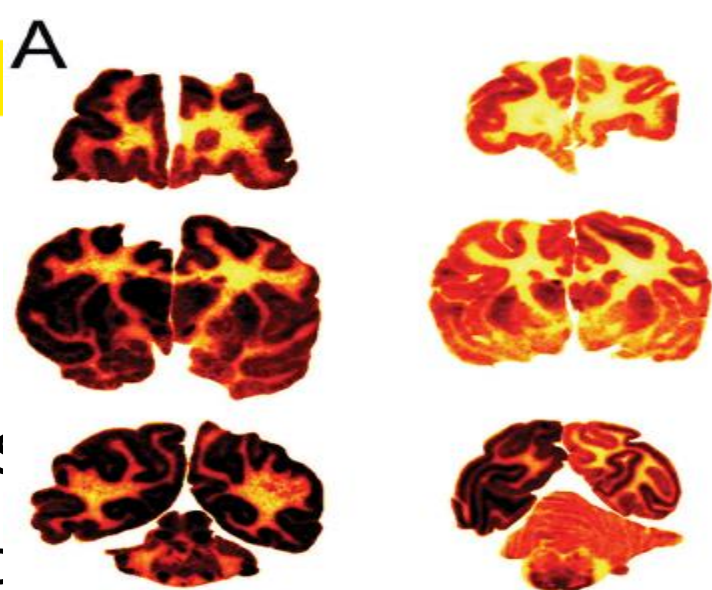
# és a jelenlegi terápiák hangolása

- ERT alkalmazás  
– Inzulinreceptor  
enzim:

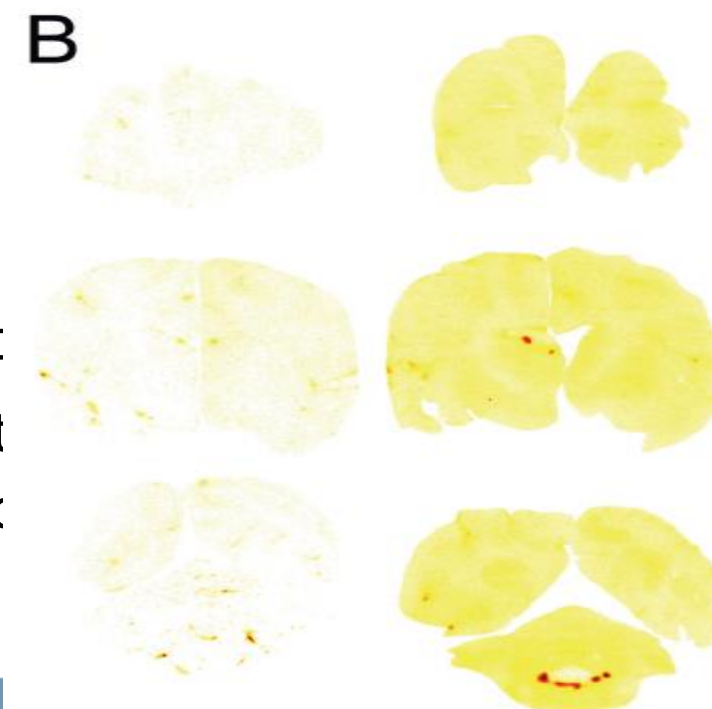
HIRMAb-IDUA

HIRMAb-IDS

- Az inzulin rec
- Az iv. adagolt  
receptorokhc



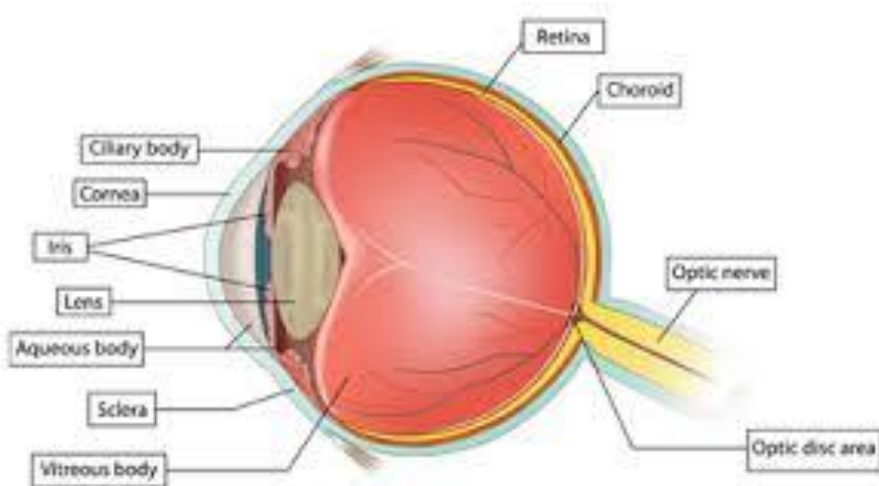
mbinált MPS I, illetve MPS II



a, hogy átjut a vér-agy gáton  
ák hozzákötődnek az inzulin  
központi idegrendszerbe.

# Kiegészítő kezelések és génterápia

- Cornea homály genetikai terápiája MPS I-ben
  - A cornea stroma sejtjei közé AAV 8 illetve 9 vírus vektorokat fecskendeztek be in vitro körülmények között





Köszönöm a megtisztelő  
figyelmet