

Ekzemplo de genetika Terapio en Francujo :

La gravega Kombinita ImunoManko¹

Sintezo da artikoloj

S-ro Anthony LUCAS, studento,
EPHE, Francujo
Anthony.lucas@netforspeed.com

Resumo :

La gravega Kombinita ImunoManko X-ligita estas genetika malsano kaŭzita nur de unu geno kaj kiu kaŭzas la malkompletan malaperon de la imuna sistemo de la malsanulo. Sen rimedo, la malsanuloj ne vivas pli ol unu jaron. Aktuale, nur grefto da medolo permesas savi ilin. En Francujo, 10 malsanuloj kuracitis per esplora genetika terapio. La maloneja leŭkemia viruso vektore uzitis por la bona geno kiu enĉelegetis en la limfopoezaj stamĉeloj. Poste, la stamĉeloj injektitis kuracaten. Tiu provo estas prospero por 5 kuracitoj sed 1 mortis, 2 atingitis de leŭkemio kaj 2 greftitis je medolo. La kuracataĝo kaj iliaj malsanoj antaŭ la terapio ŝajnas gravaj por la genetika terapio prospero.

Ŝlosilvortoj: Genetiko, terapio, Gravega Kombinita ImunoManko.

Résumé :

La SCID X-linked est une maladie génétique n'impliquant qu'un seul gène et qui conduit à la suppression partielle du système immunitaire des malades. Sans traitement, les patients ont une espérance de vie de moins d'un an. Actuellement, la seule thérapie existante est la greffe de moelle osseuse. En France, 10 malades ont été traités par thérapie génique. Le virus de Maloney a servi de vecteur pour le gène fonctionnel introduit dans les cellules souches lymphopoeïtiques des patients mises en culture. Ces cellules leur ont ensuite été injectées. 5 patients ont été guéris mais 2 sont morts en

¹ KIM : Kombinita ImunoManko tradukita el la angla lingvo “Severe Combined ImmunoDeficiency” (SCID)

cours d'experimentation, 2 ont développé une leucémie et 2 ont dû subir une greffe de moelle osseuse après le traitement. L'âge et l'état sanitaire des patients semblent important pour le succès de la thérapie.

Mots-Clés: Génétique, thérapie, SCID.

La KIM-oj

La gravega kombinita imunomanko estas termino granta grandan nombron da misfunkcioj de la limfopoezo. Tiuj misfunkcioj de genetika deveno kondukas al inhibicio de la evoluo de la T-limfoĉeloj, kuniranta kun malboniĝo pli malpli grava de aliaj limfoĉelaj gentoj (B, NM²). Ekzistas kvar mekanismoj bone identigitaj al deveno de KIM : La ĉela morto de la antaŭmaturaj naskoĉelaj limfoĉeloj T, difekto de enĉela vojsignaligo de la prakaptilaj receptoroj por T-ĉela antígeno, nomita antaŭ TCR³, difekto de genoj kodantaj por gravaj proteinoj en la rekombinado de la TCR kaj mutacio de la citokina receptora γ -ĉeno (Fischer: 2005).

Pluraj citokinaj receptoroj kies interleŭkino 7 (IL7) havas la saman subunuon. La plej ofta KIM, la KIM-X1, estas produktata de mutacio en la geno kodanta por la γ -ĉeno. Tiu malsano karakterizita de manko de la T-limfoĉeloj kaj natura mortiga ĉelo (NM). En sanulo, la interago de la IL7 kun ĝia receptoro kaŭzas la supervivon, la obliĝegon de la autaj limfoĉeloj kaj eble, la signon por iliaj maturiĝoj. La celo de tiu signalo ne estas identigita. Eble estas komuna naskoĉela limfoĉelo aŭ pralimfoĉelo plie eniranta en la maturiĝojon. Montriĝis ke mutacio de la geno por la receptoro IL7 R α kaŭzas mankon nur por supervivo kaj la maturiĝo de la pro B-ĉelo. La B-ĉela maturiĝo estas tute normala en la γ c- aŭ IL7 R α -mankaj kuracatoj.

En la patologio KIM-X1, manko de la natura mortiga ĉelo estas ligita kun difekto de la ligo inter interleŭkino 5 (IL5) kaj ĝia receptoro (Fischer: 2005).

La avantaĝoj de la KIM X1 por klinikaj genetikaj terapiaj esploroj.

La KIM-on havas unu infano inter 75000 naskitoj. La personoj atingitaj de unu el tiuj difektoj havas neplenan adaptivan imunon sistemon, sen kapablaj T-limfoĉeloj. La aliaj limfoĉelaj gentoj havas maturiĝon pli malpli malbonigitan laŭ la implikata mutacio. Sen

² Natura mortiga ĉelo tradukita el la angla lingvo "Natural Killer (NK)", kiu estas speco da blanka sanga korpusklo.

³ TCR : T-ĉela Receptoro.

tiu funda defendbaro, la kuracatoj estas atingitaj de multaj malsanoj oportunaj kaj sia vivespekto ne estas pli ol 12 monatoj (Fischer: 2005).

La nuna kuracarto havas multajn ĝenaĵojn.

Antaŭ la unuaj provoj de genetika terapio, la grefto de medolo estis la nura kuracarta alternativo por la infanoj atingitaj de tia malsano. Tiu tekniko ne estas sen ĝenaĵo. Unue, oni trovu medoldonanton akordigeblan kun la kuracato. Tiu akordigebleco havas maloftan plenan, kaj la danĝero pri malagnosko de la greftaĵo aŭ de ununa reago de la greftaĵo kontraŭ la greftito estas tre alta malgraŭ la pliboniĝo de la greftaj metodoj. Nu, kiam la medoldonanto ne havas la saman HLA⁴-sistemon kiel tiun de la ricevulo, tiam la mortobleco post greftato pasiĝas de 10 elcento ĝis 30 elcento. Des pli, la grefto permesas nur rekonstrui neplenan imunan sistemon. Por multaj kazoj, la riparo de la stoko de B-limfoĉeloj estas ne sufiĉa kaj la kuracatoj devas ricevi imunoglobulinojn per injektoj dum siaj tutaj vivoj (Fischer: 2005 ; L.Grinn: 2005).

La medolo estas bone adaptita histo por genetika kuracarto.

La medolo estas aro de stamĉeloj de diversaj sangĉelaj specioj. Tiuj stamĉeloj kapablas obliĝi kaj samtempe gardi sian stamecon. Tio implikas ke la medolo mem senhalte rekreiĝas kaj senhalte kreas novajn sangĉelojn. Tiu kapablo faciligas la genetikan kuracarton.

La principo de la terapio per genetika tekniko estas tio ĉi : Post envektorigo de la bona geno, la vektoro estas metita kun la CD34-ĉeloj de la medolo el la kuracato. Post kelkaj tagoj, per kulturo, la ĉeloj infektitaj, kiuj esprimas la genojn, estas elektitaj kaj enkuracigitaj per injekto.

La KIM X-ligita estas genetika malsano kiu implikas nur unu genon, kio permesas koncepti terapion per injekto de la difekta geno. Alie, la kapablo de obligo de la T-limfoĉeloj per kulturo permesas efektiviĝi la infekton “*in vitro*” faciligante tiun gravan fazon kaj limigas la hazardon de iu injekto de la vektoro rekte en la kuracaton.

Fine, la kontrolo de la T-limfoĉela evoluo de la ricevulo povas efektiva per simplaj sangeltiroj.

Por ĉial, sed ankaŭ ĉar la mortobleco ligita al KIM estas tre alta kaj ĉar la nesufiĉeco kaj danĝero de la nuna kuracarto estas altaj, tiu malsano ŝajnas bona modelo por genetika kuracarto.

⁴ HLA : Homaj Leŭkocitaj Antigenoj

La klinikaj genetikaj terapiaj esploroj

La esplora metodo- La Kuracatoj- La kriterioj por elekto al klinika provo

La elektitaj kuracatoj por klinika provo devis havi plurajn kriteriojn. Ili devis diagnozitaj KIM-on, devis ne havi donanton akordigeblan kaj devis doni sian konscian jeson skribe. Dek kuracatoj estis retenitaj (S.Hacein-Bey-Abina: 2002).

La klinika stato de la kuracatoj antaŭ le terapio.

Tiam kiam aplikiĝis la kuracato, ok kuracatoj estis infanaĝaj (de 1 ĝis 11 monatoj) dum du estis 15- kaj 20-jaraj. Iuj inter ili estis medolgreftitaj antaŭ la terapio. La plimulto de la kuracatoj implikitaj en tiu esploro estis atingitaj de diversaj malsanoj oportunaj tiaj, kiaj pulmaj infektoj, diareoj, GVGM⁵-lezoj (Grefto Versus Gasta Malsano) (S.Hacein-Bey-Abina: 2002).

Kuracatoĉifro	Aĝo dum la terapio	Klinika stato antaŭ la terapio	Klinika stato post la terapio
P1	11 monatoj	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , diareo	Nenia infekto, prospero
P2	8 monatoj	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , diareo, lezoj pro GVGM	Nenia infekto, prospero
P3	10 monatoj	Bacilo Calmeto-Gerino, Adenovirusoj kaj vira pulma infekto	Nenia pliboniĝo, grefto da medolo
P4	1 monato	Nenia infktaĵo	Leŭkemio
P5	3 monatoj	lezoj pro GVGM	Leŭkemio
P6	Ne komunikita	Ne komunikita	Prospero
P7	Ne komunikita	Ne komunikita	Prospero
P8	Ne komunikita	Ne komunikita	Prospero
P9	15 jaroj	Bronĥiektato ⁶ , Kronika pulma nesufiĉeco, diareo, zona herpeto	mortinto
P10	20 jaroj	Bronĥiektato, idiopatia hepatito, intestomalsano	Nenia pliboniĝo, grefto da medolo

⁵ Tradukita de la angla lingvo "Graft Versus Host Diseases"

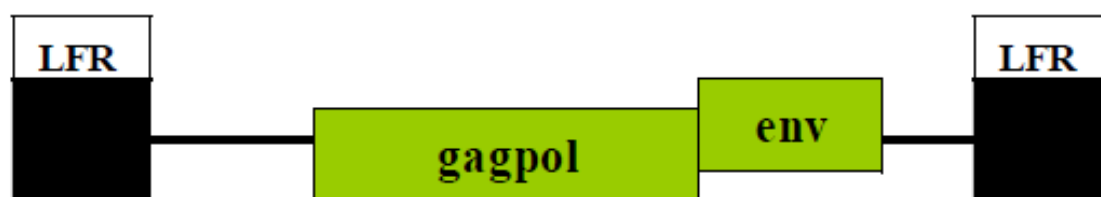
⁶ Bronĥiektato : La Bronĥiektato, disa aŭ loka, estas kronika malsano la plej ofte kaŭzita de ripetaj pulmaj infektoj. Ĝi estas karakterizita je ciamaj kaj neretroigebla altiĝo de la bronĥokolibro.

La vektoro

La vektoro estas la Maloneja⁷ viruso kiu kaŭzas virusan leŭkemion en la muso. Estas retroviruso. La intereso pri tiu virusa familio por la genetika terapio kuŝas en sia obliĝa ciklo. Efektive, la virusa kapsulo enhavas unu simplan fadeno de RNA kiu estas transskribita el duobla fadeno da DNA en la citosolo de la ĉelo infektita.

La duopa fadeno de DNA eniriĝas longdaŭre en la nuklean DNA-on. Kiam tiel viruso estas uzata por genetika terapio, nur la funkcio de multipliko kaj eniriĝo estas koncervitaj, la aliaj funkcioj estas senaktivigitaj aŭ eltirigitaj. Plie la interesa geno por la terapio estas enirigita en la vektoron por ke ĝi povu eniriĝi en la DNA-on de la kuracato. La dua intereso pri la retroviruso kiel vektoro por la genetika kuracarto estas pro simpleco per kiu eblas rearanĝi ĝin (Anson: 2004 ; Cavazzana-Calvo: 2000).

La sekvencoj *cis* (nigre) estas la LFR⁸. La fina 5' LTR estas transskribopromotoro kiam ĝi estas DNA-formo dum ke la 3' LFR fina estas signo de poliadenilado. La funkcioj *trans* estas eltiritaj funkcioj dum la rearanĝo tamen ke la zono *cis* estas aktiva kiam ĝi estas RNA-formo. La funkcioj *trans* devas esti tradukitaj por esti aktivaj proteinoj. La skato *Env* estas le genoj por la proteinoj kiuj permesas fikson de la viruso sur iu speciala ĉeltipo. La skato *Gp* kodas por proteinoj kiuj necesas por la obliĝo de la viruso: la rearanĝo konsistas eltiri la funkciojn *trans* kontraŭ interesa geno por la kuracatoj (Anson: 2004).



⁷ Maloneja devenas de la nomo “Maloney”.

⁸ LFR : Longa Fina Ripeto estas tradukita el la angla lingvo “Long Terminal Repeat”

La virusa vektoro ne kapablas obliĝi, havas tutan elementon *cis* necesan por transskribo de la geno envirusigita kaj por ĝia enpakado en la virusaj partikuloj. La retrovirusa vektoro estas konstruita de plasmido de E Coli kiu enhavas dun LFR inter kiuj estis enmetita la esprimendotan genon. La produkto de infektaj partikloj estas farata en ĉeloj kies kromosomoj estis enirigita de la genoj *gg*, *Pol*, kaj *env*. La produkto de tiuj genoj estas nemalhaveblaj por produktado de la viruso. Post transfekto, eblas jen elekti, per selekteca marko, la klonojn kiuj esprimas la virusajn partiklojn senhalte. En la du kazoj, la surnaĝantoj enhavas la virusajn stokojn. Post la infekto, la RNA-virusoj estas retrotransskribitaj de la RT RNA-polimerazo je la viriono kaj la esprimendaj genoj estas enirigitaj en la genaron de la kuracato. Tial ke la vektoro ne enhavas la genojn por virusaj proteinoj, ne estas produktitaj la virusoj (Herveg et Barcia-Macay: 2004).

La indentifo de la periferia limfoĉela deveno

Por sekvo de la startigo kaj la evoluo de la imuna sistemo post la kuracarto, sangeltiroj permesas kalkuli kaj identifi la ĉeltipojn ĉeestantaj en la malsanuloj. La detekcio de TREC-oj⁹ permesas determini ĉu la ĉirkaŭaj limfoĉeloj estas devenitaj de stamĉeloj suferintaj genaranĝaĵon de la TCR aŭ de la BCR¹⁰. La TREC-oj estas eretoj de DNA *cibla* devenantaj de genetika rearanĝoj kiuj okazas dum la ellaboro de la T-ĉelreceptoroj en la limfoĉeloj, kaj povas esti trovitaj longdaŭre. La trovo de TREC-oj indikas ke praaĵ stamĉeloj kapablas mem obliĝi kaj enĉeliĝi.

La karakterizo de la insertloko de la geno en la periferiaj ĉeloj permesas dertermini ĉu la malsimilaj ĉelaj tipoj devenas de komuna stamĉelo. Hipoteze de identika insertloko en la T- kaj B-limfoĉeloj, eblas konkludi ke la ĉeloj transfektitaj estas iu limfnaskaj ĉeloj (Schmidt: 2005).

⁹ TREC : TCR-Eltira Cirklo

¹⁰ BCR : B-ĉela Receptoro

Rezultoj kaj diskutoj

La terapiaj rezultoj

La kvin unuaj kuracatoj kuracitaj per genetika terapio estas sub unu jaraĝaj. La kuracato P3 atingita de multaj patologioj devis esti grefita je medolo dum la oka monato. La tridek aliaj kuracatoj (P1, P4,) kies kvanto de T-limfoĉeloj obliĝas. Sed, la kuracatoj P4 kaj P5 ekhavis leŭkemion koncerne tridek kaj tridek kvar monatojn post la genetika terapio. La kuracatoj P9 kaj P10 estis kuracataj en siaj 15- kaj 20-jaraĝoj. Du jarojn poste, ilia kvanto de T-limfoĉeloj restas malalta. P9 mortis je 1 jaro kaj duono post la terapio. Inter 10 kuracitoj, 1 mortis, 2 ekhavis leŭkemion kaj 2 ne plibone sanas post la terapio kaj devis esti grefita je medolo. Por la duono de la kuracitoj prosperas la terapio.

La kineto de la limfogenezo post la genetika terapio ĉe kuracato kies terapio prosperas.

La T-limfopoezo

Inter 0 kaj kvar monatoj post la terapio, la kvanto da periferiaj T-ĉeloj de la kuracitoj P1, P2 P4 kaj P5 altiĝas kaj ekvilibriĝas ĉirkaŭ la normala valoro (inter 2000 kaj 8000 ĉeloj/mm³). 100% de la T-ĉeloj periferiaj de tiuj kuracitoj estas transfektitaj kaj la kovciento TCR α/β kaj γ/δ tiel ke CD4⁺/CD8⁺ estas normalaj. La T-limfoĉela reaktiviĝo kontraŭ la patologia mikrobo provita « in vivo » estas normala.

Du jarojn post la terapio, TREC-oj estas detekteblaj en la T-limfoĉeloj de la kuracitoj P1, P2, P4 kaj P5 kaj ili ĉeesto estas korelativita kun bona elkresko de la timuso. Tio pruvas ke la T-ĉeloj devenas de la limfogenezo kaj ne de obligo de transfektitaj maturaj T-ĉeloj. (S.Hacein-Bey-Abina: 2002).

La B-limfogenezo.

150 tagojn post la terapio, la geno de la ĉenoj estas esprimita en la CD19⁺ĉelo (B-limfoĉelo). 2 jarojn post la terapio la elcento de B-limfoĉeloj estas normala por 3 kuracitoj tiel ke la dosado de imunoglobulino A, G kaj M (S.Hacein-Bey-Abina: 2002).

La avantaĝoj de la genetika kuracarto

La tuta sanigo de la oportunaj malsanoj kaj de la GVGM-oj.

Por ĉiuj kuracitoj, kelkajn semajnojn post la terapio, la diversaj patologioj de kiuj ili estis infektitaj, malaperis.

La argumentoj favoraj al la genetika terapio rilata al greftado je medolo.

Kontraŭ greftadoj je medolo, la kvanto de limfoĉeloj restas stabla longdaŭre kaj la nombro de T- limfoĉeloj estas alta de la intervalo de la normalaj valoroj. Malgraŭ tio, ke kvanteto da ĉeloj estas transfektitaj, ĝi estas sufiĉa por havi kompletan imunecon danke al la genetika rearanĝosistemo de la TCR-oj kaj de la BCR-oj. Fine, la kuracitoj plibonigas ilian imunecon pli rapide ol post greftado je medolo.

Krome, uzinte la ĉelojn de la kuracoto por sanigi lin/ŝin mem, la terapio permesas eviti la problemon de greftĵeto per la NK en iuj tipoj de KIM aŭ imuna reago de la greftaĵo kontraŭ la ricevanto (Fischer: 2005).

La hazardoj kaj limoj de la genetika terapio

La klona obligego de la T-ĉeloj en 2 kuracitoj.

30 kaj 34 monatojn post la genetika terapio, la kuracitoj P4 kaj P5 estis atingitaj de nekontrolita klona obligego de maturaj T-limfoĉeloj. Montriĝis, dukaze, ke la insertoloko de la transfektita geno estis apud la geno *LMO2*. Normale, tiu geno estas grava reganto dum sangpoezo. Komune ĝi ne esprimas dum malsimiliĝo de la T-gento. Por ekspliki tiun klonan obligegon, McCormack (2003) sugestis ke la inserto de la transgeno antaŭ ol la geno *LMO2* kaŭzas la esprimon de ĝi kaj sinsekve la obligegon de la T-limfoĉeloj.

Efektive, la fina 5' LFR-parto de la vektoro estus promotoro de la transskribado de la geno kiam ĝi troviĝas kiel ties DNA-formo en la ĉela nukleo.

Ĉar la LFR insertiĝas antaŭe kaj apude de la geno *LMO*, ĝi povus anstataŭigi la naturan promotoron kaj kaŭzi la transskribadon de la geno, kiu kaŭzas le obligegon de la T-limfoĉeloj.

La kialoj de la aperaĵo de tiu insertloko inter la 10 kuracitoj (2 inter 10) ne klaras. Kaze de *LMO2*, ĝi povus esti la prefera insertloko de la transgeno. Alikaze, koncepteblas ke la loteca inserto de la transgeno je tiu nuvelo de la genaro, kaŭzas obligegon klonan de

la T-ĉeloj. Krome, eblas ke la kuracatoj de KIM havas medolon pli riĉan je T-gento ol kuracatoj kontrolataj. Tio, kio altigas la hazardon de tumorestiganta inserto. La kineto de rekonstruo de la T-limfoĉelaro de la kuracatoj P kaj P5 estas pli rapida ol tiu de aliaj kuracatoj ekkuracarte. Alimaniere, la kvanto de T ĉeloj ne varias multe laŭ la kreo de la T-limfoĉelaro ĝis la diagnozo de la malsano. Tiuj kuracatoj ŝajnas esti tiuj, kiuj reagis la plej bone je la terapio. Tamen, la imunoscopo montris poliklonan serion da TS-receptoroj je 6 monatoj por la V-beta parto de la TCR je 13 monatoj por la 2 kuracatoj. Post tiuj tempoj, la imunoscopo montris maltrovon de diverseco dum la terapio. 31 kaj 34 monatojn post la terapio, la kuracatoj havas monoklonan imunoscopon kiu indikas tutan maltrovon de la diverseco de la TCR-gammalambda receptoro. La skipo ekkomprenis ke la diagnozo de tiuj kuracatoj estis simila al tiu, kiu estis observita de alia skipo laboranta pri transgenetikaj musoj alte esprimantaj *LMO2*-on. Pluraj kazoj estis koncepteblaj.

La citokinaj ĉenaj receptoroj produktas malbonan signon. La faritaj testoj ne povis pruvi tiun hipotezon.

Iu patologio kiel varicelviruso, povus kaŭzi imunan malaperon kiu favorigus la ekaperon de malnormalaj klonoj. Tamen, la genaro de la viruso estas trovita nur en unu el du kuracatoj.

La aperiado de la obliĝo klona povus esti faciligita de familiaj klinecoj. Tamen la gepartoj de nur unu kuracato havis meduloblastomom. Kaj ne estas komuna punkto inter la familiaj medioj de la kuracatoj.

La infekto de la vektoro donas avantaĝon elektan al la transfektita ĉelo.

Finfine, la klona obliĝo observita ĉe tiuj du kuracatoj estus kaŭzita de iu inserto de la retrovirusa DNA de la vektoro antaŭ ol la geno *LMO2* kaŭzanta ĝian esprimon dum T-limfopoezo. Tio ĉi kaŭzus obliĝon de tiuĉela gento. La patologicco de tiu inserto povus esti kondiĉa de neceso de iu alia genetica evento. La kaŭzo de la aperiado de tiu fenomeno (20%) ne estas klara tamen, la apartaj kondiĉoj de la limfopoezo por tiuj malsanuloj atingitaj de KIM ŝajnas esti grava faktoro je hazardo.

La fiasko de la terapio ĉe la pliaĝaj kuracatoj

Du jarojn post la terapio, la kovciento de T-limfoĉeloj de la kuracatoj P9 kaj P10 restas tre malalta. La CD34⁺ĉeloj transfektitaj estas tamen trovitaj. Tiu fiasko ne estas imputebla al malegaleco de la kvanto de transfektitaj ĉeloj ĉar ĝi estas komparebla kun tiuj injektitaj al aliaj kuracatoj. Krome, eblas ke ĉe tiuj kuracatoj relative maljunaj, la

timuso estus deprimita kaj ne povus garantii sian funkcion aliamaniere, la kuracatoj suferis ankaŭ pro kronikaj malsanoj kiuj povus kunagi al fiasko terapia farante primon kontraŭ ilia imuna sistemo jam difekta.

Post diversaj testoj, la rezultoj ŝajnas montri, ke genetika terapio intervenanta frue dum la vivo de la kuracato povus esti pli efika. Efektive, la patologioj oportunaj ŝajnas malaltigi la ŝancon de prospero. Tiu estas la kazo por la kuracato 19, kiu mortis pro nesufiĉa respiro kaŭzita de infekto. La terapio ne prosperis por du aliaj kuracatoj P3 kaj P10 atingitaj de multaj malsanoj. Por ke la limfopoezo estu grava, necesas ke la timuso estu bonfunkcianta.

La tima funkcio malaltiĝanta dum kresko, preferblas ke kuracatoj estas junaj dum la terapio.

La hazardo pro la vektoro.

Io inter unuaj hazardoj imputeblaj al la vektoro estas ĝia patologieco. Efektive eblas ke preparaĵo estas kontaminita de la vektoro gardanta ilian kapablon je repliko se iliaj genoj estas bone senigitaj el ili. La produkto de replikato altigas la eblecon de inserto tumorestiganta de la transskribita DNA.

La retrovirusoj uzitaj ofte estas tumorestiganta viruso kiel Maloneja museda leŭkemia viruso. Eblas ke en la sekvencoj *LFR* de la virusoj povus agi kiel transskripta promotoro. Se la DNA de la vektoro estus insertita apud tumorestiganta geno, la *LFR* povus esprimigi la genon, kiu kaŭzas tumoron.

Ekzistas ankaŭ hazardo malaltega sed ne nula ke dum la preparo de la vektoro, kelkaj kaptas iun tumorestigantan genon aŭ iun alian malbonan genon poste injektitan al kuracato.

La hazardo pro la transfekto de stamĉeloj.

Montriĝis ĉe iuj ajn kuracatoj, ke sangopoeza stamĉelo estis transfektita. La hazarda genetika malboniĝo ĉe aliaj ĉelaj gentoj, pro transfekto de la vektoro, ne estas eligita ĉar la tumorestiganta inserto apud la geno *LMO2* montras klare la hazardojn de tiu ĉi metodo. Eblas en tiu kondiĉo ke la inserto de la geno en la stamĉelo ĝenegas la krekon (mieloida gento) eĉ de la tuta sangopoezo. Do, aperas ke estas gravege bonkoni la tipojn de la transfektitaj ĉelaj gentoj kaj observi longtempe la tuton de la sangopoezĉelaj gentoj ĉe la kuracatoj.

Finfino

Nun, 18 kuracitoj atingitaj de KIM estas kuracitaj per genetika terapio. 10 en Francio, 7 en Britio kaj 1 en Aŭstralio. Hodiaŭ, 17 estas ankoraŭ vivantaj kaj rehavantaj tutan aŭ partan imunecon. La francaj klinikaj testoj montris ke la juna aĝo de la kuracatoj povus esti gravega por la prospero de la terapio.

Tamen, la tre junaj kuracatoj havantaj tre aktivan ĉelobliĝon estus submetitaj je hazardo pli influa ol tumorestiganta evento. La klinika stato de la kuracatoj antaŭ la terapio povas esti gravega. La kuracatoj atingitaj de patologiaĵoj havas efektive tre pli malfortan imunecan sistemon. Plie, la fiasko de la terapio por nur la du kreskuloj atingitaj de pluraj patologiaĵoj kaj kies timuso havas malmultan aktivecon, ne kontesteble subtenas la ideon pri frua kuracarto.

La uzo de iu malsimila vektoro povus esti interesa esplortemo por malaltigi la hazardon je leŭkemio. Iuj teamoj laboras por krei pli sekurajn vektorojn.

La genetika terapio restas nuntempe, la sola alternativo anstataŭ grefto kaj ĝi ofertas multajn perspektivojn ne nur al la kuracatoj atingitaj de KIM, sed ankaŭ al ĉiuj personoj atingitaj de genetikaj malsanoj.

Bibliografio

B.Kohn, D; Parkman, R. Gene therapy for newborns. FASEB J. Vol11. 1997.

Cavazzana-Calvo, M; Hacein-Bey, S; de Saint Basile, G; Gross, F; Yvon, E; Nusbaum, P; Selz, F; Hue, C; Certain, S; Casanova, JL; Bouso, P; Deist, FL & Fischer A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science. Vol 288. 2000

Fischer, A; Le Deist, F; Hacein-Bey-Abina, S; André-Schmutz, I; Basile, Gde S; de Villartay, JP & Cavazzana-Calvo M. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular. Immunology and therapy. Immunological Reviews. Vol 203, p98-109, 2005.

Hacein-Bey-Abina, S; Le Deist, F; Carlier, F; Bouneaud, C; Hue, C; De Villartay, JP; Thrasher, AJ; Wulffraat, N; Sorensen, R; Dupuis-Girod, S; Fischer, A; Davies, EG; Kuis, W; Leiva, L & Cavazzana-Calvo, M. ...Sustained correction of X-linked severe

combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. The New England Journal of Medicine. Vol 346, 2002.

Hacein-Bey-Abina, S; Von Kalle, C; Schmidt, M; McCormack, MP; Wulffraat, N; Leboulch, P; Lim, A; Osborne, CS; Pawliuk, R; Morillon, E; Sorensen, R; Forster, A; Fraser, P; Cohen, JI; de Saint Basile, G; Alexander, I; Wintergerst, U; Frebourg, T; Aurias, A; Stoppa-Lyonnet, D; Romana, S; Radford-Weiss, I; Gross, F; Valensi, F; Delabesse, E; Macintyre, E; Sigaux, F; Soulier, J; Leiva, LE; Wissler, M; Prinz, C; Rabbitts, TH; Le Deist, F; Fischer, A & Cavazzana-Calvo M. LMO2-associated clonal T Cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science. Vol 302, 2003.

Ginn, SL; Curtin, JA; Kramer, B; Smyth, CM; Wong, M; Kakakios, A; McCowage, GB; Watson, D; Alexander, SI; Latham, M; Cunningham, SC; Zheng, M; Hobson, L; Rowe, PB; Fischer, A; Cavazzana-Calvo, M; Hacein-Bey-Abina, S & Alexander, IE. Treatment of an infant with X-linked severe combined immunodeficiency (SCID-X1) by gene therapy in Australia. MJA. Vol 302, 2005

McCormack, MP; Forster, A; Drynan, L; Pannell, R & Rabbitts, TH. The LMO2 T Cell oncogene is activated via chromosomal translocations or retroviral insertion during gene therapy but has no mandatory role in normal T-Cell development. Molecular and Cellular Biology. Vol23, 2003.

Thrasher, AJ; Hacein-Bey-Abina, S; Gaspar, HB; Blanche, S; Davies, EG; Parsley, K; Gilmour, K; King, D; Howe, S; Sinclair, J; Hue, C; Carlier, F; von Kalle, C; de Saint Basile, G; le Deist, F; Fischer, A & Cavazzana-Calvo, M. Failure of SCID-X1 gene therapy in older patients. Blood. Vol 105, 2005.

S.Anson, D. The use of retroviral vectors for gene therapy-what are the risk ? A reviews of retroviral pathogenesis and its relance to retroviral vector-mediated gene delivery. Genetic Vaccines and therapy. 2004.

Schmidt, M; Hacein-Bey-Abina, S; Wissler, M; Carlier, F; Lim, A; Prinz, C; Glimm, H; Andre-Schmutz, I; Hue, C; Garrigue, A; Le Deist, F; Lagresle, C; Fischer, A; Cavazzana-Calvo, M & von Kalle, C. Clonal evidence for the transduction of CD34+

cells with lymphomyeloid differentiation, potential and self-renewal capacity in the SCID-X1 gene therapy trial. Blood. Vol 105, 2005.

Steidl, S; Schüle, S; Mühlebach, MD; Stitz, J; Boller, K; Cichutek, K & Schweizer M. Genetic engineering of onco/lentivirus hybrids results in formation of infectious but not replication-competent viruses. Journal of general Virology. Vol85, p665-678, 2003.

Lexique et dictionnaire médical français-espéranto <http://vortareto.free.fr/>

Reta Vortaro : <http://www.reta-vortaro.de/revo/>