

Terapia genowa ma na celu skorygowanie zmian w kodzie genetycznym (mutacji), odpowiedzialnych za powstanie choroby. Jest to proces nieoficjalnie zwany „chirurgią genomową”, lub też, jeśli dostarczana jest dodatkowa kopia zmutowanego genu do komórek - „protetyką genetyczną”. Terapia genowa jest słusznie uznawana za najbardziej ekscytującą nową dziedzinę współczesnej medycyny, której zdumiewające sukcesy terapeutyczne są widoczne już TERAZ! Stale rosnąca liczna nowoczesnych technologii genomowych i komórkowych zaczyna przynosić bezprecedensowe sukcesy terapeutyczne, zmieniające oblicze współczesnej medycyny. Po prawie trzech dekadach badań, gromadzenia wiedzy oraz rozwoju możliwości, leczenie całego spektrum chorób, o których wcześniej sądzono że są nieuleczalne, stało się w końcu technologicznie osiągalne. Niemowlęta, które nie leczone uległyby atrofii mięśni kręgosłupa (SMA), mają teraz możliwość normalnego rozwoju oraz realną perspektywę zdrowego i pełnego życia. Osoby z zaburzeniami widzenia na skutek chorób siatkówki widzą wyraźniej. Osoby żyjące z hemofilią mogą zostać uwolnione od dożywotniej terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia. A to dopiero początek. Niniejszy wniosek grantowy ma na celu ułatwienie i przyspieszenie tych przełomowych osiągnięć poprzez opracowanie nowej generacji narzędzi umożliwiających dostarczanie genów.

Narzędzia służące do przenoszenia genów (wektory) opracowane na bazie wirusów zależnych od adenowirusów typu 2 (Adeno-Associated Virus type 2; AAV2) w znacznym stopniu przyczyniły się do obecnego sukcesu terapeutycznego, zwłaszcza w leczeniu chorób centralnego układu nerwowego, oczu i wątroby. Rozwój w *technologii kapsydów AAV* stał się kamieniem węgielnym tego postępu, może też umożliwić leczenie wielu innych chorób, do tej pory nie podlegających terapii genowej. Wątroba jest szczególnie ważnym celem opracowywania bardziej wydajnych wektorów AAV, ze względu na jej funkcjonalną złożoność oraz istnienie >100 różnych chorób, genetycznych oraz nabytych.

Pomimo wcześniejszych obiecujących sukcesów klinicznych, wciąż istnieje szereg przeszkód które należy pokonać, zanim miliony pacjentów w pełni będą mogli cieszyć się terapią genową opartą na AAV. Jedną z tych przeszkód jest niemożność dostarczenia genu terapeutycznego z klinicznie istotną skutecznością, nawet przez obecnie dostępne najlepsze wektory. Ponadto, organizm ludzki na drodze ewolucji rozwinął szereg wyrafinowanych mechanizmów obronnych które bronią nas przed infekcjami wirusowymi, a nasz układ odpornościowy nie jest w stanie odróżnić wirusów patogennych od wektorów terapeutycznych. W końcu, aby móc uzyskać istotny dla społeczeństwa efekt terapeutyczny, wektory kliniczne muszą być wytwarzane w dużych ilościach, co jednocześnie znacznie obniża koszty ich stosowania.

Projekt ten bezpośrednio bazuje na naszym ostatnim przełomowym odkryciu, że naturalne wirusy AAV, wyizolowane z próbek ludzkiej wątroby, mogą stanowić wysoce skuteczne narzędzie w terapii genowej. Oprócz przewagi funkcjonalnej nad obecnie wykorzystywanymi wektorami klinicznymi, wektory pochodzące od naturalnych wariantów mogą unikać rozpoznania przez ludzkie mechanizmy obronne, co czyni je idealnymi kandydatami z klinicznego punktu widzenia. Wreszcie, nasze dane pokazują również, że naturalne warianty są kompatybilne z obecnymi technologiami wytwarzania wektorów umożliwiającymi produkcję na dużą skalę.

W niniejszym projekcie będziemy badać próbki wątroby ludzkiej pod kątem obecności naturalnych wariantów AAV. Wszystkie zidentyfikowane warianty zostaną przekształcone w wektory i będą poddane szczegółowej analizie, która pozwoli nam na ich ewaluację na podstawie tropizmu do pierwotnych ludzkich hepatocytów, zdolności do unikania ludzkiego układu odpornościowego i łatwości produkcji klinicznej na dużą skalę. Wybrane warianty zostaną również poddane dodatkowym rundom inżynierii na pierwotnych ludzkich hepatocytach w celu dalszego udoskonalenia ich funkcji oraz zdolności patentowej. Ostateczni kandydaci zostaną przetestowani na mysim modelu ludzkiej wątroby pod kątem zdolności do leczenia zaburzeń genetycznych w komórkach wątroby izolowanych od pacjentów.

Po zakończeniu proponowanych badań spodziewamy się uzyskać okazały zestaw nowych wektorów AAV gotowych do klinicznych badań rozwojowych w sektorze akademickim i/lub komercyjnym. Zebrane dane dotyczące produktywności i sero-reaktywności dodatkowo zwiększą wartość komercyjną tych nowych narzędzi terapii genowej oraz wzmocnią translacyjny postęp od stołu laboratoryjnego do łóżka pacjenta. Uzyskana wiedza pozwoli nam również lepiej zrozumieć biologię AAV i biologię komórek ludzkiej wątroby.