

15

Przyszłość leczenia hemofilii

W tym rozdziale znajdziesz odpowiedzi na następujące pytania:

- Czy hemofilia przestanie się pojawiać?
- Czy w przyszłości leczenie chorych na hemofilię będzie skuteczniejsze i bezpieczniejsze?
- Czy chorzy na hemofilię zawsze będą musieli dostawać zastrzyki?
- Czy hemofilię można wyleczyć?
- Jeśli w leczeniu chorych na hemofilię będzie stosowana terapia genowa, to w jaki sposób będzie ona przebiegała?

David Lillicrap, M.D., FRCPC,

dyrektor, *South Eastern Ontario Regional Inherited Bleeding Disorders Program*
(Regionalny Program Leczenia Wrodzonych Skaz Krwotocznych),
Kingston, Ontario



■ Czy hemofilia przestanie się pojawiać?

Prawdopodobnie w ciągu najbliższych lat liczba nowych przypadków zachorowań na hemofilię nie zmieni się. Powód jest następujący: otóż hemofilia to choroba będąca wynikiem zmian w kodzie genetycznym czynnika krzepnięcia. W wielu przypadkach można prześledzić historię hemofilii w rodzinie. Jednak w ok. 1/3 przypadków choroba ta w rodzinie pojawia się po raz pierwszy. Nazywamy ją wówczas „sporadyczną”. Wiele wskazuje na to, że sporadyczne przypadki hemofilii są spowodowane nowymi zmianami w ludzkim kodzie genetycznym.

Zmiany w kodzie genetycznym zachodzą stale u każdego z nas. W większości przypadków organizm potrafi je wykryć i naprawić, ale czasem nowe zmiany genetyczne pozostają. Wiele z nich to zmiany niezauważalne, które nie mają wpływu na wygląd człowieka czy funkcjonowanie jego organizmu. Zmiany genetyczne czasem jednak dotyczą tego fragmentu kodu, który kontroluje sposób wytwarzania niektórych czynników krzepnięcia. Powstaje wówczas nowy przypadek hemofilii. Częściej dzieje się tak w przypadku hemofilii typu A (niedobór czynnika VIII), ponieważ dlatego, że gen czynnika VIII jest dużo większy, a przez to bardziej podatny na błędy, niż gen czynnika IX.

Nie ma powodu, aby przypuszczać, że w najbliższym czasie częstość pojawiania się nowych przypadków hemofilii zmieni się. Tak naprawdę ludzki kod genetyczny prawdopodobnie zmienia się w tym samym tempie od milionów lat. Przy stałej częstotliwości pojawiania się nowych przypadków hemofilii oraz dłuższym okresie życia chorych na hemofilię, liczba osób z hemofilią prawdopodobnie zwiększy się w ciągu najbliższych 10 lat.



„Chcę zostać hematologiem, żeby zrozumieć swoją chorobę.”

■ Czy w przyszłości leczenie chorych na hemofilię będzie skuteczniejsze i bezpieczniejsze?

Trzeba mieć świadomość, że obecnie stosowane metody leczenia hemofilii są bardzo skuteczne i bezpieczne. Postęp, jaki dokonał się w leczeniu choroby w ciągu ostatnich 50 lat, był bez wątpienia ogromny. Naukowcy będą jednak na pewno nadal poszukiwać jeszcze lepszych metod leczenia.

Pierwsze pole przyszłego rozwoju stanowią nowe rodzaje rekombinowanych czynników krzepnięcia, białek uzyskiwanych dzięki technologii DNA. Już teraz badania wykazują, że prawidłowe czynniki krzepnięcia można w większym lub mniejszym stopniu zmienić tak, by działanie białek w leczeniu hemofilii stało się lepsze. Nosi to nazwę modyfikacji czynników krzepnięcia. Modyfikacji tych można dokonywać na różne sposoby:

- Cząsteczki jednego z obecnie stosowanych rodzajów rekombinowanego czynnika VIII są pozbawione swego środkowego fragmentu. Ta modyfikacja sprawia, że białko ma mniejszy rozmiar i jego produkcja jest łatwiejsza, a przy tym działanie w procesie zatrzymywania krwawienia nie zostaje zaburzone;
- Drugim przykładem modyfikacji czynnika krzepnięcia są próby wytworzenia nowych cząsteczek czynnika VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Ten rodzaj czynnika dłużej krąży we krwi i w efekcie można go będzie podawać rzadziej. Taki efekt da się osiągnąć na różne sposoby. Pierwsze z tych zmodyfikowanych czynników o dłuższym czasie działania właśnie przechodzą kolejne fazy badań klinicznych.
- Trzecim przykładem są próby stworzenia czynnika VIII, który powoduje mniejsze ryzyko wywołania reakcji układu odpornościowego. Skutkiem stosowania takiego czynnika VIII byłoby zmniejszenie ryzyka wytworzenia inhibitora, jednego z najpoważniejszych powikłań w leczeniu hemofilii.

„Nowe technologie są obiecujące i mają duży potencjał, jeśli chodzi o trwałe wyleczenie hemofilii. Są jednak ciągle w fazie eksperymentalnej, dalekiej od zastosowania klinicznego. Postęp odbywa się małymi krokami. Najważniejsze, że wykonujemy więcej kroków do przodu niż wstecz.”



Czy wiesz, że...

Elisa, pies mieszaniec beagle z Kingston, to członek licznej rodziny psów z hemofilią, które znacznie przyczyniły się do postępu badań związanych z tą chorobą.

Te i inne modyfikacje białek czynników krzepnięcia wymagają długotrwałych badań laboratoryjnych. Białka testuje się na myszach i psach chorych na hemofilię, zanim można rozpocząć etap badań klinicznych na ludziach.

Myśląc o tym, jak zwiększyć bezpieczeństwo czynników krzepnięcia, trzeba pamiętać, że obecnie stosowane czynniki rekombinowane są niezwykle bezpieczne. Do tej pory nie odnotowano przypadku przenoszenia przez nie chorób.

Pomimo tego wciąż trwają badania nad kolejnymi generacjami leków, które pod wieloma względami będą lepsze.

■ Czy leczenie chorych na hemofilię zawsze będzie wymagało zastrzyków?

Czynniki krzepnięcia, których brakuje we krwi osób chorych na hemofilię, to dość delikatne białka, łatwo ulegające rozkładowi poza krwiobiegiem. Z tego powodu stosowane obecnie leczenie polega na wstrzykiwaniu czynników krzepnięcia bezpośrednio do krwi. Prowadzone są jednak badania nad nowymi sposobami podawania czynnika. Jednym z nich jest możliwość podawania wziewnego, podobnie jak leków na astmę. Przy takim sposobie podania białko zostaje szybko wchłonięte do krwiobiegu za pośrednictwem niewielkich naczyń krwionośnych, znajdujących się wewnątrz płuc.

Inną drogą dostarczania czynnika, nadal wzbudzającą zainteresowanie, jest podawanie doustne, w postaci tabletek lub syropu. Ogromne wyzwanie stanowi tu kwestia „przetransportowania” czynnika przez żołądek i górny odcinek jelita tak, by jego aktywność nie spadła.

Krótko mówiąc, choć nadal prowadzi się badania nad innymi sposobami podawania czynnika krzepnięcia, mało prawdopodobne jest, aby w najbliższej przyszłości były one dostępne dla pacjentów.

■ Czy hemofilię można wyleczyć?

Od momentu, kiedy w latach 90. pojawiły się techniki terapii genowej, hemofilia znajduje się wśród głównych kandydatów do stosowania tego nowego rodzaju leczenia. Udana, długoterminowa terapia genowa mogłaby wyleczyć hemofilię.

Koncepcja terapii genowej jest bardzo prosta. Hemofilię wywołuje nieprawidłowy gen czynnika krzepnięcia. Celem terapii genowej jest dostarczenie prawidłowej kopii genu czynnika krzepnięcia do komórki pacjenta. Niestety, w praktyce jest to bardzo skomplikowany proces.

Pomimo tego do roku 2009 ukończono już 6 badań klinicznych dotyczących terapii genowej hemofilii. Zaplanowano je z myślą o sprawdzeniu bezpieczeństwa, nie zaś skuteczności tej metody. Wszystkie badania zakończyły się bez poważnych skutków ubocznych. Pięć z nich wiązało się z zastosowaniem wirusów pozbawionych właściwości chorobotwórczych do przenoszenia genów czynników krzepnięcia. Trzy badania dotyczyły czynnika VIII, a kolejne trzy – czynnika IX. W szóstym badaniu posłużono się elektrycznością dla wprowadzenia prawidłowych genów do komórek wyizolowanych poza organizmem pacjenta. Następnie komórki zawierające kopie prawidłowego genu czynnika krzepnięcia zostały ponownie wprowadzone do organizmu pacjenta, gdzie mogły się namnożyć.

Sukces sześciu badań klinicznych dowodzi, że w ciągu najbliższego dziesięciolecia możemy mieć dostęp do skutecznej terapii genowej. Jest to bardziej prawdopodobne w przypadku hemofilii typu B, ponieważ wielkość genu czynnika IX oraz inne względy sprawiają, że postęp w badaniach zachodzi szybciej.

Czy wiesz, że...

Istnieje „lek” na hemofilię! Jest nim przeszczep wątroby. W ciągu kilku godzin od przeszczepu poziom czynnika VIII lub IX u osoby chorej na hemofilię osiąga wartości prawidłowe. Dzieje się tak dlatego, że to wątroba produkuje czynniki VIII i IX. Tak więc przeszczepienie wątroby może być „lekiem” na hemofilię.

Przeszczepów nie stosuje się jednak rutynowo, z powodu skutków ubocznych, jakie mogą się pojawiać.

„Terapia genowa to największa nadzieja na trwałe wyleczenie hemofilii. Próby kliniczne wykazały, że zmodyfikowane wirusy mogą być stosowane do dostarczania prawidłowych genów, zastępujących te, które nie funkcjonują właściwie. Naukowcy zajmujący się badaniami nad hemofilią zastosowali metody inżynierii genetycznej, aby stworzyć zmodyfikowane koncentraty czynnika o dłuższym czasie działania. Teraz czekamy na dowody, że ta technologia jest bezpieczna, skuteczna i trwała również w przypadku ludzi.”

■ Jeśli w leczeniu chorych na hemofilię będzie stosowana terapia genowa, to w jaki sposób będzie ona przebiegała?

Obecnie bardzo trudno jest odpowiedzieć na to pytanie, gdyż rozważanych jest kilka różnych strategii prowadzenia terapii genowej i w każdej z nich istnieje prawdopodobieństwo, że zakończy się sukcesem.

Początkowo terapia genowa może wiązać się ze wstrzykiwaniem wirusa pozbawionego właściwości chorobotwórczych, który przeniesie prawidłowy gen czynnika krzepnięcia do komórek osoby chorej na hemofilię. Przekształcone wirusy od wielu lat stosuje się w celu dostarczania genów do komórek zwierząt i ludzi. Naukowcy opracowali niezwykle skuteczne metody osiągnięcia tego celu. Przed wstrzyknięciem wirusy zmienia się w warunkach laboratoryjnych, tak by zapobiec ich namnażaniu i szkodliwemu działaniu, gdy już dostaną się do organizmu.

Te modyfikacje nie wpływają jednak na działanie wirusów jako skutecznych nośników genu.

Nadal nie jest jasne, gdzie i jak wstrzykiwać wirusy, tak by terapia genowa przyniosła najlepsze efekty. W dotychczas przeprowadzonych badaniach zarówno wprowadzanie ich do mięśni, jak i do krwioobiegu, dało obiecujące rezultaty. Gdy wirus jest już dostarczony do komórek osoby chorej na hemofilię, zabiera ze sobą do jądra komórki prawidłowy gen czynnika krzepnięcia. Powinien on zapoczątkować produkcję prawidłowego białka.

U coraz większej liczby myszy i psów z hemofilią udaje się już za pomocą terapii genowej „naprawić” układ krzepnięcia na okres do 6 lat. Prawdziwym wyzwaniem jest teraz przeniesienie tych zachęcających osiągnięć na organizm człowieka i przeprowadzenie analogicznych eksperymentów z udziałem ludzi.

Terapia genowa nie sprawi, że krew osoby chorej na hemofilię będzie całkowicie taka, jak u zdrowych osób – a w każdym razie nie stanie się

15

Przyszłość leczenia hemofilii

to w najbliższej przyszłości. Jest nadzieja, że poziom czynnika uda się zwiększyć z poniżej 1% do 2–5%. Innymi słowy, osoba chora na ciężką postać hemofilii będzie wtedy miała umiarkowaną postać choroby. Nadal konieczne byłoby jednak podawanie czynnika w przypadku poważnych krwawień wewnętrznych i zabiegów operacyjnych.

Ta dziedzina badań wciąż się rozwija i trudno przewidzieć, ile czasu dzieli nas od opracowania nowocześniejszych metod leczenia. Teoretycznie skutkiem terapii genowej powinno być długotrwałe wyleczenie hemofilii.

PODSUMOWANIE

Postępy medycyny w ostatnich pięćdziesięciu latach niezwykle korzystnie wpłynęły na diagnostykę i leczenie hemofilii. Teraz, kiedy rozwój biotechnologii i genetyki następuje jeszcze gwałtowniej, możemy realistycznie oczekiwać, że wyleczenie hemofilii będzie w przyszłości możliwe.



Czy wiesz, że...

U wielu osób chorych na hemofilię z powodzeniem wykonano zabieg przeszczepu wątroby, gdy przestawała ona funkcjonować z powodu wirusowego zapalenia wątroby. Jest jednak mało prawdopodobne, aby przeszczepy były kiedykolwiek stosowane w leczeniu hemofilii. Są to poważne zabiegi operacyjne i chory musi przez resztę życia przyjmować leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepu. Przeszczepy wykonuje się tylko u osób, które bez nich nie mają szans na życie.

Wszystko
o hemofilii
**Poradnik
dla
rodziny**