

Tukostaipumukseen liittyvä löytö auttaa kehittämään hemofilian hoitoa

Hemofilia B eli hyytymistekijä IX:n vajaus on ollut vuosia geeniterapia-kehittelyn kohteena monesta syystä: geeni on kloonattu vuosia sitten, pienikin määrä normaalia tekijää IX auttaa lieventämään tautia ja käytävissä on hyviä eläinmalleja. Jos normaali hyytymistekijäpitoisuus on 100 %, on tekijän IX puutteessa lihaksen ja maksaan suunnatuilla geeninsiirroilla saavutettu 1–11 %:n pitoisuudet. Nämä riittävät oireiden lievittämiseen mutta eivät paranna sairautta. Geeninsiirroissa käytetyt vektorit tai niiden suurimittainen tuottaminen ei ole ongelmantonta, ja siirtogeenin luennan parantamiseen tähtäävät keinotkin ovat rajallisia. Muutaman vuoden takainen faktorin IX mutaatiolöytö saattaa tulla avuksi tähän geeninsiirtokehitystyöhön.

Tekijä IX Padovaksi nimetty mutaatio kuvattiin suvussa, jossa esiintyi lisääntynyttä tukostaipumusta. Muuntunut tekijä on yli kahdeksan kertaa normaalia tekijää aktiivisempi, mikä johtaa lisääntyneeseen trombiinintuotantoon ja tukostaipumukseen. Ominaisuutta on äskettäin hyödynnetty hemofilia B:n geeniterapiassa. Padova-mutaatiota kantavaa tekijää IX käytettiin hemofilia B

-puutteisten koirien hoitokokeilussa, ja lihaksen vietyä sillä saavutettiin jopa 8 %:n pitoisuudet tekijää IX, hyytymisajan normaalistuminen parissa viikossa ja spontaanien vuotojen loppuminen (Finn JD ym. Blood 2012;120:4521). Toinen tutkijaryhmä käytti muunneltua tekijän IX geeniä maksaan suunnatuissa geeninsiirroissa B-hemofilian hiirimallissa, ja siirroilla saavutettiin normaalitasoon nähden peräti nelinkertainen faktorin IX:n aktiivisuus (Cantore E ym. Blood 2012;120:4517). Alustavien tulosten mukaan muunneltu tekijä ei näytä lisäävän vaaraa kehittää inhibiittoreita (tekijä IX:n vasta-aineita), jotka ovat ongelmallisia hemofilian hoidossa.

Vaikka hemofilia B on harvinainen tauti, sen aiheuttama tautitaakka on suuri ja korvaushoidon kustannukset ovat huomattavat. Toimivien geeninsiirtohoitojen kehittämiseen on siis tilaus. Faktori IX Padovan käyttöä koskevat kliiniset geeninsiirtokokeet ovat käynnistymässä ja toiveet korkealla. Vaikka tekijä IX Padova on haitallinen mutaation kantajille, siitä saattaa siis hieman yllättäen olla merkittävää apua niille, joilla on liian vähän normaalisti toimivaa tekijää IX. ■ MH