

Hemofiiliahaigete geeniteraapia

Arthur R. Thomson, MD, PhD
Washingtoni Ülikool ja Pugeti Väina Verekeskus
Seattle, Washington
USA



WORLD FEDERATION OF HAEMOPHILIA
ÜLEMAAILMNE HEMOFILIA FÖDERATSIOON

© World Federation of Haemophilia, 1999.

© Tõlge eesti keelde: AS Dialoogi tõlkebüroo, 2004, parandanud ja korrigeerinud Ade Kallas (Tartu Ülikool)

Originaali pealkiri “Gene Therapy for the Hemophiliacs”, mille võib leida Ülemaailmse Hemofiilia Föderatsiooni koduleheküljelt www.wfh.org lingi “About Haemophilia” alt ja aadressil:

World Federation of Haemophilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Faks: (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org
Internetilehekülg: www.wfh.org

Hemofiilia ravi teemaline sari on mõeldud ravi ja sellega toimetulekuks vajaliku üldise info andmiseks. Ülemaailmne Hemofiilia Föderatsioon ei tegele raviga ega kellelegi sobiva ravi soovitamiseга. Käesolevas tekstis olevad väited ja arvamused ei pruugi esindada Ülemaailmse Hemofiilia Föderatsiooni, selle juhtivkomitee või töötajate arvamusi, poliitikat või soovitusi.

Hemofiiliahaigete geeniteraapia¹

Arthur R. Thompson²

Kokkuvõte

Praegu uuritakse mitmeid VIII ja IX hüübimisfaktori geenide ülekandmise viise. Siiani ükski tehnika ei ole osutunud teistest paremaks, ent hüübimisfaktori sünteesimisel on küllaltki edukas olnud vektorite (geneetilist materjali transportivad viirused) viimine katseloomade organismi, mis on andnud alust kaalutleda katseid inimestel mõlema hüübimisfaktoriga. Viimase kümne aasta jooksul on mitmed laboratooriumid selles vallas oma panuse andnud. Esiolgu katsetati VIII ja IX faktorit kodeeriva DNA (cDNA) viimist kultuuris ehk katseklaasis kasvatatud rakkudesse, mis hiljem viidi tagasi looma organismi. Kahjuks tootsid muundatud rakud hüübimisfaktorit kehaväliselt (kultuuris) paremini. Seejärel prooviti cDNAd sisestada vektoritesse, mis manustati otse looma veresoonde või lihasesse. Saavutatud edu ei olnud siiski piisav – valku küll sünteesiti, kuid kas ebapiisavas koguses või lühikest aega (mõni kuu). Alles viimase aasta jooksul on ilmnenud lootustandev edu vektoritega, mis lubab kavandada katseid inimestel. Käesolev monograafia teebki kokkuvõtte neist hiljutistest saavutustest, mis tõenäoliselt viivad kliiniliste katseteni inimestel.

Sissejuhatus

Geeniteraapia võimaldaks hemofiiliahaigel pidevalt sünteesida vajalikku hüübimisfaktorit ise ja korrigeerida haigel puuduoleva hüübimisfaktori defitsiit. Selline ravi oleks teatud mõttes võrreldav maksa siirdamisega. Erinevus seisneb selles, et geeniteraapias kasutatakse inimese enda rakkudesse geneetilise materjali üle kandmist ehk transduktsiooni, s.t. töökorras geeni lisamist rakule. Sellisel juhul poleks vaja kasutada immunosupressiooni ja välditakse selle toksilisust, mida läheb aga vaja pärast organi siirdamist, vältimaks organismi äratõuke reaktsiooni võõrale organile. Geeniülekanne põhielementide – vektorite ja märklaudrakkude kohta on kirjutatud palju ülevaateartikleid (Brownlee, 1995; Chuah jt, 1998; Connelly & Kaleko, 1997; Eisensmith & Woo, 1997; Herzog & High, 1998; Kurachi & Yao, 1993; Miller, 1997; Thompson, 1995; Verma, 1990).

Eristada tuleb geeniteraapiat, mille eesmärgiks on muuta peremeesorganismi rakke, teistest eksperimentaalsetest meetoditest, mille eesmärgiks on saada transgeenseid ehk endale mitteomaste geenidega loomi. Sellised loomad on võimelised geneetilisi muutusi edasi andma ka järglastele, sest muutused toimuvad kõigis rakkudes, sealhulgas muna- ja seemnerakkudes. Inimeste IX hüübimisfaktorit sünteesiva transgeense lamba aretamiseks sisestati IX faktorit kodeeriv DNA lamba loote sidekoe rakukultuuri ning rakkude tuumad sisestati lamba munarakkudesse. Kui munarakud viljastati ja rakud paljunesid emakas, sündisid transgeensed lambad, kelle kõigis kudedes oli inimese IX hüübimisfaktori geen (Schnieke jt, 1997). Arvatakse, et täiskasvanud uted eritavad IX hüübimisfaktorit ka piimaga, seega tuleks määrata piimas hüübimisfaktori tase.

Teine geeniülekandest erinev meetod on geenide parandamine. Sünteetilised RNA/DNA oligonukleotiidid, mis on mõeldud rottide IX hüübimisfaktori geenis punktmutatsiooni tekitamiseks, suutsid IX faktori geene osaliselt muuta nii, et rottidel ilmnes hemofiilia B sarnane haigus (Kren jt, 1998). See lubab arvata, et geneetiliste haiguste, kaasa arvatud hemofiilia ravis peaks olema võimalik kasutada DNA parandamist organismis. Kuna

¹ Hemofiilia ravi monograafiate sari, nr 18, Ülemaailmne Hemofiilia Föderatsioon: 1999.

² Washingtoni Ülikool ja Pugeti Väina Verekeskus, Seattle, Washingtoni osariik, USA.

erinevates perekondades esinevad hemofiiliat põhjustavad mutatsioonid on erinevad ning paljud neist on keerulisemad kui muutus ainult ühes DNA nukleotiidis (DNA struktuurielement, hemofiiliat võib põhjustada erinevus ainult ühes tuhandetest DNA struktuurielementidest geenis), siis normaalse geeni ülekandmine rakku geeniülekanega leiaks haigete ravis märksa laialdasemat rakendust. Veelgi enam, hiljuti saavutatud edu viirusvektorite viimisel hemofiilia haigusega katseloomadesse näitab, et selline meetod on kõige usutavam, tagamaks terapeutilise koguse hüübimisfaktori püsiva tootmise. Katseloomadeks on olnud hemofiiliat põdevad koerad, kellel on tekkinud loomulikult teel mutatsioonid ja seejärel nende järglased erinevatest kolooniatest, ning hiired, kellel kutsuti hemofiilia esile VIII või IX hüübimisfaktori geenide väljalülitamisega (geenipuudulikkusega hiired) (vt Herzog & High, 1998).

Geeniteraapias kasutatavad vektorid

Geeniteraapias kasutatakse DNA viimiseks rakku transduktsiooni: kontrollitud protsessi, mida vahendatakse vektoritega või kandjatega, mis kinnituvad raku pinnale ja aitavad DNA-l rakku siseneda. Meetod erineb transfektsioonist, mille korral rakumembraanid lõhutakse ja DNA sisestatakse rakku füüsilisel või elektrokeemilisel teel. Geeniteraapias kasutatavad vektorid on tavaliselt osa viiruse nukleiinhapete põhijärjestusest, sest need on edukamad kui praegu teadaolevad mitteviiruslikud preparaadid. Säilitatakse vaid see viiruse nukleiinhapete osa, mis on vajalik tagamaks rakule kinnitumist ja rakku sisenemist. Tabelis 1 kirjeldatakse hemofiilia raviks kasutatavaid olulisemaid vektorite süsteeme, mis on loomkatsetel andnud lootustandvaid tulemusi. Käesoleva ülevaate viimane osa käsitleb nende kasutamise võimalusi kliinilistel katsetel.

Tabel 1. Hemofiilia A ja hemofiilia B haiguse geeniteraapias kasutatavad vektorid

Vektor	Nukleiinhape	Eelised	Puudused	Faktor, manustamine, loom(ad)*	Viited
Retroviirus (RV)	RNA	<ul style="list-style-type: none"> DNA tõhus viimine rakkudesse, integreerub genoomi, püsiv valgu tootmine 	<ul style="list-style-type: none"> võib muutuda vähki tekitavaks geeniks, siseneb suvalisse rakku, sõltub raku pooldumisest 	IX, vārativeeni kaudu, HB haige koer; VIII, veeni, küülik	Kay jt, 1993. Green-gard jt, 1998
Adenoviirus (AV)	DNA	<ul style="list-style-type: none"> DNA viimine jagunematutesse rakkudesse, mahutab suure hulga kodeerivat DNAd, suures koguses valgu tootmine 	<ul style="list-style-type: none"> immuuvastus viiruse vastu, ei integreeru peremeesraku DNAd, valgu lühiajaline tootmine 	IX, veeni, HB haige koer; VIII, veeni, geenipuudulikkusega hiir	Kay jt, 1994. Connelly jt, 1998
Adeno-assotsieerunud viirus (AAV)	DNA	<ul style="list-style-type: none"> DNA integratsioon peremeesrakkude DNAd (hilinenud), 	<ul style="list-style-type: none"> mahutab vaid piiratud pikkusega kodeerivat DNAd, 	IX, lihasesse, geenipuudulikkusega hiir ja HB haige koer; IX, vārativeen, geenipuudu-	Herzog jt, 1999 Snyder jt, 1999

		<ul style="list-style-type: none"> • Püsiv valgu tootmine 	<ul style="list-style-type: none"> • võimalik geenijärjestuse muutus ohtlikuks viiruseks 	liikkusega hiir ja HB haige koer	
--	--	--	---	----------------------------------	--

* vt ülevaateartiklid (nt Thompson jt, 1995)' HB- hemofiilia B

Retroviirusvektorid

Algusaastatel kasutati geeniteraapias jagunevate rakkude transduktsiooni retroviirusvektoritega koekultuuris (vt Thompson, 1995) ning muundatud rakud siirdati looma organismi tagasi. Paljud erinevat tüüpi rakud tootsid valku kultuuris palju enam kui peale transplantatsiooni elusorganismis, kus valgu süntees oli lühiajaline. Nende probleemide tõttu püüti leida tõhusamaid mooduseid, kuidas saaks vektoreid viia otse elusorganismi ja mõjutada rakke organismis.

Retroviirusvektorite manustamisel hemofiilia B haigusega koerale põhjustas IX hüübimisfaktori sünteesi enam kui kahe aasta jooksul, kuid liiga madalas kontsentratsioonis, et korrigeerida veritsusi. Kuna vektorina kasutatavad retroviirused vajavad jagunevaid rakke, siis selliste rakkude arvu suurendamiseks, eemaldati kirurgiliselt kuni 2/3 maksast.

VIII hüübimisfaktori uurimisel on leitud küülikutel suurenenud inimese VIII hüübimisfaktori tootmine, kui neile manustati retroviirusvektorisse sisestatud VIII hüübimisfaktori cDNA, millel puudus info VIII faktori B-osa tootmiseks³. Süntees püsis mõned nädalad, kuigi hüübimisfaktori aktiivsust ei olnud võimalik hinnata, sest küüliku organism tootis inimese VIII hüübimisfaktori vastaseid antikehi, mis inhibeerisid sünteesitud hüübimisfaktorit. Selles katses tõestati, et VIII hüübimisfaktor ringleb organismis nagu immuunkompleks (Greengard jt, 1998). Kuna RNA retroviirusvektoritesse saab sisestada vaid piiratud pikkusega DNA, siis on kasutatud peamiselt B-osata VIII hüübimisfaktori geneetilist cDNAd, sest see on tavalisest umbes 2/3 lühem. Kliinilistes katsetes on B-osata VIII hüübimisfaktori valgu preparaati (eraldatakse transfektsiooniga muundatud koekultuurist) osutunud sama heaks kui täispikk VIII hüübimisfaktor nii hüübimisfaktori taseme taastamisel hemofiiliahaigetel, nende elulemuse ning veritsuste ravis ja profülaktikas (Kessler jt, 1998; Lusher jt, 1998). Kahjuks VIII hüübimisfaktori taset ei saa küülikutel täpselt määrata. Kuivõrd immuunreaktsioon on mõjutatud liigilistest erinevustest tuleb määrata transgeenide abil (nt. hiire VIII faktori manustamine hemofiiliahaigele geenipuudulikkusega hiirele või koera VIII faktori manustamine hemofiiliahaigele koertele). Selliste katsete jaoks on aga vaja esmalt optimeerida kuivõrd suur osa B-osast võib olla eemaldatud VIII hüübimisfaktorist.

Eri retroviirusvektorid mõjutavad erinevat tüüpi rakke. Vanemad retroviirused suudavad siseneda vaid jagunevatesse rakkudesse, aga lenti-retroviirused, nagu inimese immuunodefitsiidi viirus (HIV), suudavad mõjutada ka puhkavaid rakke. Inimese lentiviirusvektorid suudavad sisestada DNAd ka maksa ja lihaste jagunematutesse rakkudesse (Kafri jt, 1997). Vektorid, mis suudavad siseneda nii puhkavatesse kui jagunevatesse rakkudesse, on palju tõhusamad ja peaksid tagama hüübimisfaktori kõrgema tootmise.

³ Üle kolmandiku VIII faktori geenist ja valgust moodustab keskne B-osa, mille eemaldamine ei mõjuta valgu funktsiooni.

Hemofiiliat põhjustavate geenide ja mõningaid HI-viiruse sarnaseid osi sisaldava vektori turvalisuse uuringud on käimas, kuid kogemusi lentiviirusvektoritega on siiani vähe. Vastupidiselt on aga palju kogemusi vähihaigete ravis, kus manustati mitte-lenti-retroviirusvektoreid, mis sisaldasid erinevaid cDNAsid. Uuringud on näidanud, et need retroviirusvektorid on turvalised ja hästi talutavad, vähemalt lühema aja vältel. Samas on nende mitte-lenti-retroviirusvektorite peamine puudus selles, et nad sisenevad vaid jagunevatesse rakkudesse.

Adenoviirusvektorid

Adenoviirusvektorite eelis on see, et viiruse DNA, millest haigust tekitav osa on osaliselt kustutatud, suudab mahutada suhteliselt pikka DNA osa. Samuti viivad nad rakkudesse palju viiruse osakesi ja mõjutavad nii puhkavaid kui jagunevaid rakke. Sellegipoolest toodavad nad mitmeid viirusele omaseid valke, mis on immunogeneensemad ja põhjustavad immuunreaktsiooni, mis nii vektorid kui ka nende poolt mõjutatud rakud kiiresti elimineerib. Veelgi enam, manustamise kordamine ei õnnestu, kuigi esmakordsel vektori manustamisel kaasnes immuunsüsteemi muutus, mis surus maha esmase vastuse adenoviiruse kätte (ehk kapsiidi) valkude vastu. Korduv manustamine on vajalik seetõttu, et adenoviirus- või adenoviiruslikud vektorid ei sisene rakutuuma ja ei integreeru peremeesrakkude DNAGA, mis paikneb just tuumas. Loomkatsetes on näidatud pika-ajalist VIII ja IX hüübimisfaktori tootmise (Connelly ja Kaleko, 1997), seda eriti konstruktidega milles on mitu adenoviiruse geeni välja lülitatud ja mida manustatakse loomadele, kelle immuunreaktsioon on maha surutud (Connelly jt, 1998). Samuti on edu saavutatud miniadenoviirusvektoriga, mis mahutab täispika inimese VIII hüübimisfaktori cDNA konstruktsiooni, kuid millel puuduvad töötavad adenoviiruse geenid (Alemany jt, 1997). Selline konstrukti peaks organismis kauem kestma, sest ei tohiks esile kutsuda immuunreaktsiooni, mis eemaldaks vektorid rakust. Korduvad manustamised ilma immuunsüsteemi alla surumata on siiski kaheldavad, sest viiruse kattes olevaid valke peab see viirusvektor ikkagi tootma. Kuna vektorid endiselt tuumadesse ei tunni, siis süntees väheneb paari nädala kuni mõne kuu jooksul ja vektoreid tuleks manustada uuesti.

Adeno-assotsieerunud viirusvektorid (AAV)

Kuigi varem arvati, et AAV-vektorid viivad rakkudesse töökorras geneetilist materjali vaid abistava adenoviiruse kaasabil ning DNA integratsioon on madal, kuid hiljuti loodud AAV konstrukti on suutnud iseseisvalt DNAd keharakkudesse transportida. DNA integreerub peremeesrakkude DNAGA aeglaselt ja maksimaalse valgu sünteesi saavutab 2–6 nädala pärast. Kui selliseid vektoreid manustati hiirtele, kes aretati ristates hiiri, kellel oli väiksem risk toota inimeste valkude vastaseid antikehi, teiste hiirtega, kellel IX hüübimisfaktori geen oli välja lülitatud, siis sünteesisid need hiired inimese IX hüübimisfaktorit piisavas koguses mitme kuu jooksul (Snyder jt, 1999). Algselt väljalülitatud IX hüübimisfaktori geeniga hiirtel veritsusi ei esinenud ja faktorit sünteesiti 15% ulatuses normaalsest kauem kui 1 aasta jooksul. Suurema vektorite doosiga on saadud ka ligi 100-protsendilist IX faktori sünteesi (Snyder jt, avaldamata tulemused). Töökorras DNAd saab AAV-vektoritega sisestada maksarakkudesse, kui manustada AAV-vektoreid värataveeni, mis viib vere otse soolestikust maksa. Kui hemofiilia B haigele koerale manustati koera IX hüübimisfaktori kodeerivat DNAd kandvat AAV-vektorit kas värataveeni või korduvalt lihasesse, siis tulemuseks sünteesis koera organism piisavas koguses IX faktorit pikema aja vältel (Herzog jt, 1999; Snyder jt, 1999). Suurte koguste IX hüübimisfaktori DNAd kandvate AAV-vektorite valmistamine hemofiilia B haigete raviks peaks osutama võimalikuks järgmistel aastatel ning siis võib kliiniliste katsetega alustada. Siiski on vajalik leida optimaalne doos ja manustamisviis. Lihasesse süstimine on küllaltki lihtne, kuid veresoonde manustamine,

et saavutada valgu tootmine maksas oleks vähem immunogeensem. Loomkatsete edukuse tõttu on tõenäoline, et esimesena katsetatakse IX hüübimisfaktori DNAd kandvate AAV-vektorite manustamist hemofiilia B haigetele.

B-osa VIII hüübimisfaktori cDNA on küllaltki suur ja sisestatuna AAV-vektorisse põhjustab vektori madala kontsentratsiooni. Seepärast proovitakse luua AAV ja adenoviiruse hübriidvektoreid (Gnatenko jt (1998), millel säilib AAV-vektori integreerumisvõime, kuid mahutab täispika VIII hüübimisfaktori cDNA, ehkki viimane on IX faktori cDNast poole suurem isegi kui B-osa puudub.

Kliiniliste katsete tulevikuväljavaated

Niipea kui VIII ja IX hüübimisfaktori cDNAd peremeesrakkudesse viivad vektorsüsteemid optimeeritakse tootmaks piisavas koguses hüübimisfaktori valku, siis saab oluliseks küsimuseks kliiniliste katsete protokoll ülesehitus. Ohutus on oluliseim äärmaks potentsiaalset riski võrreldes hemofiilia haiguse raskusastme kergendamise või pikaajalise ravi seadustamisel. Käesolevas peatükis käsitletakse eri vektorite turvalisuse probleeme ning seejärel vaadeldakse, millised haiged võiksid olla sobivad kandidaadid kliinilisteks katseteks.

Retroviirusvektoritega on kaasas ka abistav viirus ning ettevaatusabinõud on vajalikud, et ei toimuks ümberpaigutust DNA-s ohtlikuks viiruseks, mis on eriti tõenäoline lentiviirusvektorite puhul. Need vektorid sisenevad peremeesraku geenidesse suvaliselt, mis suurendab harvaesinevat ohtu, et vektor satub vähki tekitava geeni (onkogeeni) lähedusse. Kuna niisugusel vektoril on geenide avaldumiseks oma signaal, siis võib see soodustada raku ja selle järglaste vohamist ehk vähki. Genoomi suurust arvesse võttes on see küll väga vähe tõenäoline, isegi juhul, kui integratsioon ei ole täiesti suvaline. Selge on see, et mitte-viiruslikud vektorid on eelistatumad selle riski ära hoidmisel, kuid mitte-viiruslikud vektorid on vähem efektiivsemad rakkudesse sisenemisel ja nende transduktsioonil ning nende stabiilsust ja manustamise efektiivsust tuleb tunduvalt parandada enne kui saab neid kasutada kui ravimpreparaate.

Adenoviirusvektorid on turvalisemad, kuna nemad genoomiga ei ühine. Ühte rakku võib DNAd transportida mitu vektorit ning seetõttu ei tohi neid manustada palju, et ära hoida toksilisust rakule ja raku surma. Adenoviirus põhjustab ka tavalist külmetust, mistõttu võib mõnel inimesel esineda piisavalt kõrge adenoviiruse-vastaste antikehade tase, mis ei lase adenoviirusvektoritel raku tungida. Immuunreaktsiooni vältimiseks on disainitud mini-adenoviirusvektorid, kuid nende puhul peab näitama, et nad suudavad garanteerida piisava ja püsiva hüübimisfaktorite sünteesi organismis ja nad vajavad vektori edasist muutmist, et võimaldada korduvat manustamist.

Adeno-assotsieerunud viiruste vektorid integreeruvad genoomi arvatavasti juhuslikult, kuigi mõned originaalviirused (kahjulikud) integreeruvad peamiselt 19. kromosoomi teatud piirkonnaga. Seepärast on nende puhul samasugune oht onkogeeni aktiveerimiseks nagu retroviirusvektorite puhul. Maksa geeniteraapias võib see eriti ohtlik olla C-hepatiiti põdevatele patsientidele, sest hepatiit C viirus kahjustab ka maksarakke. Võimalus, et vektori onkogeeni sisenemise tagajärjel areneb kasvaja, on suurem, kuid kasvaja tekke tõenäosus väga madal. Lihasesse süstimine vähendab küll hepatiit C arengut, kuid see manustamisviis on teada kõrgema immunogeensusega. Ainult ühel koeral mitmest hemofiilia B haigest koerast, kellele süstiti lihasesse koera IX hüübimisfaktori cDNAd kandvaid AAV-vektoreid, tekkisid ajutiselt antikehad viirusvektori vastu (Herzog jt, 1999),

kuid inimestel võib seda esineda sagedamini. Katses osalenud koertel esines mutatsioon, mille tgaajärjel ei olnud IX hüübimisfaktori valk detekteeritav, kuigi neil koertel on olemas IX faktori informatsiooni RNA, mis viitab sellele, et IX faktori valku või mingit osa sellest sünteesitakse. Ulatuslike muutustega geenid ja mitmete mutatsioonidega kaasneb tavaliselt immuunvastus nii hemofiilia A kui hemofiilia B haigetel.

Patsientide valiku kaalutlused

Üldiselt ollakse ühisel arvamusel, et esmastes kliinilistes katsetes peaksid osalema vabatahtlikud täiskasvanud hemofiiliahaiged. HI-viiruse kandlus või selle puudumine uuringus osaleval haigel on vaieldav. Juhul kui kaasata ka neid haigeid, siis teatud retroviiruste vastased ravimid võivad mõjutada ka geeniteraapias kasutatavaid retroviirusvektoreid. Teisest küljest on aga palju selliseid hemofiiliahaigeid, kes on nakatunud HI-viirusega rohkem kui 15 aastat tagasi ning on endiselt terved ka ilma proteaaside inhibiitoreid raviks saamata. Uuringus oseleda saaksid siiski ainult need isikud, kellel ei ole sümptomeid, kellel on madal viiruste tase veres ja piisav arv ühinenud CD4-lümfotsüüte. Lisa probleem on selles, et võib toimuda transduktsioon sugurakkudesse. Kuigi enamiku inimkatseteks välja pakutud vektorite puhul on see väga ebatõenäoline, oleks siiski parem, kui algsetes katsetes osalejatel on juba lapsed ja nad ei soovi enam lapsi saada. Hoolikalt tuleb jälgida kasutades PCR-amplifitseerimist, et leida ka väga väikese koguse vektori DNA esinemine sperma rakkudes, mis annaks ettekujutuse sugurakkudesse integratsiooni reaalsest riskist.

Kui kliinilistes katsetes osalejad on kindlaks määratud, tuleb enne katsete alustamist saada nõusolek vastavatelt ametlikelt organitelt, kes peavad kinnitama ja heaks kiitma uue ravimi katsetamise korra. Vajalike viirusvektorite tootmisel tuleb järgida karme ohutusnõudeid. Kuigi hemofiiliahaigete geeniteraapiaga võib kaasneda väikseid ja võimalik et ka ettearvamatuid ohte, siis loomkatsed on näidanud, et see võib osutuda edukaks ja ohutuks. Teiste haiguste geeniteraapiad, näiteks teatud liiki vähkkasvajate ning kaasasündinud haigustega patsientide geeniteraapia ja selle ohutusküsimused on näidanud, et kliinilised uuringud tuleb väga korralikult ette valmistada ja planeerida, et saaks määrata, kuivõrd geeniteraapiaga on võimalik hemofiilia A ja hemofiilia B haigetel veritsemist leevendada ning VIII ja IX hüübimisfaktori puudulikkust ravida.

Sõnaseletusi

Geen – DNA piirkond, mis kontrollib selgepiirilist pärilikku omadust, mis vastab tavaliselt ühele valgule või RNA-le

Genoom – kogu raku või organismi poolt kantav geneetiline informatsioon

DNA – desoksüribonukleiinhape. Geneetilise info kandja

Vektor – tavaliselt viirus, mida kasutatakse geneetilise materjali viimiseks rakku või organismi

Kirjandus