

GENE THERAPY – PRINCIPLES AND APPLICATIONS

Ed.: Thomas Blankensteinh

Publ.: Birkhauser Verlag AG, Basel-Boston-Berlin 1999, stran 379, cena 168 CHF

Rozvoj molekulárně biologických a genetických biotechnologií v 70. a 80. letech znamenal významný pokrok v poznávání příčiných souvislostí mezi strukturálními i funkčními abnormalitami genů a jejich proteinových produktů na jedné straně a řadou lidských patologických stavů na straně druhé. Tyto objevy iniciují v poslední dekádě snahu vědeckých pracovišť, ale i ekonomicky motivovaný zájem biotechnologických firem o klinické využití těchto nových výdobytků vědy. Přes řadu technických problémů a etických otázek, které nejsou doposud jednoznačně vyřešeny, je zřejmé, že kauzální léčba geneticky podmíněných chorob genovou terapií je reálná a že tento, v medicíně zcela nový přístup, najde bezpochyby v krátké době své pevné místo v klinické praxi. Odborné veřejnosti se dostává do rukou monografie „Gene Therapy-Principles and Applications“, která je zaměřena na jeden z nejrychleji se rozvíjejících medicínských oborů, jímž je genová terapie.

Editor knihy shromáždil příspěvky 51 odborníků z evropských i amerických ústavů. Kromě úvodu má dílo 4 kapitoly. Úvod je věnován obecným charakteristikám genových poruch, které determinují cíle genové léčby, nýmým metodikám, které umožňují studovat a potenciálně korigovat genové defekty, ale i některým etickým problémům a bezpečnostním rizikům genové terapie včetně rizika inserční mutagenese. V dalších částech úvodu jsou stručně zmíněny zkušenosti s genovou léčbou kombinované imunodeficiency, cystické fibrózy, primární hypercholesterolemie a neoplazií, které jsou považovány za hlavní kandidáty pro tuto novou léčebnou modalitu. Údaje o více než 200 aktivních klinických studiích, na nichž se podílí pracoviště 20 zemí světa, svědčí o tom, že genová léčba již opustila laboratoře základního výzkumu.

První kapitola monografie je věnována metodikám genového přenosu. V 6 podkapitolách je čtenář seznamován s konstrukcí a využitím vektorů na bázi retrovirů či adenovirů a s neviróvními strategiemi genového přenosu, které využívají pro intracelulární přenos mikroinjekce, elektroporaci, liposomy či receptory zprostředkovanou internalizaci DNA a jiných biologicky aktivních makromolekul. Jedna kapitola je pak věnována novému způsobu přenosu genetického materiálu do somatické buňky pomocí trans-

fekce DNA potažených partikulí zlata s využitím akcelerace jejich toku do buňky prouděním helia nebo vysokovoltážním elektrickým výbojem. O konciznosti této pasáže svědčí údaje o molekulárních principech genového přenosu, přednostech a nedostacích jednotlivých metod, o jejich výtečnosti a o dosavadních preklinických i klinických zkušenostech.

Ve druhé kapitole, nazvané „Gene Therapy of Single Gene Defects“, jsou shromážděny recentní údaje o preklinických a klinických zkušenostech s genovou léčbou primárních imunodeficiency, cystické fibrózy, familiární hypercholesterolemie a dědičných poruch lysozomální aktivity.

Třetí kapitola věnuje pozornost klinickému využití *ex vivo* značených genů. Dokládá význam genových markerů pro studium krevetvorby, pro monitorování růstové aktivity progenitorových buněk po transplantaci autologní kostní dřeně a pro identifikaci patologických buněk v periferní krvi včetně buněk maligních. V oblasti imunologie je uveden přínos genového značení pro studium a charakterizaci biologických vlastností lymfoidních elementů, které infiltrují nádorová ložiska (TIL). Hledání cest pro předcházení či minimalizaci GVH reakcí po alogenní transplantaci kostní dřeně u hematologických malignit je demonstrováno strategií, která využívá možnost selektivní eliminace geneticky značených T lymfocytů z dřevných alloštěpů.

Poslední a nejobsažnější kapitola pojednává o genové léčbě nádorových chorob. Seznamuje s molekulárními principy destrukce nádorových buněk genovým přenosem, s charakteristikami vhodných genů a metodikami jejich přenosu do maligní buňky, ale i s klíčovými problémy, v nichž dominuje zajištění vysokého stupně přenosu genů do nádorových buněk a jejich efektivní exprese. Podrobně jsou popsány klinicky nejperspektivnější přístupy protinádorové genové léčby reprezentované modulací genové exprese vpravením protismyslných oligonukleotidů, transdukci genů, jejichž produkty stimulují protinádorovou imunitní reakci a konečně vpravením genů s cytotoxickým potenciálem pro cílovou buňku, jejichž příkladem může být gen pro thymidinkinasu viru herpes simplex. Posledním příkladem je využívání vakcín na bázi geneticky modifikovaných nádorových buněk, jejich antigenů, ale i na bázi peptidů, které jsou rozpoznávány cytotoxickými lymfocyty.

K přednostem monografie patří i četná a výstižná obrazová dokumentace a obsažné literární odkazy v závěru každé kapitoly. Kniha splňuje všechna kritéria k tomu, aby se stala teoretickým i praktickým manuálem pracovišť, která se touto problematikou zabývají.

J. KOVARÍK