

Genska terapija i genetsko savetovanje

Tretmani naslednih bolesti

Tretmani genetskih bolesti:

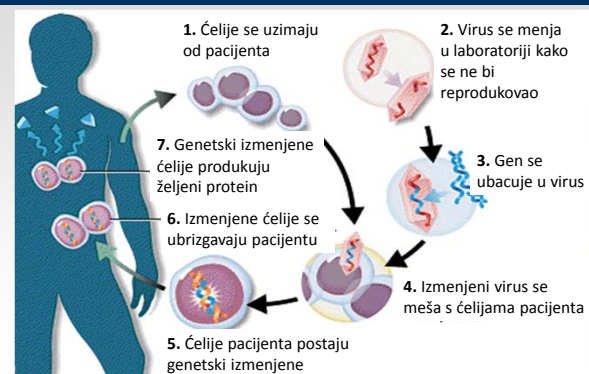
1. **tretman fenotipa**
2. **genska terapija** – ubacivanje zamenskih gena kako bi se korigovao izvor problema

Specifičnost genske terapije

Genska terapija **nastoji da promeni genotip osobe** u delu tela koji ne funkcioniše adekvatno

- Pošto korektivni gen mora obično da se ubaci zajedno sa drugom DNK, i može biti proširen i na ćelije koje nisu aficirane bolešću, reakcije tela mogu biti nepredvidljive

Osnovni model postupka genske terapije



Rani uspeh genske terapije

- teška kombinovana imunodeficijencija usled deficita adenzin deaminaze (ADA) – pokušaji tretmana:
 1. PEG-ADA tretman (kravlji ADA stabilizovan dodavanjem lanaca polietilen glikola)
 2. genska terapija sopstvenim belim krvnim ćelijama dopunjenim normalnim ADA genima
 3. bebe su primile sopstvene ojačane krvne ćelije po rođenju
 - matične ćelije: nediferencirane ćelije sposobne da proizvode neograničen broj ćelija istog tipa i iz kojih diferencijacijom mogu nastati i izvesne druge vrste ćelija

Neuspeh genske terapije – priča o Džesiju Gelsindžeru

- deficit ornitin transkarbamilaze (OTC)
- genska terapija onesposobljenim adenovirusom sa funkcionalnim ljudskim OTC genom
- smrtni ishod usled snažne imunološke reakcije
- Džesijeva smrt je dovela do suspenzije nekoliko probnih genskih terapija i usmerila posebnu pažnju na bezbednost i moguće proceduralne propuste, kao i na proveru medicinskog stanja potencijalnih učesnika

Naučna pitanja u vezi sa genskom terapijom

- Koje ćelije tretirati?
- Kolika proporcija populacije ciljanih ćelija mora biti korigovana?
- Da li je preterana ekspresija terapijskog gena opasna?
- Da li je opasno ako izmenjeni gen prođe u druga tkiva?
- Koliko dugo će zahvaćene ćelije funkcionisati?
- Da li će imuni sistem napasti uvedene ćelije?

Bioetička pitanja

- Da li učesnici genske terapije zaista shvataju rizike?
- Kako će se birati primaoci?
- Da li fokus genske terapije treba da budu retki ili uobičajeniji poremećaji?
- Efekat smrtnog ishoda kod dobrovoljca?

Genska terapija germinativnih odnosno somatskih ćelija

- **Genska terapija germinativnih ćelija** (nasledna genska terapija) menja DNK gameta ili oplođene jajne ćelije
- **Genska terapija somatskih ćelija** je usmerena na somatske ćelije zahvaćene bolešću (tkiva: koža, mišić, jetra, pluća, nervno tkivo, rak)

Rak i genska terapija

- Oko polovine proba genske terapije usmerava se na rak.
- *suicidna genska terapija* - pokušaj da se iskoristi „suicidni“ gen iz virusa herpes simplex
- *manipulacija imunim odgovorom da bi se kreirale vakcine protiv kancera* - markiraju se ćelije tumora tako da ih imuni sistem lakše prepozna

Unošenje gena - vektori

- **virusi - najčešći vektori za gensku terapiju** - uklanjaju se geni virusa koji uzrokuju simptome ili upozoravaju imuni sistem i dodaje se korektivni gen
- **nevirusni vektorski sistemi** - npr. lipozomi, sintetičke vezikule koje se koriste kao prenosnici pri administraciji lekova

Genetsko savetovanje

- Jedan od najznačajnijih vidova prevencije u medicinskoj genetici

Proces pomoću kog se pacijenti informišu o posledicama, verovatnoći prenošenja i ispoljavanja bolesti i načinima kako bolest izlečiti, ublažiti ili prevenirati

Osobe koje se upućuju u genetsko savetovaništvo

- parovi određene **starosti** koji planiraju trudnoću
- osobe sa **porodičnom istorijom određenog poremećaja** koje planiraju porodicu
- žene koje imaju **komplikacije tokom trudnoće**
- parovi sa **više pobačaja ili mrtvorodne dece**
- parovi **izloženi supstancama** koje mogu uzrokovati defekte kod ploda

Faze genetskog savetovanja

- postavljanje tačne dijagnoze probandu
- informisanje o riziku i prirodi rizika
- komunikacija i diskusija o mogućnostima
- dugotrajniji kontakt i podrška

Dileme i izazovi genetskog savetovanja

- genetsko savetovanje je zasnovano na prenošenju informacija
 - pitanje **pravilnog razumevanja informacija**
 - pitanje **poverljivosti**
- rizik da savetnici informacije prezentuju na način koji otkriva njihove stavove ili osećanja

Prenatalna dijagnostika

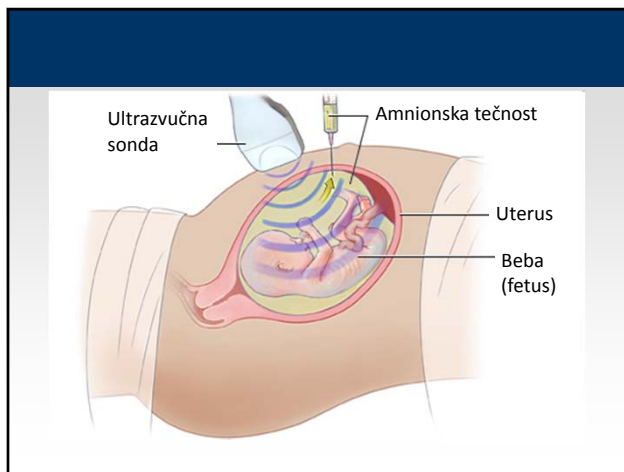
Invazivne metode

- amniocenteza (od 16. nedelje)
- uzimanje uzorka resica horiona (prvi trimestar)

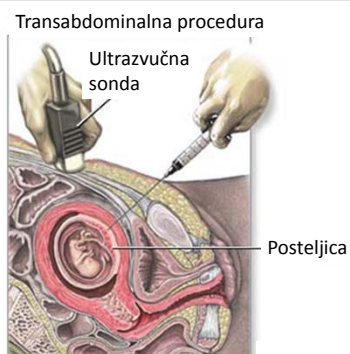
Neinvazivne metode

- biohemijski markeri
- ultrazvučna dijagnostika

Postupak amniocenteze



Uzimanje uzorka resica horiona - postupak



Neinvazivne metode prenatalne dijagnostike

- **Biohemijski markeri** hromozomskih aberacija – uzorak krvi majke
- **Ultrazvučna tehnologija**: vizuelni pregled fetusa za dijagnostikovanje genetskih poremećaja povezanih sa fizičkim crtama ili deformitetima
 - takođe: potvrda vitalnosti fetusa, precizno datiranje trudnoće, rana dijagnostika teških anomalija ploda i dijagnoza višeplođnih trudnoća

Epigenetika

Epigenetika je nauka o **naslednim promenama u fenotipu ili ekspresiji gena**, prouzrokovanim mehanizmima koji **ne uključuju promene DNK sekvenci**

- područje genetike koje se bavi uticajem spoljnih činilaca na genetsku strukturu, odnosno transgeneracijskim učinkom kojim se uticaj spoljnih činilaca prenosi na sledeće generacije

Molekularna osnova epigenetike

- Uključuje modifikacije aktivacije određenih gena, ali ne i osnovne strukture DNK
- Hromatinski proteini koji su u asocijaciji sa DNK mogu biti aktivirani ili utišani
- Epigenetske promene se odvijaju dok se ćelije dele
- Većina se odvija u toku jedne generacije, ali se neke prenose iz jedne u drugu generaciju

Epigenetske promene kao odgovor na sredinsku izloženost

- epigenetske promene kod miševa pod uticajem suplemenata u ishrani
- studija koja sugeriše mogućnost da traumatska iskustva produkuju sećanja koja se prenose na buduće generacije
- psihološko okruženje može uticati na aktivnost gena, a može se preneti i na sledeće generacije

Epigenetke promene kod ljudi

- uticaji majčinog nutricionog statusa na kasniji život ploda
- transgeneracijski uticaj izlaganja nekim spoljnim uticajima (glad)
- uticaj stresa tokom trudnoće

Saznanje o transgeneracijskom efektu je važno jer znači dodatnu odgovornost u zdravstvenom ponašanju pojedinca, ali i sugeriše da aktivnost gena nije konačna i da se može promeniti.