

CRISPR-terapi visar potential – möjligheter och utmaningar

FRAMTIDA TILLÄMPNINGAR AV CRISPR KAN BLI BREDA MEN FÖRUTSÄTTER ETISKA ÖVERVÄGANDEN

CRISPR, också kallad gensaxen, är ett kraftfullt genetiskt verktyg som snabbt etablerat sig i många molekylärbio-logiska laboratorier (Fakta 1). Ett flertal kliniska studier utvärderar i dag terapier som baseras på CRISPR, och många fler är i preklinisk fas. Att utvecklingen av CRISPR går i rasande takt beror främst på att tekniken är mer effektiv än tidigare metoder: genetiska förändringar kan introduceras i en stor andel celler med hög specificitet. Möjligheterna till nya terapier är enorma. Men det finns även etiska, hälsoekonomiska och juridiska utmaningar [1]: För vilka ändamål ska vi använda CRISPR-baserade terapier? Vem ska använda dem och vilka kan dra fördel av dem?

I denna medicinska kommentar belyses främst aktuella utmaningar och möjligheter med CRISPR-terapi som baseras på genredigering av somatiska celler, vilka inte nedärvs.

CRISPR för behandling av blodsjukdomar

Blodsjukdomar och cancer befinner sig i frontlinjen för behandling med CRISPR, tätt följda av ärftliga ögonsjukdomar [2]. En interimspanalys presenterades nyligen av de två första patienterna med hemoglobinopati behandlade med CTX001 (en behandling framtagen av CRISPR Therapeutics och Vertex Pharmaceuticals). Denna CRISPR-terapi aktiverar fetalt hemoglobin och utvärderas för behandling av sicklecellanemi och betatalassemi,



Marcus Järås, docent, universitetslektor, avdelningen för klinisk genetik, medicinska fakulteten, Lunds universitet; för gruppen CRISPR ideas, Pufendorfinstitutet, Lunds universitet
● marcus.jaras@med.lu.se

sjukdomar orsakade av ärftliga defekter i hemoglobin. Efter behandlingen uttryckte mer än 95 procent av erytrocyterna fetalt hemoglobin, och inga allvarliga biverkningar relaterade till CTX001 rapporterades. Patienten med betatalassemi krävde före behandling i genomsnitt 16,5 transfusioner årligen. Efter behandling upphörde patientens behov av transfusioner. Patienten med sicklecellanemi drabbades före behandling i genomsnitt sju gånger per år av smärta orsakad av kärlockklusioner; detta upphörde efter terapin. Även om dessa fynd är lovande så behöver många fler patienter utvärderas innan vi vet om CTX001 kan bli en ny terapi för dessa patientgrupper.

CRISPR för behandling av cancer

Utöver behandling av blodsjukdomar utvärderas kliniskt ett flertal CRISPR-terapi designade för att hjälpa immunförsvaret att attackera cancer [3]. Exempelvis kan PD-1-genen slås ut i T-celler med målet att efterlikna effekter som framgångsrikt uppnås kliniskt med immunkontrollpunktshämmare. CRISPR utvärderas även för att förbättra CAR-T-celler (T-celler med chimäriska antigenreceptorer), en genterapi som framgångsrikt används i autolog form vid B-cells maligniteter. Med CRISPR kan CAR-T-celler genredigeras. En stark förhoppning är att den framtida terapin blir tillgänglig i allogen form, vilket skulle göra den tillgänglig för större patientgrupper.

CRISPR-terapi in vivo

För de ovan beskrivna terapierna sker de genetiska förändringarna med CRISPR ex vivo (utanför kroppen), varefter de modifierade cellerna injiceras i patienten. Därmed kan tekniken användas med hög effektivitet, eftersom en stor andel av cellerna genredigerats. För många sjukdomar är detta dock inte en framkomlig väg. CRISPR behöver distribueras till relevanta cellpopulationer i patienterna. Ett sådant exempel är ögonsjukdomen Lebers

kongenitala amauros, en autosomt recessiv sjukdom som leder till blindhet. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) godkände nyligen en klinisk studie baserad på CRISPR-terapi (EDIT-101 från företaget Editas Medicine) vid Lebers kongenitala amauros [4]. Detta är första gången CRISPR används för att göra genetiska förändringar in vivo, det vill säga i patienterna. Exempel på andra indikationer där

»FDA godkände nyligen en klinisk studie baserad på CRISPR-terapi vid Lebers kongenitala amauros ... Detta är första gången CRISPR används för att göra genetiska förändringar in vivo ...«

CRISPR-terapi utvecklas för in vivo-behandling är leversjukdomar, cystisk fibros samt neurologiska sjukdomar. Att använda CRISPR in vivo kräver att behandlingen levereras med en bärare, vilket diskuteras nedan.

Vilka bieffekter kan förväntas?

CRISPR-baserade behandlingar kan betraktas som en ny form av genterapi. De senaste åren har utvecklingen av nya genterapi snabbt gått framåt; ett flertal är nu godkända i Europa och USA. Som ett led i denna utveckling har effektiva metoder för att transportera genetiskt material till terapeutiskt relevanta cellpopulationer utvecklats. Denna typ av genbärare, ofta baserade på modifierade virus, kommer också att användas för CRISPR-terapi. Liksom för genterapi kan detta ge upp-

HUVUDBUDSKAP

- CRISPR är en revolutionerande teknik som möjliggör effektiv redigering av DNA.
- Kliniska studier med CRISPR-baserade terapier för blodsjukdomar och cancer pågår redan.
- Framtida tillämpningar av CRISPR kan förväntas bli breda men förutsätter etiska, juridiska och hälsoekonomiska överväganden.



Mostphotos (t.v.), Shutterstock/TT (t.h)

En interimanalys presenterades nyligen av de två första patienterna med hemoglobinopati, sicklecellanemi (bilden till vänster) och betatalassemi, som behandlats med CRISPR-terapi. Utöver behandling av blodsjukdomar utvärderas kliniskt ett flertal CRISPR-terapi designade för att hjälpa immunförsvaret att attackera cancer.

hov till immunologiska reaktioner och i vissa fall oönskade genetiska förändringar hos patienten. Man kan även förvänta CRISPR-specifika sidoeffekter, bland annat i form av icke-önskade genetiska förändringar i DNA-sekvenser utanför den avsedda samt immunreaktioner mot själva CRISPR-systemet. Även om tidiga rapporter från kliniska studier med CRISPR-terapi inte har visat på allvarliga bieffekter [3] pågår det intensiv forskning som syftar till att ta fram säkrare CRISPR-system. Detta inkluderar bland annat nya typer av genbärare, vilka är effektivare och har färre bieffekter.

Nedärvda kontra somatiska förändringar

Som rapporterats tidigare i Läkartidningen har CRISPR även fått negativ publicitet efter att den kinesiska forskaren He Jiankui använt tekniken för att introducera förändringar i arvsmassan i tidiga embryon [5]. Målet var att göra dem hiv-resistenta genom att slå ut genen CCR5, en receptor för viruset. He Jiankui rapporterade 2018 att tvillingar fötts med CRISPR-förändrad arvsmassa; dessa har kallats »CRISPR babies«. Eftersom dessa genetiska förändringar skedde i mycket tidig embryonal utveckling kommer de eventuellt att återfinnas i könscellerna och därmed kunna nedärvas. Att göra ändringar i arvsmassan som nedärvs är för närvarande olagligt i de flesta länder, också i Kina. I Sverige regleras detta bland annat i lagen om genetisk integritet (SFS 2006:351). En massiv internationell kritik lät inte vänta på sig. He Jiankui dömdes nyligen till fängelse i Kina. Att göra förändringar i arvsmassan som nedärvs är riskabelt; framtida konsekvenser är svåra att överblicka. Det reser också många etiska och juridiska frågeställningar. Huruvida detta i framtiden kommer att bli möjligt och tillåtet är omdiskuterat. Det är emellertid viktigt att understryka skillnaden mellan genetiska förändringar, som

nedärvs, och förändringar i somatiska celler, vilka inte nedärvs. De CRISPR-terapi som nu utvärderas i kliniska studier baseras på genetisk modifiering av somatiska celler och nedärvs således inte.

Kommer vården att ha råd med CRISPR?

CRISPR-terapi utvecklas huvudsakligen kommersiellt. Tekniken omgärdas av ett stort antal patent. Omfattande patentstrider, huvudsakligen mellan Broad Institute i Boston och University of California, Berkeley, pågår. De första CRISPR-terapierna utvecklas framför allt för användning mot sällsynta ärftliga sjukdomar. Även om patent är nödvändiga för att driva läkemedelsutvecklingen framåt så kommer kombinationen av höga licenskostnader för patent, små patientgrupper och kostsamma kliniska prövningar sannolikt att resultera i att CRISPR-terapi blir mycket dyra för hälso- och sjukvården. Man kan förvänta sig en prissättning i nivå med andra genterapi. Som exempel kan nämnas att genterapi oncosomal abeparvobek (Zolgensma; Novartis), vilken godkändes 2019 för behandling av spinal muskelatrofi, kostar 20 miljoner kronor per patient. Hur det svenska sjukvårdssystemet ska klara denna typ av kostnader är ännu oklart. Risken finns att dessa terapi främst blir tillgängliga för personer med omfattande och kostsamma privata sjukvårdsförsäkringar.

Framtidsblick – möjligheter och utmaningar

Utvecklingen av nya CRISPR-relaterade metoder ökar exponentiellt. Blickar vi framåt kan CRISPR även komma att användas för behandling av mer komplexa (folk)sjukdomar, såsom diabetes och Parkinsons sjukdom. CRISPR och andra former av genterapi skulle även kunna användas för att förbättra vissa mänskliga egenskaper, till exempel öka muskelmassa och bromsa åldrande. Sådana behandlingar skulle utmana föreställningar om nor-

FAKTA 1. DNA-modifiering med CRISPR

CRISPR är en förkortning för »clustered regularly interspaced short palindromic repeats« och beskriver upprepad förekomst av korta repetitiva DNA-sekvenser i vissa bakterier. CRISPR i bakterier ingår i ett molekylärt system i försvar mot virus. I dag används CRISPR som en generell benämning för en teknik utvecklad för att specifikt ändra arvs massa, till exempel i humana celler. Dessa molekylära verktyg består av en RNA-molekyl, som är kompletär till den DNA-sekvens man avser ändra, samt ett nukleas, Cas (CRISPR-associated system), vilket har förmåga att åstadkomma ett brott i DNA-sekvensen. När DNA repareras av cellen kan förändringar i DNA-sekvensen uppkomma. Genom att förse cellen med en designad mall (templat) kan en styrd modifiering av DNA-sekvensen åstadkommas – till exempel kan en bas bytas till en annan. För en mer detaljerad beskrivning av CRISPR och andra genterapi samt tillhörande illustrationer hänvisas till tidigare publikation i Läkartidningen [6].

malitet och leda till etiska överväganden beträffande tillämpningar (bör vi göra allt vi kan göra?) liksom frågor som rör tillgång till behandlingar, rättvisa och jämlikhet. Ytterst handlar det om människosyn och i vilket framtida samhälle vi vill leva. Eftersom CRISPR ger oss stora möjligheter men också innebär etiska, sociala och politiska utmaningar behövs det transparenta och framåtblickande diskussioner. De bör involvera läkare, patientorganisationer, politiker, expertis inom olika områden och allmänheten. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:20013

REFERENSER

1. Hermerén G, Sahlin NE. Genredigering – vilka värderingar ska styra? Läkartidningen. 2017;114:EMZ7.
2. Ledford H. Quest to use CRISPR against disease gains ground. Nature. 2020;577(7789):156.
3. Stadtmayer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al. CRISPR-engineered T-cells in patients with refractory cancer. Science. 2020;367(6481):eaba7365.
4. Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. Nat Med. 2019;25(2):229-33.
5. Ohlin E. Forskaren bakom »crispr-bebisar« dömd till fängelse. Läkartidningen. 2 jan 2020.
6. Smith CIE, Blomberg P. Genterapi – från idé till verklighet. Läkartidningen. 2017;114:EWYL.