

Wektory wirusowe w terapii genowej: AAV, lentiwirusy i adenowirusy

Porównanie pojemności, tropizmu tkankowego i immunogenności trzech kluczowych platform dostarczania genów

Agnieszka Wiśniewska · 08.09.2026

W 2012 roku Europejska Agencja Leków zatwierdziła Glybera - pierwszy komercyjny produkt terapii genowej oparty na wektorze AAV. Cena jednego leczenia wynosiła wówczas około miliona euro. Preparat wycofano kilka lat później nie z powodów bezpieczeństwa, lecz ze względu na brak rentowności przy rzadkości schorzenia (niedobór lipazy lipoproteinowej dotyka mniej niż jedna osoba na milion). Ta historia dobrze ilustruje, że wybór wektora wirusowego to tylko część równania - liczy się też biologia choroby, ekonomia i wiedza o immunologii pacjenta. Poniżej przyglądam się trzem platformom, z którymi naukowcy i klinicyści pracują najczęściej: adenowirusom powiązanym (AAV), lentiwirusom oraz klasycznym adenowirusom.

Kryteria wyboru wektora - na co zwracamy uwagę

Zanim przejdę do zestawienia, warto wyjaśnić, dlaczego w ogóle porównujemy te trzy grupy. Każda z nich wywodzi się od innego rodzaju wirusa, ma inną biologię replikacji i inaczej wchodzi w interakcje z komórką gospodarza. Przy wyborze platformy dla konkretnej terapii bierzemy pod uwagę kilka kluczowych parametrów.

- Pojemność ładunku - ile materiału genetycznego (w kilobazach, kb) wektor może przynieść.
- Tropizm tkankowy - które tkanki i typy komórek są preferowanym celem zakażenia.
- Integracja z genomem gospodarza - czy transgen wbudowuje się w chromosomy (ryzyko mutagenезy insercyjnej) czy pozostaje episomalnie.
- Immunogenność - jak silna odpowiedź immunologiczna wywołuje wektor u pacjenta.
- Profil bezpieczeństwa i zdolność do replikacji - czy wektor jest replikacyjnie kompetentny lub deficytowy.
- Czas i trwałość ekspresji transgenu - czy efekt jest przejściowy (tygodnie) czy długotrwały (lata).

Żaden z dostępnych wektorów nie jest idealny pod każdym z tych kryteriów. Praca z nimi przypomina trochę dobieranie narzędzi w terenie - wybierasz to, co najlepiej pasuje do danego zadania, akceptując kompromisy.

Adenowirusy powiązane (AAV) - faworyt dekady

AAV (ang. adeno-associated virus) to parwowirusy o średnicy około 25 nm, które w naturze nie wywołują żadnej choroby u człowieka. Ich genom liczy zaledwie 4,7 kb jednoniciowego DNA. To właśnie ta skromność sprawia, że są dziś najpopularniejszą platformą w klinicznie zaawansowanych programach terapii genowej.

Pojemność i budowa wektora

Efektywna pojemność AAV wynosi około 4,5-4,7 kb. Dla porównania: gen dystrofiny

odpowiedzialny za dystrofie miesniowa Duchenne'a ma ponad 14 kb w wersji mRNA - stad koniecznosc stosowania skroconych wariantow (mikro-dystrofiny). Kapsyd sklada sie z bialek VP1, VP2 i VP3 w stosunku 1:1:10; to wlasnie sekwencja kapsydu determinuje tropizm i immunogenosc.

Zidentyfikowano ponad 100 naturalnych serotypow AAV, z ktorych kazdy wykazuje odmienny profil tkankowy. AAV2 jest historycznie najlepiej zbadany i wykazuje powinowactwo do komorek siatkowki, miesni i neuronow. AAV9 przenika przez bariere krew-mozg po podaniu dozylnym - to wlasnie ten serotyp lezy u podstaw Zolgensmy (onasemnogen abeparwowek), zatwierdzonej przez FDA w 2019 roku do leczenia rdzeniowego zaniku miesni (SMA) u dzieci. Jednorazowe podanie dozylnie $1,1 \times 10^{14}$ wektorow genomowych na kilogram masy ciala - i to jest terapia, ktorej cena w 2026 roku wynosi w USA okolo 2,1 miliona dolarow.

Integracja i trwalosc ekspresji

W komorkach postmitotycznych (neurony, kardiomiocyty, hepatocyty u doroslych) AAV pozostaje przede wszystkim jako episom - stabilna, kolistka forma pozachromosomalna. Ekspresja transgenu moze utrzymywac sie przez wiele lat. W komorkach aktywnie dzielacych sie (np. hepatocyty u niemowlat) episom ulega rozcienczeniu wraz z podzialami komorkowymi, co ogranicza trwalosc efektu. Integracja zdarza sie rzadko - szacuje sie, ze u mniej niz 0,1% transdukcji - lecz nie jest zerowa, co pozostaje przedmiotem badan bezpieczenstwa dlugoterminowego.

Immunogenosc i wyzwania kliniczne

Wielu doroslych ma juz przeciwciala neutralizujace (NAb) przeciwko naturalnie spotykanym serotypom AAV, co moze calkowicie blokowac skuteczosc terapii. W badaniu klinicznym hemofilia B (AAV5-hFIX) prowadzonym przez BioMarin wykluczano pacjentow z mianem NAb powyzej 1:678. To istotny problem selekcji populacji. Rownolegle opisano przypadki uszkodzen watroby po podaniu wysokich dawek AAV - w 2021 roku FDA wstrzymala kilka badan po zgonie pacjenta z dystrofia miesniowa Duchenne'a. Mechanizm toksycznosci zwiazany jest prawdopodobnie z aktywacja dopelniacza i odpowiedzi komorkowa T CD8+ na kapsyd.

Lentiwirusy - gdy potrzebna jest stabilna integracja

Lentiwirusy wywodza sie z retrowirusow; najlepiej znany przedstawiciel to HIV-1. Wektory lentiwirusowe sa jednak calkowicie pozbawione genow niezbednych do replikacji - zawieraja jedynie elementy cis-regulatorowe (LTR, ?, RRE, cPPT) i transgen. Produkuje sie je metoda przejsciowej transfekcji komorek HEK293T czterema lub trzema plazmidami.

Pojemnosc i integracja

Pojemnosc efektywna wynosi do okolo 8 kb - wyraznie wiecej niz w przypadku AAV. To pozwala na dostarczenie wiekszych transgenow lub bardziej rozbudowanych elementow regulatorowych. Kluczowa cecha lentiwirusow jest stabilna integracja w genomie komorek dzielacych sie. Retrowirus integruje sie preferencyjnie w aktywnie transkrybowane regiony genomu (ang. transcription units), co niesie ryzyko aktywacji onkogenow.

Pierwsze wektory retrowirusowe (gamma-retrowiralne) zastosowane w terapii genowej SCID-X1 wywołały u kilku pacjentów białaczkę T-komorkowa wskutek aktywacji onkogenu LMO2. Wektory lentiwirusowe trzeciej generacji z delecją w obrębie U3 regionu LTR (tzw. SIN - self-inactivating) znacząco redukuje to ryzyko, bo po integracji promotory wirusowe stają się nieczynne.

Tropizm i zastosowania ex vivo

Standardowe wektory lentiwirusowe pseudotypowane glikoproteina VSV-G (wirus pecherzycowego zapalenia jamy ustnej) mają bardzo szeroki tropizm - infekują praktycznie wszystkie komórki ssaków. W praktyce klinicznej jest to zarówno zaleta, jak i wyzwanie przy podaniu in vivo.

Lentiwirusy dominują w terapiach ex vivo: komórki pobiera się od pacjenta, modyfikuje genetycznie w laboratorium, a następnie przeszczepia z powrotem. To model stosowany w:

- Terapii CAR-T - limfocyty T wyposażane w chimeryczny receptor antygenowy rozpoznający antygeny nowotworowe (np. CD19 w chłoniakach B-komorkowych).
- Terapii β -talasemii i anemii sierpowatokrwinkowej - modyfikacja macierzystych komórek krwiotwórczych (HSC); Zynteglo (betibeglogene autotemose) zatwierdzona przez EMA w 2019 roku.
- Terapii ADA-SCID i SCID-X1 - korekta defektu immunologicznego w HSC.

Przeszkoda w szerokim stosowaniu in vivo jest właśnie brak kontroli nad miejscem integracji oraz inaktywacja przez białka układu dopełniacza (co ogranicza podanie dożylnie).

Immunogenność lentiwirusów

W wariacie ex vivo immunogenność wektora samego w sobie jest mniejszym problemem - komórki są modyfikowane poza organizmem. Jednak resztkowe białka wirusowe w preparacie mogą wywołać odpowiedź po przeszczepie. Przy podaniu in vivo VSV-G jest silnie immunogenna i wiele laboratoriów pracuje nad alternatywnymi pseudotypami (np. glikoproteina CoS1 lub BaEV-Rless dla komórek HSC).

Adenowirusy - potęga immunogenna z wąską niszą kliniczną

Adenowirusy to dwuniciowe wirusy DNA o genomie 36 kb i kapsydzie ikosaedrycznym. Wywołują u zdrowych ludzi zwykle przebiegienia. Wektory adenowirusowe (AdV) pierwszej i drugiej generacji usuwają geny E1 i E3, tworząc miejsce na transgen (pojemność do 8 kb). Wektory "gutless"