

# ПОНЯТИЕ О ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ГЕНЕ

ДОКЛАД ПОДГОТОВИЛ СТУДЕНТ ГРУППЫ 1205:

СУРИКОВ АРТЕМ

# ПЛАН

I – ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ГЕН. ГЕННО-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

II – ПРИНЦИП РАБОТЫ

III – ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ

IV – ИННОВАЦИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

V – ВЫВОДЫ

# ГЕНО-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

**ГЕНОТЕРАПИЯ** — СОВОКУПНОСТЬ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ (БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ) И МЕДИЦИНСКИХ МЕТОДОВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В ЦЕЛЯХ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЭТО НОВАЯ И БУРНО РАЗВИВАЮЩАЯСЯ ОБЛАСТЬ, ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА ИСПРАВЛЕНИЕ ДЕФЕКТОВ, ВЫЗВАННЫХ МУТАЦИЯМИ (ИЗМЕНЕНИЯМИ) В СТРУКТУРЕ ДНК, ИЛИ ПРИДАНИЯ КЛЕТКАМ НОВЫХ ФУНКЦИЙ.



# МЕТОДЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

ИСПОЛЬЗУЮТ ДВА ОСНОВНЫХ ПОДХОДА, РАЗЛИЧАЮЩИЕСЯ ПРИРОДОЙ КЛЕТОК- МИШЕНЕЙ:

- ФЕТАЛЬНУЮ\_ГЕНОТЕРАПИЮ , ПРИ КОТОРОЙ ЧУЖЕРОДНУЮ ДНК ВВОДЯТ В ЗИГОТУ ИЛИ ЭМБРИОН НА РАННЕЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ; ПРИ ЭТОМ ОЖИДАЕТСЯ, ЧТО ВВЕДЕННЫЙ МАТЕРИАЛ ПОПАДЕТ ВО ВСЕ КЛЕТКИ РЕЦИПИЕНТА (И ДАЖЕ В ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ОБЕСПЕЧИВ ТЕМ САМЫМ ПЕРЕДАЧУ СЛЕДУЮЩЕМУ ПОКОЛЕНИЮ), И
- СОМАТИЧЕСКУЮ\_ГЕНОТЕРАПИЮ , ПРИ КОТОРОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ВВОДЯТ ТОЛЬКО В СОМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ И ОН НЕ ПЕРЕДАЕТСЯ ПОЛОВЫМ КЛЕТКАМ.

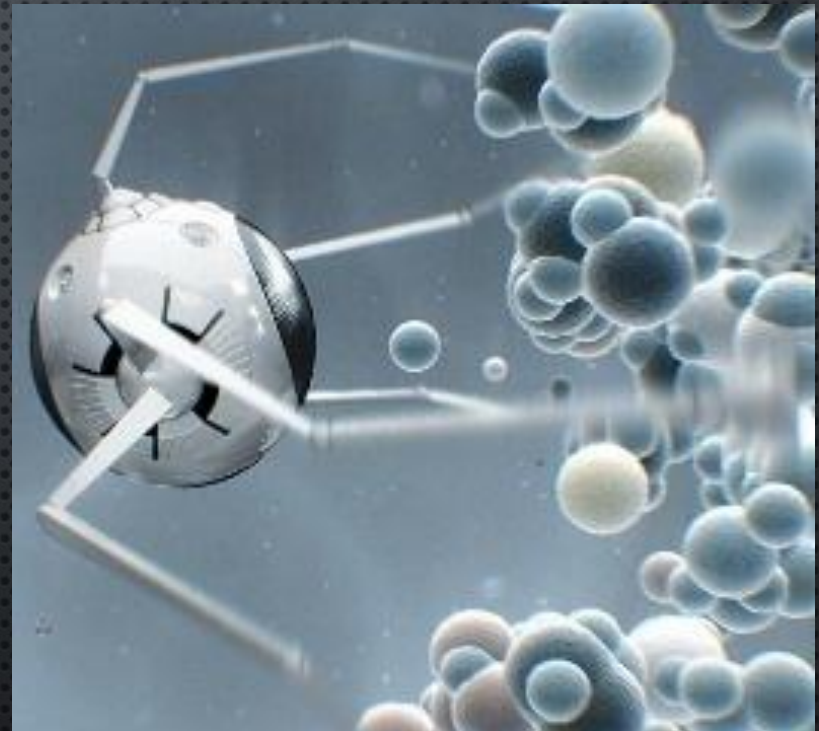
\*ЕСТЬ И ТРЕТИЙ ПОДХОД - АКТИВАЦИЯ СОБСТВЕННЫХ ГЕНОВ ОРГАНИЗМА С ЦЕЛЬЮ ПОЛНОГО ИЛИ ЧАСТИЧНОГО ПРЕОДОЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ МУТАНТНОГО ГЕНА. ЯРКИЙ ПРИМЕР ТАКОГО ПОДХОДА - ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИДРОКСИМОЧЕВИНЫ ДЛЯ АКТИВАЦИИ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА F У БОЛЬНЫХ С СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ И ТАЛАССЕМИЯМИ.

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ГЕН

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ГЕН** – ЭТО ТА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК, ВВОДИМАЯ В КЛЕТКУ, КОТОРАЯ НЕПОСРЕДСТВЕННО ВНОСИТ ИЗМЕНЕНИЕ В ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КЛЕТОК ОРГАНИЗМА, УНИЧТОЖАЯ ИЛИ ИСПРАВЛЯЯ МУТАНТНЫЙ ГЕН.



**ТАРГЕТИНГ** – ЭТО ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ГЕНОВ (TARGET-МИШЕНЬ) ЗА СЧЕТ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ХРОМОСОМЕ, С ИСКУССТВЕННО ВВЕДЕННЫМИ В КЛЕТКУ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМИ ДНК.



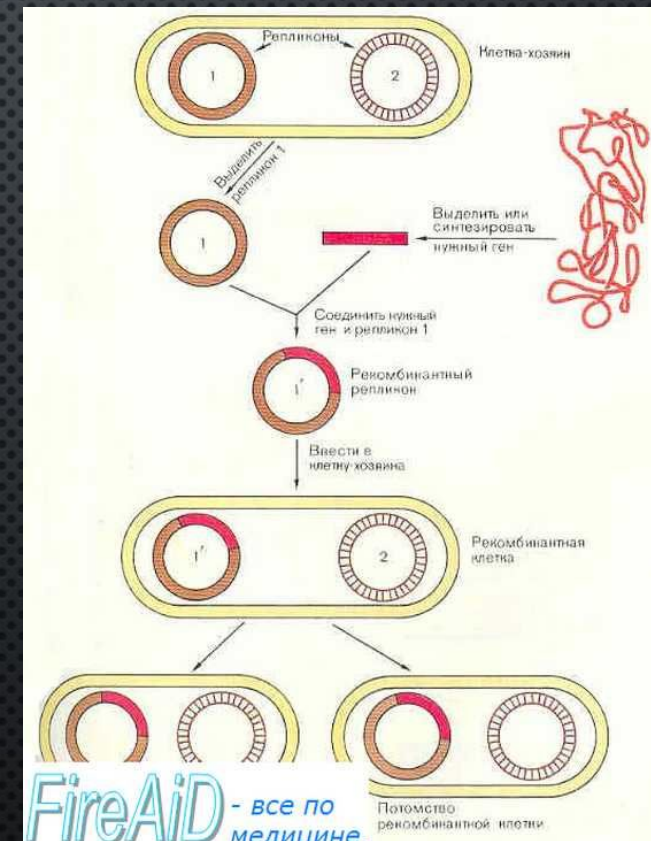
Основной методологией таргетинга стало использование для этой цели гомологичной рекомбинации. В результате появилась возможность как полностью инактивировать строго определенные гены в организме ("нокаутирование" генов), так и вводить в них небольшие направленные мутации и/или осуществлять коррекцию мутантных аллелей.

Существуют 2 принципиальные возможности для гомологичной рекомбинации между экзогенной (вектор) и геномной (мишень) последовательностями ДНК: замещение и внедрение.

# МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГЕНОВ

После проникновения плазмиды в ядро начинается экспрессия терапевтического гена. Для придания специфичности действия полиплексам терапевтический ген в составе плазмиды ставится под контроль промотора (область гена, на которую садится РНК-полимераза перед транскрипцией), активного только в опухолевых тканях.

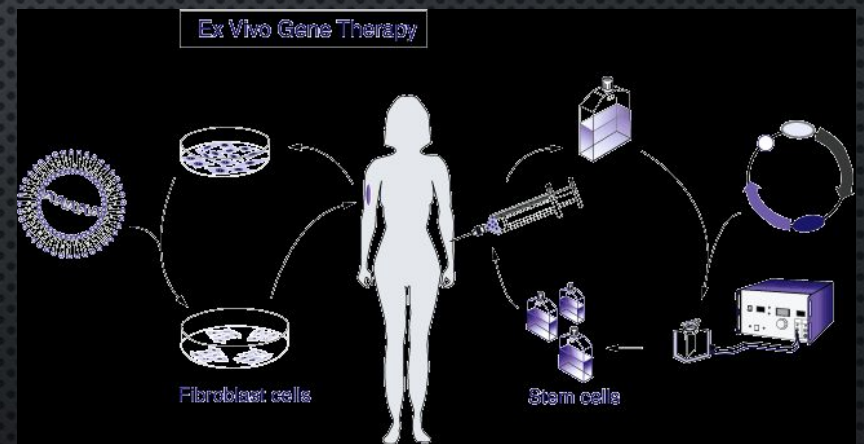
Эти соединения вводятся в опухоль спустя некоторое время. Далее клеточные киназы (фосфорилирующие ферменты) превращают фосфорилированные ацикловир или ганцикловир в трифосфаты, которые способны включаться во вновь синтезированную ДНК во время удвоения при клеточном делении и терминировать её синтез.

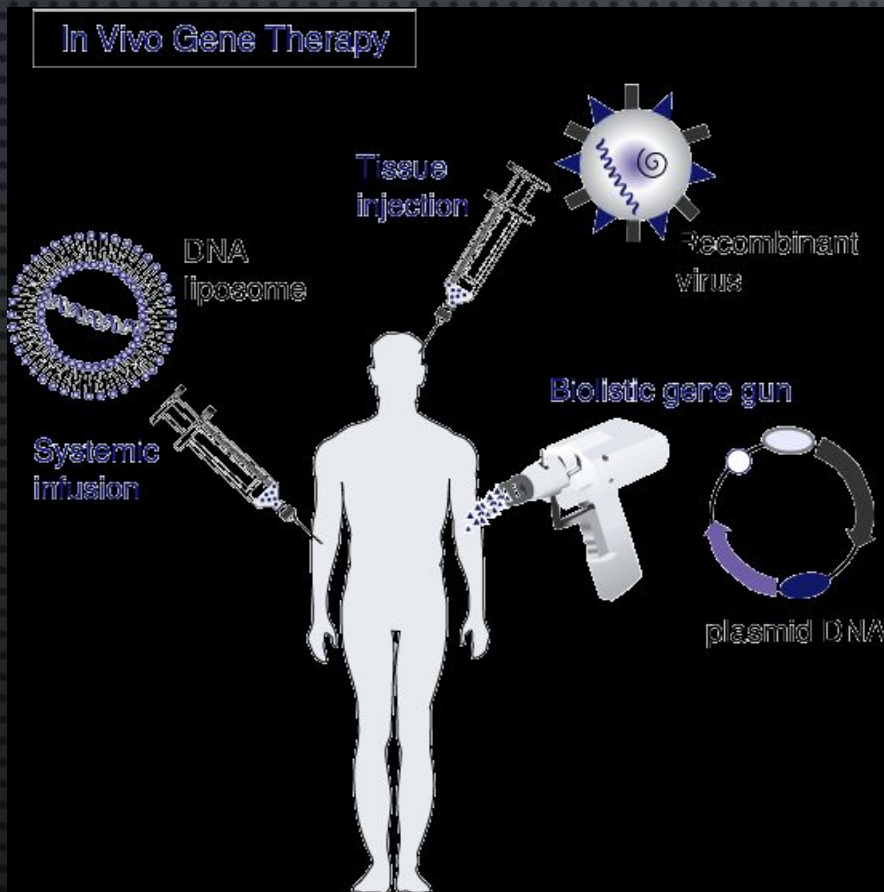




# СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В БОЛЬНОЙ ОРГАНИЗМ:

В ПЕРВОМ СПОСОБЕ БЕРУТ КЛЕТКИ ИЗ ОРГАНИЗМА, ВВОДЯТ В НИХ ТРЕБУЕМУЮ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ИНФОРМАЦИЮ И ЗАТЕМ ВОЗВРАЩАЮТ В ТОТ ЖЕ ОРГАНИЗМ. ЭТО СВОИ КЛЕТКИ, ИММУННАЯ СИСТЕМА ИХ НЕ ОТТОРГАЕТ, ТАК, ПО-КРАЙНЕЙ МЕРЕ, МОЖНО НАДЕЯТЬСЯ, И ОНИ ДАЛЕЕ СИНТЕЗИРУЮТ НЕХВАТАЮЩИЙ ОРГАНИЗМУ ПРОДУКТ. НЕ ВСЕ КЛЕТКИ ГОДЯТСЯ ДЛЯ ЭТОГО СПОСОБА. ГОДЯТСЯ, ТОЛЬКО ТЕ, КОТОРЫЕ МОГУТ СУЩЕСТВОВАТЬ ДОЛГО, ЛУЧШЕ ВСЕГО НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕЙ ЖИЗНИ ОРГАНИЗМА.





Другой подход - доставка генов прямо в организм, ничего из него не вынимая. Это называется in vivo генная терапия. Прямо, значит, в организме. Выбор стратегии определяется той медицинской задачей, которую решает генная терапия в каждом конкретном случае.

# ДОСТОИНСТВА

Генная терапия может применяться и для монофакторных, т.е. вызванных одним геном, и для полифакторных, т.е. происходящих вследствие вовлеченности многих генов, заболеваний. Большинство монофакторных генетических заболеваний встречаются относительно редко.

Большинство наиболее обычных болезней современного общества, такие как рак, атеросклероз, нейропсихиатрические болезни имеют существенный генетический компонент и также могут рассматриваться, как объекты классической генной терапии.

# ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ – ЭТО ЗДОРОВО, НО...

Накапливается много примеров разных откликов человека и экспериментальных животных на одну и ту же обработку. Отклонения могут быть, как в сторону, благоприятную для человека, так и наоборот. Например, когда аденовирусные векторы вводят экспериментальным животным, у них в крови быстро появляются антивирусные антитела. А у человека они не появляются. По крайней мере в двух случаях, когда пациентам с муковисцидозом вводили в дыхательные пути (airways) этот вектор. Это хорошо. Но вот у одного из пациентов с муковисцидозом, которому аденовирусный вектор с кДНК CFTR вводили в легкие, возник воспалительный процесс (inflammatory syndrome), хотя у мышей не наблюдалось никакой токсичности этого репликационно-дефектного вектора при 1000 кратно больших дозах.



# ПОДВЕДЕМ ИТОГИ

ПОНИМАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕОБХОДИМО ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ЭТОГО МЕТОДА В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ. ИМЕННО С ПРОДУКТИВНЫМ СИНТЕЗОМ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СВЯЗАН ПРОГРЕСС В РАЗВИТИИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ.

АКТИВНАЯ ПРОВЕРКА И ВНЕДРЕНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ ТРАНСФЕКЦИИ ПОЗВОЛИТ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ РАЗРАБОТКИ ТАКИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ, КАК, НАПРИМЕР, ПОЛИПЛЕКСЫ И ЛИПОПЛЕКСЫ, СУЩЕСТВЕННО УСЛОЖНЯЮЩИХ ПРОЦЕДУРУ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА И ДО СИХ ПОР НЕ ПРИМЕНЯВШИХСЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

