

# Виды генной терапии

Чуреков Никита 240

# Генотерапия

- Лечение заболеваний с помощью генов получило название генотерапии. Сейчас в мире насчитывается порядка 400 проектов, посвященных лечению с помощью генотерапии.



- Разработке программы генной терапии предшествуют тщательный анализ соответствующего гена, идентификация первичного биохимического дефекта, исследование структуры, функции и внутриклеточного распределения его белкового продукта, а также биохимический анализ патологического процесса. Все эти данные учитываются при составлении соответствующего медицинского протокола.

- Апробацию процедуры генокоррекции наследственного заболевания проводят на первичных культурах клеток больного, в которых в норме функционально активен данный ген. На этих клеточных моделях оценивают эффективность выбранной системы переноса экзогенной ДНК, определяют экспрессию вводимой генетической конструкции, анализируют ее взаимодействие с геномом клетки, отрабатывают способы коррекции на биохимическом уровне.

- В генотерапии используют два основных подхода, различающихся природой клеток-мишеней, и соответственно выделяют два вида генной терапии.

# Фетальная генотерапия



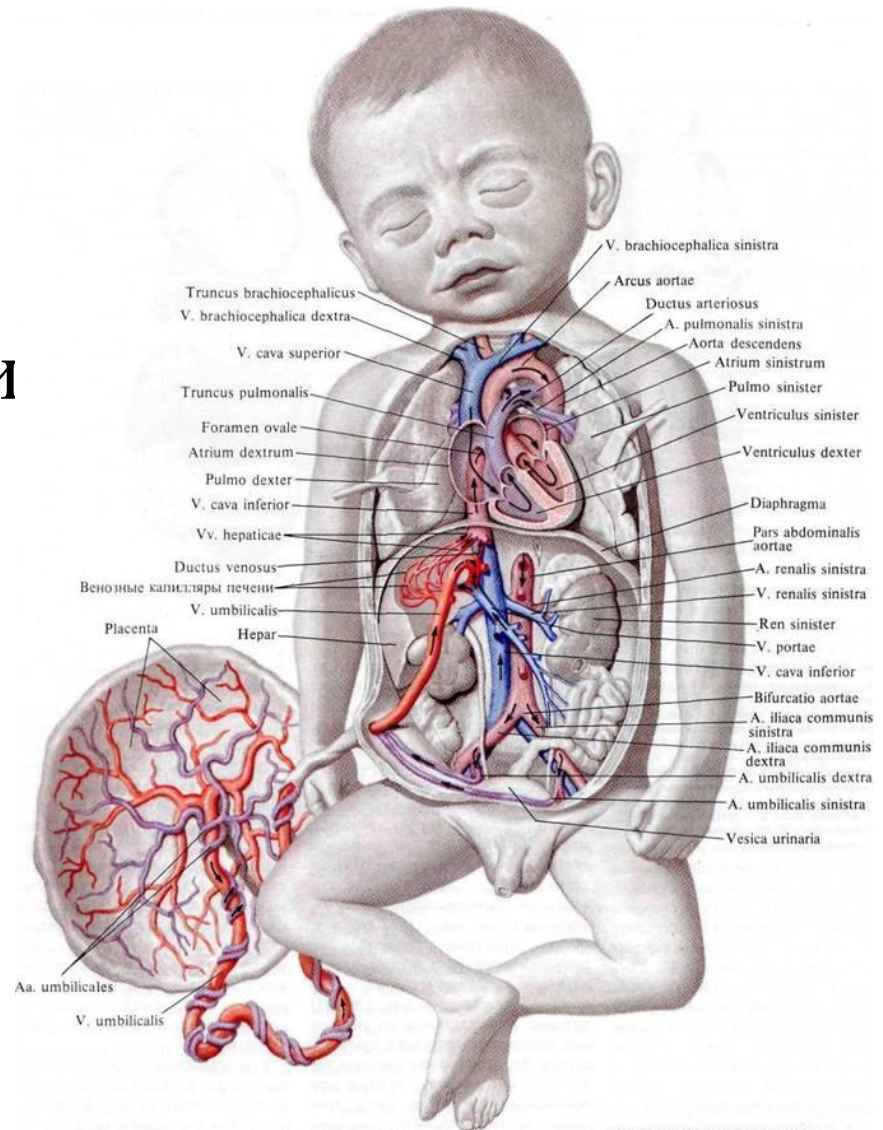
- При этом виде терапии генетическую конструкцию вводят в зиготу или эмбрион на ранней стадии развития (введение генов *in utero*). Ожидается, что введенный материал попадет во все клетки реципиента (и даже в половые клетки, обеспечив тем самым передачу следующему поколению).

- При эмбриональной генной терапии доставка терапевтического гена может быть осуществлена путем его введения в амниотическую полость. Это привлекательно с точки зрения контроля за самой процедурой с помощью различных способов, начиная от ультразвука и заканчивая амниоцентезом (пункция плодного пузыря) и анализом образцов хориональных ворсинок.



- Подобные манипуляции широко используются в клинике и почти полностью безопасны для зародыша и матери.

- Доставку генетических конструкций в клетки плода можно осуществлять через эмбриональное кровообращение путем введения в пупочную вену.



- В настоящее время уже введена в клинику процедура забора крови эмбриона с помощью иглы под контролем ультразвука. Такие манипуляции могут быть осуществлены с шестой недели беременности, если необходимо получить гематопоэтические клетки или доставить генотерапевтический вектор к недоступным органам.

- Большинство методов фетальной генотерапии разработаны на трансгенных мышах. Чужеродную ДНК вводили в оплодотворенные яйцеклетки, полученные от мышей с искусственно стимулированной овуляцией.

- Затем яйцеклетки имплантировали в матку приемной матери. С помощью этого метода удалось заметно улучшить состояние мышечей с наследственным дефицитом соматотропного гормона миелина.

- В подобных экспериментах была получена важная информация о регуляции экспрессии генов и патогенезе наследственных болезней. Однако пока трансгенные животные получают только из 15-20% яйцеклеток с инъецированной ДНК, причем лишь у 20-30% животных введенный ген экспрессируется.

- Более того, из-за случайного встраивания чужеродной ДНК в клеточный геном, есть опасность повреждения генов хозяина (инсерционный мутагенез), приводящего к дефициту белка или нарушению регуляции, что может стать причиной злокачественного новообразования.

- Таким образом, фетальная генотерапия пока недостаточно разработана для лечения наследственных болезней человека. В то же время методы, разработанные в экспериментах с эмбриональными клетками, могут быть использованы для пренатальной диагностики наследственных заболеваний на ранней стадии внутриутробного развития.



# Соматическая генотерапия



- При данном подходе генетический материал вводят только в соматические клетки, и он не передается половым клеткам.

- При соматической генной терапии генетические конструкции могут быть введены системно – *in vivo* (внутривенно, внутримышечно) и локально – *in situ* (сосуды, органы, опухоли), что наиболее предпочтительно и составляет основу терапевтических протоколов.



- Таким образом можно сделать вывод , что фетальная генотерапия пока неприемлема для лечения наследственных заболеваний человека, в то время как соматическая генная терапия уже используется в клинической практике.