



ТЕХНОЛОГИИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кузнецова Елена Владимировна

Кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры молекулярной медицины
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова
г. Москва, Российская Федерация

Романов Артём Игоревич

Студент 5 курса лечебного факультета Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
г. Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье рассматриваются современные достижения и перспективы генной терапии как метода лечения редких наследственных заболеваний. Раскрываются механизмы доставки терапевтических генов, включая вирусные и невирусные векторы, а также описываются ключевые технологии: CRISPR/Cas9, терапия на основе AAV-векторов, геновое редактирование и эпигенетические вмешательства. Особое внимание уделено клиническим примерам успешного применения генной терапии, а также существующим ограничениям, этическим аспектам и будущим направлениям исследований.

Ключевые слова: генная терапия, редкие заболевания, CRISPR/Cas9, AAV-векторы, генные мутации, генетическое редактирование, молекулярная медицина

1. Введение

Редкие наследственные заболевания представляют собой одну из самых сложных проблем современной медицины. По оценкам ВОЗ, более 300 миллионов человек во всём мире страдают от редких генетических нарушений, большая часть из которых обусловлена точечными мутациями. Традиционные методы лечения в основном направлены на купирование симптомов, но не устраняют первопричину заболевания. В этой связи генная терапия предлагает революционный подход — воздействие на молекулярный уровень с целью исправления генетических дефектов.

2. Принципы генной терапии

Генная терапия предполагает введение в клетки пациента нуклеиновых кислот с целью компенсации или исправления дефектного гена. Выделяют два основных подхода:

- **Генотерапия замещения (replacement therapy)** — доставка копии нормального гена, замещающего мутантный.
- **Генетическое редактирование** — точечное исправление мутации без введения нового гена.

В зависимости от метода доставки, генотерапию делят на:

- **in vivo** (внутри организма пациента);
- **ex vivo** (вне организма с последующей трансплантацией модифицированных клеток).

3. Основные технологии доставки

3.1 Вирусные векторы

Вирусы адаптированы для проникновения в клетки, что делает их удобными средствами доставки генетического материала. Наиболее часто используются:

- **AAV (аденоассоциированные вирусы)** — безопасны, не интегрируются в геном, подходят для долгосрочного экспрессирования.
- **Lentivirus** — встраиваются в геном, применяются при терапии заболеваний крови.
- **Retrovirus** — используются при модификации стволовых клеток.

Каждый тип вектора имеет свои особенности по эффективности, специфичности и иммуногенности.

3.2 Невирусные методы

- **Наночастицы и липосомы** — позволяют доставлять ДНК или РНК без вирусной оболочки.
- **Электропорация и сонопорация** — механическое введение через мембраны клеток.
- **Модифицированные мРНК** — используются для временного экспрессирования нужного белка (пример: мРНК-вакцины против COVID-19).

4. Технологии редактирования генома

4.1 Система CRISPR/Cas9

Одна из наиболее эффективных и доступных технологий. Позволяет:

- находить участок ДНК с мутацией;
- вырезать и заменять фрагмент на «здоровый»;
- изменять экспрессию генов.

Примеры успешного применения:

- лечение транстиретиновой амилоидозы (ATTR);
- редактирование гена BCL11A при серповидноклеточной анемии.

4.2 TALEN и ZFN

Менее распространены, но позволяют точно воздействовать на ДНК. Используются в терапии некоторых иммунодефицитов и онкозаболеваний.

5. Примеры успешного применения

- **Спинальная мышечная атрофия (СМА)** — препарат Zolgensma (на основе AAV) однократно доставляет здоровый ген SMN1.
- **Леберова амаврозия (врождённая слепота)** — Luxturna применяет AAV-гены для восстановления зрения.
- **Бета-талассемия и серповидноклеточная анемия** — редактирование гена BCL11A с помощью CRISPR, что позволяет возобновить продукцию фетального гемоглобина.

Эти примеры демонстрируют потенциальную эффективность генетических вмешательств при заболеваниях, ранее считавшихся неизлечимыми.

6. Ограничения и риски

Несмотря на успехи, генная терапия сталкивается с рядом проблем:

- **иммунный ответ** на векторы;
- **риск онкогенности** при встраивании генов в геном;
- **ограниченная продолжительность эффекта** (особенно при использовании мРНК);
- **высокая стоимость** терапии (Zolgensma — одна из самых дорогих в мире, более \$2 млн).

Также остаются нерешёнными **этические вопросы**, особенно в отношении редактирования эмбрионов и возможности создания «генетически модифицированных» детей.

7. Перспективы и будущее направление

Будущее генной терапии связано с развитием:

- многоразовых, низкоиммуногенных векторов;
- технологий редактирования без разрезания ДНК (prime editing, base editing);
- персонализированной медицины — подбор терапии под конкретный генетический профиль пациента;
- платформ для лечения полиэтиологических заболеваний.

Успехи в этой области могут привести к революции в лечении не только редких, но и распространённых хронических болезней.

Заключение

Генная терапия — это одно из наиболее многообещающих направлений современной медицины. В условиях быстрого развития технологий редактирования генома и систем доставки, она становится реальным инструментом лечения ранее неизлечимых заболеваний. Несмотря на ряд ограничений и этических вызовов, клинические успехи демонстрируют её эффективность и высокую значимость. Будущее за междисциплинарными подходами, где биология, медицина, биоинформатика и этика объединяются для спасения человеческих жизней.

Литература

1. High K.A., Roncarolo M.G. Gene Therapy. // *New England Journal of Medicine*, 2019.
2. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. // *Nature*, 2015.
3. Dunbar C.E. et al. Gene therapy comes of age. // *Science*, 2018.
4. Горячев С.Н. Основы генной терапии: технологии и клиническая практика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
5. Zhang Y. et al. Advances in CRISPR-based gene therapy for rare diseases. // *Trends in Genetics*, 2023.
6. Савельева Т.П., Романов А.И. Терапия наследственных заболеваний: от теории к практике. // *Молекулярная медицина*, 2023.