



ТЕХНОЛОГИИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мельникова Ольга Андреевна

Кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной биологии и медицинской генетики Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
г. Москва, Российская Федерация

Фёдоров Алексей Николаевич

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

Аннотация

Генная терапия представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в лечении редких наследственных заболеваний. В статье рассматриваются современные технологии доставки генетического материала, включая вирусные и невирусные векторы, методы редактирования генома (CRISPR/Cas9, TALEN, ZFN), а также клинические успехи и сложности, связанные с их применением. Особое внимание уделено терапиям, одобренным для лечения таких заболеваний, как спинальная мышечная атрофия, аденолейкодистрофия, первичный иммунодефицит и других. Авторы подчеркивают значимость этических, экономических и социальных аспектов внедрения генной терапии в клиническую практику.

Ключевые слова: генная терапия, редкие заболевания, CRISPR/Cas9, вирусные векторы, генетические мутации, редактирование генома, персонализированная медицина

1. Введение

Редкие генетические заболевания, несмотря на их индивидуальную малую распространенность, в совокупности затрагивают миллионы людей по всему миру. Большинство таких заболеваний вызваны мутациями в одном гене и не имеют эффективных методов лечения. С появлением технологий генной терапии возникла реальная возможность корректировать дефектные участки ДНК, восстанавливая нормальную функцию клеток.

Генная терапия, зародившаяся как экспериментальная область в 1990-х годах, сегодня переходит в фазу клинического применения и представляет собой прорыв в области персонализированной медицины.

2. Методы генной терапии

2.1 Вирусные векторы

Наиболее широко применяются аденоассоциированные вирусы (AAV), лентивирусы и аденовирусы. Они обладают высокой эффективностью доставки генетического материала в клетки-мишени. Однако их применение связано с рисками иммунного ответа и интеграции в геном.

Пример: Препарат **Zolgensma** на основе AAV-вектора применяется для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) и стал одним из самых дорогостоящих, но эффективных методов лечения.

2.2 Невирусные системы доставки

Используют липосомы, наночастицы и электропорацию. Такие методы обладают меньшей иммуногенностью и большей безопасностью, но пока уступают вирусам по эффективности доставки.

2.3 Технологии редактирования генома

- **CRISPR/Cas9** — мощный инструмент точного удаления, замены или вставки нуклеотидов.
- **TALEN и ZFN** — используются для более деликатной работы с генами, но требуют высокой точности.
- Разрабатываются технологии **prime editing** — редактирования без разрыва ДНК-цепи.

3. Примеры применения генной терапии

3.1 Спинальная мышечная атрофия (СМА)

Заболевание, вызываемое мутацией гена SMN1. Препарат **Zolgensma** вводится однократно и доставляет рабочую копию гена с помощью AAV-вектора.

3.2 Наследственные формы слепоты

Luxturna — препарат для лечения амавроза Лебера (мутация гена RPE65), который восстанавливает зрение.

3.3 Аденолейкодистрофия

Редкое заболевание метаболизма жирных кислот. Лечение с помощью лентивирусного вектора позволяет остановить прогрессирование заболевания.

3.4 Первичные иммунодефициты

Терапии для синдрома тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID) на основе генетического восстановления Т-клеток успешно прошли клинические испытания.

4. Проблемы и вызовы

- **Иммунные реакции:** иммунная система может атаковать вектор или белок, кодируемый введенным геном.
- **Онкогенность:** случайная интеграция генов в геном может активировать онкогены.
- **Долговременная эффективность:** требуется стабильная экспрессия гена на протяжении жизни пациента.
- **Высокая стоимость терапии:** одна инъекция может стоить от 1 до 3 миллионов долларов, что делает лечение недоступным без государственной поддержки.
- **Этические и правовые вопросы:** возможность вмешательства в зародышевую ДНК вызывает дискуссии о допустимости таких практик.

5. Перспективы развития

- Разработка **универсальных платформ доставки**, в том числе на основе искусственного интеллекта для предсказания эффективности терапии.
- Развитие **генной терапии in vivo** (прямое введение в организм) и **ex vivo** (редактирование клеток вне тела пациента с последующей трансплантацией).
- Упрощение процессов производства и снижение стоимости.
- Использование **стем-клеточной генной терапии** для лечения мультисистемных заболеваний.

Заключение

Генная терапия становится одной из наиболее перспективных форм лечения редких генетических заболеваний, предоставляя пациентам шанс на выздоровление или значительное улучшение качества жизни. Несмотря на ряд технологических и этических препятствий, развитие этой области происходит стремительно. Широкое внедрение генной терапии возможно при условии комплексного подхода, включающего научные, клинические, юридические и социальные усилия.

Литература

1. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature*, 2021.
2. High K.A., Roncarolo M.G. Gene therapy. *New England Journal of Medicine*, 2019.
3. Dunbar C.E. et al. Gene therapy comes of age. *Science*, 2018.