

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

СТАТИСТИКА

1990 – успешное лечение методом ГТ ТКИД(дефицит аминодезаминазы) в Институте здоровья США

За последнее десятилетие утверждено более 380 клинических протоколов. Свыше 3 000 пациентов лечились методами ГТ

Зл. опухоли – 68%

Моногенные насл. заболеваний. – 9,3%

Инфекционные заболеваний. – 13%

Позитивная ГТ

Негативная ГТ

По выражению Индра Вермы их Ин-та Солка – в ГТ есть 3 основных проблемы – это доставка, доставка и доставка генов

Идеальное средство доставки должно удовлетворять следующим условиям

- 1. Сочетать вирусные и невирусные системы доставки**
- 2. Содержать гидрофобный фрагмент для сродства с мембраной**
- 3. Содержать адрес для специфического взаимодействия с клеткой**

Средства доставки генов в организм

Вирусные векторы – ретровирусы, аденовирусы, лентивирусы, герпес-вирусы, вирусы гепатита, гемагглютинирующий японский вирус, бакуловирусы, искусственные вирусы, гибриды вирусов, пептиды вирусов. Сперматозоиды и фибробласты

Липосомы с ДНК

Комплексы ДНК с поликатионами, например с полилизинном

Синтетические микросферы с плазмидной ДНК

Баллистическая трансфекция плазмидной ДНК с частицами золота или вольфрама

Электропорация для введения разных форм ДНК

Плазмиды

Искусственные хромосомы дрожжей, млекопитающих и человека или фрагменты естественных хромосом

Полимеросомы из декстрана, желатина

Магнит – магнитофекция – это комплекс генной конструкции с суперпарамагнитными наночастицами, направляемый магнитом

Углеводсодержащие вектора

Комплексные вектора для прицельной доставки ДНК

Сперматозоиды и фибробласты

Способы введения генов *in vivo*

Инъекция плазмидной ДНК в мышцу

Баллистическая трансфекция (возможна во время операции)

Введение в сосуды печени, сердца (регионарное)

Аэрозольное введение в дыхательные пути

Втирание в кожу

В ткань опухоли, в паренхиму почки, печени

Электропорация

Магнитофекция

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ ДОСТАВКИ И ЭКСПРЕССИИ ГЕННОЙ КОНСТРУКЦИИ

Введение в вектора тканеспецифического энхансера с индуцируемым промотором и инсулятором - кассеты

Введение в конструкцию металлотioneиновых и температурочувствительных промоторов

Введение в конструкцию промоторов, управляемых гормонами

Снабжение конструкции олигонуклеотидами, позволяющими ей экспрессироваться независимо от места страивания в геном

Генно-клеточная терапия

**Направленная дифференцировка клеток –
костного мозга,
периферической крови,
стволовых клеток мышц,
клеток печени,
нервных клеток,
эмбриональных клеток**

Способы ГТ

Заместительная ГТ

Генный нокаут

Замена больного гена - химеропластика

Выбрасывание экзона

Заболевания, подвергающиеся ГТ

Название

1. ТКИД
2. Сем. Гиперхолестеринемия
3. Гемофилия В
4. Гемофилия А
5. Болезнь Гоше
6. Эмфизема легких
7. Муковисцедоз
8. Фенилкетонурия
9. Миодистрофия Дюшенна
10. Талассемия
11. Серповид. Анемия

Дефектный ген

1. АДА
2. Рецептор липопротеинов низкой плотности
3. Фактор IX
4. Фактор VIII
5. β -глюкоцерабросидаза
6. α -1-антитрипсин
7. Трансмембранный регулятор
8. Фенилаланин-гидроксилаза
9. Дистрофин
10. β -глобин
11. β -глобин

12. Б-знь Альцгеймера

13. Б-знь Паркинсона

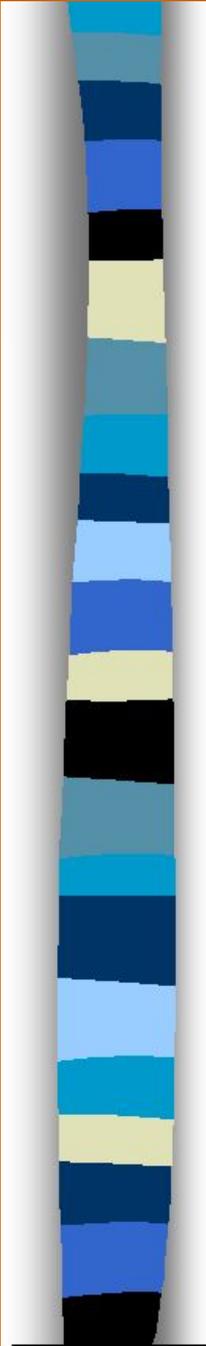
12.Предшеств. β -амилоида

13. Тирозингидроксилаза

**В перспективе –лечение слепоты и глухоты, устранение
Алкогольной и наркотической зависимости и др**

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

- Увеличение иммуногенности опухолевых клеток за счет трансгеноза генов, кодирующих иммуногенные белки
- Введение в опухолевые клетки генов костимулирующих молекул
- Суицидная терапия – ген p53, гены, кодирующие токсины под промоторами, экспрессирующимися только в опухолевых клетках, гены bax и bad, под специфическими промоторами
- Внутриклеточная иммунизация - введение генов, кодирующих АТ против продуктов онкогенов, рецепторов для ростовых факторов
- Введение соответствующих антисенс ДНК и РНК
- Активация клеток иммунной системы за счет введения в них генов цитокинов

- 
- **Предохранение кроветворных стволовых клеток пациента от токсического действия химиопрепаратов (введение в них гена множ. лек. устойчивости)**
 - **Введение в опухоль вирусов, экспрессирующих тимидинкиназу, а затем ганцикловира. Фермент фосфорилирует ганцикловир и превращает его в токсичный для быстроделющихся опухолевых клеток, не трогая нормальные, которые вирус не поражает**
 - **Активация генов апоптоза в опухолях**
 - **Подавление генов – ингибиторов апоптоза**
 - **Введение гена ИНФ**
 - **Введение гена антисмыслового Fas-лиганда**
 - **Введение генов гранзимов, генов, подавляющих ангиогенез**



Ингибирование антиапоптотических генов и активация апоптотических

**Блок экспрессии онкогенов- антисмысловые мРНК
Ki-ras**

Внутриклеточные антитела

**Повышение иммунореактивности опухоли – гены
чужеродных антигенов, цитокинов**

Введение антисенс мРНК гена теломеразы

Генный допинг

Генная терапия, направленная на лечение мышечной слабости у пожилых людей и наследственного заболевания миодистрофии вдохновила спортсменов, склонных для достижения высоких спортивных результатов применять допинги

Всемирный антидопинговый комитет даже обратился к ученым с просьбой приостановить проникновение генной терапии в спорт

Речь о высокотехнологическом способе мошенничества в спорте

**Лыжник Эро Мянтюранта,
завоевавший в 1964 г 2 Олимпийские медали, имеет мутацию,
повышающую уровень эритроцитов за счет большей
чувствительности к эритропоэтину**

**Есть данные , что один из чемпионов Мира по штанге имел
мутацию в гене миостатина**

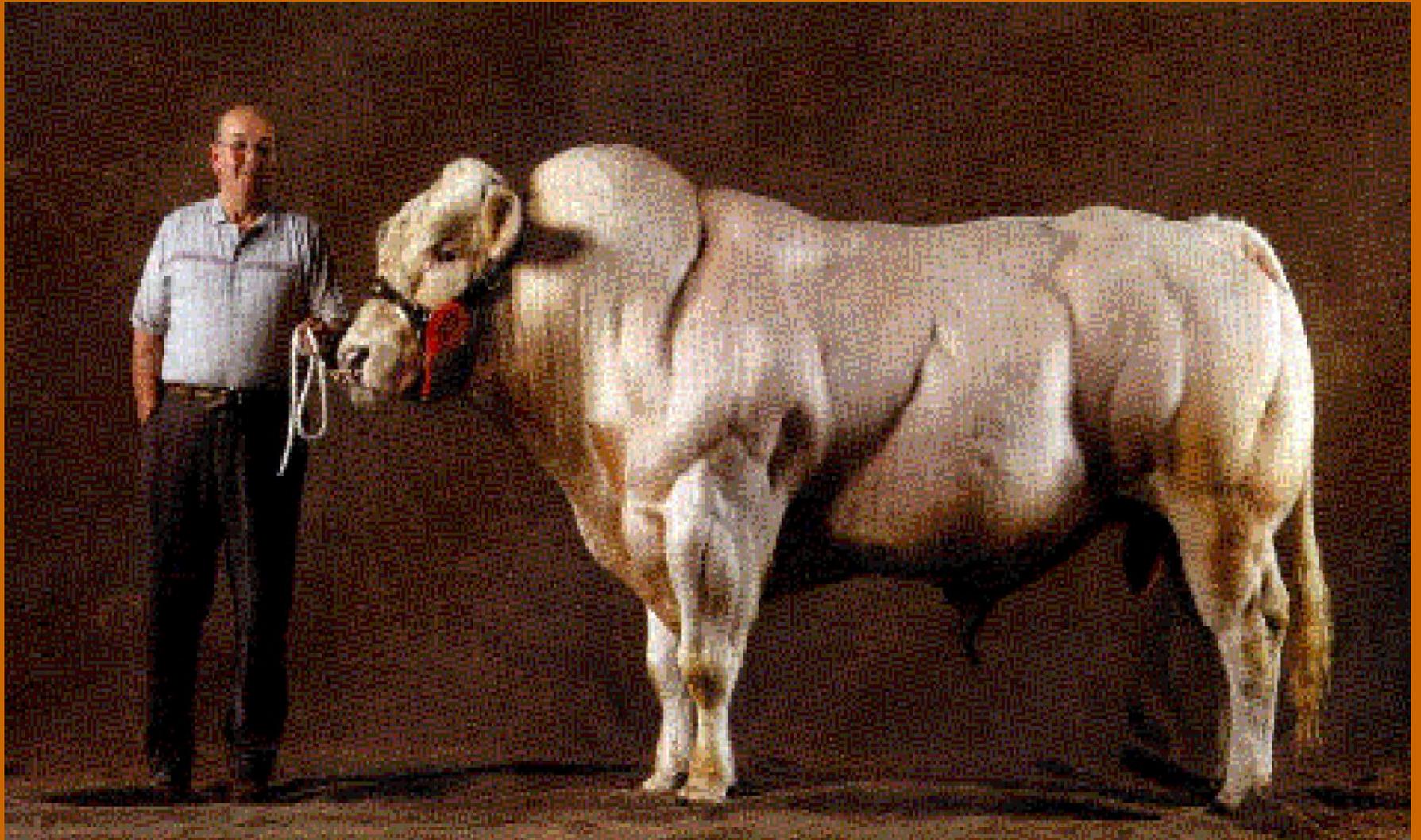
Продукт синтетического трансгена не отличим от натурального

**Естественные комбинации генов тоже могут давать
преимущества**

**Есть опасность, что будущих спортсменов будут отбирать по
Генетическому статусу**

Гены кодируют белки – сигналы для роста мышц и подавления

**Стимулятор роста мышц – инсулиноподобный фактор роста ,
ингибитор – белок миостатин**



Бык бельгийской голубой породы с мутацией в гене миостатина

Компьютерное моделирование лекарств

Создание лекарств нового поколения на основе моделирования взаимодействия низкомолекулярного лиганда с белком, участником патологического процесса

Поиск новых молекул-мишеней лекарственных препаратов