

## GENE THERAPY – FANTASY OR REALITY

O. O. FAVOROVA

*The paper deals with gene therapy which is crucially new approach for treatment of hereditary, cancer and infectious diseases. The incorporation of the additional functioning gene in cells of a patient provides either a correction of the hereditary mistake of metabolism or an acquisition by the organism of new features that are responsible for a patient's recovery.*

**В статье описан принципиально новый подход к лечению наследственных, онкологических и инфекционных заболеваний – генная терапия. В клетки больного вводится дополнительный функционирующий ген, который или исправляет врожденную ошибку обмена веществ, или придает организму новые свойства, благодаря которым происходит выздоровление пациента.**

© Фаворова О.О., 1997

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕНАМИ – ФАНТАСТИКА ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

О. О. ФАВОРОВА

Российский государственный медицинский университет

### ВМЕСТО ВВЕДЕНИЯ

Сегодня каждому старшекласснику известно, что *генетическая информация*, закодированная в последовательности оснований ДНК, направляет и контролирует синтез РНК и белков. Поэтому *геном* – совокупность молекул ДНК в каждой отдельной клетке – представляет собой “книгу судеб” организма, в которой записано, как это живое существо, будь то человек, животное, растение, микроб или вирус, выглядит, живет и передает свои свойства следующему поколению. У многоклеточных организмов эта геномная книга разбита на главы – *хромосомы*, а страницам соответствуют отдельные *гены* – основные единицы наследственности, каждая из которых несет генетическую информацию для определенного белка или РНК. Увы, в эту книгу, как и в набранную типографским способом, закрадываются опечатки: может быть пропущена, вставлена или заменена на другую отдельная буква (нуклеотидный остаток ДНК), а иногда происходит вставка или утрата большого фрагмента текста – нескольких страниц или главы. Такие изменения генетического материала называются *мутациями*, и если мутации искажают информацию, записанную в генах, или затрагивают регуляторные области, приводя к выключению генов, то они являются причиной *генетических заболеваний*. Если подобные мутации происходят в клетках зародышевого пути организмов, размножающихся половым путем, то они передаются по наследству и заболевание становится *наследственным*.

В мире каждый сотый ребенок рождается с серьезным наследственным дефектом, и количество таких дефектов неумолимо растет. Наследственные отклонения, как правило, приводят к физическим или умственным нарушениям и преждевременной смерти. Для большинства из известных в настоящее время более чем 4000 наследственных заболеваний не найдено достаточно эффективных способов лечения.

Спасением от наследственных заболеваний могло бы стать введение в организм больного неповрежденной копии мутантного участка ДНК. Идея, еще недавно казавшаяся фантастической, становится вполне реальной благодаря достижениям в области *генетической инженерии*. Эта технология позволяет выделять индивидуальные гены

и последовательности ДНК (*клонировать ДНК*), а затем направленно изменять их в пробирке, создавая *рекомбинантную ДНК* — новые сочетания последовательностей нуклеотидов. Молекулы рекомбинантной ДНК, содержащие неповрежденную копию мутантного участка ДНК и сконструированные таким образом, чтобы их можно было ввести в клетки нового хозяина, смогут заменить поврежденный ген, направляя синтез недостающего продукта, или же заставят работать имеющийся у хозяина, но выключенный ген. Произойдет изменение генетического материала организма, или его *генотипа*, и как следствие — исправление врожденной ошибки обмена веществ. Наследственное заболевание будет излечено при помощи *генотерапии*.

Еще одним важным направлением генотерапии может стать направленно привнесение свойств, ранее не присущих данному типу клеток. Предполагается, что, вводя в организм новые, не свойственные ему гены, можно будет лечить онкологические, инфекционные и аутоиммунные заболевания.

#### МЕТОДЫ ПЕРЕНОСА “ЛЕЧЕБНЫХ” ГЕНОВ

Метод генотерапии находится пока на ранней стадии развития, хотя выполнена значительная часть работы по созданию способов переноса генов лабораторным животным. Животные, несущие чужеродный ген, получили название *трансгенных*. Первые трансгенные мыши — основной объект для дальнейших исследований — были получены в 1981–1982 годах, а уже в 1985 году выбранные учеными гены были перенесены сельскохозяйственным животным (кроликам, свиньям и овцам) с целью улучшения полезных для человека свойств. Параллельно аналогичные успехи были достигнуты с растениями.

Первая успешная попытка применить генотерапию в клинической практике была предпринята в 1990 году в США. Ребенку, страдающему редким заболеванием — *тяжелым комбинированным иммунодефицитом*, — которое связано с дефектом гена, кодирующего фермент аденозиндезаминазу, была введена неповрежденная копия гена. И хотя использованный метод предполагал многократное введение гена на протяжении всей жизни пациента, то есть, строго говоря, не обеспечивал полного излечения, была открыта новая эра в медицине.

Существуют несколько подходов к лечению генами. Гены можно вводить в половые клетки (сперматозоиды или яйцеклетки), в клетки эмбриона на ранних стадиях развития либо в *соматические клетки* (клетки тела, кроме половых или их предшественников). Введение генов в половые клетки означает, что приобретенное свойство будет передаваться из поколения в поколение. Именно этот метод широко используется при получении трансгенных животных, но он вряд ли применим к людям из этических соображений. Действительно, имеем ли мы право

вмешиваться в эволюцию человека? Оправдан ли риск внесения в генофонд изменений, ведь мы еще не знаем всей сложной системы взаимодействия генов и их регуляции и, заменяя один “больной” ген, можем нарушить работу других и тем самым вместо ожидавшейся пользы принести вред, а может быть, и гибель человеку как виду. Генотерапия соматических клеток в отличие от половых затрагивает организм только самого пациента и поэтому разрабатывается в качестве основного подхода. При этом большое значение имеет правильный выбор типа соматических клеток, которые должны обеспечить длительное сохранение и функционирование внесленного “лечебного” гена.

Наследственные заболевания могут быть обусловлены дефектом одного или нескольких генов, а также крупными генетическими изменениями, например потерей целой хромосомы. Безусловно, на современном этапе можно пытаться лечить генами только заболевания первого типа, так называемые *моногенные*, при условии, если ответственный за дефект ген уже обнаружен и клонирован, то есть получен материал для введения больному.

В принципе существуют два пути передачи больному “лечебного” гена. Если болезнь связана с отсутствием или малыми количествами белкового продукта дефектного гена, то достаточно ввести в клетку неповрежденный ген и дать ему возможность работать; в результате появятся достаточные количества белка-продукта. Таким образом, внесенная копия гена заместит по функциям сохраняющийся в геноме больного дефектный ген, поэтому этот подход получил название *заместительной терапии*. Все используемые в настоящее время клинические методы переноса генов основаны на внесении в клетку дополнительных количеств ДНК, то есть на заместительной терапии. Другим, идеальным способом излечивать генетические заболевания могла бы быть *корректирующая* (или исправляющая) *терапия*, при помощи которой дефектный ген реально заменялся бы в геноме нормальной копией. Этого можно достичь основываясь на способности двух молекул ДНК к *рекомбинации* — обмену при помощи специальных ферментов фрагментами полинуклеотидных цепей. Однако из-за крайне низкой эффективности этого метода в условиях лаборатории до практического использования корректирующей терапии пока очень далеко.

До сих пор мы не обсуждали, каким путем “лечебный” ген может быть введен в клетки больного. Генетическая модификация соматических клеток может производиться либо непосредственно в организме больного, либо путем введения функционального гена в предварительно выделенные и культивируемые клетки пациента, которые затем возвращают обратно в организм. Оба способа имеют недостатки и ограничения, но в целом второй способ используется в настоящее время чаще из-за

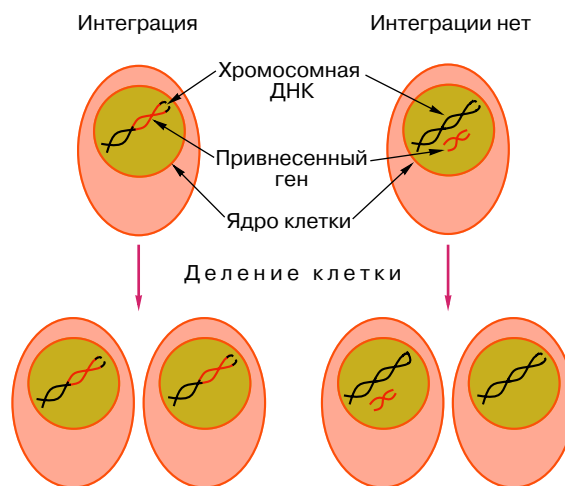
своей большей эффективностью. В табл. 1 перечислены разработанные методы введения ДНК в животные клетки и указана их применимость для доставки генов в культуру клеток или непосредственно в орган. Химический метод доставки состоит в том, что если к очищенной ДНК добавить ионы  $Ca^{2+}$  или некоторые другие положительно заряженные соединения, то образующийся осадок поглощается культивируемыми клетками. При этом лишь очень небольшая часть внесенной ДНК проникает в ядра клеток, то есть эффективность переноса генов крайне низка. Метод электропорации (создания микроскопических пор в мембранах клеток при помощи электрического высоковольтного разряда) несколько более эффективен, однако при этом возможны серьезные повреждения клеток. Оба описанных метода, равно как микроинъекция ДНК в отдельную клетку при помощи тонких стеклянных пипеток, не применяются для генотерапии. В отличие от микроинъекции обычная инъекция раствора ДНК шприцем и иглой может использоваться для переноса генов в некоторые ткани организма (например, в мышцы). В последние годы предложены новые способы доставки ДНК в соматические клетки, которые можно применять для лечения генами. Из физических методов следует назвать бомбардировку частицами, когда ДНК наносится на микроскопические металлические «дробинки» и выстреливается в клетку. Внесение ДНК в комплексе с *липосомами* – искусственными мембранными пузырьками, приготовленными из липидов, которые

сливаются с плазматической мембраной клетки, – обеспечивает достаточно эффективный перенос в нее ДНК. Предлагается также использовать комплексы ДНК с белками, для которых на поверхности клетки имеются специфические рецепторы. После связывания рецептором белка чужеродная ДНК вместе с белком будет поглощена клеткой-мишенью. Наконец, еще один подход использует природную способность вирусов проникать в клетки и привносить в них собственный генетический материал. В последнее время на основе генетического материала вирусов создано множество генноинженерных конструкций, служащих *векторами*, то есть средствами доставки новых генов в клетки. Используют ретровирусные (их особенности будут пояснены позже) и аденовирусные векторы, а также векторы на основе некоторых других вирусов.

Главное в методе переноса генов – включается (интегрирует) ли новый ген в хромосому клетки-мишени. Для активно делящихся клеток отсутствие интеграции внесенного гена в клеточную ДНК означает его неминуемую утрату в клетках-потомках (рис. 1). Одной из основных причин того, что в 80% случаев для внесения чужеродной ДНК при клинических испытаниях на людях использовали ретровирусные векторы, является его стабильная интеграция в клеточный геном. Кроме того, эти векторы обеспечивают высокую эффективность доставки

**Таблица 1.** Методы внесения ДНК в эукариотические клетки и область их применения

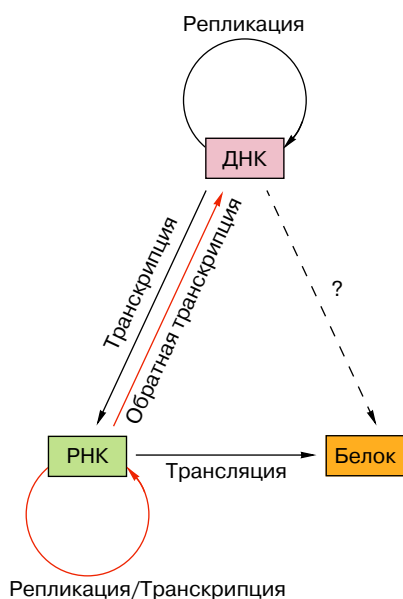
| Методы переноса ДНК                   | Применимость для доставки генов |         |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------|
|                                       | в культивируемые клетки         | в ткани |
| Химические                            |                                 |         |
| осаждение ДНК фосфатом $Ca$           | +                               | –       |
| Физические                            |                                 |         |
| электропорация                        | +                               | –       |
| микроинъекция                         | +                               | –       |
| бомбардировка частицами               | +                               | +       |
| простая инъекция                      | –                               | +       |
| Слияние                               |                                 |         |
| липосомы                              | +                               | +       |
| Опосредованное рецепторами поглощение |                                 |         |
| ДНК-белковые комплексы                | +                               | +       |
| Рекомбинантные вирусы                 |                                 |         |
| аденовирусы                           | +                               | +       |
| ретровирусы                           | +                               | –       |



**Рис. 1.** Значение интеграции в геном для судьбы «лечебного» гена (изображен красным цветом). Не все системы доставки гена в клетки-мишени обеспечивают его включение (интеграцию) в геном. Если вектор не способен к интеграции, то привнесенная ДНК присутствует в ядре вне хромосом и не будет передаваться всем дочерним клеткам при клеточном делении. Это неминуемо приведет к потере «лечебного» гена. Напротив, интегрирующие векторы включают свои гены в хромосомы, что должно обеспечивать устойчивое приобретение нового гена во всех последующих поколениях

генов и не приводят к ощутимым повреждениям в клетке-мишени. В отличие от ретровирусных аденовирусные векторы в геном не интегрируются. Далее мы подробнее остановимся на строении ретровирусов и векторов на их основе.

В начале статьи мы говорили о том, что генетическая информация записана в клетке в форме ДНК. На матрице ДНК синтезируются разные типы молекул РНК, один из которых (*информационная, или матричная, РНК*) направляет синтез белков. Это фундаментальное положение, сформулированное на заре молекулярной биологии, получило название *основной догмы молекулярной биологии* (рис. 2). В своей первоначальной форме основная догма гласила, что в природе возможны синтез РНК на ДНК и синтез белка под контролем РНК, но ни в коем случае не в обратном направлении. Однако в 1970 году было установлено, что *онкогенные*, то есть вызывающие рак, *РНК-содержащие вирусы животных* (а все вирусы можно разделить на две большие группы в зависимости от того, какую нуклеиновую кислоту – ДНК или РНК – они содержат в качестве генетического материала) способны синтезировать



**Рис. 2.** Пути передачи генетической информации. В соответствии с основной догмой молекулярной биологии генетическая информация передается в направлении ДНК → РНК → белок (сплошные черные линии). Позднее у РНК-содержащих вирусов были обнаружены другие пути передачи генетической информации (красные линии): у одних – процессы обратной транскрипции РНК → ДНК, у других – репликации/транскрипции РНК → РНК. В принципе возможно, хотя и не обнаружено, считывание белка с матрицы ДНК (пунктирная черная линия). Запрещено только направление передачи генетической информации от белка к нуклеиновым кислотам

ДНК на своей РНК как на матрице. Этот процесс получил название “*обратной транскрипции*” в отличие от прямой транскрипции ДНК → РНК, а осуществляющие его вирусы, которые принципиально отличаются от остальных живых организмов по типу превращения генома, стали называть *ретровирусами* (от лат. *retro* – обратно, назад).

На рис. 3 схематически представлены строение частиц ретровируса (слева вверху) и его жизненный цикл. Сердцевина вируса, построенная из специальных вирусных белков, содержит две идентичные молекулы одноцепочечной РНК, а также небольшое количество молекул вирусных ферментов. Сердцевина окружена оболочкой, собранной из клеточных мембран хозяина с вкраплениями еще одного вирусного белка. Последний обеспечивает прикрепление вируса к поверхности клетки. Вслед за этим происходят “раздевание” РНК и ее проникновение вместе с белками сердцевины вируса в клетку, где специальный вирусный фермент катализирует обратную транскрипцию РНК в ДНК. Двухцепочечная вирусная ДНК перемещается в клеточное ядро и встраивается в хромосому. Это свойство ретровируса обеспечивает стабильное сохранение его генетической информации: реплицируясь вместе с клеточной ДНК при делении клетки, вирусспецифическая ДНК (*провирус*) передается в дочерние клетки. Провирус направляет синтез вирусных белков и РНК, которые затем собираются в частицы и выходят из клетки, отпочковываясь от клеточной мембраны. Еще одним уникальным свойством ретровирусов является то, что в составе их генома могут присутствовать последовательности нуклеотидов, которые отличаются от собственных генов вируса и, как оказалось, захвачены из ДНК клетки-хозяина. Таким образом, для ретровирусов характерна передача генетической информации в направлении РНК → ДНК → РНК, и они являются природными генетическими векторами. Теперь ясно, почему на их основе удобно создавать искусственные векторы для переноса генов.

Действительно, если лишить ретровирус генетического материала, кодирующего вирусные белки, то это приведет, как показано на рис. 3, к невозможности давать потомство новых вирусных частиц. На освободившееся в геноме вируса место можно ввести чужеродный ген и таким образом создать ретровирусный вектор. А вот размножаться такой дефектный вирус сможет только в присутствии другого *вируса-помощника* с неизменной РНК, чьи белки будут “приватизированы” нашим вектором. Именно так на основе вируса лейкоза мышей сконструированы векторы, которые обеспечивают высокоэффективный перенос генов и их стабильное встраивание в хромосому клеток-мишеней. А если уж вектор встроился в клеточную ДНК, то он будет передаваться при нормальном делении всему потомству этой клетки. Это свойство чрезвычайно важно для стойкого исправления генетического

дефекта. Несмотря на очевидные достоинства ретровирусных векторов, их возможности далеко не безграничны. Так, ретровирусная ДНК может встраиваться в хромосомную ДНК только тех кле-

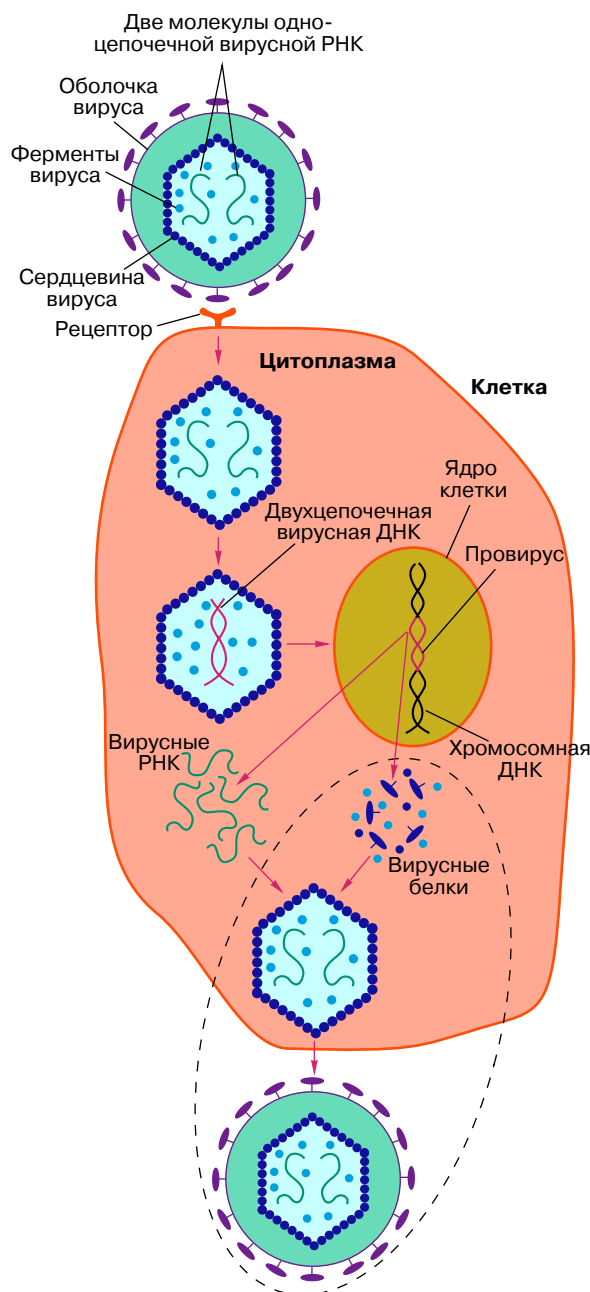
ток, которые способны к активному делению. Другим серьезным недостатком ретровирусных векторов является то, что они встраиваются в геном клеток хозяина беспорядочно, то есть в каждой клетке включение происходит в разные участки любой из хромосом. Это создает проблемы, из которых отметим одну – теоретическую возможность злокачественного перерождения отдельных клеток хозяина из-за повреждения их генетического материала при встраивании вектора. Тем не менее, как уже указывалось, достоинства ретровирусных векторов делают их основной системой доставки генов при клинических испытаниях.

## ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНОТЕРАПИИ

В табл. 2 перечислены наследственные заболевания, которые пытаются лечить методом генотерапии. При упомянутом выше комбинированном иммунодефиците, связанном с дефектом аденозиндезаминазы, перенос “лечебного” гена производили в Т-лимфоциты крови (1990 год, США) или в стволовые клетки костного мозга (1992 год, Италия; 1993 год, Великобритания–Франция). Извлеченные у больного клетки культивировали в пробирке, при помощи ретровирусного вектора вводили неповрежденный ген аденозиндезаминазы, дефект которого вызвал заболевание, и возвращали клетки больным. С дефектом этого фермента связано 25% случаев всех известных врожденных нарушений иммунных механизмов (*иммунодефицитов*). Иммунодефициты, связанные с дефектом других ферментов, также, вероятно, можно будет лечить вводя функционально активные копии соответствующих генов.

Еще одна группа наследственных заболеваний, для которой можно рассчитывать на успешное лечение генами, введенными в стволовые клетки костного мозга, – это так называемые *лизосомные болезни накопления*, на долю которых приходится около 10% случаев всех генетических дефектов. Известно, что *лизосома* – органелла эукариотической клетки – содержит 40 ферментов, ответственных за внутриклеточное расщепление различных макромолекул. Мутация гена, кодирующего тот или иной лизосомный фермент, приводит к тому, что нерасщепленный субстрат этого фермента накапливается в лизосомах, что и обуславливает патологию. Клинические испытания возможности переноса “лечебного” гена при помощи ретровирусного вектора в культивируемые клетки костного мозга проводятся для одного из заболеваний этой группы – *болезни Гоше*, связанной с накоплением липидов и названной по имени описавшего ее ученого.

Похожий прием был использован для лечения генетического заболевания под названием “*семейная гиперхолестеринемия*”. Это заболевание приводит к развитию инфаркта в детском возрасте и обусловлено полным отсутствием в клетках печени рецептора, который должен связывать частицу, переносящую



**Рис. 3.** Строение и жизненный цикл вируса лейкоза мышей. Созданные на его основе ретровирусные векторы не содержат некоторых генов, кодирующих вирусные белки, и потому в их жизненном цикле отсутствуют стадии, обведенные пунктирной линией. “Лечебные” гены, введенные вместо вирусных, активно функционируют

**Таблица 2.** Генотерапия некоторых наследственных заболеваний

| Заболевания                                  | Тип вводимых генов                          | Тип клеток, в которые вводится “лечебный” ген*                         |
|--|---|--|
| Тяжелый комбинированный иммунодефицит        | Ген аденозиндезаминазы                      | Т-лимфоциты, стволовые клетки костного мозга                           |
| Болезнь Гоше (лизосомная болезнь накопления) | Ген глюкоцереброзидазы                      | Стволовые клетки костного мозга  |
| Семейная гиперхолестеринемия                 | Ген рецептора                               | Гепатоциты печени  |
| Гемофилии                                    | Ген одного из факторов свертывания крови    | Фибробласты кожи   |
| Талассемии                                   | Гены глобулинов и их регуляторные участки   | Клетки костного мозга  |
| Муковисцидоз                                 | Ген регулятора трансмембранной проводимости | Эпителий легкого (аэрозольное впрыскивание вектора в дыхательные пути) |
| Прогрессирующая дистрофия мышц Дюшенна       | Ген дистрофина                              | Мышцы (инъекции), миоциты  |

\* В случае если “лечебный” ген вводился непосредственно в ткани пациента, в скобках указан способ его доставки. В остальных случаях введение гена производили в клетки, извлеченные из организма больного и культивируемые в пробирке.

*холестерин* в плазме крови. Для введения гена этого рецептора у больного отсекали около 200–300 г печени, печеночные клетки (гепатоциты) культивировали и подвергали генетическому изменению в лабораторных условиях, а затем вводили больному обратно в печень через кровеносные сосуды.

Введение гена, кодирующего тот или иной фактор свертывания крови, может спасти больных, страдающих одной из форм *гемофилии*. Заболевания этой группы встречаются достаточно часто: вспомним хотя бы сына последнего русского царя, царевича Алексея, и его родственников из королевских семей Европы. В случае этого заболевания культивировали один из типов клеток кожи – *фибробласты*, взятые у больного, вводили в них “лечебный” ген и наблюдали в культуре клеток синтез и секрецию белка – фактора IX, который в норме фибробластами не производится. При имплантации этих клеток в кожу пациентов фактор IX должен вырабатываться и попадать в кровоток. Основная проблема при этом заключается в том, чтобы пересаженные клетки могли длительное время существовать в организме больного. Этого пока добиться не удается.

Одним из наследственных заболеваний крови, для которого активно и достаточно давно ищут генотерапевтические способы лечения, является *бета-талассемия* – довольно распространенное нарушение в образовании гемоглобина. *Гемоглобин* – это белок, переносящий кислород, он построен из двух белковых цепей: альфа- и бета-глобина – и из гема – химической группы, содержащей железо. В нормальных эритроцитах существуют строгие механизмы контроля, благодаря которым синтезируется равное количество обоих глобинов. У больных бета-талассемией эритроциты лишены бета-глобина за счет мутации в кодирующем его гене, что приводит не только к недостатку гемоглобина, но и к накоплению “лишнего” альфа-глобина и гибели эритроцитов. Такие хронические больные обычно умирают к

20 годам. Для генетической коррекции талассемии недостаточно ввести нормальный ген бета-глобина, но нужно еще, чтобы белок синтезировался в равных количествах с альфа-глобином. Для этого ученые стремятся внести в вектор помимо гена бета-глобина еще и контролирующий участок ДНК, ответственный за координированный синтез двух белков. Если это будет достигнуто, то будут спасены тысячи больных бета-талассемией. Генотерапевтическое лечение других наследственных заболеваний крови (например, серповидно-клеточной анемии) также возможно только при согласованном синтезе нескольких белков.

В настоящее время не существует общедоступного метода культивирования клеток легких, поэтому при легочных заболеваниях единственный способ доставить чужеродный ген – это ввести его прямо в организм. Усилия ученых сконцентрировались на *муковисцидозе* – весьма распространенном среди людей белой расы тяжелом наследственном заболевании легких, которое поражает, например, в семьях из Центральной Европы одного новорожденного из 2500 и для которого установлен дефектный ген, кодирующий белок-регулятор трансмембранной проводимости. Разрешение на клинические испытания генотерапии этого заболевания получено сейчас в шести научных центрах мира. Неповрежденную копию “гена заболевания”, включенную в аденовирусный вектор или липосому, вводят в форме аэрозоля в дыхательные пути больного.

Для коррекции нарушения при *прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна* – заболевании мальчиков, связанном с дефектами X-хромосомы, – нормальный ген, кодирующий белок дистрофин, пытались прямо вкалывать в мышечные волокна, используя либо “голую” ДНК, либо аденовирусный вектор. Другие исследователи трансплантировали больному миобласты после генетической коррекции. Ранее неподвижный ребенок приобретал

способность двигаться! К сожалению, во всех этих опытах удается получить только временный терапевтический эффект, и процедура введения гена должна неоднократно повторяться.

Список наследственных заболеваний, которые пытаются или планируют лечить генами, можно продолжать и продолжать. Это и ревматоидный артрит, и фенилкетонурия, и заболевания, связанные с недостатком гормонов (инсулина, эритропоэтина, гормона роста). В случае хронической анемии, связанной с дефицитом эритропоэтина, на основании опытов на животных предлагается принципиально новый подход к лечению. Так как каждая из наших клеток содержит один и тот же геном, можно заставить фибробласты кожи, которые в норме не производят эритропоэтина, синтезировать этот гормон. Для этого нужно ввести в геном новую контролируемую область и тем самым снять запрет со считывания (*экспрессии*) гена эритропоэтина, присутствующего, но “молчащего” в фибробластах. Практически в любой области медицины либо начаты клинические испытания лечения наследственных заболеваний с помощью генотерапии, либо в опытах на животных разрабатываются подходы к такому лечению. По мере усовершенствования методов доставки генов и контроля их экспрессии список заболеваний, к которым можно применять генотерапию, будет безусловно расширяться.

Как уже отмечалось, генотерапия применима не только к наследственным заболеваниям. Лучшие умы бьются над решением проблемы лечения генами “чумы XX века” — *синдрома приобретенного иммунодефицита* (СПИД), возникающего при заражении *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ). ВИЧ представляет собой ретровирус, поражающий Т-лимфоциты и макрофаги. Болезнь удалось бы победить, если бы были найдены новые гены, введение которых в зараженные ВИЧ лимфоциты останавливало бы дальнейшее размножение вируса. Предложено множество хитроумных способов борьбы со СПИДом с помощью привнесенных генов. Все они основаны на новейших данных о строении и функционировании генома ретровируса. Например, вводя прямо в мышцы больного ретровирусные векторы, несущие отдельные гены ВИЧ, ученые рассчитывали на то, что гены ВИЧ после внедрения в ДНК хромосом хозяина смогут дать информацию для синтеза вирусных белков и произойдет “противоСПИДная” иммунизация больного этими белками. Однако еще не получено ощутимых результатов, которые сулили бы успех в борьбе с вирусом дикого типа, коварство которого заключается в его изменчивости.

Огромные перспективы открывает использование генотерапии для лечения онкологических заболеваний. Многолетние усилия ученых привели к пониманию того, что рак — это генетическое заболевание и его развитие происходит многостадийно, в результате серии генетических нарушений, накапливающихся в клетке. Следовательно, каждый из таких отдельных генетических дефектов может стать точкой приложения генотерапевтического подхода. Сейчас, когда усилия многих лабораторий направлены на поиски путей генотерапии отдельных форм рака, некоторые из этих возможностей прорабатываются в лабораториях и клиниках. К сожалению, рамки статьи не позволяют подробнее остановиться на рассмотрении успехов, достигнутых в области генотерапии опухолей головного мозга, груди, языка, злокачественной меланомы и других форм рака.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на титанический труд ученых и колоссальные экономические затраты, генотерапия пока остается экзотикой: к 1994 году этим способом во всем мире лечилось или было вылечено всего около 200 человек. Однако выявление все новых и новых “генов заболевания”, а также усовершенствование методов их доставки в больной организм приводят к тому, что этот радикальный метод лечения проникает буквально в каждую область медицины. В ближайшие годы следует ожидать резкого возрастания количества генотерапевтических разработок, достигших стадии клинических испытаний. Можно надеяться, что через 5–10 лет генотерапия станет стандартным методом лечения отдельных форм рака. Будут активно развиваться разделы генотерапии, направленные на предотвращение инфекционных и онкологических заболеваний.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Уотсон Дж., Туз Дж., Куриц Д. Рекомбинантные ДНК: Краткий курс. М.: Мир, 1986.
2. Верма А.М. Генотерапия // В мире науки. 1991. № 1.

\* \* \*

Ольга Олеговна Фаворова, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии и медицинской биотехнологии микро-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник Кардиологического научного центра РАМН. Автор одной монографии и 110 других научных работ.