

## Взмах молекулярными ножницами



Редкое генетическое заболевание путем редактирования генов пытаются победить ученые из НАН

Геном больного муковисцидозом планируют отредактировать ученые Национальной академии наук. Один из этапов прорывной технологии они уже осуществили. Системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелыми

нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, считается одним из самых распространенных в мире и лечению практически не поддается. Тем не менее представители нашей науки считают, что шанс у больных есть. О том, что даст возможность исправлять ДНК клеток, корреспондент «Р» узнавала у специалистов.

### Разрез по спирали

Американки, у которых в роду умирали женщины от рака груди, шли на профилактическую операцию по удалению грудных желез. Проявится болезнь или нет — неясно, но на всякий случай подстраховаться стоит — такие рекомендации давали им медики. Панические настроения стали распространяться несколько лет назад после того, как ученые обнаружили аномалии генов BRCA-1 и BRCA-2, вызывающие онкологическое заболевание. Считается, что у носителей мутаций генов, приобретенных от родителей, при воздействии определенных факторов окружающей среды развивается патология.

Собственно говоря, чтобы исправить эту ошибку в гене или отрезать наследственный путь, по которому передаются генетические поломки, ученые сегодня предлагают редактировать аномальные клетки ДНК. Так, американцы уже разработали и внедряют в клиническую практику инновационную технологию терапии рака с помощью генно-модифицированных Т-лимфоцитов пациента, в ДНК которых включены химерные антигенные рецепторы (CAR-T) последнего поколения. Это самое дорогостоящее лечение онкозаболеваний в мире. Поэтому, как отметил на XXVI Годневских чтениях в Минске руководитель отдела трансгеноза и генной инженерии при медицинском факультете Университета Мюнстера Борис Скрябин, важно разрабатывать свои технологии редактирования геномов. Борис Владимирович обратил внимание на мировые достижения в лечении некоторых нейродегенеративных патологий с помощью генной инженерии:

— При желании можно модифицировать любой геном. Перспективы развития CRISPR/cas9 системы очень большие.

Это технология изменения генома, когда фермент разрезает спираль ДНК на определенном участке. Клетка начинает сама себя восстанавливать, внося изменения в последовательности. CRISPR-система позволяет выключить какой-то ген в ДНК или сделать точечную мутацию, чтобы прочесть ту последовательность, которую необходимо вставить.

«Это будет хороший рывок»

Муковисцидоз — генетическое заболевание, но, впрочем, достаточно распространенное. Им страдает 10–15 человек на тысячу. Патология характеризуется тяжелым поражением желез внешней секреции и тяжелыми нарушениями функций органов дыхания. В верхних дыхательных путях образуется вязкая мокрота. Она плохо продвигается, и функция дыхания сильно страдает. Дожив до 15–20 лет, такие пациенты умирают. Специалисты Института биофизики и клеточной инженерии НАН нашли такого пациента.



— Ему 22 года, а он как 12-летний мальчик, — рассказывает заведующий лабораторией профессор Игорь Волотовский. — В клетках бронхиального эпителия есть специализированный транспортер. Это транспортно-белковая система, которая обеспечивает водный обмен между клеткой и окружением. И вот этот переносчик кодируется определенным геном. Если в нем есть мутация, все эти процессы нарушаются. И эти люди обречены. Мы хотим отредактировать геном. Взяли у него кожу, выделили фибробласты. Из фибробластов — ДНК. Определили, на каком уровне генома находится этот ген. Амплифицировали этот фрагмент. Сделали сиквенс. Посмотрели, есть ли там эта мутация. А теперь с помощью специальной системы редактирования генома можем в мутированной ДНК попытаться эту поломку устранить и восстановить нормально структуру этого гена.

Профессор Игорь Волотовский, впрочем, говорит и о проблемах:

— Редактирование генома — это прорыв. Мы начали этим заниматься, но соответствующего опыта у нас нет. Реактивы и оборудование требуют хорошей финансовой поддержки. Надеемся реализовать этот проект в рамках союзной программы.

По его словам, исправление поломанного гена, который вызывает муковисцидоз, лишь этап на пути решения глобальной задачи — изменения генома в половых клетках, что даст возможность оборвать наследственный путь передачи мутации.

— Мы хотим отработать эту систему на примере муковисцидоза, чтобы устранять более сложные проблемы. Например, у отца или матери есть генетический дефект и они не хотят, чтобы он передался ребенку. Можно взять ДНК матери и отца, отредактировать. Затем применить технологии ЭКО. Если союзная программа работает, то это будет хороший рывок.

В 2017 году группа ученых выпустила исследование в журнале Science о том, что удалось запрограммировать молекулу CRISPR для поиска штаммов вирусов, таких как вирус Зика, в сыворотке крови, моче и слюне. В журнале Nature были опубликованы результаты работы, где говорилось об успешном удалении дефекта сердца у эмбриона, используя CRISPR. И вот 2 января 2018 года ученые объявили, что могут останавливать грибок, который угрожает в производстве шоколада. CRISPR использовался, чтобы сделать растения какао более устойчивыми к болезням. А 16 апреля 2018 года в журнале BioNews было опубликовано исследование, в котором ученые объявили о редактировании тысяч генов одновременно, используя CRISPR.

У некоторых скандинавов наблюдается мутация, которая защищает их от ВИЧ. Специалисты задумываются: а почему бы не внести направленные мутации в соматические клетки уже больного человека, чтобы остановить распространение вируса по клеткам организма.

Структура ДНК открыта в середине прошлого века. За редким исключением, она почти у всех организмов одинаковая. Внутри нее есть определенные правила: это двойная спираль, состоит из нуклеотидов, которые имеют определенную последовательность. Последовательность ДНК совпадает на 99,9 процента, и лишь небольшие точечные отличия делают ее индивидуальной у каждого человека. И редактирование генома — революционная технология, которая в корне меняет представление о том, что можно творить с генами, а что нет, считают ученые из НАН. При любом раскладе коррективка ДНК даст надежду на выздоровление людям с редкими заболеваниями.