

Дисциплина «Генетика человека с основами медицинской генетики»

Преподаватель Левенец О.В.

Принципы лечения наследственных болезней

Можно выделить три подхода к лечению наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью:

- симптоматический,
- патогенетический,
- этиотропный.

Симптоматическая терапия – лечение, отдельных симптомов (признаков) наследственного заболевания или врожденного порока развития. При симптоматическом и патогенетическом подходах используют все виды современного лечения (лекарственное, диетическое, рентгенорадиологическое, физиотерапевтическое). Симптоматическая терапия широко применяется при всех формах патологии человека. Она направлена на облегчение состояния больного, снижение темпа прогрессирования и тяжести течения патологического процесса, предотвращение развития осложнений.

При наследственной патологии проводится лекарственная терапия функциональных нарушений разных органов и систем организма, психолого-педагогическая коррекция патологии поведения, интеллектуального дефицита и умственной отсталости. Например, при бронхиальной астме и муковисцидозе назначаются бронхолитики и дыхательная гимнастика, улучшающие легочное дыхание; при прогрессирующих мышечных дистрофиях и митохондриальных болезнях - препараты, улучшающие тканевое дыхание; при скелетных дисплазиях, миопатиях и мукополисахаридозах - электрофорез лекарств, грязевые аппликации и другие физиотерапевтические процедуры; при врожденных аномалиях развития,

деформациях суставов и конечностей, моторно-сенсорных нейропатиях и мукополисахаридозах - хирургическая коррекция.

Патогенетическое лечение – терапия, направленная на устранение или блокирование механизмов наследственной болезни. Она воздействует на обмен веществ в организме и проводится путем коррекции гормональных и метаболических нарушений ограничение.

Методы патогенетической терапии

Диетотерапия с ограничением или прекращением поступления в организм продукта, метаболизм которого нарушен в результате дефекта белка-фермента (диетотерапия при фенилкетонурии - пища без фенилаланина), при тирозинемии (коррекция фенилаланином и тирозином). Исключение указанных предшественников из пищевого рациона дает выраженный положительный лечебный эффект.

Устранение метаболического блока и выведение накапливающегося субстрата через обходные метаболические пути, с помощью приема лекарств. Например, для стимуляции ферментов дыхательных цепей митохондрий при митохондриальных болезнях назначают лекарственные препараты, содержащие филлохинон (витамины К₁ и К₃), янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид, витамины С и Е; эти препараты являются донорами и акцепторами электронов, обеспечивающих антиоксидантный эффект в клетках и тканях организма.

Введение коферментов (витаминов). Примеры: при метилмалоновой ацидемии назначается кобаламин (витамин В₁₂); при гомоцистинурии и пиридоксинзависимых судорогах - пиридоксин (витамин В₆); при недостаточности биотиназы - биотин; при атаксии с дефицитом витамина Е - витамин Е; при витамин-Д-резистентном рахите - витамин В; при системной недостаточности карнитина - L-карнитин.

Введение чистого фермента в клетки-мишени - это наиболее эффективный способ патогенетической терапии, но при его применении следует соблюдать ряд условий (стерильность и неиммуногенность вводимых

ферментов, необходимость преодоления иммунной защиты организма, точная доставка фермента в клетку-мишень). Примеры: индукция фенобарбиталом ферментных систем при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра, заместительная ферментная терапия при болезнях Помпе, Фабри, мукополисахаридозах, висцеральных формах лизосомных болезней без поражения ЦНС, применение церезима при болезни Гоше.

Подавление активности ферментов, например, при порфирии, сопровождающейся высокой активностью аминолсувуленат-синтетазы, назначают гематин, который ингибирует действие этого фермента. Широко применяется индукция активности глюкуронилтрансферазы фенобарбиталом при гемолитической болезни новорожденных, аллопуринола для снижения активности ксантиноксидазы - фермента, катализирующего синтез мочевой кислоты при подагре или мочекишечной диатезе.

Стимуляция выведения субстрата, препаратами, связывающими продукт выведения и делающими его нетоксичным, а сам продукт выводится через почки или желудочно-кишечный тракт (при болезни Вильсона-Коновалова, успешно применяется Д-пеницилламин, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с тяжелыми металлами, в том числе медью, при органических ацидуриях - применение L-карнитина).

Заместительная терапия

- возмещение недостающего субстрата. При врожденном гипотиреозе раннее назначение тироксина предотвращает развитие болезни. При врожденной гипоплазии коры надпочечников заместительная терапия стероидными гормонами, при гипофизарном нанизме - гормоном роста и др.

- возмещение недостающего фермента. Введение аденозиндезаминазы при иммунодефиците, церамидгалактозидазы (церезим) при болезни Гоше, сульфатазы - при метахроматической лейкодиетрофии, альдуразима при мукополисахаридозе 1-го типа и элапазы при мукополисахаридозе 2-го типа и др. Используются аналоги человеческих энзимов, полученные с

использованием технологий рекомбинантных ДНК. Препараты вводятся длительно при точно подтвержденном диагнозе.

- добавление кофактора (цистатионинурия, при которой лечебное действие принадлежит витамину В₆, метилмалоновая ацидурия - введению витамина В₁₂);

- возмещение гормонов (включение гормонов щитовидной железы при врожденном гипотиреозе, инсулина - при сахарном диабете, кортизола - при адреногенитальном синдроме);

- возмещение белков (гамма-глобулин - при гипогаммаглобулинемии, антигемофильный глобулин при гемофилии; цинк - при энтеропатическом акродерматите и др).

Избирательная индукция синтеза одних ферментов и подавление синтеза других ферментов применяется для терапии подагры, когда индуцируется синтез гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы и, наоборот, подавляется синтез фосфорибозилпирофосфата.

Этиологическая терапия – лечение, при котором устраняется причина заболевания с помощью методов генной инженерии. Радикальная терапия нацелена на замену мутантного гена в поврежденной клетке его нормальной копией - генотерапия; поврежденных соматических клеток стволовыми клетками - клеточная терапия; поврежденных тканей новыми тканями - тканевая терапия. В молекулярной медицине появились и интенсивно развиваются нанотехнологии, нано-биотехнологии и наномедицина.

В отдельную группу можно выделить *хирургические методы*:

- переливание крови (при болезни Фабри, гемофилии, гемоглобинопатиях);

- трансплантация органов и клеток (содержащих нормальную ДНК), например, пересадка почек при поликистозе почек у взрослых и болезни Фабри, трансплантация вилочковой железы при синдроме Ди Джорджи (аплазия вилочковой железы и паращитовидных желез), при синдроме Незелофа (поражение Т-клеток); костного мозга при синдроме Вискотта -

Олдрича (тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние); селезенки при болезни Гоше; печени при болезни Вильсона - Коновалова, Ниманна - Пика; почки при болезни Фабри, цистинозе, болезни Гоше, семейном поликистозе, амилоидозе;

- коррекция наследственной и врожденной патологии. Шунтирование (изменение пути патологического превращения субстратов патологических реакций) проводится при гликогенозах I и III типов - анастомоз между воротной и нижней полой венами (часть глюкозы после всасывания в кишечнике обходит печень и не откладывается в ней в виде гликогена). Аналогичный обходной путь применяется при семейной гиперхолестеринемии (тип IIa) - анастомоз между тощей и подвздошной кишками (снижение всасывания холестерина).

- хирургическое удаление (колоэктомия при семейном аденоматозном полипозе кишечника, спленэктомия при сфероцитарной анемии, удаление фибром при нейрофиброматозе Реклингаузена). Реконструктивная хирургия улучшает качество жизни больных с врожденными пороками сердца, при незаращении верхней губы и т.д.

Внутриутробная терапия и хирургия. Применяется для проведения лекарственной или хирургической коррекции в ходе инвазивных процедур при пренатальной диагностике (декомпрессия при гидронефрозе и гидроцефалии, внутриутробная терапия гемолитической болезни новорожденных и др.). Новое направление - фетальная медицина и эмбриональная хирургия - оперирование еще не родившего младенца (диафрагмальные грыжи, кисты, обструктивные уropатии и др.). Разрабатываются методы консервативной пренатальной терапии. Есть положительный опыт лечения метилмалоновой ацидурии во внутриутробном периоде большими дозами витамина B₁₂, недостаточности карбоксилазы - биотином, врожденной недостаточности 21-гидроксилазы - при использовании кортикостероидов (со 2-го триместра беременности). К этой группе терапевтических вмешательств можно отнести и использование диеты с низким содержанием фенилаланина у беременных

женщин, гетерозиготных по гену фенилкетонурии.

Фетальная медицина способствует не только терапевтической коррекции выявленных нарушений у плода во внутриутробном периоде, но и помогает оптимизировать лечебные мероприятия в постнатальном периоде. Ведущим направлением деятельности медико-генетических учреждений является предупреждение возникновения и распространения генетически обусловленных состояний в семье и обществе.

3. Генная терапия наследственных заболеваний

В экспериментах с РНК- и ДНК-содержащими вирусами опухолей (начало 70-х годов) выявлена способность вирусов переносить гены в трансформированные клетки и сформулирована концепция использования вирусов как переносчиков генов, т.е. концепция создания векторной системы (рекомбинантная ДНК). В 80-х годах была доказана высокая эффективность переноса генов векторами в клетки млекопитающих *in vitro* и *in vivo*. Принципиальные вопросы генной терапии у человека решены. Во-первых, гены можно изолировать вместе с фланкирующими (пограничными) областями, содержащими в себе важные регуляторные последовательности. Во-вторых, изолированные гены нетрудно встроить в чужеродные клетки. «Хирургия» трансплантации генов многообразна. Генная терапия развивается удивительно быстро. Первый протокол генной терапии у человека был составлен в 1987 г., проверен в 1989 г., а с 1990 г. уже началась генная терапия больных. На данный момент 60% клинических испытаний по генной терапии находятся на 1-й фазе (определение токсигенности и проверка безопасности введения генных конструкций), 20% - на стадии оценки эффективности переноса гена и лечебной эффективности и только около 2% - в фазе оценки терапевтической эффективности. В настоящее время насчитывается около 60 болезней, при которых проходят испытания методов генной терапии (семейная гиперхолестеринемия, болезнь Гоше, наследственные формы низкорослости, муковисцидоз, различные формы рака, иммунодефициты и др.). Генная терапия осуществляется двумя путями: через трансгеноз

изолированных из организма соматических клеток *in vitro* или через прямой трансгенез клеток в организме *in vivo*. Трансгенез (перенос генетического материала) направлен на соматические клетки-мишени, заранее выделенные из организма (лимфоциты, клетки костного мозга, фибробласты, опухолевые клетки). Наиболее эффективными переносчиками ДНК в клетки являются «природные шприцы» - вирусы. Совершенствование невирусных методов (химических и физических) продолжается, для исключения введения чужого генетического материала. Конечный этап трансгенеза соматических клеток - это реимплантация трансгенных клеток-мишеней. Она может быть органотропной (печеночные клетки вводят через воротную вену) или эктопической (клетки костного мозга - через периферическую вену). Прямой трансгенез (*in vivo*) осуществляется путем создания рекомбинантного генетического вектора с заданным геном, тканеспецифическим (органотропным) или неспецифическим, трансгенез происходит в клетках-мишенях или в любых клетках организма. Генотерапия основана на коррекции генетических дефектов путем введения в «больную» клетку молекул специфического лекарства, придающего ей ранее несвойственные нормальные функции. В роли лекарства выступает клонированный ген или искусственно синтезированная молекула мРНК. Обнадёживающие результаты применения генотерапии и клеточной терапии были получены при лечении больных с гемофилией В, глиобластомой, муковисцидозом и семейной гиперхолестеринемией, многих формах рака, тяжелых инфекционных заболеваний (бешенство, столбняк, СПИД) и миодистрофии Дюшенна. В настоящее время находится на стадии разработки терапия опухолей, мультифакториальных, сердечно-сосудистых и инфекционных болезней, включая СПИД и гепатит В. Существуют три подхода к генотерапии.

Первый подход - введение нормальных генетических структур при сохранении патологических копий.

Второй подход - подавление экспрессии продуктов дефектного гена путем: введения генов-убийц; блокирования экспрессии онкогенов; введения

в опухолевые клетки нормальных копий генов-супрессоров опухолевого роста.

Третий подход - повышение иммунореактивности клеток-мишеней или активация иммунной системы организма. Все три подхода перспективны для лечения онкологических и вирусных заболеваний. Варианты практического применения генной терапии приведены ниже. Недостаточность аденозиндезаминазы. Девочка 4-х лет (США) страдала первичным иммунодефицитом (тяжелая комбинированная форма), обусловленным мутацией в гене аденозиндезаминазы. Все 4 года девочка жила в стерильном боксе. Лимфоциты больной заранее были отделены от остальных элементов крови, Т-лимфоциты стимулированы к росту. Затем *in vitro* в них был введен ген аденозиндезаминазы с помощью ретровирусного вектора. Приготовленные таким образом «генно-инженерные» лимфоциты были возвращены в кровоток. Данное событие произошло 14 сентября 1990 г., эта дата считается днем рождения практической генной терапии. С этого года стал выходить журнал «Генная терапия».

Семейная гиперхолестеринемия. Рецепторы ЛПНП, играющие ключевую роль в обмене холестерина, синтезируются в клетках печени, которые являются клетками-мишенями. Больной была сделана частичная (около 15%) гепатэктомия. Удаленную долю печени промыли раствором коллагеназы, получили 6 млн. гепатоцитов и вырастили в чашках на питательной среде. Во время роста в культуре для включения нормального гена ЛПНП использовали ретровирусный вектор как передающий агент. Трансгенные гепатоциты были собраны и введены пациентке через катетер в воротную вену (чтобы клетки достигли печени). Через несколько месяцев при биопсии печени обнаружили, что в некоторых клетках функционирует новый ген. Содержание ЛПНП в крови упало на 15-30%. Улучшение состояния больной позволило проводить лечение только лекарствами, снижающими уровень холестерина.

Генотерапия в трансплантологии. Решение генотерапевтических

проблем в трансплантологии направлено на создание эффективных методов, предупреждающих развитие острого и хронического воспаления и отторжение трансплантата с помощью ряда генов. Перспективное направление генной терапии - трансплантация тканей и костного мозга. Гены вводимых стволовых клеток активизируют дифференцировку костномозговых клеток - лимфоцитов, моноцитов, полинуклеаров, эритробластов (лечение иммунодефицитных состояний, гемоглобинопатии, болезни Гоше), трансплантация гепатоцитов (лечение фенилкетонурии, гиперхолестеринемии, дефицита альфа-1-антитрипсина), пересадка клеток Лангерганса (лечение ювенильной формы сахарного диабета).