

2008

КОЛОНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА



СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МЕДИЦИНИ

Ми живемо в добу бурхливого розвитку фундаментальних наук, передусім біології. Недаремно наше сьогодні називають часом біології. Насамперед це стосується розвитку молекулярної біології та молекулярної генетики і створення на їхній основі по суті нової галузі знань — генетичної інженерії. Маніпулювання з генами, створення нових генетично модифікованих організмів, які посіли чільне місце у таких життєво важливих галузях, як сільське господарство та харчова промисловість, — ось тільки основні віхи розвитку цієї галузі сучасної науки.

Одним із визначальних досягнень молекулярної генетики було встановлення того факту, що багато з найпоширеніших та небезпечних захворювань людини зумовлені змінами у певних молекулярних процесах і, в кінцевому підсумку, — змінами у генах, перебіг яких вони визначають. Слід наголосити, що в цьому сенсі однією з найбільш вагомих можливостей генетичної інженерії є заміна патологічно змінених генів на нормальні. Саме такий підхід дав початок розвиткові нової галузі медицини — *молекулярної медицини*. Молекулярну медицину прийнято визначати як таку, що займається лікуванням захворювань за допомогою цілеспрямованої дії на чітко визначені молекулярні мішені. Ці мішені маркують на основі певних вивчених молекулярних процесів.

Таким чином, основним постулатом молекулярної медицини є положення про те, що для кожного захворювання, кожного патологічного стану є своя молекулярна мішень, яку можна використати для діагностики та лікування певної патології за умов цілеспрямованої дії лікарського препарату чи іншого медичного впливу.

До процесів, що були упродовж останніх років об'єктом вивчення молекулярної медицини, належить передусім апоптоз. На відміну від некрозу, апоптозом називають процес запрограмованого видалення ушкоджених клітин із популяції. Регуляція цього процесу, тобто його стимуляція чи, навпаки, інгібування за допомогою певних фізіологічно активних речовин, уможливить розроблення методів лікування таких небезпечних захворювань, як серцево-судинна патологія, злоякісні пухлини, ушкодження органів хімічної природи та деяких інших, у перебігу яких визначальне місце належить саме апоптозу.

Порушення процесу регуляції апоптозу призводить до виникнення різних захворювань, пов'язаних як із його посиленням, так й з інгібуванням. Дані про рецепторопосередковану регуляцію апоптозу дозволили розробити нові методи терапії гормонзалежних новоутворень. За допомогою андрогенблокувальної терапії лікують рак простати. Рак молочної залози часто піддається регресії за умов використання антагоністів естрогенових рецепторів. Інформація про

біохімічні сигналпередавальні шляхи регуляції апоптозу дозволяє ефективно застосувати антиоксидантну терапію, як це було показано за умов хімічного ураження клітин печінки хлоралканами та фосфорорганічними сполуками, а також використовувати препарати, що регулюють концентрацію кальцію або активують (інгібують) різні протеїнази. Усвідомлення ролі апоптозу в загибелі клітини інтенсифікувало пошук засобів захисту від нього. Перспективними є підходи, що пов'язані з регуляцією апоптозоспецифічних генів і реалізуються насамперед у *генній терапії* — одній з найважливіших галузей сучасної молекулярної медицини. Її застосовують під час лікування захворювань, зумовлених порушенням функціонування окремих генів.

За даними академіка РАН та РАМН М. А. Пальцева, до березня 2000 р. кількість клінічних випробувань у галузі генної терапії досягла 350, а кількість пацієнтів перевищила 200 осіб. Із них 76% становили хворі онкологічного профілю, причому в 31% випадків використовували імунотерапію *ex vivo*, у 32% — *in vivo*, у 15% — дію суїцидальних генів і лише у 2% випадків — векторактивуючий клітинний лізис. На жаль, розвиток генної терапії не завжди відбувається рівномірно та передбачувано. Надії на її широке застосування у лікуванні генетично зумовлених захворювань людини поки що не справдились. На думку швейцарських фахівців, має пройти не менше двох десятиріч, перш ніж можна буде говорити про широке впровадження генної терапії у повсякденну клінічну практику. Деякі автори вважають, що генна терапія ще не є придатною для ефективного використання у клініці. На думку ж інших фахівців у галузі молекулярної медицини, наявні дані доклінічних та низки клінічних випробувань, а також темпи розвитку сучасної техніки дозволяють з упевненістю стверджувати, що найближчі роки будуть відзначені швидким прогресом генної терапії та її застосування у трансплантології, онкології й лікуванні імунodefіцитних захворювань.

Поряд із цим у клінічних випробуваннях та клінічній практиці успішно поєднуються геннотерапевтичні методи з імунотерапевтичними, хіміотерапевтичними та радіаційними методами лікування.

Для розвитку генної терапії велике значення має розроблення принципово нових методів доставлення генетичного матеріалу у цільові клітини-мішені. На сьогодні для цієї мети найбільш ефективно використовують

наночастинки, різні вірусні системи та білки-переносники. Наночастинки мають селективну гідрофобність та більшу стабільність порівняно з ліпосомами і, отже, є більш технологічними. Окрім того, висока гідрофобність наночастинок дозволяє використовувати їх для вибіркового транспортування через гематоенцефалічний бар'єр.

Системи доставлення генетичного матеріалу із застосуванням аденовірусів та різних респіраторних вірусів характеризуються більшою ємністю та ефективністю, але в деяких випадках у разі їх використання спостерігається слабовиражена запальна реакція з боку респіраторного тракту.

Набули великого поширення також і системи, що ґрунтуються на явищі рецепторопосередкованого транспортування. За умов ендцитозу досягається ефективно доставлення лікарських препаратів усередину клітини. Як білки-переносники широко використовують осфетопротеїн, трансфери та ін.

Ще одним важливим напрямом молекулярної медицини є розроблення і застосування фармацевтичних препаратів цільової дії. Для створення лікарських препаратів вибіркової дії, які б дозволили здійснювати цілеспрямоване регулювання процесів проліферації та програмованої загибелі клітини, найперспективнішими виявились антисмислові олігонуклеотидні послідовності (антисенси). Вони можуть строго вибірково блокувати певні ділянки генів, що беруть участь у проліферації та апоптозі.

Важливим досягненням молекулярної генетики та генетичної інженерії було відкриття ферменту реплікації ядерної ДНК — теломерази. Вивчення роботи цього ферменту та його регуляції мало величезне значення для цілеспрямованого втручання й корекції таких важливих з медичного погляду патологічних станів, як процес старіння та злоякісного новоутворення. У середині 90-х років минулого сторіччя стало зрозуміло, що більшість безсмертних клітин, здатних до нескінченної проліферації (до них належать насамперед ракові), містять теломеразу. Механізм дії цього ферменту такий: теломераза зв'язується з 3'-кінцем теломери (залишок на одному із кінців ДНК, що реплікується, але не «забудовується» ДНК-полімеразою) і послідовно додає до нього дезоксирибонуклеотиди, комплементарні до РНК-матриці (елонгація), після чого відбувається транслокація, тобто переміщення ДНК, що подовжена на один повтор, відносно ферменту. Далі комплементарний ланцюг добудовується за допомогою ДНК-

полімерази. Теломера при цьому подовжується. Слід зазначити, що теломераза синтезує лише невелику ділянку теломери, яка втрачається внаслідок кінцевої реплікації. Основна ж частина теломерної ДНК реплікується звичайним синтезом ведучого та відстаючого ланцюгів за допомогою ДНК-полімерази.

У злоякісних клітинах виявляється досить високий рівень теломеразної активності, а самі теломери у них короткі та стабільні. Водночас для більшості соматичних клітин людини є характерною відсутність детектованого рівня теломеразної активності, а теломерна ДНК, що є досить довгою в момент народження, з віком вкорочується. Ця обставина викликала справжній бум навколо теломерази і слугувала імпульсом для подальших досліджень механізмів функціонування та регуляції цього ферменту.

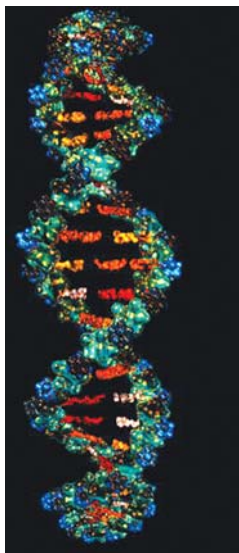
Зрозуміло, що опанувавши механізми подібної регуляції, можна буде певним чином втручатися у регуляцію процесів фізіологічного та прискореного старіння й онтогенезу. Для цього було клоновано ген, що кодує матричну РНК теломерази людини за допомогою заснованого на ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) методу зчитування. У переважній більшості соматичних клітин людини на стадії раннього ембріогенезу відбувається виключення гена (генів), що кодують теломеразу. Тим самим ініціюється процес вкорочення теломер, або так званого реплікативного старіння. На цей час накопичено значну кількість експериментальних даних, що підтверджують кореляцію між довжиною теломер та процесом старіння і слугують основою для досить чіткої так званої «теломерної теорії старіння та іморталізації». На відміну від нормальних клітинних штамів, лінії аномальних безсмертних клітин, передусім ракових, не старіють та містять активну теломеразу. Було виявлено експресію теломераз у деяких типах нормальних клітин, зокрема у тканинах плоду, сім'яниках, лімфоцитах периферійної крові та в епідермісі шкіри. При цьому для всіх цих клітин є характерною або висока швидкість оновлення, або належність до пулу диференційованих клітин, що постійно розмножуються. Теломеразну активність загалом виявлено у 89,4% випадків із понад 2 600 протестованих зразків пухлин людини. Активність цього ферменту вважають найбільш прийнятним онкомаркером людини. Імовірно, теломеразна активність є необхідною для проліферації ракових клітин.



Серед найголовніших об'єктів дослідження молекулярної медицини є також проблема «Геном людини та молекулярна медицина». Саме одним із вирішальних підсумків вивчення генома людини є поява та швидкий розвиток якісно нового етапу медичної науки — молекулярної медицини. Ідентифікація багатьох тисяч структурних та регуляторних генів, виявлення генної природи та молекулярних механізмів багатьох спадкових і багатофакторних хвороб, ролі генетичних факторів в етіології та патогенезі різних патологічних станів, у тому числі інфекцій, доказ генетичної неповторності кожного індивіда — ось досягнення, що становлять наукову основу молекулярної медицини.

Удосконалюються дослідження ще в одній з галузей молекулярної медицини — *фармакогенетиці* — науці про генетичну чутливість пацієнта до медикаментозного лікування. У найближчому майбутньому ліки будуть «підганятися» під хворого як кравець підганяє косяком під замовника.

Річ у тім, що в ході клінічних випробувань нових ліків у деяких пацієнтів відсутня клінічна відповідь на лікування або розвиваються тяжкі побічні ефекти. Причину цього явища вчені вбачають у генетичних розбіжностях між пацієнтами. За допомогою фармакогенетики можна ідентифікувати гени, якими зумовлені ці розбіжності у реакціях на фармацевтичні засоби. У результаті виграють пацієнти, оскільки вони не будуть піддаватися впливу неефективної терапії або зможуть розраховувати на зменшення частоти побічних реакцій. Фармакогенетична інформація може також справляти позитивний вплив на вартість та процедури клінічних випробувань. Окрім того можна очікувати зниження витрат на лікування пацієнтів, оскільки з'явиться можливість проведення більш прицільної терапії і стане простішим процес визначення необхідних



дозувань. З фармакогенетичними дослідженнями також тісно пов'язані питання етичного, правового та соціального характеру. Одним з важливих аспектів є захист даних поряд зі збереженням конфіденційності зібраної генетичної інформації.

Поза сумнівом, саме молекулярній медицині належить майбутнє, а з урахуванням генної терапії — це і є медицина 21 сторіччя. До загально-визнаних досягнень молекулярної медицини належать: розроблення точних, ефективних, значною мірою універсальних методів діагностики спадкових захворювань на будь-якій стадії онтоге-

незу, у тому числі й до народження (пренатальна діагностика); молекулярних підходів до абсолютно точної ідентифікації особистості (геномна дактилоскопія); експериментальних та клінічних підходів генної терапії до спадкових і неспадкових захворювань; досліджень із фармакогенетики та фармакогеноміки на основі даних про індивідуальний і біохімічний (генетичний) фінгерпринт; молекулярних основ профілактичної (предикативної) медицини.

Таким чином, загальна «генетизація» зумовила появу молекулярної медицини. Саме молекулярна медицина та основні її напрями (предикативна медицина, генна терапія, фармакогеноміка та ін.), фундаментом яких є дослідження генома людини, визначатиме у майбутньому все розмаїття фундаментальних та прикладних наук про людину.

*Академік НАН України
С. В. Комісаренко*

