

# Революция в редактировании генома

Обнаруженная у архей и бактерий система адаптивного иммунитета CRISPR-Cas произвела сенсацию в научном мире. Благодаря этому открытию была разработана новая методика редактирования генома, которая может изменить будущее человечества.

*Окончание. Начало читайте в журнале «Фармацевт Практик» № 1, 2018*

## ЭКСПЕРИМЕНТЫ С ЭМБРИОНАМИ

Несмотря на невероятные терапевтические перспективы, применение CRISPR-технологии в отношении половых и эмбриональных клеток человека строго ограничено. Первые эксперименты в 2015 г. были проведены в Китае, но они показали недопустимо высокий уровень ошибок. Из 86 оплодотворенных яйцеклеток выжила 71, из которых 54 были отобраны для проведения анализа. В 28 из 54 клеток фермент Cas9 внес нужные разрывы в геном, но только в четырех случаях репарация разрыва завершилась нужной заменой последовательности гена. Одновременно с этим ученые обнаружили в геноме клеток множественные разрывы там, где их не должно быть. Что послужило причиной столь низкой эффективности эксперимента — то ли ошибки в его проведении, то ли особенности человеческих эмбрионов, будет непонятно до тех пор, пока эксперименты не будут многократно повторены другими группами. Несмотря на поток критики, исследования в этом направлении не были заморожены. В 2016 г. Британское государственное управление по эмбриологии и искусственному оплодотворению (Human Fertilisation and Embryology Authority) разрешило проводить генетическую модификацию человеческих эмбрионов с помощью технологии CRISPR/Cas9. Работы выполняет единственный научный коллектив Института Френсиса Крика исключительно в исследовательских целях, то есть модифицированные эмбрионы нельзя подсаживать женщинам для вынашивания, а необходимо уничтожать в течение 14 дней после их получения. Тем не менее начало исследований в Великобритании — это важный шаг на пути применения технологии редактирования генома у людей. Калифорния может стать следующим местом, где могут разрешить работы по коррекции зародышевой линии.

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Главная проблема CRISPR-технологии заключается в долгосрочных последствиях процедуры редактирования генома, которые сейчас сложно предсказать. Эффективность редактирования с помощью CRISPR/Cas9 пока недостаточна для того, чтобы говорить о «точном как скальпель» исправлении генома, как бы нам этого не хотелось. Одновременно с нужным разрывом в геном часто вносятся и лишние, а это провоцирует возникновение мутаций.

Даже если разрыв внесен правильно, эффективность гомологичной рекомбинации далека от 100%. В реальности эффективность зависит от типа и природы клеток, в которых проводится редактирование. Кроме того, даже отличные результаты, полученные на мышах, могут быть неэффективными у людей, как это зачастую бывает в случае испытания новых фармацевтических молекул. И пока исследователи не начнут работать с реальными человеческими яйцеклетками, эмбрионами и живыми людьми, об эффективности процедуры и частоте случайных разрывов можно будет только догадываться. Будем надеяться, что технологию удастся довести до приемлемого уровня точности и эффективности. Многое в этом направлении уже сделано. Например, удалось создать искусственную версию фермента Cas9, которая во много раз точнее природной и почти не вносит лишних разрывов в геном. Эффективность замены последовательности повысить будет сложнее, так как она целиком полагается на природные механизмы гомологичной рекомбинации, но работа в этом направлении продолжается. Однако даже если эффективность останется низкой, при отсутствии побочных эффектов технологию CRISPR/Cas9 все же можно будет применить для внесения наследуемых изменений в зародышевую линию человека. Например, можно взять у пациента клетки соединительной ткани, провести редактирование генома и отобрать только те из них, где редактирование прошло без осложнений. Эти клетки можно использовать для получения индуцированных стволовых клеток, из которых затем можно получить сперматозоиды и использовать их для ЭКО. По крайней мере на животных эта технология работает.

## ПАТЕНТНЫЕ РАСПРИ

Научные прорывы — это плод многолетних коллективных усилий, где вклады участников не просто суммируются, а в синергизме рождают нечто большее. Исследования CRISPR-систем проходили в атмосфере тесного сотрудничества, однако осознание объемов и перспектив применения технологии CRISPR-Cas9 привело к тому, что разразился крупнейший патентный скандал. Чем ближе реальное клиническое применение технологии, тем сильнее разгорается дискуссия о том, кто получит от нее доход. Стартап Editas Medicine, тесно связанный с первооткрывателями технологии, уже привлек более 120 млн долларов инвестиций. Эти деньги пойдут на со-

## УЧЕННЫЕ ВПЕРВЫЕ ПОПЫТАЛИСЬ ОТРЕДАКТИРОВАТЬ ГЕНЫ ВНУТРИ ЖИВОГО ЧЕЛОВЕКА

В начале 2017 г. американские ученые впервые опробовали методику генного редактирования непосредственно в организме живого взрослого человека с синдромом Хантера. Это редкая неизлечимая генетическая болезнь, при которой в печени не синтезируется один из ферментов, что постепенно приводит к увеличению органов и нарушениям в их работе. Люди с синдромом Хантера часто имеют искаженные черты лица и крупную голову, у них возникают обструкция верхних дыхательных путей, ринит, грыжи. Болезнь влияет на нервную систему и мышление, на ее фоне могут развиваться аутизм, гиперактивность или обсессивно-компульсивное расстройство. Также больной может потерять зрение и слух, со временем вероятно возникновение острой сердечной недостаточности. Значительная часть больных умирает еще в подростковом возрасте, поэтому сегодня в мире насчитывается всего около 2 тыс. человек с синдромом Хантера. Пациентов поддерживают путем вливания искусственного аналога недостающего фермента, реже — с помощью трансплантации костного мозга, что отнюдь не гарантирует отсутствие развития осложнений. Врачи из Калифорнии во время операции использовали технологию геномного редактирования «цинковые пальцы». Пациенту с помощью обычной внутривенной капельницы ввели генетические «инструменты», несущие закодированный аппарат для редактирования генов — обезвреженные вирусные частицы, которые должны разрезать ДНК в определенных местах. Затем кровь направила частицы в клетки печени, где инструмент проделал свою работу, позволив организму начать синтезировать необходимый фермент. Если хотя бы в 1% клеток печени заработает правильная копия гена, организм сможет выработать достаточное количество фермента. Полное излечение от синдрома Хантера по-прежнему невозможно, однако, корректировка клеток позволит избежать ежедневного введения энзимов, стоимость которых составляет 100 000–400 000 долларов. Ученые намерены протестировать этот вид терапии у других больных и впоследствии применить данную методику для лечения пациентов с синдромом Хантера и другими неизлечимыми генетическими заболеваниями.

здание экспериментального лечения амавроза Лебера десятого типа (наследственная слепота, связанная с повреждением одного из генов, необходимых для работы светочувствительных клеток сетчатки). Клинические испытания с участием людей обещают начать уже в ближайшем будущем. По некоторым оценкам, стоимость исключительного патента на технологию может достигать многих сотен миллионов долларов. Патентный спор вокруг CRISPR/Cas9 будет более ожесточенным, чем все когда-либо происходившие в сфере интеллектуальной собственности на биотехнологии. В ход пойдут публикации, свидетельские показания, почтовая переписка и записи в лабораторных журналах. И дело не только и не столько в злополучном патенте, речь идет о том, кому достанется Нобелевская премия. От исхода процесса будет зависеть будущее всей технологии, ведь законные владельцы смогут просто запретить компаниям-конкурентам использовать свою технологию, а это в конечном счете поставит крест на надеждах быстрого внедрения CRISPR/Cas9 в клиническую практику.

**Татьяна Кривомаз, д-р техн. наук,  
канд. биол. наук, профессор**

## ГОЛОВНИЙ БІЛЬ?



# Імет®

ібупрофен 400 мг



## СИЛА та ВИДКІСТЬ проти болю!



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Р.П. № UA/4029/01/01. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Симптоматичне лікування головного болю, в тому числі при мігрені, зубного болю, дисменорей, невралгій, болю в спині, суглобах, м'язах, при ревматичних болях, а також при ознаках застуди і грипу. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Протипоказання. Певнича чутливість до ібупрофену та інше. Спосіб застосування. Дорослі та діти старше 12 років по 1 таблетці кожні 4 години. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування Імет® та проконсультуйтеся з лікарем. За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування Імет® наказ МОЗ України № 915 від 29.12.2015 р. Виробник — Берлін Хемі АГ. Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна Голд». Адреса: м. Київ, вул. Безруківська, 29, 7-й поверх. Тел.: +38 (044) 494-33-85, факс: +38 (044) 494-33-89. UA\_IME-06-2017\_V1\_Visual. Затв. до друку 29.08.2017.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я