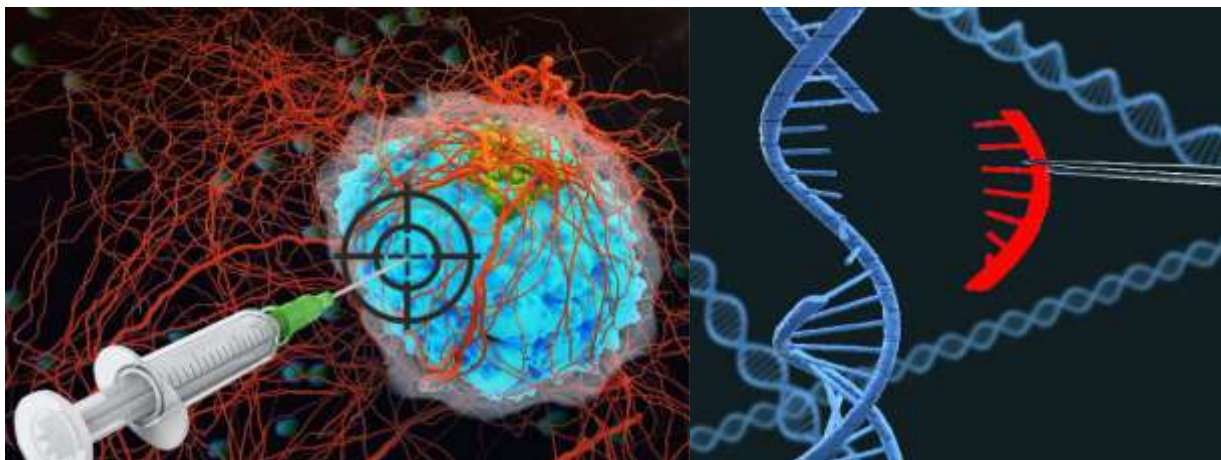




Биология для школьников 7 – 11 класса (отборочный этап) Задача 5. Целевая и генная терапия – настоящее и будущее фармакологии



Бурное развитие промышленности, особенно химической, в XX веке привело к созданию и выпуску в промышленных масштабах большого количества медикаментозных средств и способствовало развитию современной фармацевтики. Как правило, это были низкомолекулярные лекарства, получаемые путем химического синтеза. В дальнейшем с развитием биотехнологии начали появляться лекарства на основе биологических молекул. Это значительно расширило возможности терапии, поскольку позволило нацеливать лекарства на новые мишени, в первую очередь белки. Что, собственно, и дало начало таргетной (целевой) терапии. В настоящее время уже существует большое количество таких препаратов.

Однако, препараты, предназначенные для таргетной терапии, как правило, воздействуют на внеклеточные белки (рецепторы, гормоны и др.) и не способны проникать внутрь клеток. «Нацеливание» на «мишени» внутри клеток потребовало развития новых методов.

Начиная с 1990-х годов стали появляться препараты, основанные на генной терапии. В настоящее время данный подход активно развивается, он ориентирован на исправление различных генетических и внутриклеточных дефектов, а также направлен на создание новых функций в клетках организма.

Предлагаем Вам ряд вопросов, относящихся к таргетной и генной терапии. Попробуйте отыскать ответы на эти вопросы в учебниках и/или на просторах интернета. Помните, что поиск и сортировка информации входит в необходимые для ученого умения! Надеемся, что если Вы увидите в вопросах незнакомые слова и понятия, то не будете выбирать ответы наугад, а постараетесь разобраться и понять, о чем идет речь. Итак:

1. Выберите все правильные утверждения, определяющие «таргетную терапию». Если сомневаетесь, напишите короткое обоснование Вашего выбора (не более одного-двух предложений). **(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)**
 - а. Терапия, воздействующая на мишени посредством влияния на конкретные молекулы. Как правило применяется, при лечении онкозаболеваний, угнетая рост только опухолевых клеток, не препятствуя при этом размножению всех быстро делящихся клеток, различных аутоиммунных заболеваний, точноно

воздействуя на конкретные определенные каскады иммунных реакций повышая эффективность и уменьшая, таким образом, побочные эффекты, а также при пересадке органов для снижения их отторжения.

- b. В настоящее время принято считать, что таргетная терапия – один из разделов химиотерапии.
 - c. Генную, иммунную терапию, а также наноструктурные препараты можно отнести к таргетной терапии.
 - d. Одними из основных проблем таргетной терапии являются нежелательные побочные явления и лекарственная устойчивость.
2. Таргетная терапия, как правило, использует вещества биологического и биотехнологического происхождения, а не произведенные путем химического синтеза. Какие можно выделить основные категории препаратов, используемые в таргетной терапии? **(1 балл)**
- a. Низкомолекулярные вещества (молекулярная масса не более 900 Да, размер менее 10^{-9} м), обладающие определенной биологической активностью.
 - b. Моноклональные антитела, обладающие высокой селективностью в отношении конкретных молекулярных мишеней (за счет наличия специфических антигенов), обычно являющихся ключевыми компонентами патологического процесса.
 - c. Низкомолекулярные вещества (молекулярная масса не более 900 Да, размер менее 10^{-9} м) и белки, обладающие определенной биологической активностью, а также моноклональные антитела, обладающие высокой селективностью в отношении конкретных молекулярных мишеней (за счет наличия специфических антигенов), обычно являющихся ключевыми компонентами патологического процесса.
 - d. Низкомолекулярные компоненты плазмы (молекулярная масса не более 900 Да, размер менее 10^{-9} м), обладающие определенной биологической активностью и моноклональные антитела, обладающие высокой селективностью в отношении конкретных молекулярных мишеней (за счет наличия специфических антигенов), обычно являющихся ключевыми компонентами патологического процесса.

3. Моноклональные антитела – антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Моноклональные антитела могут быть выработаны практически против любого природного антигена (главным образом полисахаридов и белков) и способны специфично связываться с этим антигеном за счет специальных антигенсвязывающих участков. Это позволяет специализированно связываться препаратам на основе моноклональных антител с мишенями. Данные антитела широко используются в медицине, в случае их использования в качестве лекарства название такого препарата оканчивается на -маб (mab от английского “Monoclonal AntiBodies”).

Ниже приведен ряд утверждений, касающихся моноклональных антител. Выберите все верные. **(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)**

- a. В настоящее время на основе моноклональных антител получают ряд производных продуктов (Fab-фрагменты моноклональных антител, биспецифические моноклональные антитела, конъюгированные

- моноклональные антитела, Fc-слитые белки), и именно они являются наиболее распространенными веществами для производства лекарств.
- b. Существуют производные моноклональных антител в которых антитела химически соединены с лекарственным цитотоксическим препаратом или радиоактивной меткой, что позволяет более эффективно (избирательно) уничтожать опухолевые клетки.
 - c. Изначально для синтеза антител использовали мышинные клетки, что приводило к реакции отторжения полученных клеток при введении их в человеческий организм. В настоящее время используются химерные и гуманизированные антитела, что позволило в целом решить проблему иммунного ответа.
 - d. Гуманизированные антитела – частично мышинные (как правило, участки, которые непосредственно распознают антиген), частично человеческие (более 70%) антитела, химерные антитела – доля мышинных белков составляет всего несколько процентов, человеческие антитела – моноклональные антитела, полностью состоящие из человеческого материала.
4. Одно из направлений таргетной терапии – создание наноструктурированных препаратов. Ниже приведен ряд утверждений, касающихся этой области. Выберите все верные. Если сомневаетесь в выборе, то пишите короткие комментарии к ответу.
(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)
- a. В настоящее время существует несколько таких зарегистрированных препаратов. Как правило, это – низкомолекулярные вещества, помещенные в специализированные наноструктурные контейнеры (главным образом липосомы) или связанные с определёнными белками.
 - b. В наноструктурированных препаратах активное вещество может быть в гораздо меньших концентрациях чем в обычных аналогах, что позволяет снизить токсичность данных препаратов.
 - c. Наноструктурированные препараты способствует увеличению продолжительности действия препарата за счет более медленного высвобождения действующего вещества.
5. Предлагаем Вам вопрос о лекарственной технологии, лежащей на стыке таргетной и генной терапий, используемой в настоящее время для лечения некоторых онкологических заболеваний. Это Т-клетки с химерными рецепторами антигена (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T). Химерный рецептор антигена CAR – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из частей, полученных из разных источников (химерный), сочетающий фрагмент антитела, обладающий способностью избирательно связываться с конкретными антигенами на поверхности опухолевых клеток, и участок, способный активировать Т-клетки.

Ниже приведен ряд утверждений, относящихся к CAR-T клеткам. Выберите все верные.
(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)

- a. CAR-T клетками могут быть как Т-хелперы, так и Т-киллеры.
- b. В настоящее время терапия CAR-T клетками применяется для лечения онкогематологических и солидных (плотных) опухолей.
- c. Наиболее часто упоминаемые побочные эффекты для CAR-T терапии – синдром высвобождения цитокинов (как итог – цитокиновый шторм) и нейротоксичность, обусловленная повреждением нормальных тканей.

6. Понятие «генная терапия» определено в соответствующих законах и регулирующих актах, причём в зависимости от страны (организации) это определение несколько различается. Тем не менее, укажите наиболее полное и верное, на Ваш взгляд, определение «генной терапии» из нижеприведенных (если сомневаетесь, то напишите короткое, не более одного-двух предложений, обоснование Вашего выбора). **(1 балл)**
- a. Генная терапия – это медицинское вмешательство, основанное на модификации генетического материала живых клеток. Клетки могут быть модифицированы *ex vivo* для последующего введения человеку или изменены *in vivo* непосредственно в организме.
 - b. Генная терапия (генотерапия) – совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний.
 - c. Генная терапия – лечение наследственных и ненаследственных заболеваний различной природы путем введения генетического материала в соматические клетки (введение генов в половые клетки запрещено законодательством большинства стран) с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых свойств.
7. Генная терапия классифицируется в зависимости от того как вносятся изменения в клетки.

Ниже приведен ряд утверждений. Выберите все верные **(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)**

- a. Модификация *in vivo* предполагает отбор определенных клеток у пациента и трансдукцию в них вектора с необходимым генетическим материалом. Затем размноженные генно-модифицированные клетки трансплантируют обратно пациенту. Модификация *ex vivo* означает внедрение вектора, несущего нужный ген, прямо в клетки целевого органа или в непосредственной близости от него.
 - b. В настоящее время существует несколько официально зарегистрированных препаратов, работающих по методикам *ex vivo* и *in vivo*.
 - c. Модификация генной терапии *in vivo* также может быть отнесена и к клеточной терапии, поскольку предполагает работу с трансплантированными геномодифицированными (как правило стволовыми) клетками.
8. В генной терапии для доставки генов в клетки, как правило, используют носители вирусной природы. Существуют и альтернативные способы доставки (с использованием различных наночастиц, доставка «голых» нуклеиновых кислот, метод генной пушки, электропорации, доставка с использованием магнитного поля и т.д.), однако в настоящее время ни один из них не одобрен для доставки лекарств, так как, несмотря на некоторые преимущества, доставка при помощи векторов более специфична и точна.

Как правило, используются не нативные вирусы, а вирусы с удаленными вирулентными генами и не способные к размножению. Внутри такого носителя содержится закодированная в нуклеиновой кислоте информация. В качестве вектора используется довольно большое количество разнообразных вирусов, которые характеризуются различной емкостью (размером загруженной полезной информации),

селективностью, временем экспрессии, иммуногенностью, вероятностью наличия антител к нему у хозяина, возможностью встраиваться в геном и др.

Ниже приведен ряд утверждений, относящихся к векторам. Выберите все верные. **(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)**

- a. Аденовирусные векторы транспортируют ДНК, на которой можно записать довольно большой объем информации и которая может заражать различные клетки и ткани, при этом плохо интегрируется в геном, обладает высокой генной экспрессией и низким иммунным ответом.
- b. Векторы на основе аденоассоциированных вирусов транспортируют ДНК, на которой можно записать информацию ограниченной емкости, которая может заражать различные клетки и ткани, плохо интегрируется в геном, обладает высокой генной экспрессией и низким иммунным ответом.
- c. Существуют такие инструменты точечного геномного редактирования, как CRISPR/Cas9 или похожие, позволяющие гораздо более удобно, чем классические векторы, вносить информацию в клетки. Они могут быть использованы для генной терапии.

9. В настоящее время генная терапия только начинает развиваться. Однако уже сейчас понятно, что будущее за ней. Осталось только преодолеть ряд неизбежно возникающих проблем и недостатков.

Ниже приведен ряд утверждений, описывающих проблемы и недостатки генной терапии. Выберите все верные. **(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)**

- a. В настоящее время продукты генной технологии не являются массовыми – они очень сложны в производстве, трудоемки и финансово затратны, а все вышеперечисленное катастрофически поднимает их стоимость для пользователей, при не всегда гарантированном результате.
- b. Очень сложное и специфическое производство, не похожее на то, что было ранее, не до конца понятные механизмы действия, недостаточно адаптированное законодательство и т.д., доставляют массу проблем при регулировании создания, производства и применения продуктов генной терапии.
- c. Одним из серьезных недостатков доставки генетической информации при помощи векторов на основе вирусов, способных встраиваться в геном, является возможность возникновения мутаций, особенно если вектор встраивается в протоонкоген или соседнюю с ним область. Это может привести к превращению этих генов в онкогены, что, в свою очередь, может стать причиной бесконтрольного деления клеток и их перерождения в опухолевые.

10. Использование онколитических вирусов для борьбы с опухолями – это технология, которую также можно поместить на стыке таргетной и генной терапии. Особенности опухолевых клеток, позволяющие им оставаться «невидимыми» для иммунной системы организма, также приводят и к гораздо более низкой устойчивости к заражению вирусами, если сравнивать опухолевые с нормальными клетками. Онколитические вирусы позволяют эффективно избирательно инфицировать и разрушать опухолевые клетки, практически не воздействуя на здоровые ткани. Кроме

того, данные вирусы способны размножаться в зараженных вирусами клетках, продуцируя свои новые копии и заражая другие клетки опухоли.

Ниже приведен ряд утверждений, относящихся к онколитическим вирусам. Выберите все верные. **(1 балл – только если выбраны все правильные ответы)**

- a. Онколитические вирусы вводятся при помощи инъекции (системно или непосредственно в опухоль-«мишень»); используя специфические белки-мишени на поверхности клеток опухоли, вирус прикрепляется к клеточной поверхности и проникает внутрь клеток. Гибель опухолевой клетки может осуществляться за счет цитолитического действия вируса или за счет активации противовирусного иммунитета. Дополнительно происходит индукция специфического и неспецифического противоопухолевого иммунитета, что усиливает эффект разрушения опухолевых клеток.
- b. Онколитические вирусы, помимо разрушения инфицированных опухолевых клеток, могут способствовать гибели неинфицированных опухолевых клеток за счет не прямых механизмов воздействия (разрушение кровеносных сосудов, усиление специфических противоопухолевых иммунных реакций, специфическую активность вирусных белков и др.).
- c. В настоящее время, к сожалению, существуют только два зарегистрированных препарата на основе онколитических вирусов.

Всего – 10 баллов