

Современные подходы к генной терапии митохондриальных заболеваний

Гришук Анастасия Олеговна, Иконникова Марина Леонидовна

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат биологических наук, доцент Чаплинская Елена Васильевна, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Традиционно митохондрии описывают как «энергетические фабрики клетки», однако около 95% генов, участвующих в работе митохондрий, выполняют функции, связанные, например, с дифференцировкой клетки. Поэтому различные мутации могут вызывать дефекты не только в реакциях окислительного фосфорилирования, но и бывают причиной, например, атрофии мышц, дистонии, нарушения остроты зрения и других нейромышечных синдромов. Диагностика митохондриальных цитопатий тоже вызывает определенную трудность, так как отсутствует строгая связь между сайтом мутации и клиническим фенотипом. Также необходимо учитывать явление гетероплазмии, которое определяет существование в одной клетке нормальных митохондрий и митохондрий с нарушенной функцией. Считается, что наличие 10% митохондрий с мутантной ДНК не влияет на фенотип.

Генная терапия митохондриальных болезней – одно из активно развивающихся в последние годы направлений медицинской генетики. Количество заболеваний, связанных с нарушениями в геноме митохондрий, растет с каждым годом, поэтому необходима разработка адекватных и практически осуществимых методов лечения.

Целью нашей работы является рассмотрение и анализ экспериментальных методов генной терапии митохондриальных цитопатий и механизмов их осуществления.

Был выполнен поиск и исследование специализированной научной литературы и публикаций в периодических изданиях по теме исследования, материалов сети Интернет.

В настоящее время существуют различные принципы терапии митохондриальных заболеваний: предотвращение передачи мутаций мтДНК (пренатальная диагностика), симптоматическое лечение (например, повышение эффективности энергетического обмена в тканях (цитохром С, коэнзим Q10), хирургическая коррекция (например, нарушения проводимости сердца при KSS (Kearns-Sayre Syndrome) можно компенсировать вживлением водителя ритма), генная терапия.

В работе рассмотрены такие пути лечения, как «митохондриальные цинковые пальцы» и mitoTALEN. Они дают возможность специфического внесения двуцепочечных разрывов в мутантные молекулы митохондриальной ДНК, однако метод является трудоемким, длительным и дорогостоящим.

При помощи метода импорта РНК можно использовать молекулы РНК в качестве «векторов» для направленной доставки нуклеиновых кислот в митохондрии.

Самый современный метод лечения митохондриальных болезней – технология CRISPR/Cas9, которая по механизмам своей работы напоминает систему TALEN и состоит из гидовых РНК CRISPR, которые связываются с целевыми участками ДНК по принципу комплементарности, и эндонуклеазы Cas9, которая осуществляет двуцепочечный разрыв ДНК в месте связывания гидовых РНК. Данный метод не вызывает этических проблем и является одновременно эффективным, технически несложным, дешевым.

Таким образом, митохондриальные цитопатии – неизлечимые наследственные заболевания, активно изучаемые генетиками всего мира. В настоящее время есть несколько теоретически возможных методик генной терапии, таких как «митохондриальные цинковые пальцы» и mitoTALEN, технология CRISPR/Cas9, импорт РНК в митохондрию, но все они находятся на стадии разработки и требуют подтверждения своей безопасности и эффективности. Открытие адекватного способа лечения может быть существенным прорывом в генной терапии.