

Кривонос А.Д.

**ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.
ПОДХОДЫ К ГЕНОТЕРАПИИ.**

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Толстой В.А.

Кафедра медицинской биологии и общей генетики

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Деменция альцгеймеровского типа занимает лидирующие позиции среди причин летальности лиц пожилого возраста. После достижения 65 лет вероятность развития данной патологии существенно возрастает, а в возрастной группе 85 лет и старше каждый третий человек страдает от клинически выраженных когнитивных нарушений, ассоциированных с болезнью Альцгеймера (БА). На современном этапе БА относится к категории неизлечимых нейродегенеративных состояний. Существующие терапевтические стратегии позволяют лишь временно замедлить симптоматику, но не способны остановить дегенерацию нейронов или восстановить утраченные функции. В этой связи всё большее внимание исследователей привлекает генная терапия как потенциально революционный подход, способный воздействовать на фундаментальные звенья патогенеза.

Был проведен сравнительный анализ существующих подходов к лечению болезни Альцгеймера, основанных на методах генной терапии, и обосновать выбор наиболее многообещающей стратегии с точки зрения эффективности и безопасности.

В представленной работе анализируются три основных патогенетических звена БА: агрегация бета-амилоида с формированием сенильных бляшек, гиперфосфорилирование тау-белка с развитием таупатии, а также дисфункция базального ядра Мейнерта. Дополнительным фактором риска рассматривается носительство аллеля APOE-ε4. Особое внимание уделяется порочному кругу, в котором олигомеры бета-амилоида активируют микроглию, что приводит к окислительному стрессу, усилению активности бета-секретазы и дальнейшему накоплению патологического пептида. Среди методов генной терапии наиболее детально проанализирована технология CRISPR/dCas9, нацеленная на подавление экспрессии гена SET, кодирующего ингибитор фосфатазы PP2A. В отличие от классической системы CRISPR/Cas9, модифицированная версия с dCas9 не вызывает разрывов ДНК, а блокирует транскрипцию на эпигенетическом уровне, что делает процесс потенциально обратимым. Снижение уровня белка SET приводит к активации PP2A, которая, в свою очередь, дефосфорилирует как тау-белок, так и белок-предшественник амилоида (APP), одновременно снижая активность киназ, ответственных за патологическую гиперфосфорилирование. Кроме того, воздействие на SET ослабляет NF-κB-опосредованное нейровоспаление. Таким образом, один терапевтический вектор позволяет корректировать сразу несколько ключевых механизмов БА.

Систематическое сопоставление рассмотренных протоколов генной терапии болезни Альцгеймера показывает, что технология CRISPR/dCas9, ориентированная на репрессию гена SET, обладает наиболее сбалансированным профилем эффективность/безопасность. Данный подход воздействует одновременно на амилоидогенный путь, таупатию и нейровоспаление, что выгодно отличает его от монопольных методов. Потенциальная обратимость и отсутствие необратимых повреждений генома делают эту стратегию приоритетной для дальнейших доклинических и клинических исследований.