

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ CRISPR/CAS9**А.Ю. Коваленко, М.В. Руснак, 4 курс**Научный руководитель – **В.В. Грызунов, д.м.н., профессор****Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет****им. акад. И.П. Павлова**

CRISPR/Cas9 (кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы) – это уникальный инструмент редактирования генома, который можно использовать во множестве сфер, включая функциональную геномику, транскриптомику, эпигенетику, биотехнологию, инженерию растений, животноводство, генную терапию, диагностику.

Редактирование генома за короткое время заняло лидирующие позиции среди технологий модификации генома и в настоящее время широко применяется в генной терапии. На сегодняшний день существует три основные системы редактирования генома: нуклеазы цинковых пальцев (ZFN), эффекторные нуклеазы, подобные активатору транскрипции (TALENs) и нуклеазы CRISPR/Cas. Редактирование генома успешно используется в области функциональной геномики для идентификации функции генов и генетических элементов, регулирующих экспрессию генов, а также для расшифровки механизмов перекрестного взаимодействия функции генов в клетке. Кроме того, программируемые нуклеазы часто используются для валидации генов, ассоциированных с заболеванием человека, и для создания нокаутов генов в различных клеточных линиях. Более того, важным достижением использования программируемых нуклеаз можно считать способность обеспечивать полный нокаут генов, не поддающихся РНК-интерференции, еще один распространенный метод функциональной геномики.

Помимо функциональной геномики, программируемые нуклеазы успешно используются для скрининга клеток, что позволяет разрабатывать модифицированные клеточные линии со вставленными промоторами, метками или репортерными элементами, интегрированными в эндогенные гены или межгенные области. Часто программируемые нуклеазы используются для разработки и

оптимизации клеточных линий с заданными свойствами, например, суперэкспрессоров рекомбинантных белков или антител для биотехнологических и фармакологических целей.

Одним из ключевых применений CRISPR-Cas9 — является применение в медицине, путем изучения функции генов и механизмов заболевания. Селективно модифицируя гены в клетках человека или модельных организмах, исследователи могут получить представление о причинах, лежащих в основе генетических заболеваний. Например, в исследовании Shalem et al. CRISPR-Cas9 был использован для систематического нокаута каждого гена в геноме человека, что привело к идентификации генов, необходимых для выживания раковых клеток [1].

CRISPR-Cas9 также является перспективным для развития генной терапии. Это дает возможность корректировать болезнетворные мутации непосредственно в геномах клеток пациентов. Кроме того, технология CRISPR-Cas9 позволяет корректировать мутации, связанные с генетическими заболеваниями крови.

Кроме того, технология CRISPR-Cas9 открыла новые возможности для исследований и лечения рака. Это позволяет целенаправленно разрушать гены, участвующие в прогрессировании рака, или вводить специфические модификации для сенсibilизации раковых клеток к существующим методам лечения. В исследовании CRISPR-Cas9 был использован для нокаутирования гена, участвующего в резистентности к химиотерапии, повышая эффективность лечения раковых клеток [1].

Применение технологии CRISPR-Cas9 в клинических дисциплинах имеет большие перспективы для развития терапевтических вмешательств и прецизионной медицины.

Клинические исследования с использованием CRISPR-Cas9 способствовали лучшему пониманию механизмов заболевания и разработке потенциальных методов лечения. Например, CRISPR-Cas9 был использован для воздействия на ген PCSK9, который, как известно, участвует в регуляции уровня холестерина. Исследование продемонстрировало потенциал CRISPR-Cas9 в качестве терапевтического подхода к снижению уровня холестерина у лиц с семейной гиперхолестеринемией [2].

Потенциал CRISPR-Cas9 для лечения генетических заболеваний является одним из основных направлений клинического применения. В исследованиях изучалось использование CRISPR-Cas9 для коррекции болезнетворных мутаций в клетках или тканях пациента. В знаковом исследовании CRISPR-Cas9 был использован для редактирования гена CCR5 в гемопоэтических стволовых клетках с целью придания устойчивости к ВИЧ-инфекции [3].

Кроме того, технология CRISPR-Cas9 открывает значительные возможности для развития сельского хозяйства. Технология CRISPR-Cas9 обладает потенциалом для решения глобальных проблем продовольственной безопасности. Модифицируя геномы сельскохозяйственных культур, можно вывести культуры, более устойчивые к вредителям, болезням и экологическим стрессам, тем самым повышая продуктивность и снижая потери урожая. Эта технология также открывает возможности для производства обогащенных питательными веществами культур, которые могут помочь в борьбе с недоеданием и улучшить здоровье человека.

Несмотря на то, что применение CRISPR-Cas9 в сельском хозяйстве имеет огромный потенциал, оно не лишено проблем. Нормативно-правовая база и общественное признание остаются важными факторами, особенно в отношении генетически модифицированных организмов (ГМО)[5]. В настоящее время предпринимаются усилия по устранению этих проблем и разработке руководящих принципов ответственного использования CRISPR-Cas9 в сельском хозяйстве. По мере продвижения исследований и развития нормативно-правовой базы CRISPR-Cas9 обладает потенциалом для революционного изменения методов ведения сельского хозяйства и внесения вклада в устойчивую и жизнестойкую глобальную продовольственную систему.

CRISPR/Cas9 и его производные являются уникальными молекулярными инструментами, которые могут быть применимы в самых разных сферах.

По мере развития технологии CRISPR-Cas9 крайне важно учитывать этические, правовые и социальные аспекты. Дискуссии об ответственном использовании, равноправном доступе и потенциальных рисках, связанных с CRISPR-Cas9, будут продолжать определять будущую разработку и внедрение этой технологии. Будущее технологии CRISPR-Cas9 таит в себе огромный потенциал. Достижения в области точности, расширение возможностей редактирования, терапевтическое применение, мультиплексное редактирование и решение этических вопросов будут определять будущие направления исследований и применения CRISPR-Cas9.

Подводя итог, можно сказать, что CRISPR/Cas9 оказал большое влияние на многие области фундаментальных и прикладных исследований и будет продолжать играть важную роль в будущем.

Список использованных источников

1. Санджана, Н. Э. Высокопроизводительная функциональная геномика с использованием CRISPR-Cas9 [Текст] / Н. Э. Санджана // Nat Rev Genet.. – 2015. – № 16(5). – С. 299–311.
2. Чедвик, А. К. Лечение дислипидемии с помощью редактирования генома CRISPR/Cas9 [Текст] / А. К. Чедвик // Curr Atheroscler Rep.. –2017. –№ 19(7). –С. 32.
3. Сюй Л., Ван Дж., Лю Ю. CRISPR-отредактированные стволовые клетки у пациента с ВИЧ и острым лимфолейкозом [Текст] / Сюй Л., Ван Дж., Лю Ю. // N Engl J Med. – 2019. – № 381(13). – С. 1240–1247.
4. Инь В., Чэнь З., Хуан Дж., Е Х., Лу Т., Лу М., Рао Ю. Применение технологии редактирования генов CRISPR-Cas9 в селекции сельскохозяйственных культур [Текст]/ Инь В., Чэнь З., Хуан Дж., Е Х., Лу Т., Лу М., Рао Ю. // Китайский журнал по биотехнологии. –2023. – № 39(2). – С. 399–424.