

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ И БИОИНФОРМАТИКИ

Методические рекомендации для студентов к практическим занятиям по дисциплине:
«Иммунобиологические и генотерапевтические препараты»

Тематический блок: Генотерапевтические препараты

Тема занятия:

Генная и клеточная терапия. Технологии генной терапии. Типы клеточных модификаций *ex vivo*, *in vivo*. Перспективы в лечении врожденных иммунологических заболеваний, системы кроветворения, онкогематологических заболеваний с использованием Т-клеток с химерного рецептора антигена (CAR-2)

Фармацевтический факультет

1. ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

- научиться общим принципам классифицирования генотерапевтических препаратов и клеточных продуктов в РФ;
- ознакомиться с принципиальным подходом к составу генотерапевтических и клеточных препаратов;

2. ЗАДАЧИ

- Изучить:
 - понятия и принципиальный состав генотерапевтических препаратов;
 - принципиальные группы биомедицинских клеточных продуктов и их отличия друг от друга;

3. НА ЗАНЯТИИ ОТРАБАТЫВАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ И УМЕНИЯ

- умение классифицировать генотерапевтические и клеточные препараты;
- умение анализировать номенклатурные наименования генотерапевтических и клеточных препаратов.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЙ:

Место проведения: учебная аудитория кафедры фармакологии и биоинформатики.

Время проведения: часть 1 – 2 АЧ

Формируемые компетенции: УК-1.1.3, УК-1.2.1, УК-1.2.2, УК-1.2.3., УК-1.3.1, УК-1.3.2., УК-6.1.1., УК-6.2.1, УК-6.2.2, УК-6.3.1, УК-6.3.2, УК-6.3.3, УК-6.3.4, ОПК-1.1.1., ОПК-1.2.1, ОПК-1.2.2., ОПК-1.3.1, ОПК-6.1.1, ОПК-6.2.1, ОПК-6.3.1, ПК-7.1.1, ПК-7.2.1, ПК-7.3.1.

4.1 Технологическая карта занятия

Часть	№	Этап занятия	Время
1	1	Проверка присутствующих студентов на занятии, режим занятия, тема занятия.	5 мин
	2	Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).	10 мин
	3	Опрос по теме занятия.	45 мин
	4	Самостоятельная работа студентов (по рецептуре с разбором наиболее сложных рецептов (если есть в теме), разбор ошибок врачебных	15 мин

		рецептов, выписанных студентами; работа с синонимами).	
	5	Проверка самостоятельной работы	5 мин
	6	Подведение итогов занятия. Задание на следующее занятие.	5 мин
	7	Уборка рабочих мест.	5 мин

4.2 Демонстрации

1. Демонстрация рекламных проспектов по данной теме при опросе по теме занятия.

4.3 План занятия

4.3.1 Занятие начинается со вступительного слова преподавателя, формулировки цели занятия и ответов на вопросы студентов.

Генотерапия представляет собой бурно развивающуюся область, ориентированную на исправление дефектов, вызванных мутациями (или другими изменениями) в структуре ДНК, или придание клеткам новых функций.

Генотерапию можно определить как совокупность генноинженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат клеток человека в целях лечения заболеваний, путем полной или частичной замены дефектного гена либо путем введения активного аналога поврежденного гена в клетки организма.

Идея генотерапии возникла сразу после открытия явления трансформации у бактерий и осознания механизмов трансформации клеток животных опухолеобразующими вирусами. Эти вирусы осуществляли стабильное внедрение генетического материала в геном клетки хозяина, вызывая тем самым изменение свойств таких клеток. По всей видимости, именно тогда впервые и возникла идея использования вирусов как переносчиков (векторов) генетической информации, чтобы в случае необходимости поправлять дефекты существующего генома пациента, заменив при этом часть вирусной ДНК на часть ДНК человека.

Генотерапию можно рассматривать как принципиально новый способ доставки в организм терапевтических агентов, так как она основана на стимуляции синтеза определенных веществ, необходимых для терапии того или иного заболевания, собственными клетками пациента.

Исторически генная терапия нацеливалась на лечение наследственных генетических заболеваний, но впоследствии поле ее применения расширилось таким образом, что она стала рассматриваться как потенциально универсальный подход к лечению практически всего спектра болезней, начиная от инфекционных и заканчивая чисто генетическими, наследственными заболеваниями.

Реальностью генная коррекция соматических клеток стала после 1980-х годов, когда были разработаны методы получения изолированных генов, созданы эукариотические экспрессирующие векторы, стали обычными переносы генов у мышей и других животных, в том числе и для создания линий экспериментальных животных лишенных тех или иных генов, кодирующих, например, синтез некоторых рецепторных молекул для более детального изучения физиологических свойств таких рецепторов или детального изучения действия новых лекарственных средств.

4.3.2 Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).

4.3.3 Разбор теоретического материала

План разбора теоретического материала

1. Разобрать понятие генная терапия. История развития генотерапии.

2. **Принцип генотерапии.**
3. **Генотерапия наследственных заболеваний. Примеры.**
4. **Подходы к генотерапии: *фетальная, соматическая.***
5. **Стратегии генотерапии**
 - *Восстановление функции «больного» гена*
 - *Подавление функции «больного» гена*
 - *Модификация гена с целью усиления иммунного ответа организма путем повышения иммунного ответа*
6. **Примеры генных препаратов: Гендицин, Онкорин, Глибера, IMLYGIC (*Талимоген Лагерпарепвек*), Люкстурна, Неоваскулген.**
7. **Клеточная терапия: стратегия, подходы.**
8. **Типы клеточных препаратов.**
9. **Механизмы действия клеточных препаратов**
10. **Направления использования специфических цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR). Общее представление о поколениях T-CAR-1 и T-CAR-2 (Приложение 2).**

4.3.4 Самостоятельная работа студентов:

1. С использованием информационных ресурсов, включая электронные учебные издания найти и оформить в виде конспекта информацию о 2 генотерапевтических или клеточных препаратах (препараты не должны повторять материал лекции). В конспекте отразить торговое название, номенклатурное название, механизм действия, показания к применению, нежелательные эффекты.

4.3.5 Проверка выполнения самостоятельной работы студентов.

4.3.6 Подведение итогов занятия. Ответы на вопросы студентов.

4.3.7 Заключительное слово преподавателя.

Составитель,
профессор, д.м.н.

Д.С. Яковлев

Перечень рекомендуемой литературы, включая электронные учебные издания:

1. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев [и др.]. - Москва : ГЭОТАР Медиа, 2020. - 920 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5616-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>
2. Онкология : учебник / под ред. С. Б. Петерсона. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАРМедиа, 2018. - 288 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4704-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970447048.html>
3. Онкология / под ред. Чиссова В. И., Давыдова М. И. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1072 с. - ISBN 978-5-9704-3284-6. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970432846.html>
4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 1 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 448 с. - ISBN 978-5-9704-5835-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458358.html>
5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 2 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 472 с. - ISBN 978-5-9704-5836-5. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458365.html>
6. Этиотропная терапия острых вирусных инфекций у детей : учеб. пособие для спец. 06010365 "Педиатрия" / Крамарь Л. В., Арова А. А., Желудков Ю. А. и др. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 156 с. - Текст: непосредственный.
7. Иоанниди Е. А. Хронические вирусные гепатиты В, D и С : этиопатогенез, эпидемиология, клиника, лечение и профилактика : учеб. пособие / Иоанниди Е. А., Божко В. Г., Беликова Е. А., Александров О. В. ; ВолгГМУ Минздрава РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 71, [1] с. : табл. - Текст : электронный // ЭБС ВолгГМУ : электронно-библиотечная система. - URL: http://library.volgmed.ru/Marc/MObjectDown.asp?MacroName=%D5%F0%EE%ED%E8%F7_%E2%E8%F0%F3%F1_%E3%E5%EF%E0%F2%E8%F2%FB_2016&MacroAcc=A&DbVal=47
8. Kharkevitch D.A., Pharmacology / Kharkevitch D.A. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 672 с. - ISBN 5-9704-0264-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN5970402648.html> (дата обращения: 28.02.2020). - Режим доступа : по подписке.

Перечень профессиональных баз данных, информационных справочных систем, электронных образовательных ресурсов, рекомендуемых для подготовки:

1. <http://vrachirf.ru/> - Информационный портал Врачи России
2. <https://pharmarf.ru> – информационный портал Фарма России
3. <https://www.rlsnet.ru/> - РЛС (регистр лекарственных средств России) (информационная справочная система)
4. <http://www.drugs.com> - Информационная база о лекарственных препаратах (информационная справочная система)
5. <https://grls.pharm-portal.ru/> - государственный реестр лекарственных средств.
6. <http://elibrary.ru> – Электронная база, электронных версий периодических изданий на платформе Elibrary.ru (профессиональная база данных)
7. <http://www.consultant.ru/> – Справочно-правовая система «Консультант-Плюс» (профессиональная база данных)

Адоптивная иммунотерапия является одним из признанных современных методов лечения онкологических заболеваний, основанном на достижениях генетики, молекулярной биологии и иммунологии, целью которого является восстановление нормального функционирования противоопухолевого ответа. В основу данного вида терапии положено создание опухолевых специфичных цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor, CAR). Из экспериментальной технологии лечение онкологических заболеваний CAR Т-клетками превращается в быстро развивающийся подход к терапии с более чем 500 зарегистрированными клиническими исследованиями при гематологических новообразованиях и солидных опухолях.

Поколения химерных антигенных рецепторов для CAR Т-клеточной терапии

Также как и мифическая Химера составлена из частей трех животных, химерный антигенный рецептор состоит из нескольких частей заимствованных от различных белков. Снаружи лимфоцита расположены распознающий домен, ответственный за связывание со специфической опухолевой мишенью, и шарнирный домен, который позиционирует распознающий домен правильным образом. Мембрану лимфоцита пронизывает трансмембранный участок, а внутри клетки находятся сигнальные последовательности, которые определяют поведение лимфоцита после связывания с опухолевой мишенью. Очевидно, что первая функция которой должны обладать CAR Т клетки — это уничтожение мишени. Для этого в состав CAR включают сигнальный мотив от Т-клеточного рецептора, так как именно сигналы от него запускают активацию Т-лимфоцита и цитолиз мишени. Исторически первые CAR содержали только этот мотив, такие рецепторы сейчас называются рецепторами первого поколения. CAR первого поколения слабо стимулируют пролиферацию CAR Т-лимфоцитов, поэтому пропадает одно из очень привлекательных свойств CAR Т-клеточной терапии — саморазмножающееся лекарство. Цитотоксическая активность CAR Т-клеток первого поколения при этом позволяет уничтожать опухолевые мишени с достаточной эффективностью, поэтому теоретически можно было бы представить успешную терапию CAR Т-клетками первого поколения, если бы большие дозы клеток вводились пациенту с высокой частотой в течение длительного времени. Естественно, что технически это невозможно, поэтому в настоящее время CAR первого поколения не используют.

Более гармоничная активация Т-клеток достигается при помощи сигналов не только от Т-клеточного рецептора («сигнал 1»), но и от костимулирующих рецепторов («сигнал 2»). В качестве костимулирующих могут выступать рецепторы CD28, 4-1BB, CD27 и другие. В состав CAR второго поколения входит сигнальный участок от одного из костимулирующих рецепторов. Все зарегистрированные CAR Т-клеточные продукты в настоящий момент (январь 2024) представлены CAR второго поколения с костимулирующими участками от CD28 или 4-1BB. При этом CD28-содержащие CAR запускают более бурные процессы активации и секреции цитокинов в отличие от химерных рецепторов с косигналингом 4-1BB. Это приводит к большей токсичности и меньшей персистенции CAR с CD28 в составе, хотя их клиническая эффективность для терапии онкогематологических заболеваний сопоставима с 4-1BB-содержащими CAR.

<https://rusoncohem.ru/text-materials/pokoleniya-himernyh-antigennyh-reczeptorov-dlya-car-t-kletochnoj-terapii/>