

УДК 616.1/9-055.5/7-092]-085

©Коллектив авторов

## РЕАЛЬНОСТИ И НАДЕЖДЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ.

Р.И. ЖДАНОВ, Н.В. СЕМЕНОВА А.И. АРЧАКОВ

НИИ биомедицинской химии РАМН, Москва 119832;

Работа представляет собой вводную статью редакторов специального номера журнала "Вопросы медицинской химии", посвященного проблемам генотерапии. В связи со сменой парадигм генотерапии в статье критически рассмотрены основные результаты клинической генной терапии за прошедшее десятилетие. В качестве смены парадигмы обсуждаются: 1) замена основной цели генетической терапии с исправления дефектов в хромосомах на экспрессию или выключение экспрессии необходимого гена в варианте генной терапии; 2) переход от пересадки генов к пересадке клеток; 3) тенденция к использованию безопасных, преимущественно, невирусных систем доставки; и 4) конфликт интересов в генотерапии. Высказано мнение о перспективах развития генной терапии.

**Ключевые слова:** генная терапия, парадигмы генотерапии, генно-клеточная терапия, терапевтические гены, вирусные и невирусные векторы, клинические протоколы, этические проблемы

К проблемам новой области медицинских наук – генетической (генной) терапии (ГТ), возникшей на стыке медицины, генетики и молекулярной биологии, в настоящее время приковано внимание широкой общественности и, в первую очередь, медицинской [1-11]. Такое положение обусловлено, в частности, тем обстоятельством, что эту биомедицинскую технологию, нацеленную на получение терапевтического эффекта введением соответствующих генетических конструкций (антисэнс-олигонуклеотидов или терапевтических генов), считают одной из основополагающих в медицине XXI века [12-14]. Молекула ДНК становится сейчас и генетической энциклопедией, дающей надежду на излечение от многих заболеваний (генодиагностика), и, в то же самое время, мощным лекарством (генотерапия). Результатом достижений молекулярной генетики, генной и клеточной инженерии последних лет и явилось рождение этой новой области

медицинских наук – генетической (генной) терапии и возможности использовать функциональные гены в качестве лекарственных веществ [15-22].

Другим важнейшим практическим достижением молекулярной биологии и генетики в медицине является разработка методов генодиагностики наследственных болезней, вирусных и микробных инфекций, основанных на методах молекулярной гибридизации, полимеразной цепной реакции и иммунохимии [23]. Этими методами можно локализовать генетические повреждения, идентифицировать ультрамалые количества возбудителей микробных или вирусных инфекций, а также следить за эффективностью генной терапии. Оба этих направления: генодиагностика и генотерапия неразрывно связаны между собой и со своим источником – геномом человека.

Сейчас стало очевидно, что, несмотря на значительный прогресс этого направления [13, 14, 19-24], быстрого успеха у генной терапии не получилось: до сих пор ни одна болезнь не побеждена, до сих пор в клинике нет ни одного завершённого метода лечения. Терапия наследственных заболеваний находится на самом начальном этапе, т.к. не решена проблема коррективки самого генома, а её развитие пошло по пути реализации экстрахромосомной экспрессии введенных генетических конструкций. Генотерапия злокачественных новообразований с помощью антисэнс-олигонуклеотидов, генов цитокинов, генов самоубийства клеток, генов, контролирующих апоптоз, и ряда других генетических конструкций не гарантирует полного излечения, так как, если в результате лечения остаются единичные трансформированные клетки, то опухоль может дать рецидив. Проблема ВИЧ-инфекции также не решена, хотя есть определенные перспективы создания соответствующей вакцины. Другие крайне важные и не решенные до сих пор проблемы генной терапии – это низкая эффективность существующих методов переноса и экспрессии генов в клинических протоколах и отсутствие адресных систем доставки генов в целевые клетки и ткани, обеспечивающих высокий уровень экспрессии терапевтических генов в организме. От решения всех этих проблем зависит будущее данного направления.

### **Смена парадигм генотерапии.**

#### **1. От "генетической" к генной терапии.**

ГТ зарождалась как средство лечения наследственных заболеваний на генетическом уровне, т.е. коррекцией генома на уровне молекулы ДНК. В настоящее время исследователи лишь только «нащупали» подходы к такому решению проблемы. К ним относится, в частности, химеропластика – технология, использующая для замены нуклеотида в ДНК гибридные ДНК/РНК олигомеры [25-27]. Ввиду сложности задачи коррективки генома, наибольшее распространение в настоящее время получили методы основанные на введении в организм больного тем или иным способом соответствующих генов. В этом варианте ГТ разрабатывает методы коррекции наследственных патологий и приобретенных заболеваний, а также вирусных инфекций, на генетическом уровне путем введения в клетки полноценных функционально активных (терапевтических) генов или последовательностей ДНК, регулирующих активность генов.

#### **2. Вторая смена парадигм: от "пересадки" генов к пересадке клеток.**

Генный перенос в составе вирусных векторов или с помощью невирусных систем сам по себе уже не всегда может обеспечить терапевтический эффект, поэтому все в большем числе случаев используют препараты клеток [24].

Показателен в этом отношении тот факт, что единственный протокол III фазы клинических испытаний ("NOVARTIS"<sup>TM</sup>) генотерапии глиобластомы включает на первом этапе введение в ложе опухоли клеток PA317-продуцентов ретровирусного вектора, содержащего ген тимидинкиназы. Этот клинический протокол, таким образом, является вариантом генно-клеточной терапии. Такая ситуация стала особенно очевидной в столь острой и перспективной области как генотерапия нейро-дегенеративных заболеваний. С целью генотерапии этой группы патологий, в частности, болезни Паркинсона, в настоящее время пересаживают дофаминэргические нейроны, трансфицированные генами нейротрофических факторов (см. статью М.В. Угрюмова и соавт. в этом номере журнала). Кроме того, нередко в качестве векторов для переноса генов используются клетки: сперматозоиды или фибробласты [19; см. статью Е.В. Богданенко и соавт. в этом номере]. Таким образом, генно-клеточная терапия в ряде случаев приходит на смену классической генной терапии [24].

### **3. От вирусных к невирусным векторам.**

Третий случай касается соотношения вирусных [28-36] и невирусных [37-39] векторов для переноса терапевтических генов и связан с недавним трагическим случаем в США - смертью в сентябре 1999 г. пациента, Джеси Гелзингера, страдавшего недостаточностью гена орнитинкарбамоил - трансферазы, в результате применения аденовирусного вектора третьего поколения [25, 26]. Эта смерть поколебала устои клинической генотерапии, как их понимали ведущие клиницисты США. Отец жертвы дошел до сенатской комиссии по вопросам здравоохранения, которая заслушала проблему (репортаж с этих слушаний могли видеть даже наши телезрители!). Самое интересное заключается в том, что никто так и не понял, почему же это случилось. Врачи, проводившие лечение шести групп пациентов (по три человека в каждой), сделали все, на их взгляд, необходимое, чтобы избежать летального исхода при этом клиническом протоколе [26]. Однако на четвертый день, после третьей инъекции аденовирусного вектора с этим геном пациент умер. В протоколе был использован, казалось бы безопасный, аденовирусный вектор третьего поколения, лишенный областей E1 и E3 вирусного генома. Вскрытие показало, однако, атрофию внутренних органов, по-видимому, по механизму апоптоза. Складывается впечатление, что мы стали свидетелями нового, неизвестного ранее явления взаимодействия генома вируса с геномом человека. Это представляется тем более вероятным потому, что в литературе уже были опубликованы указания на то, что в аденовирусах есть нуклеотидные последовательности, активирующие цитотоксические механизмы, которые, вероятно, и сработали в данном случае. Новая парадигма может быть поэтому сформулирована так: **к применению вирусных векторов надо подходить с еще большей осторожностью, чем ранее, а также шире внедрять в клиническую практику невирусные векторы** [2, 3, 7, 21, 28-36].

4. Известие о следующем примере смены парадигм принесла нам недавно электронная почта. Президент Американского общества генной терапии профессор Савио Ву (Savio Woo) сообщил членам Общества, что по его просьбе Этический комитет Общества разработал 12 апреля 2000 г. рекомендации как избежать **конфликта финансовых интересов в области клинической генной терапии** (равно как и других областях клинической медицины). Биоэтические нормы и регуляция в последние годы приобретают все большее значение в развитых странах Запада ввиду возрастающей коммерциализации там научных исследований и,

особенно, их результатов, а также ввиду потенциальной опасности, которую несут с собой вирусные векторы. Нередкой стала даже подтасовка (а иногда и прямая фальсификация) результатов научных исследований и клинических испытаний в тех случаях, когда это приносит финансовую выгоду. Конфликт интересов в современной биомедицине и биотехнологии (как и ранее в клинике вообще) приобрел угрожающие масштабы (следует отметить, что, поскольку в нашей стране коммерциализация науки не пошла так далеко и ученые работают "за интерес", американские коллеги с большим уважением относятся к публикациям работ, выполненных в СССР и России, как к достоверным). Для краткости, в области генной терапии в наиболее острой форме этот конфликт проявляется, например, в случае, когда научный руководитель коллектива, который испытывает и внедряет в клинику новый клинический протокол генотерапии, является в то же время владельцем или совладельцем компаний, которая и заказала эти испытания. Рекомендовано всем группам, работающим в области клинической генотерапии, избегать таких и аналогичных ситуаций, так как они вызывают конфликт интересов (в данном случае бизнесменов, стремящихся к прибылям, и пациентов). Важными представляются также и связанные с биоэтикой проблемы генетической безопасности нации [5].

### Классификация генотерапии.

Генную терапию в современном ее понимании можно сформулировать как совокупность биомедицинских технологий, основанных на введении больному генетических конструкций: перенос генов *ex vivo* (подобно случаю с геном аденозинде-аминазы АДА, проводится обычно на клетках крови); *in situ* (локальная генная терапия, например, введение в трахею и бронхи в случае муковисцидоза или в ложе либо массу опухоли в случае терапии злокачественных новообразований); *in vivo* (системное введение, в кровь, пока не реализовано в клиническом протоколе); перенос генов *in utero* (введение генетических конструкций непосредственно в эмбрион (плод) человека пока не реализовано, но протоколы на утверждение представлены [40]). **Лечебный эффект** генных терапевтических средств достигается: а) в результате корректировки или замены дефектного гена (генетическая Т.); б) в результате экспрессии (экстрахромосомной) введенного терапевтического гена (генная Т.); или в) как результат подавления функций «больного» либо сверхактивного гена (антисэнс Т.).

По основным подходам в реализации целей генной терапии можно выделить различные виды ГТ. Основываясь на **типе клеток-мишеней**, генную терапию можно разделить на соматическую генную терапию – объект: соматические клетки и фетальную генную терапию, объектом которой служат клетки плода.

Имея ввиду **тактику введения генетических конструкций** можно говорить о системном введении (внутривенно, внутримышечно) и локальном введении (сосуды, органы, опухоли). Следует отметить, что многие существующие клинические протоколы ГТ в той или иной мере основаны на локальном введении генетических конструкций. Исходя из **типа векторной системы**, можно выделить протоколы ГТ, использующие вирусные векторы или невирусные векторы и методы (микроинъекции, "генный пистолет", электропорация) [41, 42].

Мнения по важности и соотношению вирусных и невирусных векторов в генной терапии разделяются. Так, Ф. Андерсен [14] полагает, что невирусные векторы имеют предпочтение в будущем по двум причинам: 1) из-за соображений



безопасности и 2) по причине легкости производства. Президент Американского Общества генной терапии Джим Уилсон считает, что зря потратил то время, когда он занимался невирусными векторами. Полностью синтетические системы доставки генов помогут избежать опасных рекомбинантных вирусов и других токсических эффектов биологически активных вирусных частиц. С другой стороны, синтез макромолекулярных комплексов менее сложен, чем использование культивируемых клеток как систем доставки, и легче способен удовлетворить требованиям контроля качества. Однако, хотя и существуют определенные успехи в разработке невирусных векторов на основе искусственных макромолекулярных комплексов [2, 3, 7, 21, 28-36], пока с помощью невирусных векторов не удастся успешно преодолевать барьеры, воздвигнутые природой. Поскольку в настоящее время очевидны успехи минимизации различных вирусов с целью уменьшения риска нежелательных последствий их применения и конъюгации их с поликатионами, возможно, что будущая коммерческая система доставки генов будет включать элементы как вирусов, так и синтетических комплексов [14, 29-36, 42].

#### **Клинические протоколы генной терапии.**

Считается, что первым успешным примером соматической ГТ является терапия (1992 г.) тяжелого комбинированного иммунодефицита (ADA-SCID), обусловленного редким генетическим заболеванием - дефицитом аденозиндеаминазы (АДА), выполненная коллективом ученых из Отдела клинической генотерапии Национальных институтов здоровья США. Бетезда под руководством Френча Андерсена с помощью ретровирусного вектора, содержащего ген АДА [17, 19]. 14 сентября 1990 г. авторы трансфицировали этим вектором аутологичные Т-лимфоциты, выделенные из крови двух больных девочек, которым не помогла ПЭГ-АДА терапия, и затем вводили их им обратно, чем и достигался терапевтический эффект. В марте 1995 г. этому коллективу ученых и НИИ (США) был выдан патент США на генную терапию *ex vivo*, что охватывает все виды Г.Т. на клетках вне организма (!). Это вызвало, кстати, неоднозначную реакцию заинтересованных ученых и компаний. В одном из последних своих обзоров Ф. Андерсен [14], однако, заметил, что, хотя обе девочки получили всего по 11 серий генетически трансформированных /трансдуцированных Т-лимфоцитов и их уровень у них в крови остается постоянным на протяжении последних более, чем 7 лет, они продолжают получать также терапию самим ферментом АДА в полиэтиленгликольной упаковке (ПЭГ-АДА). На этом основании он считает, что нельзя сделать определенного заключения о сравнительной роли терапии ПЭГ-АДА и генной терапии в этом превосходном клиническом случае.

На 1 июня 1999 г. в мире зарегистрировано 380 клинических протоколов ГТ, и 3173 пациента имеет в своем теле генетически модифицированные клетки (банк данных J.Gene Medicine, Wiley: <http://www.wiley.co.uk>). Характерно, что более 63 % протоколов и 68 % пациентов приходится на ГТ злокачественных новообразований, в основном, гены цитокинов и суицидные гены (гены самоубийства клеток); 13,9 % и 9,3 %, соответственно, на моногенные наследственные болезни; 8,2% и 13%, соответственно, на терапию инфекционных заболеваний. По социальной значимости протоколов ГТ лидируют злокачественные новообразования, нейродегенеративные и кардиологические заболевания, наследственные болезни, инфекции. Основной причиной, по-видимому, является то обстоятельство, что человеческий организм на протяжении многих тысяч лет научился защищаться от

вредных влияний окружающей среды, включая проникновение чужеродной ДНК в его геном. Лишь вирусы способны успешно преодолевать эти барьеры и внедрять свою генетическую информацию в клетки человека. Поэтому основные усилия ГТ были направлены на разработку рекомбинантных вирусных векторов, способных внедрить терапевтические гены в клетки пациентов [12, 14-18, 37-39]. В большинстве современных клинических протоколов генотерапии (273 из 380) используются вирусные вектора.

Один из немногих существующих в настоящее время протоколов III фазы клинических испытаний – протокол фирмы NOVARTIS, направленный на терапию глиобластомы мозга суицидным геном и ганцикловиром [14]. Крупнейшая фармацевтическая компания проводит тотальные клинические испытания в 42 медицинских центрах Сев. Америки и Европы на более, чем 200 пациентах (запланировано 250). После резекции опухоли в ложе опухоли вносятся мышинные клетки PA317, продуцирующие ретровирусный вектор G1TkSvNa, содержащий ген устойчивости к неомизину и ген тимидинкиназы вируса простого герпеса, и только через неделю больным вводится аналог нуклеозида ганцикловир, который после фосфорилирования *in situ* обрывает синтез ДНК в быстроделющихся клетках. В протоколе реализуются четыре различных механизма гибели опухоли: 1) прямой эффект фосфорилированного ганцикловира; 2) «bystander effect» - эффект гибели соседних опухолевых клеток за счет проникновения в них токсического продукта (трифосфат ганцикловира); 3) локальное воспаление как результат инъекции мышинных клеток; и 4) системный иммунный ответ [14].

#### Перспективы.

Основная цель исследований в области генной терапии, которые в ближайшие 5 лет должны, по-видимому, привести к статистически значимому успешному результату ГТ - это разработка векторов. Эти векторы должны достигать специфических клеток, обеспечивать эффективный генный перенос в высокий процент этих клеток, будут внедряться в определенные области генома (либо существовать как стабильные эписомы), могут регулироваться введением определенных реагентов или собственными сигналами организма, будут экономичны и будут обеспечивать необходимый терапевтический результат. Через 5-15 лет число протоколов генной терапии, как ожидает Ф. Андерсен [14], начнет увеличиваться экспоненциально в соответствии с успехами проекта “Геном человека” (опубликовано до случая с Джесси Гелзингером!). В клинических протоколах появятся первые инъекционные векторы, в ряде случаев станет доступным тканеспецифичный перенос терапевтических генов. Чтобы достичь сайт-специфичной интеграции в геном, эффективной регуляции генов и коррекции генов *in situ* методами гомологичной рекомбинации, понадобится значительно больше времени. В этом направлении дальше всего продвинута технология химеропластики, находящаяся сейчас на экспертизе в FDA (FDA) США. Все компоненты, составляющие векторы будущего и содержащие элементы вирусных и невирусных систем, будут, по-видимому, собраны в частицы наподобие липосом с клеточным адресом и ядерным сигналом с дополнительными мерами для уменьшения иммуногенности и взаимодействия с ретикуло-эндотелиальной системой (ПЭГ оболочка). Дальше этих рубежей фантазия исследователей пока не идет.

В стране лаборатория генной терапии в НИИ биомедицинской химии РАМН (основана в 1992 г.) – занимается одна из первых невирусными векторами и разрабатывает системы направленной доставки генетических конструкций в целевые клетки и ткани. В содружестве с другими центрами нами предложены в качестве новых эффективных невирусных векторов гидрофобные производные полиэтилен\пропиленimina, нейтральные, рН-чувствительные липосомы, модифицированные хитозаны, гликокативные липиды, углеводные вектора, которые предполагается использовать в протоколах генотерапии онкологических новообразований и инфекционных заболеваний, а также в генно-клеточной терапии болезни Паркинсона [3, 7, 11, 21, 24, 41-47]. В лаборатории получены также важные данные о структуре комплексов (фосфо)липид-нуклеиновая кислота и соотношении структуры геносом их активности в переносе генов в клетки эукариот (*in vitro* и *in vivo*) (трансфекции), которые могут быть важны в создании новых невирусных систем генного переноса [48-52].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Отвечая на вопрос и характеризуя парадигму, вынесенную в заголовок, можно заметить, что лекарства будущего можно представить себе в виде клеток или тканей (органов?), генетически модифицированных с помощью векторных систем, содержащих компоненты как вирусов, так и современных нам искусственных макромолекулярных комплексов. Хотя генетическую (генную) терапию представляют сейчас в западных странах как основу для медицины на следующую тысячу лет, справедливости ради, необходимо отметить, что на эту роль претендует и более подходит клеточная или генно-клеточная терапия [24].

Данный выпуск журнала "Вопросы медицинской химии" посвящен, в основном, разработке вирусных (В.С. Прасолов и Д.С. Иванов) и невирусных систем (М.В. Ткачук и соавт.; Е.В. Богданенко, Г.Г. Кривцов, Р.И. Жданов и соавт.) переноса и экспрессии генов, проблемам генотерапии наследственных заболеваний (статьи Е.К. Гинтера и В.С. Баранова и соавт.), перспективам генной и генно-клеточной терапии сердечно-сосудистых (Е.В. Парфенова и В.А. Ткачук), нейродегенеративных (Угрюмов и соавт.) и некоторых инфекционных заболеваний (Лопухин и соавт.) т.е. проблемам, в изучении которых в стране накоплен значительный опыт.

Авторы благодарны А.А. Московцеву за помощь при подготовке рукописи. Работа поддержана грантом направления 05. Генодиагностика и генотерапия подпрограммы «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении» Федеральной целевой научно-технической программы (ФЦНТП) «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники гражданского назначения» и грантом РФФИ № 98-04-49042.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Верма И. (1991) В мире науки, № 1, 3-16.
2. Власова И.Е., Нечаева М.В., Власов В.В. (1994) Успехи совр. биол., **114**, 715-727.
3. Жданов Р.И., Сомов А.Н., Вирысов С.Н. (1996) В кн.: Разработка рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов для генной и иммунотерапии. Научные обзоры (Сомов А.Н., ред.), Оболенск, 37-51.
4. Дебабов В.Г. (1997) Мол. Биол., **31**, 209-215.
5. Стирин А.С. (1997) Вестник РАН, **67**, 579-601.
6. Свердлов Е.Д. (1997) Молек. генетика, микробиол. вирусология, № 2, 3-28.
7. Жданов Р.И., Куценко Н.Г., Федченко В.И. (1997) Вопросы мед. хим., **43**, 3-12.
8. Фаворова О.О. (1997) Сорос. образов. журнал, № 2, 21-27.
9. Арчаков А.И. (1999) Пленарная лекция VII Национального Конгресса "Человек и Лекарство", М.
10. Арчаков А.И. (2000) Выступление по телевидению на канале "Культура", программа акад. Е. Велихова.
11. Жданов Р.И. (2000) Комментарий первого летального исхода генной терапии на "Радио России", 16 мая 2000 г., 13<sup>35</sup>
12. Genetics: The Future is Now (1994) Time, **143**, # 3.
13. Muller S., Simon W. J., Vesting W. J., eds. (1997) Interdisciplinary Approaches to Gene Therapy: Legal, Ethical and Scientific Aspects, Springer, Berlin, Heidelberg.
14. Andersen W.F. (1998) Therapeutic horizons. Supplement to Nature, **392**, 25-30.
15. Verma I.M. and Somia N. (1998) Nature, **389**, 239-242.
16. Anderson W.F. (1992) Science, **256**, 808-812.
17. Milligan R.C. (1993) Science, **260**, 926-932.
18. Blaese R.M., Culver K.W., Miller A.D. et al. (1995) Science, **270**, 475-480.
19. Strauss M., Barranger J.A., eds. (1997) Concepts in Gene Therapy, De Gruyter, Berlin, 553 pp.
20. Wolff J.A. ed. (1994) Gene Therapeutics: Methods and Applications of Direct Gene Transfer, Birkhauser, Boston.
21. Жданов Р.И., ред. (1999) Вопр. биол. мед. фарм. химии, №4, 1999\№ 1 (2000). Выпуск, посвященный проблемам генотерапии.
22. Зеленин В.А., ред. (2000) Генотерапия - Медицине Будущего. Сборник статей, "Геном человека", М.
23. Горбунова В.Н., Баранов В.С. (1997) Введение в молекулярную диагностика и генотерапию наследственных заболеваний, Специальная литература, СПб.
24. Куликов А.В., Жданов Р.И. (2000) Вопр. биол. мед. фарм. химии, № 1, 24-29.
25. Smaglik P. (1999) The Scientist, **13** (21), 1.
26. Smaglik P. (1999) The Scientist, **13** (22), 9.
27. Kren B.T., Bandyopadhyay P., Steer C. (1998) Nature Medicine, **4**, 285-290.
28. Тараховский Ю.А., Иваницкий Г.Р. (1998) Биохимия, **63**, 723-736.



29. *Bhattacharya S., Huang L.* (1998) In: Medical Applications of Liposomes, Elsevier Science B.V., 371-394.
30. *Coonrod A., Li F. Q., Horwitz M.* (1997) Gene Therapy, **4**, 1313 – 1321.
31. *Felgner P.* (1995) J. Liposome Res., **5**, 725-734.
32. *Felgner P.L.* (1996) Human Gene Therapy, **7**, 1791-1793.
33. *Kabanov A.V., Felgner P., eds.* (1998) Artificial Biomacromolecular Complexes in Gene Therapy, Academic.
34. *Langer R.* (1998) In: Therapeutic horizons. Supplement to Nature, **392**, 5-10.
35. *Lasic D.D.* (1997) Liposomes in Gene Delivery, CRC Press, Boca Raton – New York.
36. *Lasic D. D., Ruff D.* (1998) In: Medical Applications of Liposomes, Elsevier Science B.V., 353-369.
37. *Haas R., Kronenwett R., Sczakiel G., (eds.)* (1998) Advances in Hematopoietic Stem Cell transplantation and Molecular Therapy, Springer, Berlin-Heidelberg.
38. *Hodgson C. P., (ed.)* (1996) Retroviral Vectors for Human Gene Therapy, Springer, Berlin, Heidelberg.
39. *Kaplit G. M. Loewy D. A., (eds.)* (1995) Viral Vectors: Gene therapy and Neuroscience Applications, Academic.
40. *Cousin J.* (1998) Science, **282**, 27.
41. *Жданов Р.И., Хусаинова Р.С., Иваницкий Г.Р., Борисенко А.С.* (2000) Вopr. биол. мед. фарм. химии, № 1, 10-17.
42. *Подобед О.В., Жданов Р.И.* (1999) Вopr. Биол. Мед. Фарм. Химии, №4, 7-15.
43. *Коваленко Д.В., Шафеев Р.А., Борисенко А.С. и соавт.* (1996) Генетика, **32**, 1299-1301.
44. *Жданов Р.И., Подобед О.В., Лавренова Т.П. и соавт.* (1997) Вопросы мед. химии, **43**, 212-216.
45. *Жданов Р.И., Куценко Н.Г., Подобед О.В. и соавт.* (1998) Докл. РАН, **361**, 695-699.
46. *Жданов Р.И., Подобед О.В., Куценко Н.Г. и соавт.* (1998) Доклады РАН, **362**, 557-560.
47. *Zhdanov R.I., Podobed O.V., Konstantinov I.O. et al* (1999) J. Gene Med. **1** (1) 88-89.
48. *Zhdanov R.I., Kaptein R., (eds)* (1994) Appl. Magn. Resonance, **7**, 1-145
49. *Zhdanov R.I., Kuvichkin V.V.* (1998) Cytobios, **96**, 151-156.
50. *Кувичкин В.В., Кузнецова С.М., Емельяненко В.И., Жданов Р.И. и соавторы* (1999) Биофизика, **44**, 430-435.
51. *Федоров Б.Б., Дьячков П.Н., Жданов Р.И.* (1999) Изв. Акад наук. Сер. Хим., № 11, 2068-2071.
52. *Жданов Р.И., Дябина О.С., Московцев А.А. и соавт.* (2000) Цитология, **42**, 280-281.

Поступила 3.03.00.

## **REALITIES AND HOPES OF GENE THERAPY.**

**R.I. ZHDANOV, N.V. SEMENOVA AND A.I. ARCHAKOV**

**Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow 119832**

The work represents an introduction article of editors of special issue of the magazine devoted to gene therapy and therapeutics. The main results of clinical gene therapy in the past decade are critically considered in connection with a changes of paradigms of the field. They are: 1) change of the main target of genetic therapy – correction of defects in chromosomes – onto expression and/or output of target genes for gene therapy; 2) transfer from gene transplantation to cell transplantation; 3) tendency for the use of safe/non-viral vectors instead of viral ones.; and 4) conflict of interests in gene therapy. Outlooks in the field are discussed.

**Key words:** Gene therapy, paradigms of gene therapy, gene-cell therapy, therapeutics genes, viral and non-viral vectors, clinical protocols, ethical problems