Генная терапия

Краткий обзор генной терапиии

Со времен Менделя наука продвинулась очень далеко

Генная терапия достигла огромного потенциала[1]

Четыре основных метода генной терапии[2]

Замена гена (генозаместительная терапия)

Замена функции отсутствующего или дефектного гена за счет его функциональной копии (трансгена)[2-4]

Добавление гена

Введение в организм нового или измененного гена для лечения заболевания[2–4]

Инактивация гена

Инактивация мутировавшего гена, который не функционирует должным образом[2,3]

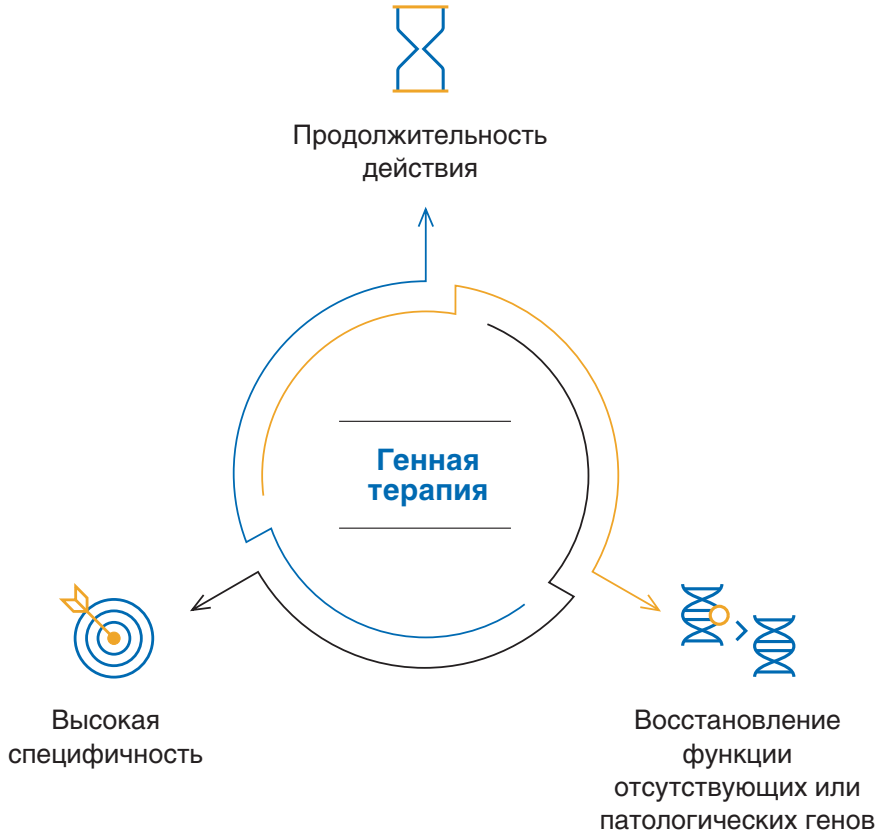
Редактирование гена

Таргетная замена нуклеотидной последовательности[2]

Генная терапия может быть разработана для адресной доставки с потенциалом долгосрочной активности[5]

Лечение моногенных заболеваний — фундаментальная цель генной терапии[6]

Генная терапия предназначена для воздействия на генетическую первопричину, предлагая лекарство для улучшения прогноза пациентов с моногенными заболеваниями[7]

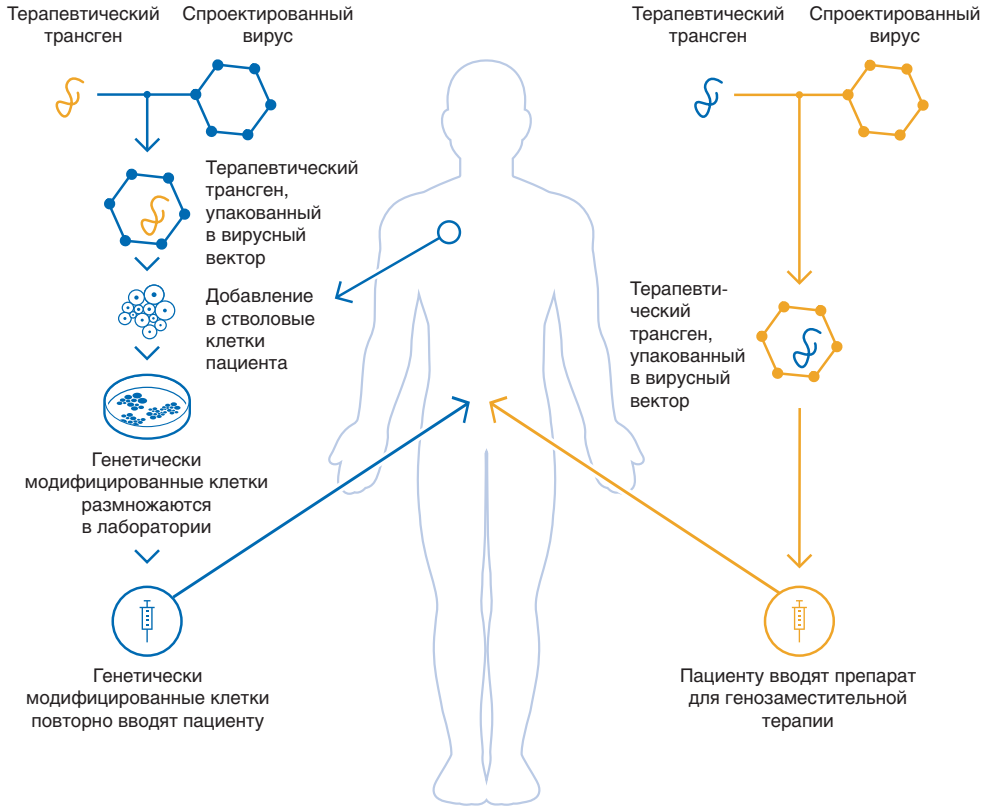


Одобрено >250 клинических исследований по оценке эффективности и безопасности генной терапии моногенных заболеваний[8]

Вирусные векторы могут доставлять терапевтическую ДНК к тканям-мишеням двумя способами[9]

Доставка ex-vivo: Модификация клеток пациента в культуре вирусными векторами и повторное введение пациенту[10,11]

Доставка in-vivo: Прямая инъекция вирусного вектора, содержащего трансген, пациенту, где он затем трансдуцирует ткани-мишени[12,13]



Применение вирусных векторов является предпочтительным за счет продемонстрированной ими эффективности и установленной безопасности[4,7,14,15]

Вирусные векторы обладают благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью[5,14,17,18]

Ведущим типом вектора для исследований и разработок является AAB[8,19,20]

- Вирусные векторы могут обеспечивать таргетную, длительную и стабильную экспрессию генов
- Факторы вирулентности и токсичности вируса удаляют путем замены кодирующих генов экспрессионной кассетой[1,5,18]

Эффективная трансдукция и экспрессия[8,20]

Распространяет экзогенные гены (трансгены) по всему телу, обеспечивая высокий уровень стабильной экспрессии[8,20]

Подтвержденная безопасность[21–23]

Профиль безопасности за период **>7 лет**

Широкая тропность[5]

Мишенями **12** перспективных серотипов является широкий спектр клеток и тканей[24]

Универсальность

Поддержка многочисленных областей применения по данным **200** клинических исследований генной терапии с использованием вектора AAB**[8]

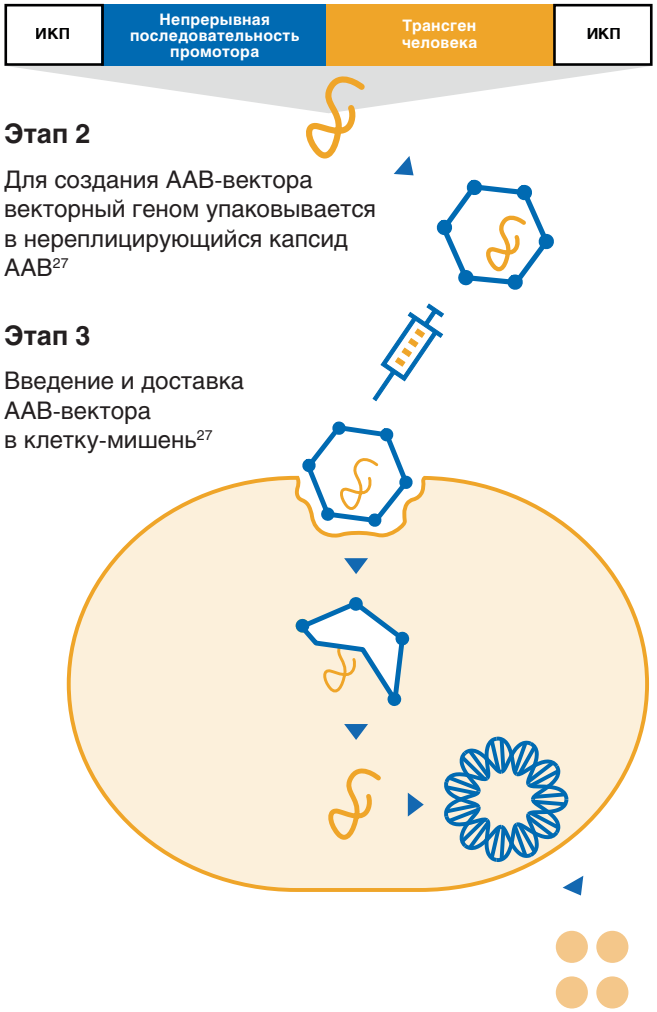
Основные ограничения применения AAB[20]

- Ограниченная емкость и невозможность доставки более крупных генов
- Постепенное «разбавление» трансгена в делящихся клетках

«Векторы AAB показали высокую эффективность без каких-либо серьезных опасений в отношении безопасности в краткосрочном периоде; профиль риска и пользы векторов AAB, несомненно, оптимистичен». — George LA, 2020[25]

Функциональная экспрессия белка может быть восстановлена[6,14,19]

Генная терапия на основе AAB восстанавливает функциональную экспрессию белка с минимальным риском мутаций[6,14,19,26]



Этап 1

Создание **экспрессионной кассеты,** содержащей непрерывный промотор и трансген[27]

Этап 2

Для создания AAB-вектора векторный геном упаковывается в нереплицирующийся капсид AAB[27]

Этап 3

Введение и доставка AAB-вектора в клетку-мишень[27]

Этап 4

Доставка векторного генома в ядро клетки[27]

Этап 5

Формирование эписомы (кольцевой структуры, находящейся вне хромосом) и функциональная экспрессия белка на основе векторного генома[27]

AAB — ведущий тип вектора для исследований и разработок и наиболее многообещающий вектор для применения при нервно-мышечных заболеваниях[8,19,20]

13 текущих или завершенных клинических исследований генной терапии на основе вектора AAB оценивают ее эффективность и безопасность при лечении мышечной дистрофии Дюшенна, спинальной мышечной атрофии и Х-сцепленной миотубулярной миопатии[21,31–33]

AAB — единственный вектор, одобренный и лицензированный для использования при неврологических заболеваниях[27]

С внедрением ААВ лечение с применением генной терапии стало реальностью[5,6,14,19]

Генная терапия предназначена для воздействия на генетическую первопричину, предлагая лекарство для улучшения прогноза пациентов с моногенными заболеваниями[7]

Вирусные векторы могут доставлять терапевтическую ДНК к тканям-мишеням двумя способами[9]

Вирусные векторы обладают благоприятным профилем безопасности и эффективности[5,14,17,18]

Генная терапия на основе ААВ восстанавливает функциональную экспрессию белка с минимальным риском мутаций[6,14,19,26]

ААВ является ведущим типом вектора для исследований и разработок и наиболее многообещающим вектором для применения при нервно-мышечных заболеваниях[8,19,20]

ААВ — аденоассоциированный вирус; ИКП — инвертированные концевые повторы.
*Данные верны по состоянию на декабрь 2020 г. на основе обзора литературы.
**По состоянию на март 2018 г.

†Регистрационное удостоверение было отозвано из-за отсутствия спроса.[34]

Библиография:
1. Dunbar CE, High KA, Joung K et al. Science. 2018;359:eaan4672. **2.** Wang D and Gao G. Discov. 2014;19(98):151-61. **3.** FDA (2018). What is Gene Therapy? Доступно по ссылке: https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/ucm573960.htm Дата обращения: Февраль 2021 г. **4.** Bouard D, Alazard-Dany N and Cosset F-L. Br JPharmacol. 2009;157:153-65. **5.** Thomas CE, Ehrhardt A and Kay MA. Nat Revs Genetics. 2003;4:346- 58. **6.** Naso MF et al. BioDrugs. 2017;31:317-34. **7.** Guan X et al. Methods. 2016;99:91-8. **8.** Ginn SL et al. J Gene Med. 2018;20:e3015. **9.** Shahryari A, et al. Front Genet. 2019,10:868 **10.** Novartis (2020). Kymriah (tisagenlecleucel). Summary of Product Characteristics. **11.** Kite Pharma (2020). Yescarta (axicabtagene ciloleucel) Summary of Product Characteristics. **12.** Novartis (2020). Luxturna (voretigene neparvovec) Summary of Product Characteristics. **13.** Препараты генной терапии компании Novartis (2020 г.). Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) Summary of Product Characteristics. **14.** Saraiva J, et al. J Control Release. 2016;241:94–109. **15.** Keeler AM et al. Clin Transl Sci. 2017;10:242-8. **16.** Collins M, Thrasher A. Proc R Soc B. 2015;282(1821): 20143003. **17.** National Institute for Health (NIH) (2018). Genetics Home Reference. How does gene therapy work? Доступно по ссылке: https://medlineplus. gov/genetics/understanding/therapy/procedures/ Дата обращения: Февраль 2021 г. **18.** Wang D and Gao G. Discov Med. 2014;18(97):67-77. **19.** Colella P, Ronzitti G and Mingozzi F. Mol Ther Meth Clin Devel. 2018;8:87-104. **20.** Aguti S, Malerba A and Zhou H. Exp Opin Biol Ther. 2018;18(6):681-93. **21.** Salmon F, Grosios K and Petry H. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(1):53-65. **22.** Hastie E and Samulski RJ. Expert Opin Orphan Drugs. 2015;3(6):675-89. **23.** Arruda VR, Doshi B.S. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020;12(1):e2020069. doi: http://dx.doi.org/10.4084/MjHID.2020.069. **24.** Ai J et al. Nature Sci Reps. 2017;7:40336. **25.** George LA, et al. Mol Ther. 2020;28(9):1-10. doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.001. **26.** Nonnenmacher M and Weber T. Gene Ther. 2012; 19(6):649–58. **27.** Kariyawasam D, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91:849-60. **28.** European Medicines Agency (EMA) (2015). EPAR summary for the public. Glybera (alipogene tiparvovec). Доступно по ссылке: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/glybera-epar-summary-public_en.pdf. Дата обращения: Апрель 2025 г. **29.** Amgen (2019). Imlygic (talimogene laherparepvec) Summary of Product Characteristics. **30.** GlaxoSmithKline (2018). Strimvelis Summary of Product Characteristics. **31.** ClinicalTrials.gov (2020). Ключевые слова: Duchenne muscular dystrophy (condition or disease), gene therapy and AAV (other terms). Доступно по ссылке: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=gene+therapy+and+AAV&cond=Duchenne+Muscular+Dystrophy&Search=Apply&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt= Дата обращения: Апрель 2025 г. **32.** ClinicalTrials.gov (2020). Ключевые слова: Spinal muscular atrophy (condition or disease), onasemnogene abeparvovec (other terms). Доступно по ссылке: https://dinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&term=onasemnogene+abeparvovec&cntry= &state=&city= &dist=&Search=Search&recrs=a&recrs=d&recrs=e&recrs=f. Дата обращения: Апрель 2025 г. **33.** ClinicalTrials.gov (2020). Ключевые слова: X-linked myotubular myopathy (condition or disease), gene therapy and AAV (other terms). Доступно по ссылке: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=X-linked+Myotubular+Myopathy&term=gene+therapy+and+AAV&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&recrs=a&recrs=d&recrs=e&recrs=f. Дата обращения: Апрель 2025 г. **34.** European Biotechnology (2017). Unique withdraws €1m drug Glybera from market. Доступно по ссылке: https://european- biotechnology.com/up-to-date/latest-news/news/unique-withdraws-eur1m-drug-glybera-from-market. html?L=0&cHash= 4d535c2d5046de780874f33b9846befe. Дата обращения: Апрель 2025 г.

Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма». Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории Российской Федерации в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

11410560/ONAABE/dig/04.25/0

ООО «Новартис Фарма», 2023
125315, Москва, Ленинградский пр., д.70
Тел.: 8 (495) 967 12 70
Факс: 8 (495) 967 12 68