#### Генная терапия: познакомьтесь с лекарствами будущего. Генная терапия гемофилии

#### Генная терапия заключается в переносе определенных генов в соматические клетки человека, поскольку изменение генома клеток зародышевой линии в терапевтических или иных целях запрещено в большинстве стран,. имеющих соответствующие технологии Поэтому изменения генетической информации при таком лечении не передаются по наследству и затрагивают в основном определенные клетки-мишени в организме.

#### Генная терапия предназначена для введения генетического материала в клетки для компенсации аномальных генов или для получения полноценного протеина.

#### Целью генной терапии генетических заболеваний является долгосрочное выделение перенесенного гена и получение недостающего полноценного белка.

#### Клинические исследования с использованием генной терапии начались в 1990. Проведено более 2500 клинических исследований для широкого спектра заболеваний, таких как гемофилия, других моногенных заболеваний, сложных нейродегенеративных расстройств и в онкологии

#### И так целью генной терапии является восстановление выработки необходимого белка самим организмом, в случае гемофилии А/В это фактор свертывания крови VIII или IX.

#### Вначале необходимая нуклеотидная последовательность гена преобразуется в вектор (средство доставки, зачастую непатогенный вирус). Комплекс вектор/вирус привносит требуемую ДНК-последовательность в клетку-мишень, где она размещается (эписомально), т.е. отдельно от ДНК пациента (вне хромосом), или же интегрируется в ДНК пациента (в хромосомы). Обе формы позволяют считывать генную последовательность нуклеотидов и преобразовывать её в фактор свертывания крови Векторы ― носители для доставки генов. В большинстве случаев в качестве носителей для доставки генов используют вирусы, чья естественная способность внедрять свой генетический материал в клетки хозяина может быть не только вредна, но и полезна. Но всё не так страшно, такие вирусы сначала «препарируют» методами генной инженерии, удаляя большинство отвечающих за вирулентность генов, что не позволяет вирусу бесконтрольно делиться. Кроме того освобождается место для вставки целевого гена, который нужно доставить в клетку. Существуют векторы на основе ретровируса, лентивируса, аденовируса, аденоассоциированого вируса (ААV) и вируса простого герпеса. Вирусные векторы AAV чаще всего используются для переноса генов благодаря безопасности и простоте генетической модификации со стабильной долгосрочной экспрессией. Вирусные векторы AAV не являются патогенными, но серопозитивность у людей высока. Гемофилия – один из лучших кандидатов для применения технологий генной терапии. Гемофилия – моногенное заболевание (F8/F9 ген); только часть клеток печени должна быть задействована для выработки FVIII/FIX – растворимых секретируемых белков. Одна инфузия может обеспечить клинически значимый уровень фактора VIII/ IX в течение длительного периода времени. Однако, популяция пациентов, которым возможно проведение генной терапии, составляет лишь небольшую часть от всех пациентов с гемофилией А/В. Это взрослые пациенты с тяжелой формой гемофилии, без ингибиторов, серонегативные к ААV. В настоящее время в мире все пациенты с гемофилией А составляют около 173,711 человек и только 20% из них могут считаться кандидатами для проведения генной терапии.

Основными компаниями, ведущими клинические исследования в сфере генной терапии гемофилии являются: Pfizer, Biomarin, UniQure. Все исследуемые препараты построены на платформе AAV. На этапе доклинических исследований находятся:

* + - - другие векторы (лентивирус),
    - - невирусные механизмы переноса генов
    - - редактирование генов

Применение разрабатываемого компанией BioMarin препарата генной терапии — валоктокоджен роксапарвовек (valoctocogeneroxaparvovec) в настоящее время изучается у взрослых с гемофилией А, с тяжелой формой. КИ 1/2 фазы было начато в 2015г. и включало 15 человек. В настоящее время проводится 3 фаза КИ в 13 странах у 134 пациентов. Компания BioMarin подала заявку на регистрацию препарата генной терапии валоктокоджен роксапарвовек (Biologics License Application, BLA) для взрослых пациентов с гемофилией A в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Foodand DrugAdministration, FDA) 23 декабря 2019г.  
Письмо с полным ответом от FDA компания BioMarin получила 18 августа 2020г. FDA указало, что заявка не готова к утверждению в существующей на данный момент форме. FDA не выявило никаких новых проблем безопасности, но рекомендовало компании BioMarin провести исследование фазы 3 и представить данные по безопасности и эффективности двухлетнего последующего наблюдения за всеми участниками исследования. FDA присвоило препарату валоктокоджен роксапарвовек статус принципиально нового лекарственного средства и отнесло его к орфанным препаратам.

Компания «Sangamo Therapeutics» объявила о лечении первого пациента в фазе I/II клинических испытаний по оценке SB-FIX. Это исследование терапии с редактированием гена «ин виво» у пациентов с гемофилией B. В отличие от прочих случаев генотерапии с помощью ААВ, препарат SB-FIX сконструирован с целью точной и необратимой интеграции гена фактора IX в ДНК.

Проект «ГемАкьюр» (HemAcure) – инновационный проект генетической коррекции клеток крови ПсГА ФVIII с их последующем умножением, выращиванием. Исправленные клетки, вырабатывающие адекватного количества ФVIII вновь пересаживают пациенту в медицинском устройстве, разработанном для терапевтических клеток (мешочек Cell Pouch™). Клетки из такого имплантированного мешочка (искусственного органа) по кровеносным сосудам будут попадать в организм пациента, обеспечивая непрерывное поступление и поддержание ФVIII на устойчивом уровне. Пока разработки находятся на самой ранней стадии.

Компания «Сигилон Терапьютикс» (Sigilon Therapeutics) также разрабатывает аналогичную стратегию в рамках своей программы SIG-003.