**Перспективы генной терапии гемофилии**.

**Гемофилия –** тяжелое врожденное заболевание, связанное с генетическим дефектом, приводящим к нарушению образования в организме фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В). В настоящее время лечение гемофилии проводится с помощью введения внутривенных препаратов – концентратов факторов свертывания крови VIII или IX. Введение препаратов проводится пожизненно – с раннего детства, с момента установления диагноза. Режим введения – профилактический – обычно не реже, чем 2-3 раза в неделю, или по необходимости (обычно при легкой форме заболевания – только в случае наличия факта кровотечения или перед операциями и удалениями зубов).

Таким образом, для разработки технологий генной терапии гемофилии имеются принципиальные предпосылки. Во-первых, заболевание является следствием единичного генетического дефекта (дефект гена фактора VIII / IX), что обуславливает возможность точечного целенаправленного воздействия. Во-вторых, однократное введение препарата позволит добиться постоянной выработки дефицитного фактора. В-третьих, даже незначительная коррекция активности фактора VIII или IX – до 5% – позволит значительно изменить проявления заболевания – снизить частоту и тяжесть кровотечений, значительно уменьшить потребление препаратов факторов VIII / IX. Кроме того, эффект от терапии контролируется обычными лабораторными тестами.

**Технология генной терапии.** Для «доставки» генного материала в печень – место синтеза факторов свертывания крови VIII и IX – используется «вектор», созданный на базе аденовируса /AAV (Adeno-associated virus)/. Из 12 серотипов тестируются варианты, обладающие высокой направленностью к гепатоцитам (клеткам печени). С другой стороны, избранный серотип должен редко встречаться в человеческой популяции, иначе существует высокий риск наличия предсуществующих антител к данному вирусу, что приведет к иммунной нейтрализации веденного вектора.

В настоящее время опубликованы результаты единственного успешного клинического исследования по генной терапии гемофилии В. Исследование было проведено в Англии в университетской клинике Лондона (St. Jude Children’s research hospital & University Colledge London). Использовался 8 серотип аденовируса (AAV8). В исследовании участвовали 6 пациентов мужского пола старше 18 лет, с тяжелой формой гемофилии В (активность фактора IX менее 1%), с отсутствием ингибиторов к фактору IX на скрининге и в анамнезе. Пациенты имели отрицательные результаты при скрининге на ВИЧ и РНК вируса гепатита С. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от полученной дозы векторов (от 2 х 1011до 2 х 1012vector genomes/kilo gram body weight (vg/kg)). На протяжении 2-х лет наблюдения над пациентами, получившими однократные инфузии генного материала, было установлено, что активность фактора IX достигала 2-5%. Несмотря на незначительную коррекцию лабораторного дефекта, пациенты отметили значительное снижение частоты введения обычных препаратов концентратов фактора свертывания крови IX, а в ряде случаев полностью отказались от их введения на несколько месяцев.

Основным осложнением генной терапии было развитие симптомов острой печеночной токсичности. Прием преднизолона в таблетках позволил быстро нормализовать активность ферментов и нейтрализовать проявления печеночной недостаточности.

Перспективным подходом к лечению гемофилии является трансплантация гемопоэтических клеток. Однократная манипуляция позволит обеспечить пожизненный эффект от терапии вследствие способности стволовых клеток к самовоспроизведению. Основными нерешенными вопросами на современном этапе при разработке методик трансплантации гемопоэтических клеток для лечения гемофилии являются подбор векторов, способных доставить генный материал в клетки, а также создание режимов подготовки к трансплантации костного мозга с развитием минимального количества побочных эффектов, и прежде всего – тромбоцитопении.

**Выводы**. Разработка методов генной терапии и трансплантации костного мозга являются перспективными направлениями в лечении гемофилии. Совершенствование векторов для доставки генного материала в гепатоциты или стволовые клетки человека позволит достигать длительного устойчивого эффекта по коррекции синтеза антигемофильных факторов и избежать развития токсических осложнений.

Авторы: Константинова В.Н., Андреева Т.А., Залепухина О.Э., Лавриченко И.А.