



Генная терапия

Краткий обзор генной терапии

Со времен Менделя наука
продвинулась очень далеко

Генная терапия достигла огромного потенциала¹

Четыре основных метода генной терапии²



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 заболевания²⁻⁴



Инактивация гена

Инактивация мутировавшего гена, который не функционирует должным образом^{2,3}

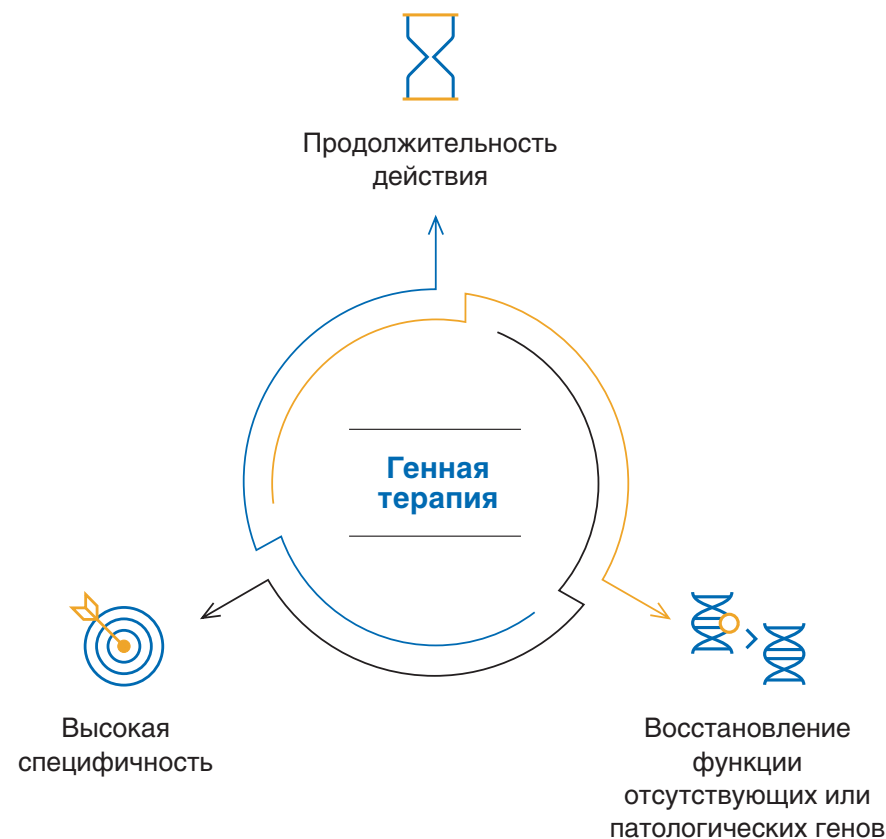


Редактирование гена

Таргетная замена нуклеотидной последовательности²

Лечение моногенных заболеваний — фундаментальная цель генной терапии⁶

Генная терапия предназначена для воздействия на генетическую первопричину, предлагая лекарство для улучшения прогноза пациентов с моногенными заболеваниями⁷



Генная терапия может быть разработана для адресной доставки с потенциалом долгосрочной активности⁵

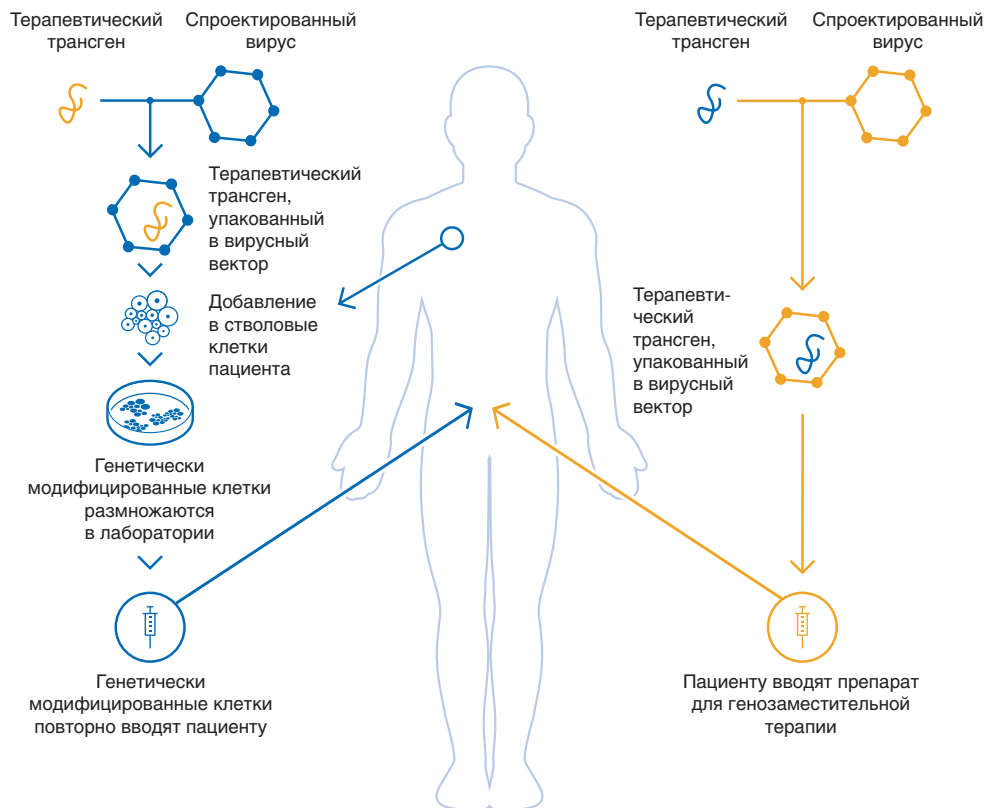
Одобрено >250 клинических исследований по оценке эффективности и безопасности генной терапии моногенных заболеваний⁸

Вирусные векторы могут доставлять терапевтическую ДНК к тканям-мишеням двумя способами⁹

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}



Вирусные векторы обладают благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью^{5,14,17,18}

Ведущим типом вектора для исследований и разработок является AAV^{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 безопасность²¹⁻²³

Профиль безопасности за период **>7 лет**



Широкая тропность⁵

Мишенями **12** перспективных серотипов является широкий спектр клеток и тканей²⁴

Универсальность

Поддержка многочисленных областей применения по данным **200** клинических исследований генной терапии с использованием вектора AAV^{**8}



Основные ограничения применения AAV²⁰

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

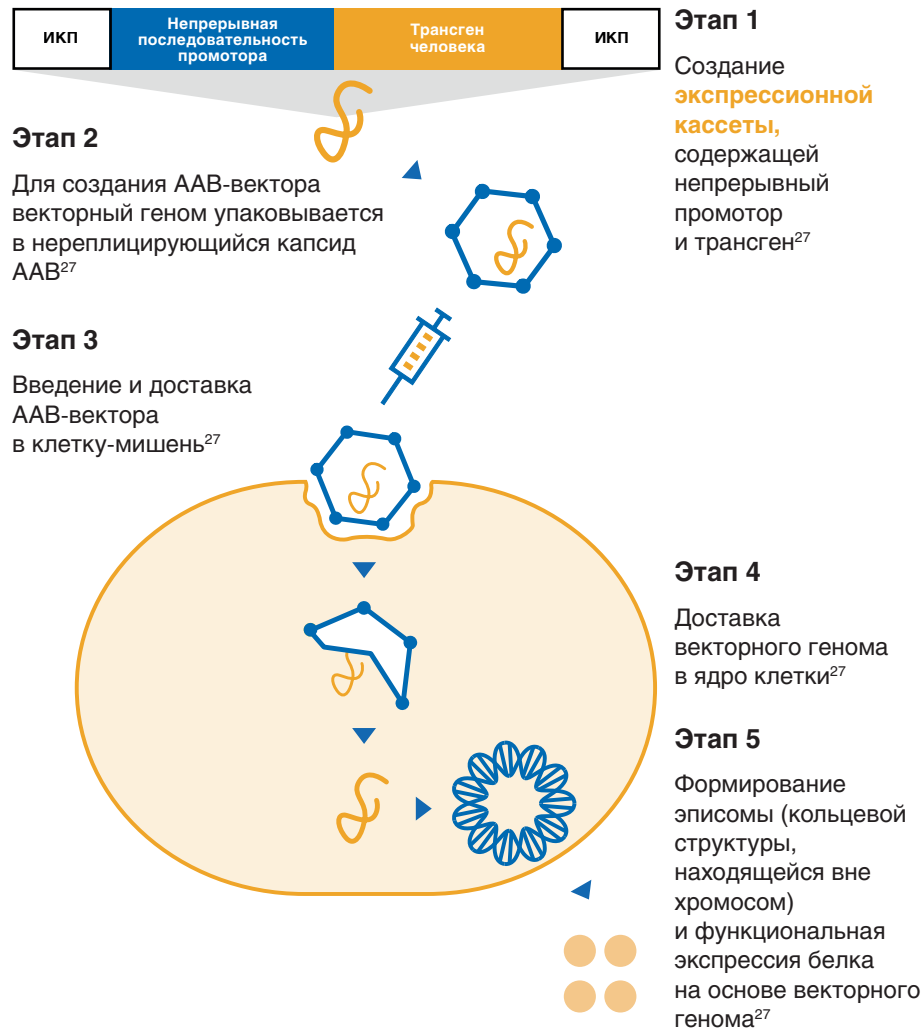
Применение вирусных векторов является предпочтительным за счет продемонстрированной ими эффективности и установленной безопасности^{4,7,14,15}

«Векторы AAV показали высокую эффективность без каких-либо серьезных опасений в отношении безопасности в краткосрочном периоде; профиль риска и пользы векторов AAV, несомненно, оптимистичен». — George LA, 2020²⁵

Функциональная экспрессия белка может быть восстановлена^{6,14,19}

ААВ — ведущий тип вектора для исследований и разработок и наиболее многообещающий вектор для применения при нервно-мышечных заболеваниях^{8,19,20}

Генная терапия на основе ААВ восстанавливает функциональную экспрессию белка с минимальным риском мутаций^{6,14,19,26}



13 текущих или завершенных клинических исследований генной терапии на основе вектора ААВ

оценивают ее эффективность и безопасность при лечении мышечной дистрофии Дюшенна, спинальной мышечной атрофии и X-сцепленной миотубулярной миопатии^{21,31-33}

ААВ — единственный вектор, одобренный и лицензированный для использования при неврологических заболеваниях²⁷

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 заболеваниями⁷



Вирусные векторы могут доставлять терапевтическую ДНК к тканям-мишеням двумя способами⁹



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, Joug 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 J Pharmacol*. 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. Shahrvari 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. *Mediter 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.yjmt.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: Февраль 2021 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&recs=a&recs=f&recs=d&recs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt= Дата обращения: Февраль 2021 г. 32. *ClinicalTrials.gov* (2020). Ключевые слова: Spinal muscular atrophy (condition or disease), onasemnogene abeparvovec (other terms). Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&term=onasemnogene+abeparvovec&cnty=&state=&city=&dist=&Search=Search&recs=a&recs=d&recs=e&recs=f>. Дата обращения: Февраль 2021 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&cnty=&state=&city=&dist=&Search=Search&recs=a&recs=d&recs=e&recs=f>. Дата обращения: Февраль 2021 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&Hash=4d535c2d5046de780874f33b9846befe>. Дата обращения: Февраль 2021 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.

637688/C&G/A5/04.23/0

ООО «Новартис Фарма», 2023
125315, Москва, Ленинградский пр., д. 70

Тел.: 8 (495) 967 12 70

Факс: 8 (495) 967 12 68