

# Что такое генная терапия



Издано **Всемирной федерацией гемофилии** (ВФГ) © World Federation of Hemophilia, 2022 г.

ВФГ приветствует перевод и распространение своих публикаций в образовательных целях некоммерческими организациями, занятыми в сфере гемофилии/коагулопатий.

Для получения разрешения на перепечатку, распространение или перевод данной публикации просим связаться с нашим отделом «Исследования и образование».

Данная публикация доступна в формате PDF на сайте ВФГ: [www.wfh.org](http://www.wfh.org). Можно также заказать печатные экземпляры через сайт ВФГ или, написав по указанному ниже адресу:

**Всемирная федерация гемофилии**  
1425 René Lévesque Boulevard West,  
Suite 1200, Montréal,  
Québec H3G 1T7, CANADA

Всемирная федерация гемофилии не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует конкретных методов лечения тем или иным пациентам. ВФГ никоим образом явно или косвенно не удостоверяет правильность лекарственных доз или других лечебных рекомендаций, приведенных в данной публикации. По этой причине перед применением любого из препаратов, упомянутых в данной публикации, настоятельно рекомендуем обратиться за советом к медицинскому специалисту и/или ознакомиться с печатными инструкциями фармацевтических компаний. Всемирная федерация гемофилии не выступает в поддержку отдельных лекарственных препаратов или производителей, и какое-либо упоминание названия препарата не является одобрением со стороны ВФГ.

тел.: (514) 875-7944  
факс: (514) 875-8916  
эл. почта: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
[www.wfh.org](http://www.wfh.org)

# Содержание

Гены - «строительные блоки жизни» .....	2	Долгосрочный мониторинг и повторные посещения после генной терапии .....	7
Генная терапия как потенциальный способ лечения гемофилии .....	3	Каковы результаты генной терапии? .....	8
Как работает генная терапия? .....	4	Резюме .....	8
Кто соответствует критериям получения генной терапии? .....	5	Приложение .....	9
Принятие решения о прохождении генной терапии .....	6	Вопросы, которые следует задать врачу, прежде чем решиться на генную терапию .....	11
Каков процесс прохождения генной терапии? .....	7		

# Что такое генная терапия

## Гены - «строительные блоки жизни»

Как и любой другой организм на планете, человек состоит из **клеток**, каждая из которых выполняет свою собственную специализированную функцию. Внутри каждой клетки находятся наши **гены**, которые являются фундаментальными строительными блоками жизни. Люди наследуют по одному гену от каждого родителя в форме **хромосомы**. Каждая хромосома состоит из органического вещества, называемого дезоксирибонуклеиновой кислотой (**ДНК**), и находится в ядре каждой клетки, т.е. в «центре управления» клетки.

Гены - это участки ДНК, которые содержат инструкции по производству определённых молекул в организме, как правило **белков**. Эти белки контролируют рост и функционирование нашего организма. Они также отвечают за многие наши характеристики, такие как цвет глаз, группа крови, рост и т.д.

Изменения в ДНК происходят часто (их называют **генетическими вариациями**), и они не всегда вызывают проблемы. Но бывают случаи, когда изменение может привести к тому, что белок не будет работать, или его будет слишком много, либо недостаточно, что влияет на способность организма функционировать должным образом. Многие редкие заболевания вызваны вариациями в гене или генах, которые изменяют белки таким образом, что те начинают работать неправильно. Эти вариации могут быть унаследованы от генов родителей или возникнуть *de novo*, то есть изменения окажутся новыми для человека.



# Генная терапия как потенциальный способ лечения гемофилии

У людей с **гемофилией** (ЛСГ) кровь не сворачивается должным образом, поскольку у них наблюдается дефицит или отсутствие определённых **факторов свёртывания** - белков, циркулирующих в крови, которые образуют сгустки для предотвращения чрезмерного кровотечения. Это происходит из-за генетической вариации в ДНК, которая обычно наблюдается в гене FVIII (гемофилия А) или FIX (гемофилия В), что не позволяет организму вырабатывать соответствующий фактор свёртывания.

В настоящее время стандартом лечения для всех ЛСГ является регулярная терапия (**профилактика**) с применением заместительной терапии факторами свёртывания или нефакторной заместительной терапии для предотвращения кровотечений. Однако не все схемы профилактики позволяют добиться отсутствия кровотечений у всех людей с гемофилией, а также остаются неудовлетворённые потребности в области снижения бремени терапии.

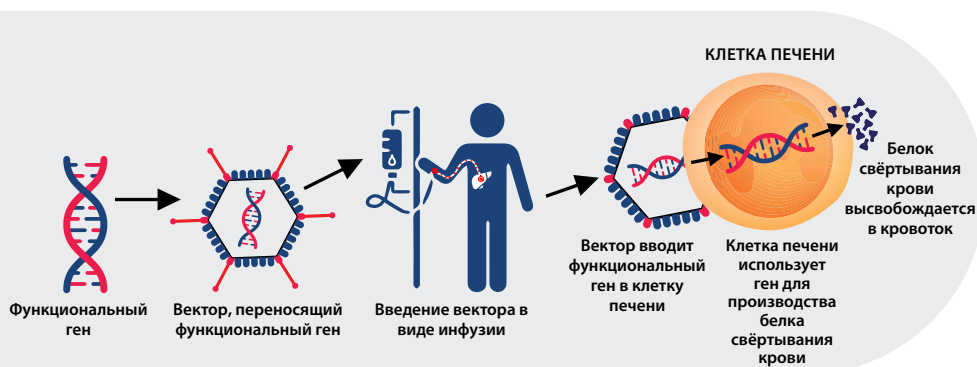
Генная терапия - это перспективный метод, который использует генетический материал вместо традиционных способов разработки препаратов или хирургического вмешательства, с целью лечения редких генетических заболеваний, включая гемофилию. Наиболее распространённая разновидность генной терапии подразумевает введение работающей копии дефектного гена в клетку-мишень для восстановления нормальной функции белка. Одногенные (моногенные) заболевания, такие как гемофилия, естественное течение которых хорошо изучено, идеально подходят для генной терапии.

Конечная цель генной терапии - обеспечить устойчивую защиту от кровотечений на гораздо больший срок, чем при любой другой схеме профилактики, путём однократной инфузии, тем самым уменьшая или устраняя необходимость в регулярной терапии. Генная терапия также открывает перед некоторыми ЛСГ перспективу достижения лучших результатов в области здоровья и качества жизни, чем при использовании имеющихся в настоящее время методов лечения.

# Как работает генная терапия?

Ученые «позаимствовали» у природы процесс доставки работающей, или функциональной, копии выбранного гена в клетки организма. Это так называемые **вирусные системы доставки**, которые используют естественную способность определённых вирусов (развивавшуюся на протяжении миллиардов лет) заражать клетки новым генетическим материалом. Вирусы тщательно отбираются и конструируются таким образом, чтобы не вызывать заболеваний.

Для генной терапии гемофилии в настоящее время наиболее часто используются вирусные системы доставки на основе **аденоассоциированных вирусов (AAV)**. Модифицированный вирус (называемый **вектором**) используется в качестве «транспортного средства» для переноса функционального гена *F8* или *F9* (называемого **трансгеном**) в клетки печени (называемые **гепатоцитами**) посредством однократной внутривенной инфузии. Печень играет ключевую роль в свёртывании крови, поскольку именно в ней вырабатывается (синтезируется) большинство факторов свёртывания, по этой причине гепатоциты являются клетками-мишенями.



Как только трансген оказывается внутри клеток печени, происходят два ключевых этапа экспрессии генов, известные как **транскрипция** и **трансляция**. Это процессы, через которые проходят клетки, чтобы прочитать инструкции ДНК гена (транскрипция) и произвести белок (трансляция). Клетки будут использовать новый трансген для производства функциональных белков свёртывания крови FVIII или FIX и выпускать их в кровоток.

Генная терапия гемофилии первого поколения с использованием AAV не изменяет существующую последовательность ДНК человека в ядре клетки. Поэтому, несмотря на то, что ЛСГ, получающие генную терапию, могут больше не испытывать симптомов кровотечения, они всё ещё могут «передать» своим детям дефектный ген, вызывающий гемофилию.

# Кто соответствует критериям получения генной терапии?

## В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

В настоящее время несколько препаратов генной терапии для лечения гемофилии доступны в рамках клинических испытаний. В данный момент проводится несколько испытаний с различными векторами на основе AAV. Хотя у каждого испытания есть свои критерии, в целом к участию допускаются:

- Мужчины в возрасте от 18 лет;
- Пациенты, не имеющие других заболеваний, которым диагностирована **умеренно тяжёлая** (менее 2% от нормального уровня фактора свёртывания) или **тяжёлая** (менее 1%) гемофилия А или В.

В настоящее время в клинические испытания генной терапии не включаются женщины с гемофилией и участники моложе 18 лет. Чтобы узнать больше о клинических испытаниях генной терапии при гемофилии, ЛСГ могут обратиться обсудить участие в них со своим центром лечения гемофилии (ЦЛГ).

## ПОСЛЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОДОБРЕНИЯ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Генная терапия для лечения гемофилии А или В должна быть одобрена регулирующим органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в США или Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) в Европейском Союзе. Регулирующие органы оценивают и допускают к использованию инновационные препараты для применения в рамках конкретных стран/рынков. Первый препарат генной терапии для лечения гемофилии А был одобрен EMA в августе 2022 года. Регулирующие органы определяют критерии соответствия требованиям для ЛСГ, позволяющие получать генную терапию в качестве метода лечения, которые, как ожидается, будут аналогичны критериям, принятым для клинических испытаний.

Исследования и клинические испытания в области генной терапии продолжают с целью сделать эти методы лечения доступными для большего числа людей, включая детей, людей с лёгкой или умеренной формой заболевания, а также тех, у кого есть или был ингибитор.

# Принятие решения о прохождении генной терапии

Решение о прохождении генной терапии может изменить жизнь и должно быть тщательно обдумано. Генная терапия гемофилии первого поколения на основе AAV - это необратимый метод лечения. Существует неопределённость в отношении долгосрочной безопасности и эффективности генной терапии, просто потому, что она применяется только в течение последних 5 лет.

По мере накопления данных о пациентах, получивших генную терапию, наше понимание долгосрочного профиля безопасности и эффективности будет улучшаться. Таким образом, генная терапия имеет потенциальные последствия для ЛСГ и их семей, как сейчас, так и в будущем.

ВФГ настоятельно рекомендует ЛСГ обсудить преимущества и риски генной терапии со своим лечащим врачом и многопрофильной командой оказания медицинской помощи. Цель состоит в том, чтобы прийти к научно обоснованному решению, которое соответствует индивидуальным предпочтениям, убеждениям и ценностям пациента. Ниже представлены некоторые из тем, которые следует обсудить в рамках процесса принятия информированного решения:

- Ожидаемая эффективность генной терапии (т.е. защита от кровотечений).
- Ожидаемая продолжительность действия генной терапии (т.е. как долго будет продолжаться экспрессия трансгена).
- Вероятность того, что генная терапия не сработает (т.е. потеря экспрессии трансгена).
- Возможные краткосрочные и долгосрочные риски в области безопасности (например, воспаление печени, развитие рака печени).
- Подробная информация о процедуре инфузии (т.е. ожидания и требования).
- Требования относительно краткосрочного и долгосрочного наблюдения на базе вашего ЦЛГ (т.е. количество посещений, образцы биологических жидкостей, биопсия печени, период наблюдения).

Прежде чем принять решение, ЛСГ должны убедиться, что все их вопросы и сомнения рассмотрены. ВФГ создала документ, который поможет ЛСГ обсудить генную терапию со своей медицинской командой. См. раздел **«Вопросы, которые следует задать врачу перед принятием решения о прохождении генной терапии»** на странице 11.



## Каков процесс прохождения генной терапии?

После принятия научно обоснованного решения между ЛСГ и их ЦЛГ о проведении генной терапии проводится ряд тестов для подтверждения соответствия требованиям. В случае участия в клиническом испытании необходимо будет под роспись ознакомиться со специальными документами, связанными с клиническим испытанием. Если генная терапия проводится в качестве одобренного метода лечения, предоставление информированного согласия также может потребоваться.

Генная терапия проводится в виде однократной внутривенной инфузии. Её введение занимает до нескольких часов, и, в отличие от инфузий фактора, она должна проводиться медицинским персоналом в ЦЛГ или другом специализированном медицинском учреждении. Пациенты, прошедшие генную терапию, подлежат тщательному наблюдению непосредственно после введения, а затем в течение более длительного периода времени, на предмет любых возможных осложнений. В каждой стране, скорее всего, имеется собственный клинический протокол (т.е. согласованная процедура) последующего наблюдения после инфузии.

## Долгосрочный мониторинг и повторные посещения после генной терапии

После инфузии генной терапии ЛСГ должны будут поддерживать тесный контакт со своим ЦЛГ, регулярно совершая запланированные повторные посещения медицинского учреждения для проверки состояния здоровья и событий, связанных с безопасностью, а также для определения того, насколько хорошо работает генная терапия. Вначале эти посещения будут происходить чаще, а затем со временем станут реже, в зависимости от ответа организма на генную терапию.

Крайне важно, чтобы ЛСГ, получающие генную терапию, посещали запланированные повторные приёмы и активно участвовали в программе долгосрочного мониторинга. Их попросят сообщать обо всех событиях, связанных с гемофилией, таких как кровотечения, уровни фактора и нежелательные явления. Чтобы помочь выявить любые непредвиденные долгосрочные последствия лечения, ЛСГ также попросят сообщать о любых значительных изменениях состояния их здоровья на протяжении всей жизни.

Все ЛСГ, получившие генную терапию, будут приглашены своей командой по оказанию медицинской помощи принять участие в Регистре генной терапии ВФГ (РГТ (GTR)). РГТ ВФГ - это всемирная инициатива, направленная на сбор долгосрочных данных обо всех ЛСГ, получивших генную терапию. Эти данные повысят наше понимание генной терапии и обеспечат сообществу гемофилии доступ к своевременным доказательствам долгосрочной безопасности и эффективности конкретного препарата (препаратов) генной терапии. Данные регистра также будут использоваться для поддержки научных и клинических исследований в области генной терапии и разработки генной терапии нового поколения для ЛСГ в будущем. Согласие на участие в регистре не влияет на стандарт лечения, которое ЛСГ будет получать в своём ЦЛГ.

# Каковы результаты генной терапии?

Как и для всех новых методов лечения, безопасность и эффективность генной терапии проверяются в клинических испытаниях на людях. Различные виды генной терапии гемофилии исследуются уже более двух десятилетий. Клинические испытания оценивают безопасность и эффективность генной терапии с последующим наблюдением от нескольких лет до более чем 10 лет, в зависимости от конкретного испытания.

Однако многие нерешённые вопросы о долгосрочной **безопасности**, **вариативности**, **продолжительности действия** и **эффективности** остаются даже после завершения программ клинических испытаний. Генная терапия - это новая технология, и некоторые риски могут быть непредсказуемыми. Исследователи, медицинские учреждения и государственные органы, регулирующие безопасность и эффективность медицинских препаратов, работают над тем, чтобы генная терапия была безопасным и эффективным методом лечения пациентов. В настоящее время мы не можем точно предсказать уровень белка-фактора, который будет экспрессироваться у пациента благодаря новому гену, будет ли он вообще экспрессироваться, или как долго будет сохраняться новый уровень экспрессии фактора.

## Резюме

Генная терапия знаменует собой важную веху в развитии терапии для ЛСГ. Она предлагает потенциал для улучшения здоровья и качества жизни посредством однократной инфузии. Однако исследователи и клиницисты всё ещё собирают данные по долгосрочной безопасности и эффективности этого нового подхода к лечению. Хотя конкретный порог уровня экспрессии фактора для обозначения «успеха» генной терапии не определён, даже небольшое его повышение может существенно улучшить качество жизни человека, включая снижение числа эпизодов кровотечений и необходимости проводить профилактическое лечение.

Решение о прохождении генной терапии - это важный выбор хода лечения, который может повлиять на его результаты для здоровья пациентов. Не каждый из тех, кто хотел бы пройти генную терапию, будет соответствовать критериям её получения. ЛСГ должны быть проинформированы о потенциальных рисках и преимуществах, иметь доступ к регулярным обсуждениям со своей командой по оказанию медицинской помощи, а также привлекать к процессу принятия решения семью и значимых близких. Постоянная комплексная медицинская помощь и взаимодействие с сообществом коагулопатий остаются важными для ЛСГ после прохождения генной терапии. Последующее наблюдение на протяжении всей жизни имеет решающее значение для понимания реальных перспектив и влияния генной терапии на ЛСГ, а также для обеспечения оптимального управления общим состоянием здоровья пациента.

# Приложение

## ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ

<b>AAV</b>	Безвредный вирус, используемый для доставки трансгена в клетки печени путём инфузии препарата генной терапии. После того, как собственно вирусные компоненты вируса удаляются и вводится трансген, он называется <i>вектор</i> .
<b>Клетки</b>	Крошечные единицы или отсеки, которые циркулируют в организме и считаются "строительными блоками" жизни. Человеческий организм состоит из триллионов клеток. Каждая клетка содержит 23 пары хромосом и наследственный материал организма (ДНК).
<b>Хромосома</b>	Нитевидная структура, находящаяся в ядре каждой клетки нашего организма и состоящая из ДНК. В каждой человеческой клетке 46 хромосом, которые наследуются от каждого родителя и расположены в 23 парах.
<b>Факторы свёртывания</b>	Белки, которые циркулируют в крови и обеспечивают образование сгустка. При отсутствии фактора свёртывания VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В) ЛСГ подвержены спонтанным кровотечениям, в основном в ткани, мышцы и суставы.
<b>Данные</b>	Информация, собранная во время посещений врача или непосредственно от пациентов, включающая такие сведения, как вид генной терапии или уровень фактора.
<b>ДНК</b>	Содержит генетические инструкции для воспроизведения и функционирования живых организмов. Это материал, который люди наследуют от своих родителей.
<b>Продолжительность действия</b>	Относится к тому, как долго генная терапия оказывает положительное влияние на уровень фактора свёртывания пациента.
<b>Эффективность</b>	Характеризует способность метода терапии приводить к желаемым результатам. Для ЛСГ и генной терапии она связана с повышением уровня фактора свёртывания и снижением числа эпизодов кровотечения.

<b>Генная терапия</b>	Лечение генетического заболевания путём введения пациенту исправленной копии гена, вызывающего заболевание.
<b>Гены</b>	Участки ДНК, содержащие инструкции по выработке определённых молекул в организме, как правило, белков.
<b>Генетическая вариация</b>	Изменение в ДНК-инструкциях гена. Если изменение приводит к заболеванию, его можно назвать патогенной вариацией или патогенной мутацией.
<b>Геном</b>	Весь набор ДНК-инструкций в организме человека (6,4 миллиарда нуклеотидных букв).
<b>Гепатоцит</b>	Тип клеток, составляющий приблизительно 60% от общего числа клеток печени. Для ЛСГ, получающих генную терапию на основе AAV, гепатоциты являются клетками-мишенями, которые после введения трансгена будут вырабатывать новый фактор свёртывания.
<b>Профилактика</b>	Регулярное и постоянное применение препаратов для предотвращения кровотечений у ЛСГ.
<b>Белок</b>	Белки производятся в клетках и контролируют формирование и функционирование нашего организма. Белки также отвечают за многие наши характеристики, такие как цвет глаз, группа крови, рост и т.д.
<b>Транскрипция и трансляция</b>	Процессы, через которые проходят клетки, чтобы прочитать ДНК-инструкции гена и экспрессировать белок в клетке-мишени.
<b>Трансген</b>	функциональная копия гена, помещённая внутрь вектора и введённая в клетку-мишень.
<b>Вариативность</b>	Изменение экспрессии фактора свёртывания у одного пациента с течением времени или между пациентами после генной терапии.
<b>Вектор</b>	Средство доставки функционального гена (трансгена) в клетку-мишень в ходе генной терапии.

# Вопросы, которые следует задать врачу, прежде чем решиться на генную терапию

## ЯВЛЯЮСЬ ЛИ Я ПОДХОДЯЩИМ КАНДИДАТОМ?

- Соответствую ли я критериям прохождения генной терапии?
- Может ли мой ребенок получить генную терапию?
- Есть ли разница между генной терапией при гемофилии А и гемофилии В?
- Какие варианты генной терапии доступны мне в настоящее время в рамках клинических испытаний?
- Какие варианты генной терапии доступны мне в качестве одобренного лечения?
- Какие варианты лечения или клинических испытаний в области генной терапии вы бы мне порекомендовали?
- Можете ли вы помочь мне найти дополнительную информацию, чтобы я лучше понимал свои возможности выбора?
- Могу ли я поговорить с людьми, которые прошли курс генной терапии гемофилии?

## КАКОВЫ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ?

- Насколько эффективна генная терапия при гемофилии?
- Нужно ли мне будет по-прежнему использовать фактор после генной терапии?
- На какой уровень фактора я могу рассчитывать после генной терапии?
- Как долго продлится эффект воздействия на мой уровень фактора?
- Возможно ли, что генная терапия для меня не сработает?
- Могу ли я удалить генную терапию из своего организма, если она мне больше не нужна?
- Если генная терапия не поможет мне, могу ли я попробовать другую генную терапию в будущем?
- Как может измениться моя повседневная жизнь после генной терапии?
- Каковы потенциальные краткосрочные риски генной терапии? Как часто они возникают?
- Каковы потенциальные долгосрочные риски генной терапии? Как часто они возникают?
- Какие шаги будут предприняты для контроля моей безопасности?
- Есть ли для меня риск развития ингибитора после генной терапии?



ВФГ благодарит наших спонсоров за их  
щедрую финансовую поддержку, которая  
позволяет нам разрабатывать  
образовательные ресурсы для пациентов и  
работников здравоохранения по всему миру.

B:OMARIN®



1425 René-Lévesque Blvd. West  
Suite 1200, Montréal  
Québec H3G 1T7  
CANADA  
тел.: (514) 875-7944  
факс: (514) 875-8916  
wfh@wfh.org  
[www.wfh.org](http://www.wfh.org)

