

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАКТОРА IX В ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ В

© Адигезалова С. С., Иванус Я. И.

Научный руководитель: к.м.н., доцент Раменская Н. П.

Кафедра биологической химии

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Иванус Яна Игоревна — студентка 2 курса педиатрического факультета.

E-mail: ivanusyana@gmail.com

Ключевые слова: свертывание крови, гемофилия В, фактор IX, AAV5

Актуальность исследования: фактор свертывания крови IX (FIX, фактор Кристмаса) — профермент протеазы, играющий важную роль в каскаде свертывания крови [1]. Его врожденное отсутствие или низкий уровень приводят к развитию гемофилии В — заболеванию, при котором требуется проведение постоянной заместительной терапии. Однако данный вид терапии имеет большое количество недостатков, поэтому в современной медицине активно развивается генная терапия гемофилии [2].

Цель исследования: изучить влияние гена фактора IX на заболевание, проанализировать результаты клинических испытаний препаратов генной терапии и на основе полученных данных сделать вывод об эффективности данного способа лечения гемофилии В.

Материалы и методы: обзор научной литературы и статей в текстовых базах данных Cyberleninka, исследований компании uniQure.

Результаты: генная терапия осуществляется путем введения новой рабочей копии необходимого гена в составе инактивированных вирусов. Векторы, созданные на основе вирусов, переносят в организм необходимый ген для кодирования, отсутствующего либо дефектного белка. Компанией uniQure были проведены клинические проверки этранакогена дезапаровека (АМТ-061) — средства для проведения генной терапии гемофилии В на основе вектора ДНК-содержащего AAV5 (аденоассоциированного вируса 5), который несет в себе усовершенствованную версию гена FIX. Векторы получают биоинженерным способом: из ДНК вируса удаляют гены гер (кодирует белки репликации) и сар (кодирует белки капсида вируса). Необходимый ген вместе с промотором встраивают между ITR (инвертированными концевыми повторами), в результате чего в ядре после синтеза второй цепи ДНК образуются конкатамеры — нуклеотидные последовательности, которые содержат несколько копий одного и того же гена. Геном AAV сохраняется в течение многих лет в ядрах гепатоцитов в форме эписом — кольцевых молекул ДНК.

Испытание АМТ-061 показало значительное повышение уровня активности FIX — почти все участники клинических испытаний прекратили заместительную терапию. Спустя год показатель активности фактора IX у пациентов составил в среднем 41% от нормы. Наибольший показатель активности у одного из пациентов составила около 50%. Ожидается, что последняя фаза клинических испытаний завершится к 2025 году.

Выводы: клинические исследования АМТ-061 показали, что генная терапия на основе AAV5 может быть эффективным методом лечения, в том числе у пациентов с уже существующими антителами к данному вирусу, тем самым потенциально повышая чувствительность пациентов к лечению по сравнению с другими кандидатами в продукты генной терапии.

Литература

1. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная Биохимия, 5-е издание — М.: Мир, 2018, С. 282–283
2. Орлова Н.А., Ковнир С.В., Воробьев И.И., Габибов А.Г. Фактор свертывания крови IX для терапии гемофилии В // Acta Naturae Том 4, № 2(13) (2012), С. 1–2