

Гречушкина Н. А.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ: ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБУ города Москвы «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия

Представлен краткий обзор истории развития генной терапии от начала её зарождения до настоящего времени. Приведены ключевые события, характеризующие исторические периоды становления этого терапевтического направления в медицине, отражены главные достижения и проблемы каждого этапа; перечислены основные генотерапевтические препараты, лицензированные в разное время национальными регуляторами. Отмечены некоторые инновационные технологии генной терапии, которые уже нашли применение в клинической практике или находятся на стадии апробации. Статья подготовлена на основе обзора публикаций из библиографических баз данных Scopus и PubMed, а также официальной информации из открытых интернет-источников.

Ключевые слова: генная терапия, обзор литературы, история развития генной терапии, генотерапевтические препараты, инновационная медицина.

Для цитирования: Гречушкина Н. А. Генная терапия: история развития и современное состояние (обзор литературы). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(спецвыпуск):992—997. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-992-997>

Для корреспонденции: Гречушкина Наталья Александровна; e-mail: grechushkinana@zdrav.mos.ru

Grechushkina N. A.

GENE THERAPY: HISTORY OF DEVELOPMENT AND CURRENT STATE (LITERATURE REVIEW)

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russia

The article provides a brief overview of the history of gene therapy from its inception to the present. It describes the main events that characterize the periods of history of the formation of this therapeutic direction in medicine; the basis achievements and problems of each periods. It lists the main gene therapy drugs that licensed at different times listed; innovative gene therapy technologies, which are now use in clinical practice or are still at the stage of approbation. The article is a review of publications from the Scopus and PubMed and official information from public Internet sources.

Keywords: gene therapy, literary review, history of gene therapy development, gene therapy drugs, innovative medicine.

For citation: Grechushkina N. Gene therapy: history of development and current state (literature review). *Problemi socialnoi gigiyeni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2022;30(Special Issue):992–997 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-992-997>

For correspondence: Natalia A. Grechushkina; e-mail: grechushkinana@zdrav.mos.ru

Source of funding. The research had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declares absence of conflict of interests.

Received 22.03.2022
Accepted 13.05.2022**Введение**

Более 50 лет назад учёные выдвинули гипотезу о том, что генетическая модификация чужеродной ДНК может стать эффективным средством лечения генетических заболеваний человека. Такая концепция генной терапии (ГТ) давала надежду на то, что клиническое улучшение или полное выздоровление у пациентов с тяжёлыми, неподдающимися терапии заболеваниями может быть достигнуто за одно лечение.

Однако дальнейший путь ГТ от теории до клинического применения показал сложность практической реализации этой идеи. В определённый период своего развития из-за возникших неудач она оказалась на грани забвения. Однако продолжавшиеся изыскания и достигнутые результаты в области экспериментальной медицины, клеточной и молекулярной биологии, вирусологии, генной инженерии позволили ГТ выйти на новый исторический этап, вооружившись инновационными технологиями и усовершенствованными методами.

Цель статьи — на основе данных литературы составить краткий обзор ключевых этапов развития ГТ от её зарождения до настоящего времени; описать главные события, характеризующие каждый исторический период, отразить достижения и проблемы каждого из них.

Материалы и методы

Применялся контент-анализ публикаций, посвящённых различным аспектам ГТ, поиск которых осуществлялся преимущественно в библиографических базах данных Scopus и PubMed, а также официальной информации из открытых интернет-источников.

Результаты и обсуждение*Начальный этап развития генной терапии*

Среди исследователей нет единого мнения о начале истории развития ГТ. Одни ведут отсчёт с 1962 г., когда В. Шибальский провёл исправление генетического дефекта путём доставки чужеродной

ДНК в клетки млекопитающих [1, 2]. Другие связывают её с обнаружением С. Коэном и Г. Бойером в 1972 г. явления прямого переноса фрагментов ДНК от одной бактерии кишечной палочки к другой [3]. Третьи началом ГТ считают первые испытания с участием людей, наиболее раннее из которых было проведено группой доктора С. Розенберга в 1989 г. и представляло собой исследование генной маркировки инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [4, 5]. Теоретическое же рождение ГТ произошло значительно раньше. Ещё в 1947 г. была опубликована первая работа, в которой предлагалась концепция ГТ [6]. В дальнейшем вплоть до 1970 г. шло её концептуальное развитие, сменившееся этапом лабораторных исследований [7].

Одним из исторических «реперов» стало учреждение в 1974 г. в США первой в мире биотехнологической компании «Genetech», которая занялась выращиванием новых бактериальных культур с чужеродными генами [3]. В 1976 г. У. Андерсон предложил использовать вирусы в качестве носителей ДНК (векторов), а уже в 1989 г. Управление по санитарному надзору и качеству пищевых продуктов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило первое клиническое исследование ГТ. На следующий год было проведено первое европейское испытание [7]. Последние два события обозначили начало клинической фазы развития ГТ.

Наиболее ярким клиническим случаем на заре ГТ стало выздоровление Ашанти ДеСильва с синдромом тяжёлого комбинированного иммунодефицита, связанного с врождённым дефицитом аденозиндезаминазы (ADA-SCID). Пациентка на протяжении нескольких лет получала трансфузии собственных генетически модифицированных лимфоцитов, доставлявшихся с помощью ретровирусного вектора. В результате этой терапии у девочки наступила длительная ремиссия, а затем выздоровление [8].

В апреле 1993 г. прошли клинические испытания ГТ рекомбинантными аденовирусными (Ad) векторами с участием больных муковисцидозом. В ноябре 1995 г. было начато первое испытание рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (AAV) у пациентов с таким же заболеванием, а затем клинические исследования у пациентов с гемофилией В [5].

В 1998 г. FDA разрешило к применению первый генотерапевтический препарат «Vitravene» на базе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО) 1-го поколения для местного лечения цитомегаловирусного ретинита у пациентов с ослабленным иммунитетом (позднее этот препарат был отозван регулятором). В 2003 г. Государственное управление по контролю за продуктами питания и лекарствами Китая (State Food and Drug Administration, SFDA⁵⁶) одобрило продукт генной терапии «Gendicine» (на основе Ad-вектора) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. В 2005 г. SFDA разрешило первую онколитическую аденовирусную терапию препара-

том «Oncorine» для лечения карциномы носоглотки. Онколитическая вирусная ГТ в США впервые была одобрена значительно позднее — в 2015 г. — для лечения меланомы (препарат «Imlygic»). В 2007 г. Филиппинское бюро продуктов питания и лекарств (Bureau of Food and Drugs, BFAD⁵⁷) одобрило таргетную терапию для пациентов с саркомой мягких тканей и остеосаркомой на основе ретровирусного препарата «Rexin-G» [9]. В этот же период клиническое распространение получили лентивирусные и герпесвирусные векторы, а также невирусные методы переноса генов [5].

Однако в начале XXI в. развитие ГТ было приостановлено из-за ряда неблагоприятных событий, связанных с побочными эффектами первых генотерапевтических препаратов. Потребовалось пересмотреть подходы, повысить требования безопасности к ГТ, создать новые модификации вирусных векторов, направленные на снижение вероятности онкогенеза и развития токсических реакций организма, разработать более эффективные невирусные системы доставки генетического материала. Решение поставленных перед научным сообществом задач привело к появлению инновационных технологий генотерапии и расширению нозологического спектра её применения.

Возрождение генной терапии

Конец первого — начало второго десятилетия XXI в. были отмечены рядом успешных испытаний ГТ, применяемой в отношении врождённых офтальмологических болезней [10, 11], иммунных наследственных нарушений [12—14], онкологических заболеваний [15—17] и др. Наиболее резонансный успех в этот период был зафиксирован в 2011 г. Он связан с эффективным лечением острого лимфобластного лейкоза у Эмили Уайтхед по программе клинического исследования иммунотерапии рака в Детском госпитале Филадельфии США [18].

В 2012 г. благодаря открытию и разработке прорывной биотехнологии редактирования генов CRISPR-Cas (CRISPR — от англ. clustered regularly interspaced short palindromic repeats — короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами; Cas — CRISPR-ассоциированный белок) вновь возрос интерес к ГТ и начался новый этап её развития [19, 20].

Ещё одним существенным событием в 2012 г. стало одобрение Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) первого препарата ГТ для лечения наследственных заболеваний «Glybera» (с AAV-вектором), предназначенного для больных с тяжёлой формой панкреатита, вызванного дефицитом липопротеинлипазы [21—23]. Годом раньше в России был сертифицирован первый отечественный генотерапевтический препарат «Неоваскулген» (с плазмидной

⁵⁶ В настоящее время — Национальное управление медицинской продукции (National Medical Products Administration, NMPA).

⁵⁷ В настоящее время — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Филиппин (Food and Drug Administration of the Philippines, FDA Philippines).

ДНК в качестве вектора) для комплексной терапии больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей [24]. В 2013 г. допуск FDA получил препарат «Купамго» (АСО 2-го поколения) для лечения генетически обусловленной гиперхолестеринемии [9]. Выше отмечено, что в 2015 г. на арену вышел онколитический препарат «Imlygic» на основе герпесвирусного вектора.

По оценкам специалистов, после 2015 г. ГТ вступила в новую фазу развития, и геннотерапевтические препараты стали ежегодно разрешаться официальными регулирующими органами. Так, в 2016 г. были допущены к применению четыре препарата ГТ. Это разрешённые ЕМА «Zalmoxis» (аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором, для вспомогательного лечения при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) и «Strimvelis» — аутологичные CD34⁺-гемопоэтические стволовые клетки, трансдуцированные *ex vivo* гаммаретровирусным вектором, предназначенные для лечения тяжёлого комбинированного иммунодефицитного синдрома, обусловленного дефицитом аденозиндеаминазы (ADA-SCID), а также одобренные FDA «Springaza» и «Exondys 51» — антисмысловые олигонуклеотидные препараты (первый — для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) (Zalmoxis) (аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором, для вспомогательного лечения при гаплоидентичной трансплантации ГСК), второй — для лечения мышечной дистрофии Дюшенна) [9]. В 2020 г. компания — производитель препарата «Strimvelis»⁵⁸ уведомила ЕМА о развитии у пациента с ADA-SCID, получавшего данную терапию на основе гаммаретровектора в 2016 г., лимфоидного Т-клеточного лейкоза [25].

Современное состояние генной терапии

Современный этап развития ГТ можно связать с началом первых клинических испытаний инновационной методики редактирования генома, которые были начаты в 2016 г. в Китае. Китайские специалисты применили CRISPR-Cas9 при проведении иммунотерапии пациенту, страдающему немелкоклеточным раком лёгких [26]. Вслед за этим Национальный институт здравоохранения США одобрил проведение подобного исследования для оценки безопасности применения CRISPR-Cas9 [27—29], а в Великобритании применили аналоговый редактор TALENS в клиническом исследовании с участием детей [27].

Первым разрешённым генноинженерным продуктом в США для проведения CAR-T-клеточной иммунотерапии рака стал препарат на основе лентивирусного вектора «Cymtiah». Он был одобрен

FDA в 2017 г. для лечения *ex vivo* пациентов с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом в возрасте до 25 лет (в 2018 г. препарат был разрешён на территории стран ЕС, в 2019 г. — в Японии). Для лечения В-клеточной лимфомы у взрослых лицензию от FDA и ЕМА в том же году получил ретровирусный препарат «Yescarta». В следующем году на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России CAR T-клеточную терапию получили 20 российских детей и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом и В-клеточными лимфомами [30].

Кроме того, 2017 г. ознаменовался одобрением со стороны FDA первого препарата на основе AAV вектора «Luxturna» для лечения наследственной дистрофии сетчатки. В том же году корейский регулятор лицензировал ретровирусный «Invossa» для лечения остеоартрита [9], а в США прошла апробация инструмента CRISPR-Cas для редактирования генов *in vivo* у пациента с синдромом Хантера [31].

В 2018 г. FDA и ЕМА одобрили «Onpattro» — первый препарат, работающий по принципу РНК-интерференции (на основе малых интерферирующих РНК (миРНК)), и антисмысловой олигонуклеотид «Tegsedi» для лечения наследственного амилоидоза («Tegsedi» в том же году был разрешён в Канаде). За последние годы США значительно продвинулись в развитии антисмысловой терапии: в 2019—2020 гг. FDA лицензировало ещё 5 препаратов для лечения моногенных заболеваний. Это Waylivra (АСО 2-го поколения для лечения синдрома хиломикронемии), Givlaari (миРНК, острая печёночная порфирия), Oxlumo (миРНК, первичная гипероксалурия типа 1), Vyondys 53 и Viltepso (морфолиновые АСО для лечения мышечной дистрофии Дюшенна) [32—34].

В 2019 г. был лицензирован первый в Японии геннотерапевтический препарат. Им стал разработанный на основе плазмидной ДНК «Collategene». Препарат показан для лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которая не поддаётся хирургической реваскуляризации [35].

ЕМА в том же году одобрила олигонуклеотидный препарат «Waylivra» и лентивирусный препарат «Zynteglo» для лечения орфанных заболеваний [9]. FDA в 2019 г. разрешило к применению препарат «Zolgensma», созданный на основе AVV вектора для лечения пациентов в возрасте до 2 лет с СМА [36]. В 2021 г. он был зарегистрирован на территории России. Однако «Zolgensma» на настоящий день является самым дорогостоящим лекарственным средством в мире.

В 2020 г. технология CRISPR-Cas *in vivo* подверглась первым клиническим испытаниям на группе пациентов с врождённым амаврозом Лебера. Тогда же была завершена I фаза начатого в США в 2016 г. клинического исследования с применением CRISPR-Cas9 *ex vivo* при Т-клеточной иммунотерапии пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого [28].

⁵⁸ Производитель отметил, что это единственный геннотерапевтический препарат, разрабатываемый им на основе гаммаретровируса, остальная линейка лекарственных средств базируется на самоинактивирующихся лентивирусных векторах.

Распространение CAR-T-клеточной иммунотерапии, выход на рынок препаратов на основе РНК-интерференции, появление новых поколений систем доставки генетического материала, а также клиническое применение инструмента редактирования генов CRISPR-Cas, по сути, характеризуют современный уровень развития ГТ [37].

По оценкам китайских исследователей по состоянию на август 2019 г. национальные органы по регулированию лекарственных средств одобрили 22 геннотерапевтических препарата, в мае того же года в базе данных «Clarivate Analytics» были зарегистрированы 4692 препарата, связанных с ГТ, и свыше 3700 клинических исследований ГТ, проводимых в более чем 200 странах [9].

Ведущими державами в этом направлении остаются США и Китай. Россия в последнее время также продвинулась в развитии ГТ. В конце мая 2022 г. в России начались клинические испытания первого отечественного онколитического препарата на основе рекомбинантного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact [38], в текущем году планируется завершение разработки российского аналога «Zolgensma» для лечения СМА [39].

Заключение

ГТ прошла длительный путь с момента своего зарождения. Но из-за ряда неудач в клинических испытаниях она вступила в новую фазу своего развития только в начале 2010-х гг. Поэтому ряд её методов ещё находятся на стадии доклинических и клинических испытаний.

Передовые биоинженерные технологии, такие как редакторы генов TALEN, CRISPR-Cas, обогатили её методологический базис, упростили и отчасти удешевили практическое применение ГТ. Итогом научных прорывов, достижений в клинической медицине и фармакологии стало ежегодное увеличение числа регистрируемых геннотерапевтических препаратов, а также количества публикуемых отчётов о результатах проведённых испытаний ГТ [9].

Ожидается, что ГТ в будущем значительно повлияет на лечение редких и опасных для жизни заболеваний. Однако для её окончательного успеха необходимо решить остающиеся вопросы безопасности геннотерапевтических препаратов, высокой стоимости их производства, недостаточного уровня развития промышленных технологий. Всестороннего рассмотрения требуют биоэтические проблемы ГТ, актуализировавшиеся с появлением технологии CRISPR-Cas, что особенно касается редактирования генома клеток зародышевой линии человека [40–42].

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Szybalska E. H., Szybalski W. Genetics of human cell line. IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1962. Vol. 48: P. 2026–2034.

2. Goswami R., Subramanian G., Silayeva L. et al. Gene therapy leaves a vicious cycle // Front. Oncol. 2019. Vol. 9. P. 297. DOI: 10.3389/fonc.2019.00297

3. Безбородова О. А., Немцова Е. Р., Якубовская Р. И. Генная терапия — новое направление в медицине // Онкология. 2016. № 2. С. 64–72.

4. Rosenberg S. A., Aebbersold P., Cornetta K. et al. Gene transfer into humans—immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 570–578. DOI: 10.1056/NEJM199008303230904

5. Flotte T. R. Gene therapy: The first two decades and the current state-of-the-art // J. Cell. Physiol. 2007. Vol. 213. P. 301–305. DOI: 10.1002/jcp.21173

6. Keeler C. E. Gene therapy // J. Hered. 1947. Vol. 38. P. 294–298.

7. Zhou W., Wang X. Human gene therapy: a scientometric analysis // Biomed. Pharmacother. 2021. Vol. 138. P. 111510. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111510

8. The First Human Gene Therapy; 2018. URL: <https://www.biomol.com/resources/biomol-blog/the-first-human-gene-therapy> (дата обращения: 25.05.2022).

9. Ma C.-C., Wang Z.-L., Xu T. et al. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019 // Biotechnol. Adv. 2020. Vol. 40. P. 107502. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.107502

10. Hauswirth W., Aleman T. S., Kaushal S. et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial // Hum. Gene Ther. 2008. Vol. 19. P. 979–990. DOI: 10.1089/hum.2008.107

11. Maguire A. M., Simonelli F., Pierce E. A. et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2240–2248. DOI: 10.1056/NEJMoa0802315

12. Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 448–458. DOI: 10.1056/NEJMoa0805817

13. Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A. et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 355–364. DOI: 10.1056/NEJMoa1000164

14. Booth C., Gaspar H. B., Thrasher A. J. Gene therapy for primary immunodeficiency // Curr. Opin. Pediatr. 2011. Vol. 23. P. 659–666. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834cd67a

15. Frantz S. Engineered T-cell therapy shows efficacy in blood cancer // Nat. Biotechnol. 2011. Vol. 29. P. 853–855. DOI: 10.1038/nbt1011-853

16. Porter D., Levine B., Kalos M. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 725–733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849

17. Grupp S. A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. P. 1509–1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134

18. Five Years Later, First Pediatric Recipient of CAR T-Cell Therapy Remains Cancer-free. 2017. URL: <https://www.chop.edu/news/five-years-later-first-pediatric-recipient-car-t-cell-therapy-remains-cancer-free> (дата обращения: 10.05.2022).

19. Pennisi E. The CRISPR craze // Science. 2013. Vol. 341. P. 833–836. DOI: 10.1126/science.341.6148.833

20. Sander J. D., Sander J. D., Joung J. K. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes // Nat. Biotechnol. 2014. Vol. 32, N 4. P. 347–355. DOI: 10.1038/nbt.2842

21. Gruber K. Europe gives gene therapy the green light // Lancet. 2012. Vol. 380, N 9855. P. e10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61992-8

22. Stroes E., Nieman M., Meulenberg J. et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. Vol. 28. P. 2303–2304. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.175620.

23. Gaudet D., Stroes E. S., Méthot J. et al. Long-term retrospective analysis of gene therapy with lipoprotein lipase and its effect on lipoprotein lipase deficiency-induced pancreatitis // Human Gene Ther. 2016. Vol. 27, N 11. P. 916–925. DOI: 10.1089/hum.2015.158

24. Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Нерсисян Э. Г. и др. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, ближайшие и отдаленные результаты // Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. Т. 18, № 3. С. 19–27.

25. Orchard Statement on Strimvelis, a Gammaretroviral Vector-Based Gene Therapy for ADA-SCID. 2020. URL: <https://ir.orchard-tx.com/node/7746/pdf> (дата обращения: 25.05.2022).

26. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time // *Nature*. 2016. Vol. 539, N 7630. P. 479. DOI: 10.1038/nature.2016.20988
27. Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time // *Nature*. 2020. Vol. 579. P. 185. DOI: 10.1038/d41586-020-00655-8
28. Reardon S. First CRISPR clinical trial gets green light from US panel // *Nature*. 2016. DOI: 10.1038/nature.2016.20137
29. Lu Y., Zhou X., Xue J. et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 732—740. DOI: 10.1038/s41591-020-0840-5
30. Молчанова М. Клетки, которые спасают людей, и люди, которые преобразуют клетки. 2019. URL: <https://podarizhizn.ru/ru/publications/33467> (дата обращения: 12.03.2022).
31. Marchione M. AP exclusive: US scientists try 1st gene editing in the body. 2017. URL: <https://apnews.com/4ae98919b52e43d8a8960e0e260feb0a/AP-Exclusive-US-scientists-try-1st-gene-editing-in-the-body> (дата обращения: 12.03.2022).
32. Chakradhar S. Treatments that made headlines in 2018 // *Nat. Med.* 2018. Vol. 24, N 12. P. 1785—1787. DOI: 10.1038/s41591-018-0292-3
33. Hu B., Zhong L., Weng Y. et al. Therapeutic siRNA: state of the art // *Signal Transduct Target Ther.* 2020. Vol. 19, N 5(1). P. 101. DOI: 10.1038/s41392-020-0207-x
34. Zhang M. M., Bahal R., Rasmussen T. P. et al. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies // *Biochem. Pharmacol.* 2021. Vol. 189. P. 114432. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114432
35. Komatsuno T. The First Gene Therapy Product in Japan Colgategene® Intramuscular Injection // *Drug Delivery System.* 2019. Vol. 34. P. 305—308. DOI: 10.2745/dd.34.305
36. Highlights of prescribing information. 2019. URL: <https://www.fda.gov/media/126109/download> (дата обращения: 26.05.2022).
37. Ramamoorthy A., Karnes J. H., Finkel R. et al. Evolution of next generation therapeutics: past, present, and future of precision medicines // *Clin. Transl. Sci.* 2019. Vol. 12, N 6. P. 560—563. DOI: 10.1111/cts.12675
38. В НИИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова началось клиническое исследование первого в России противоопухолевого препарата на основе онколитического вируса. 2022. URL: https://www.niioncologii.ru/news/v_nmits_onkologii_im_n_n_petrova_nachalos_klinicheskoe_issledovanie_pervogo_v_rossii_protivopukhole (дата обращения: 27.05.2022).
39. ФМБА работает над аналогом самого дорогого препарата от СМА. 2022. URL: <https://ria.ru/20220525/zolgensma-1790612994.html> (дата обращения: 26.05.2022).
40. Пестрикова А. А., Холопова Е. Н. Формирование принципов правового регулирования редактирования генома зародышевой линии человека // *Правовое государство: теория и практика.* 2020. Т. 62. С. 144—156. DOI: 10.33184/pravgos-2020.4.31
41. Coller B. S. Ethics of human genome editing // *Annu. Rev. Med.* 2019. Vol. 70. P. 289—305. DOI: 10.1146/annurev-med-112717-094629
42. Vassena R., Heindryckx B., Peco R. et al. Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22, N 4. P. 411—419. DOI: 10.1093/humupd/dmw005
43. Поступила 22.03.2022
Принята в печать 13.05.2022
44. REFERENCES
1. Szybalska E. H., Szybalski W. Genetics of human cell line. IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1962; 48: 2026—2034.
2. Goswami R., Subramanian G., Silayeva L. et al. Gene therapy leaves a vicious cycle. *Front. Oncol.* 2019; 9: 297. DOI: 10.3389/fonc.2019.00297
3. Bezborodova O. A., Nemtsova E. R., Yakubovskaya R. I. Gene therapy — a new direction in medicine. *Onkologiya.* 2016; 2: 64—72. (In Russ.)
4. Rosenberg S. A., Aebersold P., Cornetta K. et al. Gene transfer into humans—immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 570—578. DOI: 10.1056/NEJM199008303230904
5. Flotte T. R. Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art. *J. Cell. Physiol.* 2007; 213: 301—305. DOI: 10.1002/jcp.21173
6. Keeler C. E. Gene therapy. *J. Hered.* 1947; 38: 294—298.
7. Zhou W., Wang X. Human gene therapy: a scientometric analysis. *Biomed Pharmacother.* 2021; 138: 111510. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111510
8. The First Human Gene Therapy; 2018. URL: <https://www.biomol.com/resources/biomol-blog/the-first-human-gene-therapy> (accessed 25.05.2022).
9. Ma C.-C., Wang Z.-L., Xu T. et al. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnology Advances.* 2020; 40: 107502. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.107502
10. Hauswirth W., Aleman T. S., Kaushal S. et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum. Gene Ther.* 2008; 19: 979—990. DOI: 10.1089/hum.2008.107
11. Maguire A. M., Simonelli F., Pierce E. A. et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2240—2248. DOI: 10.1056/NEJMoa0802315
12. Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 448—458. DOI: 10.1056/NEJMoa0805817
13. Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A. et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 355—364. DOI: 10.1056/NEJMoa1000164
14. Booth C., Gaspar H. B., Thrasher A. J. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23: 659—666. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834cd67a
15. Frantz S. Engineered T-cell therapy shows efficacy in blood cancer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 853—855. DOI: 10.1038/nbt1011-853
16. Porter D., Levine B., Kalos M. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 725—733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849
17. Grupp S. A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1509—1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134
18. Five Years Later, First Pediatric Recipient of CAR T-Cell Therapy Remains Cancer-free. 2017. URL: <https://www.chop.edu/news/five-years-later-first-pediatric-recipient-car-t-cell-therapy-remains-cancer-free> (accessed 10.05.2022).
19. Pennisi E. The CRISPR craze. *Science.* 2013; 341: 833—836. DOI: 10.1126/science.341.6148.833
20. Sander J. D., Sander J. D., Joung J. K. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32(4): 347—355. DOI: 10.1038/nbt.2842
21. Gruber K. Europe gives gene therapy the green light. *Lancet.* 2012; 380(9855): e10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61992-8
22. Stroes E., Nieman M., Meulenberg J. et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipaseS447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 28: 2303—2304. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.175620.
23. Gaudet D., Stroes E. S., Méthot J. et al. Long-term retrospective analysis of gene therapy with allipogene tiparvec and its effect on lipoprotein lipase deficiency-induced pancreatitis. *Human Gene Therapy.* 2016; 27(11): 916—925. DOI: 10.1089/hum.2015.158
24. Chervyakov Yu. V., Staroverov I. N., Nersesyan E. G. et al. Therapeutic angiogenesis in the treatment of patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries, immediate and long-term results. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2012; 18(3): 19—27. (In Russ.)
25. Orchard Statement on Strimvelis®, a Gammaretroviral Vector-Based Gene Therapy for ADA-SCID. 2020. URL: <https://ir.orchard-tx.com/node/7746/pdf> (accessed 25.05.2022).
26. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature.* 2016; 539(7630): 479. DOI: 10.1038/nature.2016.20988
27. Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. *Nature.* 2020; 579: 185. DOI: 10.1038/d41586-020-00655-8
28. Reardon S. First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. *Nature.* 2016. DOI: 10.1038/nature.2016.20137
29. Lu Y., Zhou X., Xue J. et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. *Nat. Med.* 2020; 26: 732—740. DOI: 10.1038/s41591-020-0840-5

30. Molchanova M. Cells that save people and people that transform cells. 2019. URL: <https://podari-zhizn.ru/ru/publications/33467> (accessed 12.03.2022). (In Russ.)
31. Marchione M. AP exclusive: US scientists try 1st gene editing in the body. 2017. URL: <https://apnews.com/4ae98919b52e43d8a8960e0e260feb0a/AP-Exclusive:-US-scientists-try-1st-gene-editing-in-the-body> (accessed 12.03.2022).
32. Chakradhar S. Treatments that made headlines in 2018. *Nat. Med.* 2018; 24 (12): 1785—1787. DOI: 10.1038/s41591-018-0292-3
33. Hu B., Zhong L., Weng Y. et al. Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 19(5(1)). P. 101. DOI: 10.1038/s41392-020-0207-x
34. Zhang M. M., Bahal R., Rasmussen T. P. et al. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem. Pharmacol.* 2021; 189: 114432. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114432
35. Komatsuno T. The First Gene Therapy Product in Japan Colgategene[®] Intramuscular Injection. *Drug Delivery System.* 2019; 34: 305—308. DOI: 10.2745/dds.34.305
36. Highlights of prescribing information. 2019. URL: <https://www.fda.gov/media/126109/download> (accessed 26.05.2022).
37. Ramamoorthy A., Karnes J. H., Finkel R. et al. Evolution of Next Generation Therapeutics: Past, Present, and Future of Precision Medicines. *Clin. Transl. Sci.* 2019; 12(6): 560—563. DOI: 10.1111/cts.12675
38. The N. N. Petrov National Medicine Research Center of oncology started clinical study of the first Russian anticancer drug based on an oncolytic virus. 2022. URL: https://www.niioncologii.ru/news/v_nmits_onkologii_im_n_n_petrova_nachalos_klinicheskoe_issledovanie_pervogo_v_rossii_protivoopukhole (accessed 27.05.2022). (In Russ.)
39. FMBA is working on an analogue of the most expensive drug for SMA. 2022. URL: <https://ria.ru/20220525/zolgensma-1790612994.html> (accessed 26.05.2022). (In Russ.)
40. Pestrikova A. A., Kholopova E. N. Formation of principles of legal regulation of human germline genome editing. *Pravovoe gosudarstvo: teoriya i praktika.* 2020; 62: 144—156. DOI: 10.33184/pravgos-2020.4.31. (In Russ.)
41. Collier B. S. Ethics of human genome editing. *Annu Rev. Med.* 2019; 70: 289—305. DOI: 10.1146/annurev-med-112717-094629
42. Vassena R., Heindryckx B., Peco R. et al. Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22(4): 411—419. DOI: 10.1093/humupd/dmw005