

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-2-55-59>



Первый клеточный продукт на основе технологий редактирования генома получил одобрение FDA США

П.И. Макаревич

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
119192, г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия

Адрес для корреспонденции: makarevichpi@my.msu.ru

Аннотация

Перспективность технологий редактирования генома (ТРГ) для генной терапии стала одним из ключевых драйверов развития в области лечения моногенных наследственных заболеваний. Однако общий консенсус исследователей, разработчиков и многих клиницистов заключается в том, что в ряде случаев баланс риска и пользы от препаратов, основанных на ТРГ и CRISPR/Cas9, в частности, к настоящему времени изучен недостаточно полно. Тем не менее 3 декабря 2023 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США одобрило вывод в обращение двух препаратов для лечения серповидноклеточной анемии. Один из них («Casgevy») является клеточным продуктом, состоящим из CD34⁺ аутологичных гематopoэтических стволовых клеток, в которых с помощью системы CRISPR/Cas9 удастся увеличить продукцию фетального гемоглобина, что приводит к компенсации состояния пациентов. Таким образом, впервые в мировой практике одним из ведущих регуляторов осуществлена регистрация не просто генетически модифицированного клеточного продукта, а продукта, полученного с помощью ТРГ. Этому историческому событию и его важности, а также возможным последствиям посвящено данное короткое сообщение.

Ключевые слова: генная терапия, редактирование генома, наследственные заболевания, FDA США, серповидноклеточная анемия

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Макаревич П.И. Первый клеточный продукт на основе технологий редактирования генома получил одобрение FDA США. *Регенерация органов и тканей*. 2023;1(2):55–59. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-2-55-59>

Поступила 12.12.2023

Обработана 19.12.2023

Принята к публикации 22.12.2023

The first genome-edited cell product receives FDA approval

Pavel I. Makarevich

Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Leninskiye Gory, 1, Russia

Correspondence address: makarevichpi@my.msu.ru

Abstract

The promise of genome editing technologies (GETs) for gene therapy is one of the key drivers for development of this field to treat monogenic hereditary diseases. However, the general consensus of research community and many physicians is that in some cases the balance of risk and benefit of GET-based drugs and CRISPR/Cas9, in particular, has not been fully studied to date. However, on December 03, 2023, the US Food and Drug Administration (FDA) approved marketing of two products for sickle cell disease. One of them (“Casgevy”) is a cellular product consisting of CD34⁺ autologous hematopoietic stem cells, in which, using the CRISPR/Cas9 system, it was possible to increase the production of fetal hemoglobin, which leads to compensation of patient’s condition. Thus, for the first time in world practice, national regulator has approved not just a genetically modified cell product, but a product obtained using GET. This short message is dedicated to this historical event and its importance, as well as possible consequences.

Keywords: gene therapy, genome editing, hereditary diseases, US FDA, sickle cell anemia

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Makarevich P.I. The first genome-edited cell product receives FDA approval. *Tissue and organ regeneration*. 2023;1(2):55–59. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-2-55-59>

Received 12.12.2023

Revised 19.12.2023

Accepted 22.12.2023

К настоящему времени ключевым подходом к лечению моногенных наследственных заболеваний стала генно-заместительная терапия, после которой нормальная копия гена, доставленная с помощью вектора, сосуществует с мутантной. Значительный интерес к технологиям редактирования генома (ТРГ) с момента их открытия был связан с возможностью именно стойкого исправления поломок в составе нативных элементов генома. Тем не менее реальная перспектива практического использования ТРГ в генной терапии возникла именно после открытия возможности использования системы CRISPR/Cas9 в клетках млекопитающих. Однако, как это часто бывает, значительные ожидания в биомедицинской науке связаны и с существенными рисками и даже скандальными попытками редактирования и сохранения эмбрионов человека. Несмотря на важность этих исследований с позиции принципиальной

демонстрации возможностей ТРГ, они принесли отрасли существенный репутационный ущерб и создали определенный резонанс, который сопровождал многих исследователей, неукоснительно соблюдавших все этические требования в своей работе.

Тем важнее сразу же после исторического решения FDA США сделать акцент на важности таких прецедентов для прогресса генной терапии как направления. Одобренный для применения препарат «Casgevy» (эксагамглоген аутоотемсел) предназначен для пациентов с серповидноклеточной анемией. От этого наследственного заболевания только в США страдает не менее 100 тыс. человек, что составляет примерно 20% от общемировой популяции [1]. В РФ это заболевание встречается относительно редко, в основном в приграничных с Азербайджаном областях [2]. Это тяжелое и жизнеугрожающее

состояние с учетом его орфанного статуса, несомненно, является логичным показанием для клеточной и генной терапии, а потенциальный баланс риска и пользы оправдывает ускоренный вывод в обращение, который был принят FDA в рамках протоколов прорывной терапии (“fast track” и “breakthrough accelerated approval priority review”).

«Casgevy» представляет собой модифицированные аутологичные гематопозитические стволовые клетки (ГСК), получаемые из периферической крови после мобилизации с помощью колониестимулирующих факторов. Полученные аферезом и обогащенные по CD34⁺ фенотипу ГСК далее *ex vivo* подвергаются процедуре редактирования с помощью системы CRISPR/Cas9, суть которой заключается в разрушении сайта связывания транскрипционного фактора GATA1 в энхансерной области, взаимодействующей с геном *BCL11A*. Итогом такой манипуляции становится резкое падение экспрессии *BCL11A*, которое приводит к росту экспрессии гамма-глобина и формированию фетального гемоглобина [3].

Трансфузия полученного таким образом клеточного препарата после проведения миелоаблятивной химиотерапии приводила к успешной интеграции ГСК в 100% случаев ($n = 44$). К моменту принятия FDA решения об одобрении «Casgevy» из 31 пациента, получившего его в рамках клинических исследований и доступного для проспективной части, у 29 (93,5%) не было отмечено ни одного эпизода вазоокклюзивных кризов, являющихся одним из наиболее опасных проявлений серповидноклеточной анемии [1, 3]. Таким образом, основанием для ускоренной регистрации стали убедительные данные об эффективности нового препарата в ситуации, когда альтернативные методы лечения оказываются неэффективными, а пациенты постоянно нуждаются в поддерживающих переливаниях эритроцитарной массы.

В целом данный прецедент имеет важнейшее значение для истории развития генной терапии, и следует обсудить некоторые его научные и этические аспекты.

Помимо логичного и обоснованного показания, а также аутологичного протокола применения модифицированных ГСК, ключевым с точки зрения безопасности является применение ТРГ

ex vivo. При этом не происходит доставки вектора, несущего редактор генома, в организм и исключается внесение нецелевых изменений в хроматине. Кроме того, обогащение первично выделенных клеток по маркеру CD34 дополнительно повышает чистоту вводимого клеточного продукта. Важным достижением является и то, что применение ТРГ не привело к ухудшению успешности трансплантации, и в 100% случаев было достигнуто успешное приживление введенного клеточного материала.

С точки зрения общественности также важно и предостеречь от некорректной трактовки этой новости. Принцип действия «Casgevy» и материал, используемый для его получения, исключают передачу внесенных генетических изменений последующим поколениям. Таким образом, данный препарат придерживается ключевого принципа генной терапии и не затрагивает зрелые половые клетки (сперматозоиды и яйцеклетки), а также ооциты и сперматогониальные стволовые клетки. Таким образом, данный препарат принципиально не отличается от достаточно широкого спектра генно-терапевтических клеточных продуктов, основанных на модификации аутологичного материала *ex vivo* для последующей трансплантации донору. Корректным следует признать и обоснованный выбор когорты пациентов — подросткового и взрослого возраста, что исключает тяжелейшие репутационные и этические выборы, стоящие перед врачами и разработчиками при вхождении в педиатрическую практику, особенно в младенчестве и самом младшем возрасте.

Прогресс генной терапии неоднократно замедлялся из-за неблагоприятных событий, связанных с безопасностью разработанных векторных систем, в т.ч. и приводивших к гибели пациентов. Однако в случае клеточных продуктов к настоящему времени не зафиксировано ни одного достоверно связанного с ними случая гибели реципиента. Таким образом, несмотря на кажущуюся комплексность и сложность задачи обеспечения безопасности новых классов клеточных продуктов, в т.ч. на основе ТРГ, к настоящему времени отрасль, разработчики и регуляторы справились с этим вызовом. Нельзя не отметить, что применение Casgevy стало возможным за счет многолетнего опыта трансплантации ГСК, который составляет десятки тысяч успешных случаев применения этой процедуры при гематологических заболеваниях.

Из ключевых фундаментальных вопросов, которые будут еще долго оставаться в поле зрения исследователей, особняком стоит вопрос того, как применение ТРГ влияет на эпигенетический статус ГСК [4, 5]. Действительно, если в отношении последовательности ДНК и внесения нецелевых изменений исследователи в состоянии отследить их с помощью секвенирования (в т.ч. полногеномного), то в отношении эпигенома существующие возможности недостаточны. Пробелы в знаниях о функционировании эпигеномных систем приводят к невозможности предусмотреть и объективно оценить влияние ТРГ на их регуляцию, что требует дополнительной настороженности в этом вопросе. Тем не менее не вызывает сомнений, что фундаментальный прогресс в этой области в будущем позволит нам снять и эти вопросы [6].

Наконец, нельзя не отметить и роль регулятора в этом решении — разработка и внедрение FDA США соответствующих треков и процедур регистрации прорывных и орфанных продуктов является залогом быстрого доведения их до целевых пациентских групп. Эти лучшие практики должны изучаться и по возможности активно внедряться и в российском здравоохранении, особенно с учетом формирования наднациональных процедур Евразийского экономического сообщества и его единого рынка продуктов передовой терапии.

Следует отметить, что к настоящему времени существует реальная перспектива первых регистраций системно вводимых препаратов на основе ТРГ. Так, перспективный кандидат, использующий систему CRISPR/Cas9 и получивший название NTLA-2002, в 2022 году показал первые обнадеживающие данные у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком. Выключение с его помощью гена калликреина

(*KLKB1*) привело к снижению уровня этого белка и улучшению течения заболевания у 6 пациентов, получивших NTLA-2002 в низкой (25 мг) и высокой дозах (75 мг) [7]. Такого рода препараты зачастую сложнее дозировать и отслеживать с позиции кинетики, однако их необходимость и целесообразность применения не вызывает сомнений, и можно предполагать, что успех «Casgevy» позволит активнее продвигаться в регистрацию новым кандидатам с системным введением.

Таким образом, хотя обсуждаемое решение FDA не выделялось в череде других новостей о регистрации клеточных продуктов и выводе их на рынок США, нельзя исключать, что с этого момента началось развитие новой отрасли генной терапии с применением ТРГ. Все масштабы и последствия этого мы сможем оценить позже, т.к. одновременно с этим начинается и период наблюдения и тщательного анализа любых сигналов о кратко- и долгосрочной безопасности этого класса препаратов. И долг профессионального сообщества — объективно оценивать и принимать во внимание как позитивные результаты, так и возможные риски и негативные исходы, что позволит обеспечить новую планку безопасности для пациентов.

Финансирование исследования: работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова и по перспективному направлению научно-образовательного развития Московского университета «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология».

Funding: The work was carried under state assignment of Lomonosov Moscow State University and the prospective direction of scientific and educational development of M.V. Lomonosov Moscow State University “Molecular technologies of living systems and synthetic biology”.

Литература

1. U.S. Food and drug administration (2023). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease> [Accessed December, 12, 2024].
2. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н., Сметанина Н.С. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. М.: Практическая медицина, 2015. 448 с.
3. CASGEVY (exagamglogene autotemcel), suspension for intravenous infusion (2023). <https://www.fda.gov/media/174615/download?attachment> [Accessed December, 12, 2024].
4. Cancellieri S, Zeng J, Lin LY, et al. Human genetic diversity alters off-target outcomes of therapeutic gene editing. *Nat Genet.* 2023; 55(1):34–43.

5. Livshits G. Landmark CRISPR Approvals and the Rise of Epigenome Editing. *GEN Biotechnology*. 2023;2(6):476–478.
6. Макаревич П.И. Три десятилетия развития генной терапии: вехи и перспективы. *Регенерация органов и тканей*. 2023;1(1):16–24.
7. Intellia Therapeutics Announces Positive Interim Clinical Data for its Second Systemically Delivered Investigational CRISPR Candidate, NTLA-2002 for the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) (2022). <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-positive-interim-clinical-data> [Accessed December, 12, 2024].

Об авторе

Макаревич Павел Игоревич — к.м.н., лаборатория генно-клеточной терапии, Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; кафедра биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Author

Pavel I. Makarevich — M.D., Ph.D., Laboratory of Gene and Cell Therapy, Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow.