

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-1-16-24>

Три десятилетия развития генной терапии: вехи и перспективы

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

За тридцать лет развития с момента первого применения в клинике генная терапия (ГТ) прошла путь от экспериментального направления до наиболее активно развивающейся области современной биомедицины. Значительные успехи чередовались в течение этого периода с резкими спадами, и именно они вкупе с новыми идеями сформировали основные вехи, которым посвящено данное сообщение. Анализ накопленного опыта формирует направления, лежит в основе открывающихся перспектив развития ГТ и задает вектор для их реализации. При этом нельзя не забывать и о важных вопросах этичности и безопасности, которые являются краеугольными камнями, поддерживающими возможность применения методов ГТ у человека. Настоящее сообщение кратко суммирует наиболее важные события и фундаментальные положения, которые сформировали современный облик ГТ, излагает ее перспективы и проблемные вопросы, которые стоят перед областью в настоящее время.

Ключевые слова: генная терапия, вектор, наследственные заболевания, плазида, вирусный вектор

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Макаревич П.И. Три десятилетия развития генной терапии: вехи и перспективы. *Регенерация органов и тканей*. 2023;1(1):16–24. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-1-16-24>

Поступила 09.08.2022

Обработана 23.05.2023

Принята к публикации 20.06.2023

Three decades of gene therapy development: milestones and prospects

Pavel I. Makarevich

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

Correspondence address: makarevichpi@my.msu.ru

Abstract

Within past 30 years of progress since its first clinical use, gene therapy (GT) has gone from an experimental field to the most actively developing area of modern biomedicine. Significant advances during this period were mixed with sharp declines, and this pathway taken together with new ideas and concepts has formed the main milestones which this short review addresses. Analysis of accumulated experience provides directions, makes up for emerging prospects for the development of GT and sets the vector for their implementation. At the same time, we should not forget about the crucial issues of ethics and safety, which are the cornerstones supporting the use of GT in human. This report briefly summarizes the most important events and fundamental provisions that have shaped the modern landscape of GT, outlines its prospects and problematic issues in the field.

Keywords: gene therapy, vector, hereditary diseases, plasmid, viral vector

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

For citation: Makarevich P.I. Three decades of gene therapy development: milestones and prospects. *Tissue and organ regeneration*. 2023;1(1):16–24. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-1-16-24>

Received 09.08.2022

Revised 23.05.2023

Accepted 20.06.2023

Генная терапия как направление в биомедицине

Генную терапию (ГТ) в настоящее время определяют как модификацию или перенос генетического материала в организм пациента с целью лечения или профилактики [1]. Развитие данного направления насчитывает более 30 лет, в которых чередовались успехи и крайне болезненные провалы, однако в настоящий момент именно ГТ является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей в биомедицине.

Подробнейшим образом классификация векторов, подходов ГТ и ее инструментарий описаны в целом ряде исчерпывающих обзорных статей [2, 3], поэтому в настоящем сообщении мы сосредоточимся на ключевых моментах, определяющих ход развития области, и ее возможных перспективах.

Особенно важны для актуального понимания ГТ 3 положения, на которых необходимо сфокусировать внимание:

- 1) ГТ и ее методы являются ярким примером биомиметического подхода к созданию новых технологий — ее принципы скопированы у живой природы, и прототипами всех ее инструментов, начиная от векторов и заканчивая способами доставки, стали созданные эволюцией механизмы переноса, модификации и регуляции экспрессии информации, закодированной в последовательностях нуклеиновых кислот;
- 2) ГТ неразрывно связана с развитием биоинженерии и биотехнологий, т.к. возможность копирования у природы и конструирования инструментов для переноса генетической информации сама по себе не гарантирует нам их эффективного масштабирования и возможности получать в достаточном количестве

препараты на основе вирусов, мРНК, плазмид и других векторов;

3) ГТ представляет собой очень сложную область для классической фармакологии, в которой действующими веществами в большинстве случаев являются малые молекулы и реже — макромолекулы, но не сложные макромолекулярные комплексы, которыми, например, являются вирусные частицы.

Эти положения, и в особенности п. 3, в значительной степени определили риски и также опасения, с которыми столкнулась ГТ на старте своего развития и которые по-прежнему необходимо учитывать при создании и внедрении новых препаратов данной категории. В значительной степени в настоящее время ход разработки и внедрения препаратов для ГТ схож с тем, который принят для лекарственных средств на основе малых молекул. Проведение доклинических и клинических исследований стало стандартным порядком, одобренным всеми ведущими регуляторами, и без исключений требуется для всех продуктов данной категории. Всего по данным последнего квартального отчета Американского общества генной и клеточной терапии за 2022 год в мире разрабатывается более 2000 препаратов для ГТ, что говорит о высокой активности разработчиков, фармацевтических и биотехнологических компаний в данной области биомедицины.

От исследований генома к генной терапии

В историческом плане переход от расшифровки генома человека к идее ГТ значительно опередил развитие ее методов и практическое применение в клинике. Идея о возможности переноса генетической информации в клетки человека с целью лечения или профилактики, которая так и осталась незыблемой основой всех существующих вариантов ГТ, высказывалась еще в конце 1960-х годов. Прогресс в области молекулярной биологии, вирусологии, а также прорывы в изучении регуляции экспрессии генов у самых простых эукариот (дрожжей, водорослей, примитивных многоклеточных) подстегивали интерес к генетическим манипуляциям, которые могли бы скорректировать или излечить тяжелейшие наследственные заболевания, известные медицине в течение многих столетий. Тем не менее уже в 1972 году впервые были опубликованы научно обоснованные предостережения от чересчур быстрого перехода от экспериментальных работ к исследованиям на че-

ловеке [4]. В своей статье Т. Фридман и Р. Роблин сформулировали целый ряд важнейших положений, которые в дальнейшем заложили основу для многих методов современной ГТ. Начиная от четкого фокуса на ферментах, мутации в которых вызывают многие орфанные и более часто встречающиеся наследственные заболевания, и заканчивая возможностью использования фибробластов кожи от пациентов с ними для моделирования «болезни в чашке». Заканчивалась данная статья призывом с крайней осторожностью переходить от самых впечатляющих экспериментов к клиническим исследованиям, и в пользу этого авторами приводились доводы, сохранившие актуальность и в наше время:

- 1) недостаточно глубокое понимание принципов регуляции экспрессии генов и процессов рекомбинации у человека;
- 2) не всегда очевидная и четко установленная связь между дефектом на молекулярном уровне и развитием конкретного заболевания;
- 3) отсутствие достаточной информации о кратко- и долгосрочных эффектах использования тех или иных методов ГТ.

В конечном счете, именно с этими проблемами в дальнейшем и пришлось сталкиваться разработчикам препаратов для ГТ и клиницистам, пытавшимся внедрить в практику доселе не изученные способы помощи самым сложным пациентам.

В этом и заключался, вероятно, все еще сохраняющийся парадокс этого прорыва, который дал бесконечно ценную структурную и описательную информацию для фундаментального понимания причин наследственных заболеваний, но при этом поднял и множество вопросов о безопасности способов их коррекции. Таким образом, хотя расшифровка структуры и последовательности генома позволила установить этиологию многих наследственных заболеваний, она сама по себе не дала в руки врача инструмента для его устранения, который мог бы применяться без существенных ограничений.

Оправданные ограничения и кризис на рубеже веков

Переход от экспериментальных методов ГТ к лекарственным препаратам был важным шагом на пути формирования этой отрасли, так как стандартизация состава и, следовательно, эффективности и безопасности любых приме-

няемых для лечения веществ стала приоритетом в современной фармацевтике. Не менее важным стало и появление во многих странах регуляторных норм, вводимых на правительственном уровне в США, Японии, странах Европы, которые установили правила обращения и внедрения новых препаратов для ГТ. Следует сразу же оговориться, что во всех случаях они были сразу же отнесены к категории препаратов передовой терапии (advanced therapy по терминологии ЕМА) [5]. Это весьма удачное название с точки зрения сдержанного указания на недостаточно длительную историю изучения их безопасности, в особенности отсроченной. В ряде случаев открыто обсуждалось, что ГТ, как и клеточная терапия, и продукты для ее осуществления являются препаратами высокого риска, что налагало на разработчиков существенные дополнительные обязательства по подтверждению безопасности созданного лекарственного средства. Несмотря на это, в конце XX века многие страны активно начали развивать это направление, вкладывая существенные ресурсы в разработку, доклинические и клинические исследования ГТ по самым тяжелым показаниям, в основном из числа наследственных заболеваний, этиология которых наиболее соответствовала специфике данного подхода.

Значительным ударом по развивающейся области ГТ стала гибель в 1999 году Джесси Гелсингера, вызванная введением аденовирусного препарата, несущего ген орнитилтранскарбамилазы (ОТС), в ходе клинического исследования, проводившегося Университетом штата Пенсильвания [6]. Данный эпизод многократно анализировался и цитировался в литературе, однако главным последствием (помимо приостановки клинической разработки целого ряда препаратов) стало значительное и оправданное усиление мер доклинической оценки безопасности препаратов для ГТ и в особенности на основе рекомбинантных вирусных векторов. Как результат — за последующие 20 лет лишь 2 случая гибели пациентов в ходе клинических исследований препаратов для ГТ были напрямую связаны с токсическими или побочными эффектами введенного вектора. Более того, в 2011–2018 годах наблюдался почти экспоненциальный рост количества разрешений на проведение клинических исследований и регистраций препаратов для ГТ, что указывало на действенность введенных мер по доклинической оценке эффективности и безопасности.

Таким образом, преодолев сложившийся по объективным причинам кризис на рубеже веков, область ГТ значительно усилила свои позиции и даже ускорила свое развитие, в связи с чем данный печальный эпизод можно расценить как важную веху в становлении этого направления биомедицины.

Вирусные векторы и терапия *ex vivo* — основные инструменты ГТ

Сложность биотехнологических процессов и очевидная иммуногенность вирусных векторов в течение длительного времени являлись факторами, ограничивающими их применение в клинике, однако накопленный массив данных по безопасности в конечном счете привел к тому, что в профессиональном сообществе сформировалась достаточная мера доверия к этим, несомненно, эффективным инструментам для доставки генетического материала в клетки человека. Важнейшими инструментами вирусной ГТ остаются аденоассоциированные вирусы (ААВ), чья гибкость в качестве платформы для таргетного и безопасного введения целевых последовательностей в ткани и органы человека, сделала их своего рода «блокбастером» в этой области биомедицины [7]. На их основе были созданы показавшие высочайшую эффективность и безопасность препараты для ГТ гемофилии, ряда тяжелейших и летальных миодистрофий и ферментопатий.

Не менее важными для целого ряда продуктов, опирающихся на генетическую модификацию *ex vivo*, т.е. вне организма, стали ретровирусные векторы, которые способны вызывать перманентную модификацию клетки-мишени за счет интеграции доставляемой генетической информации в ее геном [8]. Наиболее активно развивающимися в этой области стали методы получения клеточных продуктов для иммунотерапии в онкологии, например Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Ряд важнейших достижений с использованием ретровирусов связан с ГТ в гематологии, лечением наследственных иммунодефицитов и гемоглобинопатий. Наконец, нелишним будет и упоминание того факта, что именно ретровирусная модификация была основой первого метода ГТ, который был применен в клинике Уильямом Андерсоном и коллегами для успешного излечения тяжелого комбинированного иммунодефицита, вызванного мутацией гена *ADA*, кодирующего фермент аденозиндеаминазу [9].

Аденовирусные векторы, которые после спада популярности из-за гибели Джесси Гелсингера, в настоящий момент прошли очень существенный путь и представлены уже вирусными частицами III поколения с уникальной емкостью до 30 тыс. пар оснований, стали основой гибких платформ, в том числе для вакцин [10]. Однако векторы на основе наиболее распространенных серотипов все еще уступают по распространенности другим системам для ГТ из-за высокой иммуногенности и высокой встречаемости приобретенного иммунитета к ним в популяции после банальных простудных заболеваний [11].

Таким образом, в настоящее время мы становимся свидетелями бурного успеха вирусных систем, используемых для ГТ, причем в значительной степени это определяется активной позицией регуляторов, которые, не ослабляя требований к оценке безопасности и этической стороне их применения, тем не менее создают возможности для клинических исследований и регистрации таких продуктов. Более того, в ряде случаев (особенно касающихся тяжелых заболеваний, относящихся к неудовлетворенным медицинским потребностям) лекарственные препараты на основе вирусных векторов или модифицированных с их использованием клеток регистрируются по ускоренному сценарию или с применением процедуры условной регистрации. Под последней понимают регистрацию до завершения полного цикла клинических исследований для обеспечения пациентов передовыми методами терапии на условиях предоставления в установленный срок полного досье для окончательной оценки эффективности и безопасности разработанного препарата [12].

Отдельного внимания заслуживает использование вирусных векторов для доставки компонентов систем редактирования генома, однако данная область является еще крайне дискуссионной с позиции трансляционных перспектив. Рассуждать о ее развитии и промежуточных итогах представляется более целесообразным после достижения глобального консенсуса в этических и правовых аспектах данного направления [13].

Невирусные векторы для ГТ и новые возможности

На фоне активного развития и успешной клинической трансляции препаратов на основе вирусных векторов произошло значительное снижение интереса к невирусным системам на основе

плазмидных ДНК (пДНК) [14]. Причинами этого стали многочисленные клинические исследования, в т.ч. поздних фаз, в которых не удавалось достичь целевых конечных точек при лечении ишемии конечности, инфаркта миокарда, незаживающих дефектов кожи [15, 16]. Большие надежды возлагались на препараты, направленные на стимуляцию роста кровеносных сосудов и нервов для лечения соответствующих заболеваний, однако ни одного по-настоящему успешного метода ГТ в этой области создать не удалось.

Несмотря на значительные усилия, направленные на усиление эффективности, в том числе с помощью комбинированной ГТ на основе бицистронных пДНК, несущих несколько «терапевтических генов», в настоящее время новых регистраций препаратов на основе невирусных систем доставки не произошло [17, 18]. Тем не менее данная группа препаратов сохраняет свою перспективность по целому ряду показаний, связанных с нарушением трофики тканей. Например, при диабетической нейропатии, в которой активное развитие получил препарат VM202 с двумя изоформами фактора роста гепатоцитов (HGF), успешно прошедший несколько фаз клинических исследований вплоть до III [19].

В значительной степени это связано с тем, что в настоящий момент данная область драматически изменяет свой ландшафт и в ней идет поиск новых показаний, при которых краткосрочная (до 7–12 суток) экспрессия и прямой путь введения вектора приемлемы и могут обеспечить необходимый уровень терапевтической эффективности ГТ. Примером удачного показания является, например, неинфекционный увеит, при котором электропорация пДНК в ресничную мышцу позволяет создать локальную концентрацию фьюжн-белка, связывающего фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), что приводит к снижению воспаления. Такого рода препарат под названием rEYS606 уже прошел доклинические и I/II фазы клинических исследований у пациентов, страдающих от рецидивирующих неинфекционных (преимущественно, аутоиммунных) увеитов [20].

Таким образом, в данной области, несмотря на невысокие темпы развития в последнее десятилетие, остается открытым окно возможностей для создания новых препаратов при условии ухода от ряда устоявшихся парадигм и смены

показаний. В пользу векторов на основе пДНК говорят относительная дешевизна и стандартизация процессов производства, а также очень высокая безопасность, в т.ч. отдаленная, подтвержденная многолетними клиническими исследованиями в этой области [21].

Развитие ГТ в отечественной практике

Значительные успехи зарубежных групп в области ГТ стали стимулом для отечественных разработчиков, в особенности при создании невирусных векторов на основе пДНК. Нельзя не отметить, что единственным зарегистрированным к настоящему времени препаратом на основе пДНК с геном *VEGF165* является российский «Неоваскулген» (ПАО «Институт стволовых клеток человека»). Его активно применяли для лечения критической ишемии нижних конечностей, и в дальнейшем он стал основой для функционализированного остеоиндуктивного медицинского изделия «Гистографт» (ООО «Гистографт») [22]. Среди разработок в области терапии ишемических заболеваний заслуживают также упоминания препараты разработки НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова «Юпикор» с геном урокиназного активатора плазминогена и «Корвиан» с геном *VEGF165*, которые показали эффективность и безопасность в клинических исследованиях I/II фаз [23].

В области терапевтического ангиогенеза в РФ также активно разрабатывались комбинированные подходы к ГТ — были созданы и проходили доклинические исследования препараты, несущие несколько генов факторов роста, которые убедительно показали преимущество такого метода над монотерапией [18, 24–26].

Нельзя оставить за пределами данного обзора и целый ряд перспективных разработок в области лечения неврологических заболеваний [27–29], в частности, препарат «Иннервин», который показал свою эффективность в клиническом исследовании у пациентов с травмами периферических нервов верхней конечности.

В значительной степени эти результаты заложили основу для дальнейшего развития отрасли и сдвига акцента в сторону препаратов для лечения моногенных и орфанных заболеваний. Их основой стали вирусные векторы различной природы, и к настоящему времени отечественными группами и компаниями готовится к клиническим исследованиям целый

перечень перспективных препаратов. К ним относятся препараты на базе рекомбинантных ААВ для лечения гемофилии В (АО «Биокад») и миодистрофии Дюшенна (ООО «Марлин Биотех»). Также нельзя не отметить разработку Казанского федерального университета совместно с ГК «Р-Фарм», направленную на лечение спинальной мышечной атрофии с помощью ААВ с геном *SMN1*. Такого рода терапия позволит снизить стоимость лечения этого тяжелого заболевания, для которого в настоящее время в РФ зарегистрирован единственный препарат на основе ААВ — «Золгенсма» (АО «Новартис», Швейцария).

В области генно-клеточной терапии с использованием модифицированных клеток иммунной системы, где мировым трендом давно стало применение CAR-T для борьбы с онкологическими заболеваниями, также имеется существенный прогресс. В РФ благодаря изменениям нормативной базы в ближайшее время станут доступны перспективные и доказавшие эффективность при солидных опухолях и гемобластозах персонифицированные продукты на базе технологии CAR-T, производимые на базе профильной клиники по принципу «госпитального исключения», т.е. без формальной регистрации. Среди лидеров в этой области, несомненно, следует отметить ДГОИ им. Д. Рогачева и профильные центры ФМБА России.

Таким образом, в области ГТ российская наука в значительной степени перешла из категории «догоняющих» в «конкурирующих», а все основные мировые тренды были успешно в той или иной степени имплементированы в российскую практику. Путь отечественной ГТ в большой степени повторял траекторию развития глобальной отрасли. Через успехи, перемежавшиеся кризисами и разочарованиями, в настоящее время отечественная ГТ пришла в точку, где вирусные векторы стали лидирующими и наиболее перспективными подходами, а доверие сообщества и уникальные возможности в плане лечения орфанных и онкологических заболеваний продолжают стимулировать новые разработки в этой области.

Заключение и будущие направления

В настоящее время, несмотря на целый ряд неудач в прошлом, ГТ как отрасль биомедицины переживает несомненный подъем, и значительный интерес к ней поддерживается

постоянным появлением новых результатов, которые убедительно свидетельствуют о достижении новых горизонтов в лечении и излечении тяжелейших заболеваний: наследственных, аутоиммунных, нейродегенеративных и онкологических. Среди наиболее важных будущих направлений следует отметить стимуляцию регенеративных процессов и контроль обновления клеток тканей и органов человека. Фокус при выборе мишени значительно смещается от факторов роста, цитокинов и молекул, регулирующих те или иные процессы (воспаление, ангиогенез, пролиферацию клеток), в сторону факторов транскрипции, рецепторов и белков, контролирующих судьбу клетки. Их использование позволяет не только регулировать судьбу клетки, но и вызывать перепрограммирование из одного типа в другой, что позволит достичь уникальных результатов в области замещения утраченных функциональных элементов ткани, например центральной нервной системы или органа зрения [30, 31]. Несомненно, эти подходы в ближайшие годы останутся на уровне удивительных по силе экспериментальных работ, однако в перспективе именно они позволят предпринять попытки по направленной стимуляции регенерации и управлению процессами обновления тканей, идущими в течение всей жизни.

Вторым важным и пока что слабо изученным аспектом является использование ГТ для стимуляции процессов морфогенеза и развертывания структуры ткани, аналогичных тем, что идут в эмбриогенезе [32]. Расшифровка молекулярных механизмов этих событий все чаще позволяет выбирать мишени, которые могут в будущем использоваться для запуска формирования тканевых структур для восстановления утраченных тканей и даже органов. Возможно, это выведет на новый уровень подходы тканевой инженерии, опирающейся на формирование структур организма *ex vivo*, однако конечной и очень желанной точкой развития этой области является дости-

жение с помощью методов ГТ контроля над морфогенетическими процессами непосредственно в организме *in vivo*. Значительный риск при движении в этом направлении кроется в «перекрытии» многих механизмов формирования ткани и зарождения, а также роста опухолей, которые часто управляются одними и теми же молекулярными эффекторами [33]. Преодоление этого барьера, вероятно, будет связано с использованием регулируемых или индуцибельных систем экспрессии или же с методами на основе биоинформатики и анализа «больших данных», которые позволят с достаточной степенью точности предсказывать целые молекулярные сети и прогнозировать сдвиги, вызываемые доставкой с помощью методов ГТ так называемых мастер-регуляторов того или иного морфогенетического процесса.

В любом случае, опыт развития ГТ позволяет с уверенностью говорить о том, что приоритетом в этой области была и остается безопасность пациента, поэтому мы можем закончить данное сообщение мыслью о том, что любые, даже самые перспективные и фантастические достижения в этой области не получают одобрения профессионального сообщества и регуляторов без достаточного количества научных данных, подтверждающих, что польза от применения ГТ перевешивает возможные риски для здоровья и жизни пациента и его потомков.

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 M.V. 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. Anguela XM, High KA. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annu Rev Med*. 2019;70:273–288.
2. Bulaklak K, Gersbach CA. The once and future gene therapy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5820.
3. Papanikolaou E, Bosio A. The Promise and the Hope of Gene Therapy. *Front Genome Ed*. 2021;3:618346.

4. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science*. 1972;175(4025):949–955.
5. Salmikangas P, Schuessler-Lenz M, Ruiz S, Celis P, Reischl I, Menezes-Ferreira M, et al. Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe: The EMA/CAT Perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2015;871:103–130.
6. Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations. *Nat Rev Genet*. 2000;1(2):91–99.
7. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, 3rd, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs*. 2017;31(4):317–334.
8. Lukashev AN, Zamyatnin AA, Jr. Viral Vectors for Gene Therapy: Current State and Clinical Perspectives. *Biochemistry (Mosc)*. 2016;81(7):700–708.
9. Anderson WF. Human gene therapy. *Science*. 1992;256(5058):808–813.
10. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):53.
11. Viral Vector Systems for Gene Therapy: A Comprehensive Literature Review of Progress and Biosafety Challenges. *Applied Biosafety*. 2020;25(1):7–18.
12. Shahryari A, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Razavi Nikoo H, Nazari Z, Hosseini ES, et al. Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders. *Front Genet*. 2019;10:868.
13. Karagyaur M, Efimenko A, Makarevich P, Akopyan Z, Bryzgalina E, Tkachuk V. Ethical and Legal Aspects of Using Genome Editing Technologies in Medicine (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019;11.
14. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113324.
15. De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A, Florez A, Martinez-Aguilar E, Varela C. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2009;24(5):321–328.
16. Ilieva K, Borissov B, Toumi M. Gene therapy randomised clinical trials in Europe — a review paper of methodology and design. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1847808.
17. Karagyaur M, Rostovtseva A, Semina E, Klimovich P, Balabanyan V, Makarevich P, et al. A Bicistronic Plasmid Encoding Brain-Derived Neurotrophic Factor and Urokinase Plasminogen Activator Stimulates Peripheral Nerve Regeneration After Injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;372(3):248–255.
18. Slobodkina E, Boldyreva M, Karagyaur M, Eremichev R, Alexandrushkina N, Balabanyan V, et al. Therapeutic Angiogenesis by a “Dynamic Duo”: Simultaneous Expression of HGF and VEGF165 by Novel Bicistronic Plasmid Restores Blood Flow in Ischemic Skeletal Muscle. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1231.
19. Kessler JA, Shaibani A, Sang CN, Christiansen M, Kudrow D, Vinik A, et al. Gene therapy for diabetic peripheral neuropathy: A randomized, placebo-controlled phase III study of VM202, a plasmid DNA encoding human hepatocyte growth factor. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):1176–1184.
20. Touchard E, Benard R, Bigot K, Laffitte JD, Buggage R, Bordet T, et al. Non-viral ocular gene therapy, pEYS606, for the treatment of non-infectious uveitis: Preclinical evaluation of the medicinal product. *J Control Release*. 2018;285:244–251.
21. Stenler S, Blomberg P, Smith CI. Safety and efficacy of DNA vaccines: plasmids vs. minicircles. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1306–1308.
22. Bozo IY, Drobyshev AY, Redko NA, Komlev VS, Isaev AA, Deev RV. Bringing a Gene-Activated Bone Substitute Into Clinical Practice: From Bench to Bedside. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:599300.
23. Астапова О.В., Берчатова А.А. Генотерапевтические препараты: аспекты доклинического изучения безопасности. Безопасность и риск фармакотерапии. 2023;11(1):73–96. [Astapova O.V., Berchatova A.A. Gene Therapy Medicinal Products: Non-clinical Safety Studies. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2023;11(1):73–96. (In Russ.)]
24. Makarevich P, Tsokolaeva Z, Shevelev A, Rybalkin I, Shevchenko E, Beloglazova I, et al. Combined transfer of human VEGF165 and HGF genes renders potent angiogenic effect in ischemic skeletal muscle. *PLoS One*. 2012;7(6):e38776.

25. Makarevich PI, Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Boldyreva MA, Shevchenko EK, Gluhanyuk EV, et al. Angiogenic and pleiotropic effects of VEGF165 and HGF combined gene therapy in a rat model of myocardial infarction. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197566.
26. Masgutov R, Zeinalova A, Bogov A, Masgutova G, Salafutdinov I, Garanina E, et al. Angiogenesis and nerve regeneration induced by local administration of plasmid pBud-coV-EGF165-coFGF2 into the intact rat sciatic nerve. *Neural Regen Res*. 2021;16(9):1882–1889.
27. Boldyreva M, Capital A C, Bondar IV, Stafeyev IS, Makarevich PI, Beloglazova IB, Zubkova ES, et al. Plasmid-based gene therapy with hepatocyte growth factor stimulates peripheral nerve regeneration after traumatic injury. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:682–690.
28. Idrisova KF, Zeinalova AK, Masgutova GA, Bogov AA, Allegrucci C, Syromiatnikova VY, et al. Application of neurotrophic and proangiogenic factors as therapy after peripheral nervous system injury. *Neural Regen Res*. 2022;17(6):1240–1247.
29. Karagyaur M, Dyikanov D, Makarevich P, Semina E, Stambolsky D, Plekhanova O, et al. Non-viral transfer of BDNF and uPA stimulates peripheral nerve regeneration. *Biomed Pharmacother*. 2015;74:63–70.
30. Iyer AA, Groves AK. Transcription Factor Reprogramming in the Inner Ear: Turning on Cell Fate Switches to Regenerate Sensory Hair Cells. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:660748.
31. Todd L, Hooper MJ, Haugan AK, Finkbeiner C, Jorstad N, Radulovich N, et al. Efficient stimulation of retinal regeneration from Muller glia in adult mice using combinations of proneural bHLH transcription factors. *Cell Rep*. 2021;37(3):109857.
32. Tung A, Levin M. Extra-genomic instructive influences in morphogenesis: A review of external signals that regulate growth and form. *Dev Biol*. 2020;461(1):1–12.
33. Reichert M, Takano S, von Burstin J, Kim SB, Lee JS, Ihida-Stansbury K, et al. The Prrx1 homeodomain transcription factor plays a central role in pancreatic regeneration and carcinogenesis. *Genes Dev*. 2013;27(3):288–300.

Об авторе

Макаревич Павел Игоревич — к.м.н., зав. лабораторией генно-клеточной терапии, Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Author

Pavel. I. Makarevich — MD, PhD, Head of Gene and Cell Therapy Laboratory, Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; assistant professor at Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.