

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ГЕННОЇ ТЕРАПІЇ

Голдовська В.М.

Науковий керівник: ас. Койро О. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vgoldovskaja@gmail.com

Вступ. Генна терапія – метод, заснований на модифікації геному людини та усуненні першопричин раніше невиліковних захворювань, замість симптоматичного лікування, яке забезпечують більшість препаратів, наявних на сучасному фармацевтичному ринку. Редагування одного конкретного гену може усунути прояви рідкісних патологій, що впливають на якість та тривалість життя, у перспективі – всього за один прийом препарату.

Мета дослідження. Висвітлити новітні генотерапевтичні препарати, ефективність яких доведено у клінічних випробуваннях.

Матеріали і методи. Пошук інформації щодо препаратів генної терапії в інтернет-виданнях та базах наукових досліджень (MIT Technology Review, FDA.gov, Medline, NINDS Clinical Trials тощо), її аналіз та синопсис.

Результати досліджень. Пошук та аналіз інформації щодо продуктів генної інженерії показав наявність численних розробок у галузі. Зокрема, компанією Bluebird Bio у березні 2017 року оголошено про успішне лікування пацієнта із серповидноклітинною анемією шляхом заміни дефектних генів у стовбурових клітинах кісткового мозку. Ремісія станом на 2017 р. становила 2 роки. Наразі препарат схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) під торговою назвою Zynteglo для лікування β-таласемій у пацієнтів старше 12 років.

У 2016 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило 2 нових препарати для лікування рідкісних форм раку, а саме тисагенлеклейсел (Kymriah, Кімрайя) і аксикабтаген силорейсел (Yescarta, Ескарта). В основі механізму дії цих препаратів лежить метод химерних антигенних рецепторів CAR-T, який базується на принципі генетичної модифікації Т-лімфоцитів таким чином, щоб вони були спроможні розпізнавати антиген на поверхні ракових клітин та знищувати їх. Такий метод терапії наразі використовують вкрай рідко, лише при неефективності традиційних підходів до лікування онкологічних захворювань, як-от хіміотерапія. Обидва препарати використовуються у лікуванні агресивних неходжкінських лімфом. Препарати мають спільний побічний ефект – синдром вивільнення цитокінів, який є смертельно небезпечним, однак контролюється медикаментозно. При органних порушеннях, гіпоксії, гіпотензії призначають кортикостероїди (метилпреднізолон, дексаметазон), антицитокінові препарати (тоцилізумаб, імфліксімаб, етанерцепт, анакінра) та підтримуючу терапію.

FDA також було схвалено генну терапію спадкової хвороби, що призводить до втрати зору. Препарат Люкстурна (Luxturna, вортетиджен непарвовек) застосовують при лікуванні амаврозу Лебера, спадкової ретинопатії, що призводить до абсолютної сліпоти внаслідок вродженого ураження сітківки через мутацію гена RPE65. Кодований геном фермент ізомерогідролаза RPE65 бере участь у перетворенні транс-ретинолу в 11-цис-ретиноль у процесі фототрансдукції. Люкстурна забезпечує доставку комплементарної ДНК гену RPE65 у сітківку. Під час клінічних випробувань зір поліпшився у 27 з 29 пацієнтів, через рік після лікування результат зберігся у 21 людини. Незважаючи на неповне відновлення зору та відсутність довгострокових даних щодо лікувального ефекту, препарат є революційним та єдиним наразі схваленим для лікування цього спадкового захворювання.

Тривають клінічні дослідження генотерапевтичного препарату Валрокс (Valrox, валоктокоген роксапарвовек) компанії BioMarin. Його прийом забезпечує зниження випадків кровотеч у хворих на гемофілію А. Згідно з даними клінічних досліджень однократне введення високих доз препарату 15 пацієнтам зменшило випадки кровотеч на 96%, тоді як 6 пацієнтів не

мали їх взагалі. Крім того, у 14 із 15 пацієнтів значно знизилася частота крововиливів у суглоби (менше 2 випадків протягом 12 місяців). Валоктокоген роксапарвовек використовує змінений безпечний аденоасоційований вірус для транспорту в гепатоцити функціональної копії гену, що відповідає за утворення VIII фактору зсідання крові. Препарат в цілому переноситься добре, у жодного учасника дослідження не встановлено появи імунних інгібіторів до VIII фактору зсідання. Наразі у групі з 15 хворих, які використовували різні дози препарату, проводиться оцінка безпечності та ефективності його застосування. Публічна презентація даних щодо проведених 3-річних випробувань очікується у середині 2020 р. Затвердження цього препарату, може стати проривом у терапії гемофілії А.

Незважаючи на поступову появу на фармацевтичному ринку, доступність геннотерапевтичних препаратів є обмеженою через високу вартість, яка стає на заваді їх широкому застосуванню.

Висновки. На сьогодні генна терапія зарекомендувала себе як перспективний метод лікування деяких захворювань. Вона здатна дати людству потужний інструмент для переходу медицини на якісно інший рівень, адже дозволяє при однократному застосуванні препарату отримати потенційно стійкий лікувальний ефект. Однак, не слід забувати і про можливі загрози, що виникають при використанні геннотерапевтичних препаратів.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ДЕЯКИХ ПРОТЕЇНОГЕННИХ АМІНОКИСЛОТ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРИАЗ

Гура Ю.І.

Науковий керівник: доц. Галузінська Л.В.
Національний фармацевтичний університет
yuliagura25@gmail.com

Вступ. Серед різних метаболічних порушень особливе місце належить порушенням білкового обміну, які практично не досліджені при псоріазі. З відомих етіопатогенетичних факторів розвитку псоріазу заслуговує на увагу вивчення метаболічних процесів, пов'язаних з обміном незамінної амінокислоти триптофану, з якої в кишечнику під впливом мікрофлори синтезуються токсичні продукти – індолоцтова кислота, скатол, індол. Ці метаболіти після всмоктування в тонкому кишечнику поступають в печінку, де піддаються детоксикації, шляхом утворення парних нетоксичних продуктів з глюкуроною або сірчаною кислотою, після чого виводяться з сечею. З іншого боку, ентерохромафінні клітини тонкого кішечнику синтезують з L-триптофану більш ніж 90% усього серотоніну. Крім того, L-триптофан є субстратом утворення коферментних форм НАД⁺ і НАДФ⁺, які приймають участь в окисно-відновлювальних реакціях і процесах, пов'язаних з відновлювальними синтезами. Метаболізм L-триптофану супроводжується синтезом гормону - мелатоніну в епіфізі, медіатора серотоніну і 5-гідроксиіндолацетату (серотонінів шлях обміну триптофану, приймає участь в індукції диференціювання та проліферації швидко оновлюючих тканин).

Метою даного дослідження було вивчення вмісту деяких протеїногенних амінокислот у хворих на псоріаз.

Результати та їх обговорення. Вивчення обміну L-триптофану виявило зміни вмісту його ключових метаболітів у сироватці крові хворих на псоріаз з прогресивною стадією перебігу. Ці порушення супроводжувались значним підвищенням вмісту L-триптофану, серотоніну, 5-оксіндолоцтової кислоти (5-ОІОК), індикану на фоні зниження активності основного ферменту кінуренінового шляху обміну – триптофан-2,3-діоксигенази (ТДО), через який відбувається синтез коферментної форми НАД⁺. Відомо, що основним механізмом, що впливає на активність ТДО є зміна вмісту вільного L-триптофану. Дослідження виявили зниження активності ТДО і