

Промышленность и фармацевтика

Прорыв в редактировании генома

В начале мая *New York Times* опубликовала новость о том, что 12-летнему мальчику, страдающему серповидноклеточной анемией, начали проводить генную терапию в одной из Вашингтонских больниц. Цель – навсегда устранить причину заболевания, наследственный генетический дефект. Это первый генетический метод лечения серповидно-клеточной анемии, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), с применением препарата *Lyfgenia* (lovo-cel), который к настоящему времени прошёл клинические испытания примерно на 30 пациентах.

Генетический дефект при серповидноклеточной анемии заключается в наличии мутации в генах обоих родителей, регулирующих синтез гемоглобина – белка в красных кровяных тельцах, которые переносят кислород. Структура вырабатываемого гемоглобина становится аномальной. Эритроциты оказываются жёсткими и деформированными, “серповидными”, снижается поступление кислорода к тканям, кровоток становится затруднённым, возможны тяжёлые повреждения различных органов и преждевременная смерть.

Логика лечения методом *Lyfgenia* заключается в заборе стволовых клеток крови из костного мозга пациента и добавлении в них с помощью безвредного вирусного вектора копии гена, отвечающего за синтез гемоглобина, аналогичного гемоглобину здорового взрослого человека. После “очистки” костного мозга с помощью химиотерапии (миелоабляции) генетически модифицированные стволовые клетки вводятся повторно одной инфузией.

Терапия *Lyfgenia* была разрешена FDA к коммерческому применению в декабре прошлого года для пациентов в возрасте от 12 лет. Разработкой занимается Bluebird Bio, биотехнологическая компания из Массачусетса, основанная в 2010 году, с тремястами сотрудниками и товарооборотом в 29,5 миллиона долларов в 2023 году.

Тогда же FDA одобрило терапию *Casgevy* (exa-cel) для лечения тяжёлой серповидноклеточной анемии у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Месяцем ранее лечение с помощью *Casgevy* получило авторизацию Агентства по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения Великобритании (MHRA) для лечения трансфузионно-зависимой бета-талассемии (ТЗТ). В феврале, по рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), Европейская комиссия также выдала ограниченное разрешение на коммерческое использование *Casgevy* для лечения обеих наследственных гемоглобинопатий.

Переписывание ДНК

Casgevy – это первая доступная человечеству терапия, подразумевающая редактирование генов с применением технологии CRISPR/Cas9, разработанной совместно биотехнологическими компаниями Vertex Pharmaceuticals и CRISPR Therapeutics. Товарооборот основанной в 1989 году бостонской компании Vertex в прошлом году составил 9,87 млрд долларов, а штат сотрудников – 5400 человек; компания CRISPR Therapeutics была основана в 2013 году в Швейцарии, её совокупный штат 407 человек, а товарооборот – 371 миллион долларов.

Эти два метода лечения иллюстрируют прогресс в сфере *генной терапии*, достигнутый в результате более чем четырёх десятилетий исследований, и демонстрируют недавний прорыв: возможность *редактирования генома* человека. *Lyfgenia* использует “конвенциональную” генную терапию, при которой в организм вводится новая ДНК. *Casgevy* основана на новой технике разрезания ДНК в заданных точках и удаления, добавления или замены строго определённых генных последовательностей. В случае с серповидноклеточной анемией стволовые клетки подвергаются манипуляциям путём деактивации своего рода генетического переключателя, который препятствует производству фетального гемоглобина после рождения, а затем переливаются обратно. После возобновления синтеза фетального гемоглобина эритроциты больше не будут подвергаться изменениям. Компания Vertex отказалась сообщить *The New York Times*, начала

ли она уже лечить пациентов с помощью CRISPR/Cas9 – технологии, с помощью которой переписывается ДНК.

Факторы неопределённости и затраты

Обе процедуры очень дорогостоящи как для пациентов, так и для системы здравоохранения. Они требуют наличия центров, обладающих передовым опытом, сложных тестов, тяжёлого лечения перед инфузией, длительного пребывания в больнице. И при этом каждый метод предусматривает огромные затраты. Заявляемая цена *Lyfgenia* составляет 3,1 миллиона долларов, *Casgevy* – 2,2 миллиона. Компании стремятся воспользоваться монопольным статусом, пока на рынке не появились другие конкуренты. Сам рынок при этом не так уж велик.

Серповидноклеточная анемия (как и бета-талассемия) относится к категории “редких заболеваний”. Действительно, эпидемиологические данные очень скудны. По оценкам Института измерения и оценки здоровья (IHME), в мире насчитывается 7,7 миллиона больных серповидноклеточной анемией, а смертность от неё достигает 300–400 тысяч человек в год. Чаще всего жертвами становится население Африки к югу от Сахары, где проживает 75 % из 300 тысяч детей, каждый год появляющихся на свет с этим заболеванием. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в Соединённых Штатах насчитывается 100 тысяч больных, 90 % из которых – чернокожие или афроамериканцы. В Европейском союзе их около 52 тысяч (Statista), а в Италии – от 2,5 до 5 тысяч (Osservatorio malattie rare).

Однако для генетической терапии существует и множество ограничений. По оценкам FDA, в США только 20 тысяч пациентов старше 12 лет соответствуют критериям для прохождения такого лечения (*NYT*, 9 декабря 2023). Число медицинских центров с соответствующими разрешениями в любом случае невелико, и в год они могут принимать лишь небольшую квоту пациентов. Компания Vertex утверждает, что для использования её метода лечения авторизовано 9 центров, Bluebird говорит о 27-ми. *Nature Biotechnology* приветствует «историческое достижение» в виде CRISPR/Cas9, но задаётся вопросом: «Кто сможет им воспользоваться?» (январь 2024).

Кроме того, существуют серьёзные риски и факторы неопределённости, связанные с вносимыми генетическими изменениями, носящими необратимый характер. Рекомендую ограниченное одобрение препарата *Casgevy*, EMA (как и FDA) посчитало, что преимущества в настоящее время перевешивают риски, но при этом сделало оговорку, что для оценки безопасности и эффективности необходимо будет наблюдать за пациентами в течение пятнадцати лет.

Бег с препятствиями

Огромный потенциал генной терапии заболеваний, вызванных генетическими дефектами и считавшихся неизлечимыми, был обозначен ещё пятьдесят лет назад. После почти двух десятилетий исследований в 1990 году было проведено первое успешное клиническое испытание лечения редкого генетического заболевания – тяжёлого комбинированного иммунодефицита. Энтузиазм исследований, вызванный этой вехой в генной терапии, угас в последующие годы из-за неудач, которые привели к ограничениям, отказам и возникновению этических вопросов (*Labiotech*, 24 июня 2022).

В этом столетии генная терапия вновь набрала обороты, и область её применения расширилась. За последние двадцать лет различными регулирующими органами было разрешено 30 видов генной и клеточной терапии (с клетками, модифицированными для воздействия на определённую проблему). Более двух тысяч видов терапии находятся в стадии клинических или доклинических исследований. Область применения в основном охватывает онкологию, за ней с отрывом следуют редкие заболевания (Citeline – American Society of Gene & Cell Therapy, январь 2024).

С генной терапией связаны большие надежды, но также и опасения, комментирует *Scientific American*. Среди «больших вызовов», с которыми она сталкивается, – не только возможные негативные последствия, но также повышение производственной эффективности и снижение стоимости. Одобренные для применения в США методы лечения стоят в среднем 400 тысяч долларов США за дозу (“Gene therapy is coming of age”, 1 ноября 2021).

Ошеломляющие расходы вступают в противоречие с приоритетами финансовой устойчивости систем здравоохранения и готовностью страховых компаний оплачивать их хотя бы частично.

Молекулярные ножницы

Геномная инженерия с использованием метода CRISPR – новейшее достижение “биотехнологической революции” в медицине. Эрик Ландер называет его «самым удивительным и, возможно, наиболее важным открытием этого века» (Кевин Дэйвис, “Редактируя человечество. Революция CRISPR и новая эра изменения генома”, 2024). Ландер, генетик, молекулярный биолог и математик, основал и возглавляет Институт Броуда при Массачусетском технологическом институте и Гарварде, который называют «самой инновационной квадратной милей на планете». Дэйвис, биохимик и редактор журнала *Nature Genetics*, реконструирует 30-летнюю историю CRISPR-редактирования генов, «которое способно изменить бесчисленные области науки, медицины и сельского хозяйства». Но оно также скрывает множество подводных камней. Неудачи или негативные последствия не за горами, а отдельная драматическая неудача может привести к откату на годы назад, как это уже случалось с генной терапией. Процесс вызывает биоэтические споры, как и генная инженерия в целом. Тем не менее возможность переписать ДНК с помощью “простого” метода вызывает большие надежды в области медицины в связи с её потенциалом в борьбе с большим количеством заболеваний, от рака до наследственных болезней.

CRISPR расшифровывается как “*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*”, то есть регулярно перемежающиеся короткие последовательности ДНК. Впервые эти образования были замечены в конце 1980-х годов у бактерий и других одноклеточных организмов и долгое время оставались без объяснения. В начале этого столетия они были признаны составляющими бактериальной иммунной системы, направленной против вирусных инфекций. После атаки вируса бактерия сохраняет часть своей генной последовательности в CRISPR-пространстве. В случае новой атаки бактерия распознаёт вирус, синтезирует фермент (Cas9), способный разрезать ДНК, и направляет его точно против нападающего.

Парадоксы рынка

В 2012 году французский микробиолог Эмманюэль Шарпантье и американский биохимик Дженнифер Дудна в рамках трансатлантического научного сотрудничества – Шарпантье работал в Швеции, в университете Умео, Дудна – в Беркли, Калифорния, – продемонстрировали, что технику, применяемую бактериями, можно воспроизвести “в пробирке” (разрезая любую последовательность ДНК в определённой точке) и перенести на другие живые организмы. Биотехнология получила название “генетические ножницы”. Двое учёных были удостоены Нобелевской премии по химии в 2020 году, но в действительности новый рубеж в редактировании генома – это результат работы множества исследователей из разных стран, и к этому мы ещё вернёмся.

Этот рубеж привлекает млрд капитала. Ожидается, что объём мирового рынка CRISPR-редактирования генов вырастет с 2,4 млрд долларов в 2023 году до примерно 33 млрд в 2033 году.

Весь биотехнологический и фармацевтический сектор находится в движении. Крупные компании, на которые давит истечение срока действия патентов на старые препараты, пытаются занять более высокотехнологичные, дорогие и высокодоходные сегменты рынка, конкурируя в том числе с небольшими биотехнологическими компаниями, высокоинновационными, но нуждающимися в инвестициях. Эта пересборка сказывается на рынке лекарств, поскольку производство в других секторах оказывается под угрозой. Парадоксально, но в то время, как покоряются новые медицинские вершины, на рынках в странах фармацевтических гигантов, как в Европе, так и в Америке, обнаруживается тревожный дефицит “обычных” лекарств, играющих важнейшую роль в здравоохранении.

Май 2024 г.