ГЕНОМНЕ РЕДАГУВАННЯ CRISPR/Cas9 У ТЕРАПІЇ МОНОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ДОСВІД, ОБМЕЖЕННЯ ТА ВИКЛИКИ

Від експериментальних моделей до клінічної практики



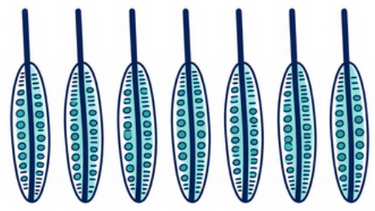
ДНК-подвійна спіраль



CRISPR/Cas9-комплекс



Кохлеа



Волоскові клітини

АКТУАЛЬНІСТЬ

Моногенні захворювання, зокрема серпоподібноклітинна анемія, β-таласемія та спадкова приглухуватість, є цілями геномного редагування. Вроджена приглухуватість трапляється приблизно у 1-3 новонароджених на 1000, тому CRISPR/Cas9 відіграє важливу роль у клінічному тестуванні.

ІНСТРУМЕНТИ РЕДАГУВАННЯ

CRISPR/Cas9 — заміни, вставки або видалення нуклеотидів подвійного розриву ДНК.
Базове редагування — вставка або заміна без розриву ланцюга.
Прайм-редагування — точкові зміни без подвійного розриву.

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Casgevy (exa-cel) — перша схвалена CRISPR-терапія: FDA схвалила її для серпоподібноклітинної анемії у 2023 році, а для β-таласемії — у 2024 році.

СПАДКОВА ПРИГЛУХУВАТІСТЬ

На моделях мишей алель-специфічне CRISPR-втручання щодо функціонального варіанту TMC1. Базове редагування TMC1 коригує варіанти, що з'являються поза організмом. Для GJB2 і STRC відсутні дані щодо функціональних копіювань.

МЕТА

Проаналізувати сучасні підходи до геномного редагування та їхнє застосування у терапії моногенних захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз публікацій у PubMed, Scopus і Google Scholar за 2020-2026 роки; ключові слова: CRISPR/Cas9, base editing, gene therapy, FDA, hearing loss, OTOF.

МІШЕНІ ГЕННОЇ ТЕРАПІЇ

OTOF — двоалельні варіанти, генна терапія Otarmeni (DB-OTO);
TMC1 — функціональні варіанти, алель-специфічне редагування;
GJB2, STRC — відсутні функціональні копіювання.

РЕЗУЛЬТАТИ

Casgevy (exa-cel) схвалено FDA у 2023 році для серпоподібноклітинної анемії та у 2024 році для β-таласемії.
У дослідженні CHORD 16 із 20 учасників (80%) досягли слухового порога через 24 тижні, а п'ятеро — ≤25 дБ.
Для OTOF описана генна терапія Otarmeni (DB-OTO), а для TMC1 — алель-специфічне редагування.
Для GJB2 і STRC зазначено відсутність функціональних копіювань.



Доставка AAV-вектора до клітини

Otarmeni (DB-OTO) — генна терапія, не CRISPR-редагування

23 квітня 2026 року FDA надало прискорене схвалення Otarmeni (DB-OTO) для лікування двоалельних варіантів OTOF. AAV-вектори розподіляють функціональні копії OTOF у внутрішніх волоскових клітинах. У дослідженні CHORD 16 із 20 учасників (80%) досягли слухового порога через 24 тижні, а п'ятеро — ≤25 дБ.

1-3 на 1000
вроджена приглухуватість серед новонароджених

2023 · 2024
схвалення Casgevy (exa-cel) FDA

16 із 20 (80%)
досягли слухового порога у CHORD через 24 тижні

ВИСНОВКИ

CRISPR/Cas9, базове та прайм-редагування дають змогу вносити високоточні зміни в геном. AAV-вектори є перспективним інструментом для внутрішніх волоскових клітин. Для геномних терапій потрібні подальші клінічні випробування та довгострокове спостереження.