

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-3-56-67>



## Современные подходы к лечению $\beta$ -талассемии: от переливания крови до генной терапии

Е.Н. Долгушина, О.С. Коптева, А.И. Шакирова, К.В. Лепик, Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Екатерина Николаевна Долгушина [dr.dolgushinaen@gmail.com](mailto:dr.dolgushinaen@gmail.com)

*Бета-талассемия — наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене HBB, которые ведут к нарушению синтеза  $\beta$ -цепей глобина, приводящему к неэффективному эритропоэзу, развитию микроцитарной гипохромной анемии и комплексу системных осложнений. В статье рассмотрены современные стратегии терапии этого состояния. Адекватная гемотрансфузионная поддержка в сочетании с регулярной хелаторной терапией традиционно остается основой стандартного лечения. В современной практике также применяются другие методы консервативной терапии, например, направленные на индукцию фетального гемоглобина, стимуляцию эритропоэза и другие звенья патогенеза. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до недавнего времени являлась единственным методом, способным обеспечить полное излечение  $\beta$ -талассемии, однако ее применение ограничено доступностью полностью совместимого донора и рисками трансплантационных осложнений, в том числе высокий риск неприживления трансплантата при данной патологии, реакции «трансплантат против хозяина». Развитие генной терапии, направленной на восстановление синтеза  $\beta$ -глобина или индукцию экспрессии фетального гемоглобина, открывает перспективы функционального излечения без необходимости выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что преодолевает многие ее ограничения, в том числе отсутствие оптимального донора, реакции «трансплантат против хозяина» и отторжение трансплантата. В обзоре представлен анализ существующих методов лечения, их ограничений и возможностей клинического применения генной терапии при  $\beta$ -талассемии.*

**Ключевые слова:**  $\beta$ -талассемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, хелаторная терапия, генная терапия, лентивирусная генетическая модификация, редактирование генома, фетальный гемоглобин, энхансер BCL11A

**Для цитирования.** Долгушина Е.Н., Коптева О.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Современные подходы к лечению бета-талассемии: от переливания крови до генной терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):56–67.

### Информация об авторах

Е.Н. Долгушина: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [dr.dolgushinaen@gmail.com](mailto:dr.dolgushinaen@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0005-9984-7248>, Web of Science ResearcherID: OIT-2953-2025

О.С. Коптева: лаборант, младший научный сотрудник лаборатории генной и клеточной терапии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [olga.s.kopteva@yandex.ru](mailto:olga.s.kopteva@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2645-3433>, Web of Science ResearcherID: HPF-2919-2023, SPIN-код: 7630-3067

А.И. Шакирова: к.б.н., заведующая лабораторией генной и клеточной терапии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [alyona.i.shakirova@gmail.com](mailto:alyona.i.shakirova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-3767-6840>, Web of Science ResearcherID: N-8839-2017, SPIN-код: 9314-6564

К.В. Лепик: к.м.н., руководитель отдела биотехнологий НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [lepikv@gmail.com](mailto:lepikv@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>, Web of Science ResearcherID: Q-2596-2017, SPIN-код: 8974-6718

Т.А. Быкова: к.м.н., заместитель директора по педиатрии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [dr.bykova@mail.ru](mailto:dr.bykova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>, Web of Science ResearcherID: AAN-9770-2021, SPIN-код: 4985-1202

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [zubarovskaya\\_ls@mail.ru](mailto:zubarovskaya_ls@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, Web of Science ResearcherID: ABC-8759-2021, SPIN-код: 1853-2906

А.Д. Кулагин: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: [kulagingem@rambler.ru](mailto:kulagingem@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>, Web of Science ResearcherID: L-9795-2014, SPIN-код: 2667-4966

### Вклад авторов:

Е.Н. Долгушина, О.С. Коптева: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, написание текста рукописи

А.И. Шакирова, К.В. Лепик: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научная редакция статьи

Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин: научная редакция статьи

## Modern therapeutic approaches for $\beta$ -thalassemia: from blood transfusion to gene therapy

E.N. Dolgushina, O.S. Kopteva, A.I. Shakirova, K.V. Lepik, T.A. Bykova, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

*Beta-thalassemia is a hereditary disorder caused by pathogenic variants in the HBB gene that lead to impaired synthesis of  $\beta$ -globin chains, resulting in ineffective erythropoiesis, development of microcytic hypochromic anemia, and a complex of systemic complications. This article reviews current therapeutic strategies for this condition. Adequate transfusion support combined with regular chelation therapy remains the*

cornerstone of standard treatment. In current practice, other methods of conservative therapy are also used, such as those targeting fetal hemoglobin induction, stimulation of erythropoiesis, and other pathogenetic mechanisms. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was until recently the only method capable of providing a complete cure for  $\beta$ -thalassemia. However, its application is limited by the availability of a fully compatible donor and the risks of transplantation complications, including a high risk of graft failure in this disease and graft-versus-host disease. The development of gene therapy aimed at restoring  $\beta$ -globin synthesis or inducing fetal hemoglobin expression offers prospects for functional cure without the need for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, overcoming many of its limitations, including the lack of an optimal donor, graft-versus-host disease, and graft rejection. This review provides an analysis of existing treatment methods, their limitations, and the potential for clinical application of gene therapy in  $\beta$ -thalassemia.

**Key words:**  $\beta$ -thalassemia, hematopoietic stem cell transplantation, chelation therapy, gene therapy, lentiviral genetic modification, genome editing, fetal hemoglobin, BCL11A enhancer

**For citation:** Dolgushina E.N., Kopteva O.S., Shakirova A.I., Lepik K.V., Bykova T.A., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D. Modern therapeutic approaches for beta-thalassemia: from blood transfusion to gene therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):56–67.

#### Information about the authors

E.N. Dolgushina: Hematologist, Department of Bone Marrow Transplantation for Children with Rare Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.dolgushinaen@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9984-7248>, Web of Science ResearcherID: OIT-2953-2025

O.S. Kopteva: Laboratory Assistant, Junior Researcher, Laboratory of Gene and Cell Therapy, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga.s.kopteva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2645-3433>, Web of Science ResearcherID: HPF-2919-2023, SPIN-code: 7630-3067

A.I. Shakirova: Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Gene and Cell Therapy, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: alyona.i.shakirova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3767-6840>, Web of Science ResearcherID: N-8839-2017, SPIN-code: 9314-6564

K.V. Lepik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Biotechnology Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lepikv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>, Web of Science ResearcherID: Q-2596-2017, SPIN-code: 8974-6718

T.A. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>, Web of Science ResearcherID: AAH-9770-2021, SPIN-code: 4985-1202

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, Web of Science ResearcherID: ABC-8759-2021, SPIN-code: 1853-2906

A.D. Kulagin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>, Web of Science ResearcherID: L-9795-2014, SPIN-code: 2667-4966

#### Authors' contribution

E.N. Dolgushina, O.S. Kopteva: study design, data collection, scientific analysis, manuscript writing

A.I. Shakirova, K.V. Lepik: study design, scientific analysis, scientific editing

T.A. Bykova, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin: scientific editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

#### Введение

Бета-талассемия — это гемоглобинопатия чаще всего с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная патогенными вариантами гена *HBB*. Традиционно  $\beta$ -талассемия была более распространена в Африке, Индии, Средиземноморье, Юго-Восточной Азии и на Ближнем Востоке. Однако из-за миграции болезнь встречается и в других регионах, включая Европу и Российскую Федерацию (РФ) [1]. Во всем мире около 1,5 % людей являются носителями мутаций, ассоциированных с  $\beta$ -талассемией. В странах, граничащих с РФ или расположенных географически близко, распространенность носительства мутаций, ассоциированных с талассемией, также значительно варьирует. Так, в Азербайджане она составляет 4–5 %, в Армении — 2 %, в Грузии — 3 %. Национальный регистр, отражающий истинное число пациентов с  $\beta$ -талассемией в РФ, отсутствует. Ежегодно в РФ ориентировочно рождаются 30 детей с тяжелой формой  $\beta$ -талассемии, эта цифра наиболее часто упоминается специалистами, при этом, исходя из данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о встречае-

мости  $\beta$ -талассемии в Европе, расчетное число новорожденных с тяжелыми формами заболевания в РФ может составлять около 200 случаев в год [2]. Также существуют примерные расчеты, указывающие на то, что до 1 % населения могут иметь различные формы талассемии [3].

В норме в ходе внутриутробного развития, в период с 12-й по 24-ю неделю, практически весь гемоглобин (Hb) плода представлен фетальным Hb (HbF), белковая часть которого состоит из 2 полипептидных  $\alpha$ -цепей и 2  $\gamma$ -цепей глобина ( $\alpha_2\gamma_2$ ). После рождения HbF замещается на Hb взрослого человека (HbA) и к 6-му месяцу составляет менее 2–3 % от общего количества Hb [4]. Белковая часть HbA представляет собой тетрамерную молекулу, состоящую из 2  $\alpha$ -цепей и 2  $\beta$ -цепей глобина ( $\alpha_2\beta_2$ ). Мутации в гене *HBB* приводят к полному отсутствию или снижению синтеза  $\beta$ -цепей. В результате избыток неспаренных  $\alpha$ -цепей, а также нерастворимых гемихромов в эритроидных клетках, окислительный стресс приводят к преждевременной гибели предшественников эритроцитов, повреждению мембраны зрелых эритроцитов и вну-

трисосудистому гемолизу [5]. При тяжелых формах  $\beta$ -талассемии эритропоэз неэффективен, поскольку значимая часть эритроидных предшественников не созревает до стадии зрелых эритроцитов.

Современная классификация подразделяет талассемию на 2 основные группы — трансфузионно зависимую и трансфузионно независимую. В эти группы входят как  $\alpha$ -талассемия, так и  $\beta$ -талассемия, в том числе аутосомно-доминантная форма, или  $\beta$ -талассемии с сопутствующими аномалиями Hb. Клинически  $\beta$ -талассемия подразделяется на большую, промежуточную и малую формы в зависимости от тяжести клинических проявлений и потребности в переливаниях крови — от регулярных трансфузий эритроцитов до бессимптомного носительства.

Фенотип и клинические проявления заболевания зависят от варианта мутации  $\beta$ -цепей глобина ( $\beta^{++}$ ,  $\beta^{+}$  или  $\beta^0$ ) и степени дисбаланса между  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями глобина. Мутации  $\beta^{++}$  включают патогенные варианты, которые вызывают лишь незначительное снижение синтеза цепи  $\beta$ -глобина. Мутации  $\beta^{+}$  связаны с заболеванием средней степени тяжести, тогда как при мутациях  $\beta^0$  продукция  $\beta$ -цепей глобина полностью отсутствует, что ассоциировано с наиболее тяжелым течением заболевания [6]. Варианты генотипа можно сгруппировать следующим образом:  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\beta^{+}$ ,  $\beta^{+}/\beta^{+}$ ,  $\beta^0/\beta^{++}$ ,  $\beta^{+}/\beta^{++}$  и  $\beta^{++}/\beta^{++}$ . Так, у гомозиготных носителей  $\beta^0$ -талассемии, страдающих тяжелой анемией, взрослая форма HbA отсутствует, а HbF составляет 92–95 % общего количества Hb. У гомозиготных носителей  $\beta^{+}$ -талассемии и носителей генетических комбинаций  $\beta^{+}/\beta^0$  уровень HbA составляет 10–30 %, а HbF — 70–90 % [7].

Наличие патогенных вариантов, способных уменьшать дисбаланс цепей глобина, приводит к облегчению клинического течения заболевания. Так, например, сочетание гомозиготных или кампаунд-гетерозиготных мутаций по 2 аллелям  $\beta^{+}$ -талассемии с патогенными вариантами, характерными для  $\alpha$ -талассемии, является фактором, снижающим дисбаланс  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей глобина, что приводит к более легкой форме заболевания. Другими факторами, способными улучшить фенотип, являются генетические детерминанты, повышающие выработку  $\gamma$ -цепей глобина, ассоциированные с сохранением экспрессии HbF у взрослых (HPFH, наследственное персистирование HbF) [8]. Перечисленные факторы даже в сочетании с аллелями  $\beta^0$ -талассемии приводят к промежуточной форме  $\beta$ -талассемии. Кроме того, существуют варианты, которые усугубляют течение заболевания. К ним относятся трипликация или тетрапликация гена  $\alpha$ -глобина, которые усиливают дисбаланс в сторону повышенного синтеза  $\alpha$ -цепей, что может усугубить тяжесть гетерозиготного состояния при  $\beta$ -талассемии. Описаны также редкие мутации, приводящие к синтезу крайне нестабильных вариантов  $\beta$ -глобина, которые переходят в нерастворимую форму в предшественниках эритроцитов и могут быть связаны с про-

межуточной талассемией у гетерозигот (доминантная талассемия или результат мутации *de novo*) [6, 9].

Основным проявлением  $\beta$ -талассемии является микроцитарная гипохромная анемия как основное следствие неэффективного эритропоэза. Результатом активации компенсаторных механизмов являются гиперплазия костного мозга, приводящая к характерным костным аномалиям и задержке роста, а также активация внекостномозгового кроветворения с развитием гепатоспленомегалии. Регулярные переливания компонентов крови, содержащих эритроциты, приводят к вторичной перегрузке железом, в результате которой пациенты страдают от эндокринных нарушений, сердечной и печеночной недостаточности, в тяжелых случаях возникает фиброзная трансформация вовлеченных органов и тканей. Токсическая кардиомиопатия является причиной смерти 71 % пациентов с большой формой талассемии [10]. Регулярные гемотрансфузии являются фактором риска возникновения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов [11]. Внутрисосудистый гемолиз ассоциирован с развитием венозного тромбоза (риск значительно выше после спленэктомии), литиаза и легочной гипертензии. Еще одним осложнением является остеопороз, развитие которого тесно связано как с гиперплазией костного мозга, так и с рядом эндокринных нарушений, возникающих при  $\beta$ -талассемии.

Без лечения большая форма  $\beta$ -талассемии представляет собой прогрессирующее заболевание с увеличением трансфузионной зависимости по мере взросления, приводящей к различным органам поражения и тяжелой инвалидизации. Диапазон продолжительности жизни, по данным литературы, составляет от 3–12 до 20–30 лет без лечения [10, 12]. Благодаря хелаторной терапии продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Так, C. Borgna-Pignatti et al. на основании данных 7 итальянских центров сообщают, что 68 % пациентов доживают до 35 лет [12]. Однако в нашей практике имелись случаи в семейном анамнезе, когда, несмотря на регулярные трансфузии в сопровождении хелаторной терапии, больные дети погибали, не достигая возраста 12 лет.

В настоящее время существует ряд методов лечения талассемии, но каждый из них имеет недостатки и ограничения. В этом обзоре мы рассмотрим основные терапевтические подходы, которые в настоящее время используются и разрабатываются для пациентов с  $\beta$ -талассемией.

### Переливание крови

Традиционный и наиболее доступный метод лечения  $\beta$ -талассемии основан на регулярных трансфузиях компонентов крови, включающих эритроциты. Адекватная трансфузионная поддержка подавляет неэффективный эритропоэз и контролирует последующие связанные с ним патогенетические механизмы. Переливания следует проводить каждые 2–4 нед,



поддерживая уровень Hb перед трансфузией выше 90–105 г/л. Данный режим способствует нормальному росту, обеспечивает нормальную физическую активность, адекватно подавляет внекостномозговое кроветворение у большинства пациентов и сводит к минимуму трансфузионное накопление железа [5]. Более высокий целевой уровень Hb до трансфузии, составляющий 110–120 г/л, целесообразен для пациентов с заболеваниями сердца, клинически значимым экстрамедуллярным кроветворением при невозможности его подавления на более низких уровнях Hb [13]. Концентрация Hb после переливания должна быть ниже 140–150 г/л. Высокая частота гемотрансфузий связана с увеличением риска передачи инфекций, аллоиммунизацией. Для каждого пациента рекомендуется вести учет антител к эритроцитам, реакций на гемотрансфузии и ежегодной потребности в переливании крови. К сожалению, в реальных клинических условиях в РФ сохраняется ряд проблем, таких как недоступность лабораторного метода определения антител к эритроцитам, нехватка донорской крови и доступность срочной гемотрансфузии. Главная проблема — отсутствие адекватного трансфузионного режима в реальной клинической практике, в рамках которой пациентам проводят трансфузию эритроцитарной взвеси при достижении уровня Hb ниже 70–80 г/л.

Адекватный режим гемотрансфузий является хорошим симптоматическим методом лечения и совместно с адекватным хелатированием железа может продлить жизнь некоторым пациентам. При этом такая терапия не является излечивающей и с течением времени может становиться дополнительной причиной тяжелой инвалидизации вследствие тяжелой перегрузки железом, аллоиммунизации и риска гемотрансмиссивных инфекций.

#### Хелатирование железа

Удаление избытка железа является компонентом лечения при постоянных переливаниях крови. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа. В связи с этим парентеральное поступление железа быстро приводит к развитию перегрузки. Перелитая кровь содержит около 200–250 мг железа на единицу гемокомпонента [14]. Его избыток накапливается в сердце, печени и органах эндокринной системы и токсичен при содержании выше 12–24 г общего железа в организме [15]. Оценка перегрузки организма железом осуществляется на основании уровня сывороточного ферритина и данных магнитно-резонансной томографии в режиме T2\* печени, сердца и желез внутренней секреции, в частности гипофиза. Показанием к хелаторной терапии является повышение уровня сывороточного ферритина выше 1000 нг/мл или число переливаний более 10 единиц компонентов крови [13, 15]. В международной клинической практике применяется 3 препарата хелаторной терапии: деферазирокс, деферок-

самин и деферипрон [16]. Деферазирокс используется в качестве терапии первой линии как для трансфузионно зависимой, так и для трансфузионно независимой талассемии и принимается перорально [17]. Дефероксамин также может использоваться в первой линии, но вводится парентерально, является препаратом выбора при тяжелой перегрузке железом или неотложных состояниях. Деферипрон используется в первой линии при плохой переносимости или неэффективности других хелаторов, наиболее эффективен при заболеваниях сердца, вызванных перегрузкой железа, однако в РФ в настоящий момент не зарегистрирован. Адекватная хелаторная терапия снижает риски тяжелых последствий гемотрансфузий, но, по сути, является лишь сопроводительной терапией к ведущему консервативному методу лечения  $\beta$ -талассемии [18]. Для достижения ожидаемого результата от хелатирования необходимы непрерывное получение препаратов пациентами и их личная высокая приверженность к терапии.

#### Спленэктомия

Спленэктомия позволяет снизить потребность в гемотрансфузиях и уменьшить распространение экстрамедуллярного кроветворения. Операция рекомендуется, когда ежегодная необходимость в переливании крови увеличивается до 200–220 мл эритроцитов/кг и более при значении гематокрита 70 %. Перед операцией требуется вакцинация против пневмококковой инфекции, а у детей есть риск развития постспленэктомического сепсиса, поэтому процедуру не проводят детям младше 6 лет [19]. Данный метод терапии используется по строгим показаниям, так как может иметь тяжелые последствия в виде высокого риска венозного или артериального тромбоза, легочной гипертензии, но главным и самым тяжелым осложнением остается молниеносный сепсис [20, 21].

#### Индукция фетального гемоглобина

Повышенная экспрессия HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) при  $\beta$ -талассемии способствует уменьшению дисбаланса цепей глобина, так как  $\gamma$ -глобиновые цепи могут компенсировать снижение количества  $\beta$ -глобиновых цепей. У некоторых людей это происходит из-за мутаций промотора  $\gamma$ -глобина или делеций в кластере генов  $\beta$ -глобина [22]. Снижение уровня свободных  $\alpha$ -цепей приводит к уменьшению гемолиза и улучшению эритропоэза. Наиболее доступным и недорогим препаратом среди индукторов HbF является гидроксикарбамид. Помимо стимуляции синтеза  $\gamma$ -глобина гидроксикарбамид может оказывать влияние на усиление синтеза  $\beta$ -глобина у пациентов с сохранением возможности экспрессии гена *HBB* [6]. Системный анализ 27 клинических исследований применения гидроксикарбамида показал значительное снижение потребности в гемотрансфузии (общий ответ — 0,65 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,76), общий хороший ответ — 0,37) у пациентов с гемо-

трансфузионно зависимой  $\beta$ -талассемией. У пациентов с гемотрансфузионно независимой талассемией терапия гидроксикарбамидом коррелировала со значимым повышением Hb (общий ответ — 0,53 (95 % ДИ 0,41–0,65), общий хороший ответ — 0,20 (95 % ДИ 0,08–0,35)). Нейтропения и лейкопения являются наиболее распространенными нежелательными эффектами [23]. Данный терапевтический метод не является излечивающим, а лишь снижает трансфузионную нагрузку.

### Восстановление эритропоэза

Луспатерцепт — рекомбинантный гибридный белок, содержащий модифицированный внеклеточный домен человеческого рецептора активина типа IIB, связанный с фрагментом Fc-домена человеческого иммуноглобулина G1, который связывается с определенными лигандами суперсемейства трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Связывание, в свою очередь, приводит к снижению сигнализации SMAD2/3 и обеспечивает созревание эритроцитов [24]. Препарат одобрен в РФ для применения у взрослых пациентов с трансфузионно зависимой  $\beta$ -талассемией на основании данных исследования III фазы BELIEVE (NCT02604433), которое показало снижение гемотрансфузионной нагрузки, по крайней мере, на 33 % от исходного уровня в течение 13–24 нед или количества трансфузий, по крайней мере, на 2 единицы эритроцитов в течение этого интервала в группе луспатерцепта по сравнению с группой плацебо (21,4 % против 4,5 %;  $p < 0,001$ ). В течение любого 12-недельного интервала доля пациентов, у которых наблюдалось снижение трансфузионной нагрузки не менее чем на 33 %, была выше в группе луспатерцепта, чем в группе плацебо (70,5 % против 29,5 %), как и доля тех, у кого наблюдалось снижение не менее чем на 50 % (40,2 % против 6,3 %). Нежелательные явления в виде проходящей боли в костях, артралгии, головокружения, гипертонии и гиперурикемии были более распространены при приеме луспатерцепта, чем плацебо [25, 26].

В настоящее время проводится ряд исследований других терапевтических методов, направленных на регуляцию метаболизма железа путем воздействия на гепсидин, влияние на неэффективный эритропоэз путем ингибирования JAK2, индукции HbF путем гипометилирования ДНК.

### Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

На сегодняшний день аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным доступным полностью излечивающим методом терапии  $\beta$ -талассемии и широко используется по всему миру. Эффективность алло-ТГСК у пациентов с трансфузионно зависимой  $\beta$ -талассемией связана с восстановлением способно-

сти вырабатывать нормальный HbA. Анализ данных Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ) о 1493 пациентах с большой формой талассемии, трансплантированных в период с 2000 по 2010 г., показал, что 2-летняя общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляли  $88 \pm 1$  % и  $81 \pm 1$  % соответственно [27]. Алло-ТГСК всегда начинается с выбора подходящего донора, наиболее предпочтительным является полностью совместимый родственный донор (сиблинг), при его отсутствии рассматривается полностью совместимый неродственный донор (10/10 по HLA-системе), в последнюю очередь — частично совместимый (9/10 по HLA-системе) неродственный или гаплоидентичные доноры (чаще всего 5/10 по HLA-системе — родители).

Проблема, с которой сталкивается наибольшее число пациентов, — отсутствие полностью совместимого донора. Во время поиска донора в международном регистре, который по нашему опыту может занимать до 6 мес, пациент продолжает быть трансфузионно зависимым и к моменту трансплантации может подойти в более тяжелом состоянии. Еще реже у пациента есть полностью совместимый сиблинг (брат или сестра), более того, они часто являются носителями  $\beta$ -талассемии, как и гаплоидентичные родители, однако в условиях отсутствия неродственного донора носители заболевания могут быть донорами.

Современные тенденции алло-ТГСК при  $\beta$ -талассемии включают использование относительно менее токсичного миелоаблативного режима кондиционирования на основе треоосульфана, который должен обеспечивать надежное приживление трансплантата за счет преодоления аллоиммунизации и массивных очагов внекостномозгового кроветворения и, как следствие, высокого риска неприживления или отторжения трансплантата. С этой же целью в последнее время используются протоколы десенсибилизирующей предтрансплантационной терапии на основе флударабина в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая потенциально может привести к тяжелой инвалидизации, крайне низкому качеству жизни и в некоторых случаях — к смерти в молодом возрасте, в настоящий момент наиболее широко используются режимы с включением ингибиторов кальциневрина в комбинации с посттрансплантационным циклофосфамидом, микофенолата мофетилом, метотрексатом, в некоторых случаях с добавлением глюкокортикостероидов [28]. Имеются данные, что включение абатацепта в стандартный режим профилактики приводит к снижению частоты возникновения тяжелой острой РТПХ [29].

В ретроспективном исследовании токсичности режимов кондиционирования перед алло-ТГСК были

проанализированы 772 пациента с  $\beta$ -талассемией, зарегистрированных в базе данных ЕВМТ. По данным этого исследования, основными причинами смерти после алло-ТГСК являются инфекции, РТПХ и отторжение трансплантата [30]. Показатели выживаемости достигают более 90 %, если алло-ТГСК проводится у пациентов до возникновения осложнений, связанных с частыми гемотрансфузиями эритроцитов, таких как перегрузка железом, аллоиммунизация, побочные эффекты хелаторной терапии и инфекционные осложнения [31]. Поэтому перед алло-ТГСК важно оценить риск исхода терапии по Пезаро (по Лукарелли — у детей), по которому пациентов разделяют на 3 класса на основе степени гепатомегалии, по наличию портального фиброза и качеству хелатирования (регулярного или нерегулярного) (табл. 1). У пациентов 1-го и 2-го классов нет существенной разницы в ОВ, которая составляет 85–95 %. У пациентов 3-го класса показатели БСВ и ОВ составляют  $70,3 \pm 6,06$  % и  $78,3 \pm 5,5$  % соответственно, а у больных 3-го класса высокого риска 5-летняя БСВ и ОВ —  $23,93 \pm 6,88$  % и  $39,01 \pm 7,96$  % соответственно [32, 33]. При этом применение режима кондиционирования на основе треоосульфана снижает различия в ОВ между 1-м/2-м и 3-м классами [34].

Таблица 1. Оценка факторов, влияющих на исход алло-ТГСК [32]

Table 1. Assessment of factors affecting the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [32]

Класс Class	Гепатомегалия $\geq 2$ см из-под края реберной дуги Hepatomegaly $\geq 2$ cm below the costal margin	Наличие портального фиброза печени Presence of portal fibrosis of the liver	Нерегулярная хелаторная терапия Irregular chelation therapy
1-й 1 <sup>st</sup>	Нет No	Нет No	Нет No
2-й (2 из 3 факторов) 2 <sup>nd</sup> (2 out of 3 factors)	Нет/да No/yes	Нет/да No/yes	Нет/да No/yes
3-й 3 <sup>rd</sup>	Да Yes	Да Yes	Да Yes
3-й класс высокого риска Class 3 high risk	Возраст $\geq 7$ лет и гепатомегалия $\geq 5$ см Age $\geq 7$ years and hepatomegaly $\geq 5$ cm		

В нашей практике не было ни одного пациента, которого можно отнести к 1-му классу перед алло-ТГСК, т. е. без осложнений гемотрансфузионной терапии, если прибавить к этому отсутствие оптимального донора, то каждая алло-ТГСК при  $\beta$ -талассемии, с одной стороны, — единственный полностью излечивающий метод терапии, с другой — риск неблагоприятного исхода, иногда тяжелой инвалидизации, в лучшем случае ряда осложнений, которые необходимо преодолеть на пути к выздоровлению. Потенциальное решение этих проблем — применение генной терапии, которая преодолевает многие ограничения алло-ТГСК, в том числе отсутствие оптимального донора, РТПХ и отторжение трансплантата.

## Современные подходы генной терапии $\beta$ -талассемии

Понимание структуры кластера  $\beta$ -подобных глобиновых генов человека на хромосоме 11p15 и регуляции переключения экспрессии его элементов, в частности генов *HBG1*, *HBG2* и *HBB*, в ходе развития человека привело к развитию новых подходов генной терапии на основе аутологичной трансплантации генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Одобренные для клинического применения препараты генной терапии  $\beta$ -талассемии на сегодняшний день включают в себя клеточные продукты на основе ГСК с такими модификациями генома, как встраивание здоровой копии гена *HBB* с помощью вирусных систем доставки, редактирование генома с использованием программируемых нуклеаз для реактивации экспрессии HbF (рис. 1).



Рис. 1. Основные зарегистрированные подходы генной терапии для лечения  $\beta$ -талассемии. Рисунок создан при помощи приложения BioRender (app.biorender.com)

Fig. 1. Major gene therapy approaches registered for the treatment of  $\beta$ -thalassemia. Figure created with (app.biorender.com)

Генетическая модификация ГСК может быть обусловлена переносом здоровой копии гена  $\beta$ -глобина (*HBB*) с помощью ретровирусных или лентивирусных систем доставки. Наиболее ранние работы в этой области касались разработки ретровирусного переноса кодирующей части гена  $\beta$ -глобина в ГСК. Ксеногенная трансплантация таких клеток летально облученным мышам приводила к восстановлению клеточности костного мозга с генерацией  $\beta$ -глобина человека, но на низком уровне [35]. Добавление в конструктор ретровируса коровьих элементов HS2, HS3 и HS4 локуса LCR (locus control region), играющих ключевую роль в контроле транскрипции  $\beta$ -подобных глобиновых генов, привело к улучшению результатов и стало основой для последующей разработки и оптимизации конструкторов для переноса *HBB* в ГСК посредством самоинактивирующихся лентивирусных векторов (ЛВ), обладающих улучшенным профилем безопасности [36–38]. Так, результаты доклинических испытаний ЛВ первого поколения TNS9.3.55, кодирующего цепь  $\beta$ -глобина дикого типа под контролем нативного промотора *HBB*, а также элементы HS2, HS3 и HS4 продемонстрировали коррекцию анемии у мышей с  $\beta$ -талассемией и увеличение Hb, достаточное для перехода к клиническим исследованиям [39].



Для первого пациента ЛВ TNS9.3.55 был дополнительно модифицирован. Он имел модификацию в области U3 3'LTR для создания самоинактивирующегося вектора. Он кодировал мутированный взрослый  $\beta$ -глобин ( $\beta^{A(T87Q)}$ ) с антисерповидноклеточными свойствами, содержал по 2 копии ядра хроматинового инсулятора cHS4 в регионе U3 длинного терминального повтора, а также некоторые другие модификации и был назван LentiGlobin HPV569 [40]. После миелоаблативного кондиционирования и введения клеточного продукта CD34<sup>+</sup> ГСК костного мозга со средним количеством копий трансгена (VCN) 0,6 на геном пациент стал независимым от переливания в течение года после трансплантации и оставался таковым до 33-го месяца наблюдения. При этом у него был зафиксирован гомеостатический клональный гемопоэз с интеграцией вектора в локусе *HMG42* [41]. В дальнейшем было инициировано многоцентровое международное нерандомизированное клиническое испытание I/II этого клеточного продукта под названием betibeglogen autotemcel (beti-cel), спонсируемое bluebird bio [42]. Оно было проведено с использованием производного от HPV569 ЛВ LentiGlobin® BB305, который отличался отсутствием ядер хроматинового инсулятора cHS4. Такая модификация вектора была ассоциирована с увеличением титра ЛВ, повышением эффективности трансдукции CD34<sup>+</sup>-клеток и снижением событий нежелательного сплайсинга [40]. Результаты испытания показали, что 15 из 22 пациентов, которым вводили трансдуцированные вектором LentiGlobin® BB305 аутологичные CD34<sup>+</sup>-клетки, стали независимыми от переливания при достижении VCN > 0,6 в клеточном продукте. При этом результат терапии зависел от степени тяжести генотипа заболевания. Клинические испытания III фазы препарата на основе вектора LentiGlobin® BB305 инициированы отдельно для групп больных с не- $\beta^0/\beta^0$  трансфузионно зависимой  $\beta$ -талассемией (NCT02906202, HGB207, NORTHSTAR-2) и мутациями в гене *HBB*, полностью инактивирующими продукцию  $\beta$ -глобина (генотип  $\beta^0/\beta^0$ ) (NCT03207009, HGB-212). Протокол подготовки пациентов к введению препарата, а также протокол трансдукции ГСК были улучшены, средние значения VCN в продуктах составили 3,3 (1,9–5,6) в исследовании HGB207 и 3,0 (1,2–7,0) в исследовании HGB-212. Первое из них было успешно завершено, лечение препаратом beti-cel 23 пациентов привело к устойчивому уровню HbA<sup>T87Q</sup> и общему уровню Hb, достаточно высокому для обеспечения независимости от переливания крови у большинства больных (91 %), включая лиц моложе 12 лет (86 %) [43]. Также завершено второе исследование (HGB-212), проведенное в 8 центрах — во Франции, Германии, Греции, Италии, Великобритании и США — с участием 18 пациентов с генотипами  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$  или  $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$ , 13 из которых были младше 18 лет на момент подписания информированного согласия [44]. Боль-

шинство (89 %) достигли независимости от переливаний крови, медиана наблюдения составила 12 мес. Все пациенты перешли в следующее долгосрочное исследование, предполагающее в общей сложности 15 лет наблюдения (LTF-303, NCT02633943). По состоянию на февраль 2024 г. в рамках этого клинического испытания beti-cel получили 63 участника в возрасте 4–35 лет. Количество копий вектора в периферической крови и уровни HbA<sup>T87Q</sup> стабилизировались к 6-му месяцу исследования. Важно отметить, что эффективность трансдукции, фармакодинамика, средневзвешенный уровень Hb были одинаковыми вне зависимости от генотипов пациентов ( $\beta^0/\beta^0$  и не- $\beta^0/\beta^0$ ) и их возраста. Важной вехой в области разработки препаратов генной терапии  $\beta$ -талассемии стало одобрение Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в августе 2022 г. препарата beti-cel (Zynteglo) для лечения пациентов с трансфузионно зависимой талассемией [45]. Позднее, в декабре 2023 г., этот же препарат под названием Lyfgenia был одобрен FDA для клинического применения по показанию серповидноклеточной анемии (СКА) [46].

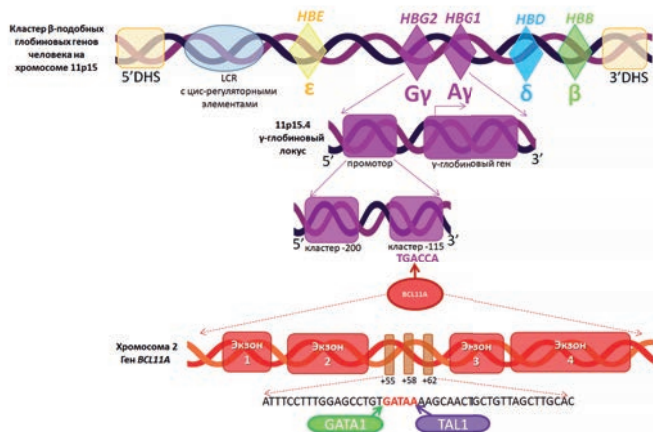
Другой усовершенствованный вариант ЛВ GLOBE, также созданного на основе TNS9.3.55, в котором регуляторная область LCR была укорочена за счет удаления элемента HS4, был апробирован в клиническом исследовании фазы I/II (NCT02453477). Продукт трансдуцированных вектором GLOBE CD34<sup>+</sup>-клеток с VCN от 0,7 до 1,5 ввели 9 больным (3 взрослых и 6 детей от 4 до 13 лет) с трансфузионно зависимой талассемией и мутациями  $\beta^+$  или  $\beta^0$ . Согласно опубликованным результатам, у 3 из 4 поддающихся оценке больных детского возраста была достигнута независимость от переливания крови в течение 28 мес наблюдения. В то же время у 3 взрослых участников исследования такого результата достигнуто не было. По всей видимости, минимальные требования VCN при использовании варианта геннозаместительной терапии зависят от тяжести дефицита  $\beta$ -цепи, определяемой генотипом пациента.

Экзогенное увеличение экспрессии HbF или реактивация его экспрессии являются альтернативной группой подходов к генной терапии  $\beta$ -талассемии.

Для увеличения экспрессии  $\gamma$ -глобина были разработаны несущие здоровую копию *HBG1* или *HBG2* ЛВ для трансдукции ГСК и генной терапии в первую очередь СКА [38, 47]. Доклинические исследования нового оптимизированного ЛВ GGH1-mB-3D, содержащего трансген  $\gamma$ -глобина, а также новые регуляторные элементы — энхансер HPFH-2 и 3'-нетранслируемый регион гена  $\beta$ -глобина — были начаты для терапии СКА и  $\beta$ -талассемии [48].

В целях реактивации экспрессии HbF активно разрабатываются подходы с применением инструментов редактирования генома. Важнейшей мишенью при таком подходе является фактор транскрипции BCL11A (B-cell lymphoma/leukemia 11A) — основной

регулятор процесса переключения HbF на взрослую форму HbA (рис. 2). Его функция состоит в связывании непосредственно с проксимальным промотором генов *HBG1* и *HBG2*, ингибировании их экспрессии и создании пространственных условий для передислокации комплексного энхансерного элемента LCR к промотору нижележащего гена *HBB* и стабилизации полученного комплекса [49, 50]. Такое переключение приводит к прекращению экспрессии генов  $\gamma$ -глобина и активации экспрессии  $\beta$ -глобина, т. е. происходит переключение синтеза HbF на HbA.



**Рис. 2.** Механизм прямого подавления экспрессии генов  $\gamma$ -глобина белком *BCL11A*. *BCL11A* связывается с мотивом TGACCA (–118...–113) в промоторной области генов  $\gamma$ -глобина. Факторы транскрипции *GATA1* и *TAL1* усиливают экспрессию *BCL11A*, связываясь с областью эритроидного энхансера в интроне 2 *BCL11A*. *GATA1* – белок, связывающийся с GATA-мотивом, *TAL1* – белок Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Рисунок создан при помощи приложения BioRender (app.biorender.com)

**Fig. 2.** Mechanism of direct suppression of  $\gamma$ -globin gene expression by the *BCL11A* protein. *BCL11A* binds to the TGACCA motif (–118...–113) in the promoter region of the  $\gamma$ -globin genes. The transcription factors *GATA1* and *TAL1* enhance *BCL11A* expression by binding to the erythroid enhancer region in intron 2 of *BCL11A*. *GATA1* is a GATA-motif binding protein; *TAL1* is a T-cell acute lymphoblastic leukemia protein. Figure created with BioRender (app.biorender.com)

Такие функциональные особенности этого локуса открывают возможности для создания геннотерапевтического препарата, снижающего экспрессию гена *BCL11A* в целях реактивации экспрессии HbF для функционального лечения  $\beta$ -талассемии. Прямой нокаут *BCL11A* оказался нецелесообразным ввиду его высокой экспрессии и функциональной активности в В-клетках. В качестве мишени для программируемых нуклеаз используют локус связывания *BCL11A* в промоторных регионах генов *HBG1*/*HBG2* на уровне  $85,8 \pm 14,7 \%$ , 3 больным с тяжелой СКА привела к устойчивой индукции HbF на уровне  $26,2 \pm 2,9 \%$  [58]. Клиническое исследование NCT06155500 препарата OTQ923 проводится с участием взрослых больных СКА, которые в течение 15 лет после инфузии будут

регистрировать свое состояние в целях исследования долгосрочной безопасности и эффективности его действия. В группе больных  $\beta$ -талассемией клиническую эффективность препарата OTQ923 на сегодняшний день еще предстоит уточнить.

Наконец, важнейшей областью разработки генной терапии  $\beta$ -талассемии является реактивация экспрессии HbF посредством нарушения последовательности ДНК в области эритроид-специфического энхансера *BCL11A* (*eBCL11A*) с помощью программируемых нуклеаз (рис. 3). Локус *BCL11A* в интроне 2 на расстоянии +62, +58 и +55 килобаз от сайта начала транскрипции (TSS) содержит 3 сайта гиперчувствительности к ДНКазе I (DHS), которые действуют как эритроид-специфичные энхансеры экспрессии *BCL11A* (см. рис. 2) [59]. В частности, в регионе +58 DHS происходит связывание транскрипционных факторов *GATA1* и *TAL1*, активирующих экспрессию *BCL11A* специфично в клетках эритроидной линии дифференцировки [59, 60]. Таким образом, механизм заключается в нарушении последовательности *eBCL11A* с использованием программируемых нуклеаз, что приводит к разрушению сайтов связывания этих транскрипционных факторов и нарушению экспрессии белка *BCL11A*. Ингибирование экспрессии генов *HBG1* и *HBG2* прекращается, и происходит реактивация HbF.

Первыми разработанными для этой цели инструментами были программируемые нуклеазы типа цинковых пальцев (препараты ST-400 и BIVV003 для  $\beta$ -талассемии и СКА соответственно) [61]. Клинические испытания I/II фазы ST-400 (NCT03432364) не продемонстрировали долгосрочного терапевтического эффекта, что авторы связывали с недостаточным уровнем генетически модифицированных длительно репопулирующих ГСК в продукте [62]. В исследовании наблюдалось кратковременное увеличение уровней HbF у 5 больных после введения продукта до  $23,5 \pm 11,4 \%$ .



**Рис. 3.** Стратегия генной терапии на основе индукции HbF за счет нарушения последовательности эритроид-специфического энхансера *BCL11A* с помощью инструментов редактирования генома. Рисунок создан при помощи приложения BioRender (app.biorender.com)

**Fig. 3.** Gene therapy strategy based on HbF induction by disrupting the sequence of the erythroid-specific *BCL11A* enhancer using genome editing tools. Figure created with BioRender (app.biorender.com)



Клинические исследования препарата CTX001, спонсируемые Vertex Pharmaceuticals и CRISPR Therapeutics, посвящены разработке способа индукции HbF с помощью CRISPR-Cas9 для разрушения того же эритроид-специфического энхансера в гене *BCL11A* (CLIMB THAL-111 (NCT03655678) для  $\beta$ -талассемии и CLIMB SCD-121 для больных СКА). Результаты I/II фазы клинических исследований данного препарата были опубликованы совместно для обеих нозологий и показали высокие уровни редактирования в длительно репопулирующих гемопоэтических предшественниках, приживления генетически модифицированных клеток, высокие уровни HbF и достижение трансфузионной независимости у 2 больных [63]. В декабре 2023 г. данный препарат (exagamglogene autotemcel, eха-cel) был одобрен FDA для клинического применения у больных СКА под названием Casgevy (CLIMB SCD-121; NCT03745287) [46]. Согласно опубликованным недавно результатам клинического испытания III фазы, 97 % больных СКА (29/30), получивших инфузию eха-cel, не имели вазоокклюзионных кризов в течение как минимум 12 последовательных месяцев наблюдения, и ни один пациент не был госпитализирован по этому поводу [64]. Профиль безопасности eха-cel в целом соответствовал профилю безопасности миелоаблативного кондиционирования бусульфаном и аутологичной трансплантации при отсутствии онкологических осложнений. Клинические испытания I–III фаз препарата CTX001 для лечения больных с трансфузионно зависимой  $\beta$ -талассемией на сегодняшний день завершены, но продолжается наблюдение за пациентами (NCT03655678). По состоянию на май 2024 г. 56 пациентам (12–35 лет) была проведена инфузия препарата eха-cel. При этом 35 (62,5 %) пациентов имели тяжелые генотипы ( $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\beta^0$ -подобные). Уровня Hb  $\geq 90$  г/л без трансфузии эритроцитов в течение года и более достигли 49 из 52 обследованных больных [65]. Доля отредактированных аллелей *BCL11A* стабилизировалась в периферической крови со 2-го месяца наблюдения после инфузии препарата.

Относительная простота разработки и применения основанных на Cas9 инструментов редактирования генома привела к увеличению числа исследований в этом направлении (табл. 2). Наиболее продвинутыми являются многоцентровые исследования I/II фазы RUBY (NCT04853576) и EdiThal (NCT05444894) по оценке безопасности, эффективности и переносимости препарата EDIT-301 у пациентов с тяжелой формой СКА и  $\beta$ -талассемии соответственно [66]. Аутологичные ГСК, собранные методом афереза после мобилизации с помощью плериксафора (RUBY) или комбинации плериксафора и филграстима (EdiThal), модифицируются с помощью нуклеазы AsCas12a в промоторах генов *HBG1* и *HBG2* в целях реактивации экспрессии HbF. Клинические данные на 2023 г. показали, что после инфузии препарата пациенты как с СКА, так и с  $\beta$ -талассемией не имели

серьезных осложнений. По состоянию на 28 июня 2024 г. reni-cel (renizgamglogene autogedtemcel) в рамках исследования EdiThal получили 7 пациентов, они были под наблюдением в течение 24 мес [67]. Среднее значение общего содержания Hb составило 125 г/л, средняя концентрация HbF – 113 г/л. Доля F-клеток составляла 99,2 % ( $n = 5$ ) через 6 мес. Все 7 пациентов не нуждались в переливании крови в течение 14,5 мес после последней инфузии эритроцитов. Устойчивый средний уровень персистенции генетически модифицированных аллелей был зафиксирован в течение полугода после инфузии препарата: в ядродержащих клетках периферической крови – до 75,4 % ( $n = 6$ ); в CD34<sup>+</sup>-клетках костного мозга – до 79,9 % ( $n = 4$ ).

**Таблица 2.** Альтернативные методы генной терапии  $\beta$ -талассемии, находящиеся на стадии клинических испытаний

**Table 2.** Alternative gene therapy methods for  $\beta$ -thalassemia under clinical investigation

Инструмент редактирования Editing tool	Мишень Target	Страна Country	Клиническое исследование Clinical trial
LVB ALS20 Lentiviral vector ALS20	Ген <i>HBB</i> <i>HBB</i> gene	США USA	NCT06364774
Редактор оснований Base editor	Ген <i>HBB</i> <i>HBB</i> gene	Китай China	NCT05442346
CRISPR-Cas9	Ген <i>HBB</i> <i>HBB</i> gene	Китай China	NCT04205435
CRISPR-Cas9	Энхансерный регион <i>BCL11A</i> <i>BCL11A</i> enhancer region	Китай China	NCT04390971
CRISPR-Cas9	Энхансерный регион <i>BCL11A</i> <i>BCL11A</i> enhancer region	Китай China	NCT04211480
CRISPR-Cas12a	Промотор <i>HBG1/2</i> <i>HBG1/2</i> promoter	США USA	NCT04853576
CRISPR-Cas12a	Промотор <i>HBG1/2</i> <i>HBG1/2</i> promoter	США USA	NCT05444894

В НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой ПСПБГМУ им. И.П. Павлова ведется разработка подхода генной терапии  $\beta$ -талассемии и СКА на основе внесения мутаций в эритроидный энхансер *BCL11A* посредством оригинальной TAL-эффекторной нуклеазы, подобной активатору транскрипции (TALEN) [68]. Стоит отметить, что нуклеазы TALEN не используются в зарегистрированных коммерческих препаратах для лечения гемоглобинопатий, а также до сих пор не апробировались в клинических испытаниях.

### Заключение

В целом в области подходов к лечению  $\beta$ -талассемии с помощью генной терапии происходит активное развитие. Ряд таких передовых препаратов коммерчески доступен, а клинический опыт их применения насчитывает уже более 40 пациентов. Исследователи делятся опытом, описаны стандарты

зированные подходы и лучшие практики для оптимального внедрения генной терапии этого нового класса лекарственных средств [69]. Окончательный выбор оптимального с точки зрения эффективности

и безопасности подхода генной терапии  $\beta$ -талассемии еще предстоит сделать на основании результатов длительных рандомизированных клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kattamis A., Forni G. L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassaemia. *Eur J Haematol.* 2020;105(6):692–703. doi: 10.1111/ejh.13512. PMID: 32886826.
- Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228516> (appeal date 20.10.2025).
- Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Дубина И.А., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Вильгельми А.А., Первакова М.Ю., Эмануэль В.Л. К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики  $\beta$ -талассемии в Российской Федерации. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2024;11(4):89–97. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-4-89-97. [Khachatryan A.G., Nazarov V.D., Dubina I.A., Lapin S.V., Sidorenko D.V., Vilgelm A.A., Pervakova M.Yu., Emanuel V.L. On the relevance of molecular genetic diagnosis of  $\beta$ -thalassaemia in the Russian Federation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2024;11(4):89–97. (In Russ.)].
- Sankaran V.G., Orkin S.H. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(1):a011643. doi: 10.1101/cshperspect.a011643. PMID: 23209159.
- Farmakis D., Porter J., Taher A., Domenica Cappellini M., Angastiniotis M., Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassaemia. *Hemasphere.* 2022;6(8):e732. doi: 10.1097/HS9.0000000000000732. PMID: 35928543.
- Jaing T.H., Chang T.Y., Chen S.H., Lin C.W., Wen Y.C., Chiu C.C. Molecular genetics of  $\beta$ -thalassaemia: a narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(45):e27522. doi: 10.1097/MD.00000000000027522.
- Musallam K.M., Vitran A., Meloni A., Addario Pollina S., Di Marco V., Hussain Ansari S., Filosa A., Ricchi P., Ceci A., Daar S., Vlachaki E., Singer S.T., Naserullah Z.A., Pepe A., Scodotto S., Dardanoni G., Karimi M., El-Beshlawy A., Hajipour M., Bonifazi F., Vichinsky E., Taher A.T., Sankaran V.G., Maggio A.; International Working Group on Thalassaemia (IWG-THAL). Primary *HBB* gene mutation severity and long-term outcomes in a global cohort of  $\beta$ -thalassaemia. *Br J Haematol.* 2022;196(2):414–23. doi: 10.1111/bjh.17897. PMID: 34697800.
- Saliba A.N., Musallam K.M., Taher A.T. How I treat non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. *Blood.* 2023;142(11):949–60. doi: 10.1182/blood.2023020683. PMID: 37478396.
- Cao A., Galanello R. Beta-thalassaemia. *Genet Med.* 2010;12(2):61–76. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed. PMID: 20098328.
- Lekawanvijit S., Chattipakorn N. Iron overload thalassaemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol.* 2009;25(4):213–21. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70064-9. PMID: 19340344.
- Borgna-Pignatti C., Vergine G., Lombardo T., Cappellini M.D., Cianiulli P., Maggio A., Renda D., Lai M.E., Mandas A., Forni G., Piga A., Bisconte M.G. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol.* 2004;124(1):114–7. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04732.x. PMID: 14675416.
- Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Zhao H., Cappellini M.D., Del Vecchio G.C., Romeo M.A., Forni G.L., Gamberini M.R., Ghilardi R., Piga A., Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89(10):1187–93. PMID: 15477202.
- Cappellini M.D., Cohen A., Porter J. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia. 3<sup>rd</sup> ed. Nicosia Thalass Int Fed. [Internet]. 2014.
- Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001;115(2):239–52. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03195.x. PMID: 11703317.
- Taher A.T., Musallam K.M., Cappellini M.D.  $\beta$ -thalassemias. *N Engl J Med.* 2021;384(8):727–43. doi: 10.1056/NEJMra2021838. PMID: 33626255.
- Ali S., Mumtaz S., Shakir H.A., Khan M., Tahir H.M., Mumtaz S., Mughal T.A., Hassan A., Kazmi S.A.R., Sadia, Irfan M., Khan M.A. Current status of beta-thalassaemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(12):e1788. doi: 10.1002/mgg3.1788. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34738740.
- Ruivard M., Lobbes H. Diagnosis and treatment of iron overload. *La Rev. Médecine Interne.* 2023;44(12):656–61. doi: 10.1016/j.revmed.2023.07.002. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37507250.
- Taher A.T., Cappellini M.D. How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassaemia in adults. *Blood.* 2018;132(17):1781–91. doi: 10.1182/blood-2018-06-818187. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30206117.
- Bajwa H., Basit H. Thalassaemia. *StatPearls [Internet].* 2025.
- Dragomir M., Petrescu D.G.E., Manga G.E., Călin G.A., Vasilescu C. Patients after splenectomy: old risks and new perspectives. *Chirurgia (Bucur).* 2016;111(5):393–9. doi: 10.21614/chirurgia.111.5.393. PMID: 27819637.
- Theocharaki K., Anastasiadi A.T., Delicou S., Tzounakas V.L., Barla I., Rouvela S., Kazolia E., Tzafa G., Mpekoulis G., Gousdovas T., Pavlou E., Kostopoulos I.V., Velentzas A.D., Simantiris N., Xydaki A., Vassilaki N., Voskaridou E., Aggeli I.K., Nomikou E., Tsitsilonis O., Papageorgiou E., Thomaidis N., Gikas E., Politou M., Komninaka V., Antonelou M.H. Cellular and biochemical heterogeneity contributes to the phenotypic diversity of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. *Blood Adv.* 2025;9(9):2091–107. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015232. PMID: 39928952.
- Bacon E.R., Dalyot N., Filon D., Schreiber L., Rachmilewitz E.A., Oppenheim A. Hemoglobin switching in humans is accompanied by changes in the ratio of the transcription factors, GATA-1 and SP1. *Mol Med.* 1995;1(3):297–305. doi: 10.1007/BF03401554. PMID: 8529108.
- Huang T., Jiang H., Tang G., Li J., Huang X., Huang Z., Zhang H. Efficacy and safety of hydroxyurea therapy on patients with  $\beta$ -thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025;11:1480831. doi: 10.3389/fmed.2024.1480831. PMID: 39882530.
- Markham A. Luspatercept: first approval. *Drugs.* 2020;80(1):85–90. doi: 10.1007/s40265-019-01251-5. PMID: 31939073.
- Musallam K.M., Sheth S., Cappellini M.D., Kattamis A., Kuo K.H.M., Taher A.T. Luspatercept for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia: time to get real. *Ther Adv Hematol.* 2023;14:20406207231195594. doi: 10.1177/20406207231195594. PMID: 37645382.
- Cappellini M.D., Viprakasit V., Taher A.T., Georgiev P., Kuo K.H.M., Coates T., Voskaridou E., Liew H.K., Pazgal-Kobrowski I., Forni G.L., Perrotta S., Khelif A., Lal A., Kattamis A., Vlachaki E., Origa R., Aydinok Y., Bejaoui M., Ho P.J., Chew L.P., Bee P.C., Lim S.M., Lu M.Y., Tantiworawit A., Ganeva P., Gercheva L., Shah F., Neufeld E.J., Thompson A., Laadem A., Shetty J.K., Zou J., Zhang J., Miteva D., Zinger T., Linde P.G., Sherman M.L., Hermine O., Porter J., Piga A.; BELIEVE Investigators. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1219–31. doi: 10.1056/NEJMoa1910182. PMID: 32212518.
- Baronciani D., Angelucci E., Potschger U., Gaziev J., Yesilipek A., Zecca M., Orofino M.G., Giardini C., Al-Ahmari A., Marktel S., de la Fuente J., Ghavamzadeh A., Hussein A.A., Targhetta C., Pilo F., Locatelli F., Dini G., Bader P., Peters C. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassaemia: a report from the European Society for

- Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536–41. doi: 10.1038/bmt.2015.293. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26752139.
28. Vellaichamy Swaminathan V., Ravichandran N., Ramanan K.M., Meena S.K., Varla H., Ramakrishnan B., Jayakumar I., Uppuluri R., Raj R. Augmented immunosuppression and PTCY-based haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Pediatr Transplant*. 2021;25(2):e13893. doi: 10.1111/ptr.13893. PMID: 33111490.
29. Khandelwal P., Yeh R.F., Yu L., Lane A., Dandoy C.E., El-Bietar J., Davies S.M., Grimley M.S. Graft-versus-host disease prophylaxis with abatacept reduces severe acute graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant for beta-thalassemia major with busulfan, fludarabine, and thiotepa. *Transplantation*. 2021;105(4):891–6. doi: 10.1097/TP.0000000000003327. PMID: 32467478.
30. Lüftinger R., Zubarovskaya N., Galimard J.E., Cseh A., Salzer E., Locatelli F., Algeri M., Yesilipek A., de la Fuente J., Isgrò A., Alseraihy A., Angelucci E., Smiers F.J., La La Nasa G., Zecca M., Fisgin T., Unal E., Kleinschmidt K., Peters C., Lankester A., Corbacioglu S.; EBMT Pediatric Diseases, Inborn Errors Working Parties. Busulfan–fludarabine- or treosulfan–fludarabine-based myeloablative conditioning for children with thalassemia major. *Ann Hematol*. 2022;101(3):655–65. doi: 10.1007/s00277-021-04732-4. PMID: 34999929.
31. Peters C. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to cure transfusion-dependent thalassemia: timing matters! *Biol Blood Marrow Transpl*. 2018;24(6):1107–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.023. PMID: 29704543.
32. Mulas O., Mola B., Caocci G., La Nasa G. Conditioning regimens in patients with  $\beta$ -thalassemia who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a scoping review. *J Clin Med*. 2022;11(4):907. doi: 10.3390/jcm11040907. PMID: 35207178.
33. Mathews V., George B., Deotare U., Lakshmi K.M., Viswabandya A., Daniel D., Chandy M., Srivastava A. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(8):889–94. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.05.004. PMID: 17640592.
34. Bernardo M.E., Piras E., Vacca A., Giorgiani G., Zecca M., Bertaina A., Pagliara D., Contoli B., Pinto R.M., Caocci G., Mastronuzzi A., La Nasa G., Locatelli F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood*. 2012;120(2):473–6. doi: 10.1182/blood-2012-04-423822. PMID: 22645178.
35. Dzierzak E.A., Papayannopoulou T., Mulligan R.C. Lineage-specific expression of a human beta-globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus-transduced stem cells. *Nature*. 1988;331(6151):35–41. doi: 10.1038/331035a0. PMID: 2893284.
36. Ellis J., Pasceri P., Tan-Un K.C., Wu X., Harper A., Fraser P., Grosveld F. Evaluation of beta-globin gene therapy constructs in single copy transgenic mice. *Nucleic Acids Res*. 1997;25(6):1296–302. doi: 10.1093/nar/25.6.1296. PMID: 9092642.
37. May C., Rivella S., Callegari J., Heller G., Gaensler K.M., Luzzatto L., Sadelain M. Therapeutic haemoglobin synthesis in beta-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin. *Nature*. 2000;406(6791):82–6. doi: 10.1038/35017565. PMID: 10894546.
38. Persons D.A., Hargrove P.W., Allay E.R., Hanawa H., Nienhuis A.W. The degree of phenotypic correction of murine beta-thalassemia intermedia following lentiviral-mediated transfer of a human gamma-globin gene is influenced by chromosomal position effects and vector copy number. *Blood*. 2003;101(6):2175–83. doi: 10.1182/blood-2002-07-2211. PMID: 12411297.
39. Imren S., Payen E., Westerman K.A., Pawliuk R., Fabry M.E., Eaves C.J., Cavilla B., Wadsworth L.D., Beuzard Y., Bouhassira E.E., Russell R., London I.M., Nagel R.L., Leboulch P., Humphries R.K. Permanent and panerythroid correction of murine beta thalassemia by multiple lentiviral integration in hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(22):14380–5. doi: 10.1073/pnas.212507099. PMID: 12391330.
40. Negre O., Eggimann A.V., Beuzard Y., Ribeil J.A., Bourget P., Borwornpinyo S., Hongeng S., Haccin-Bey S., Cavazzana M., Leboulch P., Payen E. Gene therapy of the  $\beta$ -hemoglobinopathies by lentiviral transfer of the  $\beta$ (A(T87Q))-globin gene. *Hum Gene Ther*. 2016;27(2):148–65. doi: 10.1089/hum.2016.007. PMID: 26886832.
41. Cavazzana-Calvo M., Payen E., Negre O., Wang G., Hehir K., Fusil F., Down J., Denaro M., Brady T., Westerman K., Cavallese R., Gillet-Legrand B., Caccavelli L., Sgarra R., Maouche-Chrétien L., Bernaudin F., Girot R., Dorazio R., Mulder G.J., Polack A., Bank A., Soulier J., Larghero J., Kabbara N., Dalle B., Gourmel B., Socie G., Chrétien S., Cartier N., Aubourg P., Fischer A., Cornetta K., Galacteros F., Beuzard Y., Gluckman E., Bushman F., Haccin-Bey-Abina S., Leboulch P. Transfusion independence and HMG2 activation after gene therapy of human  $\beta$ -thalassaemia. *Nature*. 2010;467(7313):318–22. doi: 10.1038/nature09328. PMID: 20844535.
42. Thompson A.A., Walters M.C., Kwiatkowski J., Rasko J.E.J., Ribeil J.A., Hongeng S., Magrin E., Schiller G.J., Payen E., Semeraro M., Moshous D., Lefrere F., Puy H., Bourget P., Magnani A., Caccavelli L., Diana J.S., Suarez F., Monpoux F., Brousse V., Poirot C., Brouzes C., Meritet J.F., Pondarré C., Beuzard Y., Chrétien S., Lefebvre T., Teachey D.T., Anurathapan U., Ho P.J., von Kalle C., Kletzel M., Vichinsky E., Soni S., Veres G., Negre O., Ross R.W., Davidson D., Petrusich A., Sandler L., Asmal M., Hermine O., De Montalembert M., Haccin-Bey-Abina S., Blanche S., Leboulch P., Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479–93. doi: 10.1056/NEJMoa1705342. PMID: 29669226.
43. Locatelli F., Thompson A.A., Kwiatkowski J.L., Porter J.B., Thrasher A.J., Hongeng S., Sauer M.G., Thuret I., Lal A., Algeri M., Schneiderman J., Olson T.S., Carpenter B., Amrolia P.J., Anurathapan U., Schambach A., Chabannon C., Schmidt M., Labik I., Elliot H., Guo R., Asmal M., Colvin R.A., Walters M.C. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- $\beta^0/\beta^0$  genotype  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med*. 2022;386(5):415–27. doi: 10.1056/NEJMoa2113206. PMID: 34891223.
44. Kwiatkowski J.L., Walters M.C., Hongeng S., Yannaki E., Kulozik A.E., Kunz J.B., Sauer M.G., Thrasher A.J., Thuret I., Lal A., Tao G., Ali S., Thakar H.L., Elliot H., Lodaya A., Lee J., Colvin R.A., Locatelli F., Thompson A.A. Betibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype  $\beta$ -thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10468):2175–86. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01884-1. PMID: 39527960.
45. Rubin R. New gene therapy for  $\beta$ -thalassemia. *JAMA*. 2022;328(11):1030. doi: 10.1001/jama.2022.14709. PMID: 36125483.
46. Pflaum (Kempler) C. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease [Electronic resource]. FDA News Release. 2023. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>.
47. Kiem H.P., Rumugam P., Christopher B., Adair J.E., Beard B.C., Fox C., Malik P. Safety of a gamma globin expressing lentivirus vector in a non-human primate model for gene therapy of sickle cell disease. *Blood*. 2013;122(21):2896. doi: 10.1182/blood.V122.21.2896.2896.
48. Drakopoulou E., Georgomanoli M., Lederer C.W., Panetsos F., Kleantous M., Voskaridou E., Valakos D., Papanikolaou E., Anagnou N.P. The optimized  $\gamma$ -globin lentiviral vector GGHI-mB-3D leads to nearly therapeutic HbF levels *in vitro* in CD34<sup>+</sup> cells from sickle cell disease patients. *Viruses*. 2022;14(12):2716. doi: 10.3390/v14122716. PMID: 36560719.
49. Shen Y., Li R., Teichert K., Montbleau K.E., Verboon J.M., Voit R.A., Sankaran V.G. Pathogenic BCL11A variants provide insights into the mechanisms of human fetal hemoglobin silencing. *PLoS Genet*. 2021;17(10):e1009835. doi: 10.1371/journal.pgen.1009835. PMID: 34634037.
50. Krivega I., Dean A. LDB1-mediated enhancer looping can be established independent of mediator and cohesin. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(14):8255–68. doi: 10.1093/nar/gkx433. PMID: 28520978.



51. Doerfler P.A., Feng R., Li Y., Palmer L.E., Porter S.N., Bell H.W., Crossley M., Pruett-Miller S.M., Cheng Y., Weiss M.J. Activation of  $\gamma$ -globin gene expression by GATA1 and NF-Y in hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Nat Genet.* 2021;53(8):1177–86. doi: 10.1038/s41588-021-00904-0. PMID: 34341563.
52. Han Y., Tan X., Jin T., Zhao S., Hu L., Zhang W., Kurita R., Nakamura Y., Liu J., Li D., Zhang Z., Fang X., Huang S. CRISPR/Cas9-based multiplex genome editing of BCL11A and HBG efficiently induces fetal hemoglobin expression. *Eur J Pharmacol.* 2022;918:174788. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174788. PMID: 35093321.
53. Liu N., Hargreaves V.V., Zhu Q., Kurland J.V., Hong J., Kim W., Sher F., Macias-Trevino C., Rogers J.M., Kurita R., Nakamura Y., Yuan G.C., Bauer D.E., Xu J., Bulky M.L., Orkin S.H. Direct promoter repression by BCL11A controls the fetal to adult hemoglobin switch. *Cell.* 2018;173(2):430–42.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.016. PMID: 29606353.
54. Martyn G.E., Wienert B., Yang L., Shah M., Norton L.J., Burdach J., Kurita R., Nakamura Y., Pearson R.C.M., Funnell A.P.W., Quinlan K.G.R., Crossley M. Natural regulatory mutations elevate the fetal globin gene via disruption of BCL11A or ZBTB7A binding. *Nat Genet.* 2018;50(4):498–503. doi: 10.1038/s41588-018-0085-0. PMID: 29610478.
55. Traxler E.A., Yao Y., Wang Y.D., Woodard K.J., Kurita R., Nakamura Y., Hughes J.R., Hardison R.C., Blobel G.A., Li C., Weiss M.J. A genome-editing strategy to treat  $\beta$ -hemoglobinopathies that recapitulates a mutation associated with a benign genetic condition. *Nat Med.* 2016;22(9):987–90. doi: 10.1038/nm.4170. PMID: 27525524.
56. Wollenschlaeger C., Meneghini V., Masson C., De Cian A., Chalumeau A., Mavilio F., Amendola M., Andre-Schmutz I., Cereseto A., El Nemer W., Concordet J.P., Giovannangeli C., Cavazzana M., Miccio A. Editing a  $\gamma$ -globin repressor binding site restores fetal hemoglobin synthesis and corrects the sickle cell disease phenotype. *Sci Adv.* 2020;6(7):eaay9392. doi: 10.1126/sciadv.aay9392. PMID: 32917636.
57. Métais J.Y., Doerfler P.A., Mayuranathan T., Bauer D.E., Fowler S.C., Hsieh M.M., Katta V., Keriwala S., Lazzarotto C.R., Luk K., Neel M.D., Perry S.S., Peters S.T., Porter S.N., Ryu B.Y., Sharma A., Shea D., Tisdale J.F., Uchida N., Wolfe S.A., Woodard K.J., Wu Y., Yao Y., Zeng J., Pruett-Miller S., Tsai S.Q., Weiss M.J. Genome editing of *HBG1* and *HBG2* to induce fetal hemoglobin. *Blood Adv.* 2019;3(21):3379–92. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000820. PMID: 31698466.
58. Sharma A., Boelens J.J., Cancio M., Hankins J.S., Bhad P., Azizy M., Lewandowski A., Zhao X., Chitnis S., Peddinti R., Zheng Y., Kapoor N., Cicci F., Maclachlan T., Yang Y., Liu Y., Yuan J., Naumann U., Yu V.W.C., Stevenson S.C., De Vita S., LaBelle J.L. CRISPR-Cas9 editing of the *HBG1* and *HBG2* promoters to treat sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2023;389(9):820–32. doi: 10.1056/NEJMoa2215643. PMID: 37646679.
59. Bauer D.E., Kamran S.C., Lessard S., Xu J., Fujiwara Y., Lin C., Shao Z., Canver M.C., Smith E.C., Pinello L., Sabo P.J., Vierstra J., Voit R.A., Yuan G.C., Porteus M.H., Stamatoyannopoulos J.A., Lettre G., Orkin S.H. An erythroid enhancer of BCL11A subject to genetic variation determines fetal hemoglobin level. *Science.* 2013;342(6155):253–7. doi: 10.1126/science.1242088. PMID: 24115442.
60. Gamage U., Warnakulasuriya K., Hansika S., Silva G.N. CRISPR gene therapy: a promising one-time therapeutic approach for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia – CRISPR-Cas9 gene editing for  $\beta$ -thalassemia. *Thalass Rep.* 2023;13:51–69. doi: 10.3390/thalassrep13010006.
61. Holmes M.C., Reik A., Rebar E.J., Miller J.C., Zhou Y., Zhang L., Li P., Vaidya S. A potential therapy for beta-thalassemia (ST-400) and sickle cell disease (BIVV003). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):172. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.105.
62. Walters M.C., Smith A.R., Schiller G.J., Esrick E.B., Williams D.A., Gogoleva T., Rouy D., Cockcroft B.M., Vercellotti G.M. Updated Results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent beta thalassemia. *Blood.* 2021;138(1):3974. doi: 10.1182/blood-2021-147907.
63. Frangoul H., Altshuler D., Cappellini M.D., Chen Y.S., Domm J., Eustace B.K., Foell J., de la Fuente J., Grupp S., Handgretinger R., Ho T.W., Kattamis A., Kernysky A., Lekstrom-Himes J., Li A.M., Locatelli F., Mapara M.Y., de Montalembert M., Rondelli D., Sharma A., Sheth S., Soni S., Steinberg M.H., Wall D., Yen A., Corbacioglu S. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med.* 2021;384(3):252–60. doi: 10.1056/NEJMoa2031054. PMID: 33283989.
64. Frangoul H., Locatelli F., Sharma A., Bhatia M., Mapara M., Molinari L., Wall D., Liem R.I., Telfer P., Shah A.J., Cavazzana M., Corbacioglu S., Rondelli D., Meisel R., Dedeken L., Lobitz S., de Montalembert M., Steinberg M.H., Walters M.C., Eckrich M.J., Imren S., Bower L., Simard C., Zhou W., Xuan F., Morrow P.K., Hobbs W.E., Grupp S.A.; CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamlogene autotemcel for severe sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2024;390(18):1649–62. doi: 10.1056/NEJMoa2309676. PMID: 38661449.
65. Frangoul H., Locatelli F., Lang P., Meisel R., Wall D., Corbacioglu S., Li A., de la Fuente J., Shah A.J., Carpenter B., Kwiatkowski J.L., Mapara M., Liem R., Capellini M.D., Algeri M., Kattamis A., Sheth S., Grupp S.A., Merkeley H., Kuo K.H.M., Rupprecht J., Kohli P., Xu G., Ross L., Tong B., Hobbs W. Durable clinical benefits in transfusion-dependent beta-thalassemia with Exagamlogene autotemcel. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2):252. doi: 10.1016/j.jctc.2025.01.383.
66. Hanna R., Frangoul H., McKinney C., Pineiro L., Mapara M., Dalal J., Chang K.-H., Jaskolka M., Kim K., Farrington D.L., Wally M., Mei B., Lawal A., Afonja O.O., Walters M.C. AsCas12a gene editing of HBG1/2 promoters with EDIT-301 results in rapid and sustained normalization of hemoglobin and increased fetal hemoglobin in patients with severe sickle cell disease and transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood.* 2023;142(1):4996. doi: 10.1182/blood-2023-187397.
67. Frangoul H., Hanna R., Walters M.C., Chang K.-H., Jaskolka M., Kim K., Yu Q., Badamosi N., Mei B., Afonja O., Thompson A. Reni-Cel, an investigational AsCas12a gene-edited cell medicine, led to successful engraftment, increased hemoglobin, and reduced transfusion dependence in patients with transfusion dependent beta-thalassemia treated in the editorial trial. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2):254–5.
68. Пятизбянцев Т.А., Шакирова А.И., Сергеев В.С., Лепик К.В., Попова М.О., Кулагин А.Д. Новая программируемая нуклеаза eBCL11A-FMPU-TALEN для генной терапии серповидноклеточных болезней и  $\beta$ -талассемии. Гематология и трансфузиология. 2024;69(приложение 2). [Pyatizbyantsev T.A., Shakirova A.I., Sergeev V.S., Lepik K.V., Popova M.O., Kulagin A.D. A novel programmable nuclease eBCL11A-FMPU-TALEN for gene therapy of sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology.* 2024;69(Suppl 2). (In Russ.)].
69. Frangoul H., Stults A., Bruce K., Domm J., Carroll C., Aide S., Duckworth M., Evans M., McManus M. Best Practices in gene therapy for sickle cell disease and transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(6):352.e1–10. doi: 10.1016/j.jctc.2025.02.025.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2025. Принята в печать: 24.10.2025.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2025. Accepted for publication: 24.10.2025.