

Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генотерапевтического препарата

Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, А.П. Переверзев, А.О. Чикало,
Н.Д. Бунятян, В.А. Меркулов, А.Н. Миронов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Согласно определению ЕМА, в число средств передовой терапии включены препараты, содержащие нуклеиновые кислоты с целью замещения или восстановления генетического дефекта. Алипоген типарвовек — лекарственный препарат, содержащий генетический материал, для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы, соответствует этим критериям. В обзоре рассмотрены патофизиологические принципы действия препарата в условиях генетического дефекта липопротеинлипазы. Представлены результаты доклинических исследований на мышах и кошках. Клинические исследования препарата показали его эффективность при наследственном дефиците липопротеинлипазы, однако действие препарата было непродолжительным. Вместе с тем, полученные данные позволили ЕМА разрешить применение алипогена типарвовек в клинической практике.

Ключевые слова: алипоген типарвовек; наследственный дефицит липопротеинлипазы; средства передовой терапии.

Библиографическое описание: Аляутдин РН, Романов БК, Переверзев АП, Чикало АО, Бунятян НД, Меркулов ВА, Миронов АН. Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генетических препаратов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 31–34.

ALIPOGENE TIPARVOVEC: A LONG JOURNEY OF RISK-BENEFIT RATIO ASSESSMENT OF GENE THERAPY PRODUCTS

R.N. Alyautdin, B.K. Romanov, A.P. Pereverzev, A.O. Chikalo, N.D. Bunyatyan, V.A. Merkulov, A.N. Mironov

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: According to EMA, advanced therapy medicinal products include, inter alia, therapeutic systems containing nucleic acids used for replacement or repair of genetic defects. Alipogen tiparvec, a medicine containing genetic material for treatment of hereditary deficiency of lipoprotein lipase, meets these criteria. The article summarizes pathophysiological principles of this medicine action in subjects with lipoprotein lipase deficiency. The article describes the results of preclinical research conducted in mice and cats. Clinical trials revealed its efficiency in patients with hereditary lipoprotein lipase deficiency, however the period during which the drug proved efficient was rather short. Nevertheless the data obtained from alipogen tiparvec clinical trials were convincing enough for EMA to permit its application in clinical practice.

Key words: alipogene tiparvec; hereditary LPL deficiency; advanced therapy medicinal products.

Bibliographic description: Alyautdin RN, Romanov BK, Pereverzev AP, Chikalo AO, Bunyatyan ND, Merkulov VA, Mironov AN. Alipogene tiparvec: a long journey of risk-benefit ratio assessment of gene therapy products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 31–34.

Целенаправленная доставка лекарственных веществ в организм является инновационным фактором, обеспечивающим повышение эффективности лекарственной терапии. В настоящее время основная часть исследований в этой области сосредоточена на направленном транспорте противоопухолевых соединений [1] и средствах доставки лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер [2]. Вместе с тем, существуют другие органы-мишени, требующие избирательной доставки фармацевтической субстанции, но с помощью использования иных принципов таргетной терапии. В перспективную группу лекарственных средств, отвечающих этим требованиям, входит алипоген типарвовек (далее АТ, торговое название — Глибера). АТ является первым в мире препаратом для генной терапии — зарегистрирован в ноябре 2012 года был Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) [3].

Этот препарат был создан для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы (ЛПЛ; первичная хиломикронемия, гиперлипопротеинемия I ти-

па), редкого (1–2 случая на 1 млн. человек) неизлечимого аутосомно-рецессивного заболевания. Эта патология характеризуется значительным увеличением содержания в крови хиломикрон («молочная» плазма крови) и сопровождается выраженной гипертриглицеридемией, а также риском развития рецидивирующего и потенциально фатального панкреатита.

История поступления в обращение лекарственных средств АТ. Регистрация лекарственного средства АТ в ЕМА имела ряд особенностей, отражающих происходящие изменения в структуре этого европейского регулятора. В настоящее время новые препараты биологического происхождения должны пройти централизованную процедуру рассмотрения в ЕМА, после чего регистрационное досье отправляется в Европейскую Комиссию, которая уполномочена выдать регистрационное удостоверение, действующее на территории всего Европейского Союза (ЕС).

В структуре ЕМА для первичного научного и экспертного анализа препаратов, применяемых для гене-

тической и клеточной терапии, было создано специальное подразделение — Комитет по средствам передовой терапии (CAT; Committee for Advanced Therapies), которое ответственно за подготовку кратких рекомендаций для Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения (CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use,) относительно возможности регистрации средств передовой терапии.

В декабре 2009 года компания АМТ подала заявку на регистрацию АТ в ЕМА. Экспертиза эффективности и безопасности препарата, проведенная сотрудниками Комитета по средствам медицинского применения и Комитета по средствам передовой терапии, показала, что препарат относительно безопасен, однако показатели его эффективности вызвали сомнения, вследствие чего эксперты пришли к заключению о негативном отношении польза—риск при применении АТ и рекомендовали отказать в выдаче регистрационного удостоверения.

Однако, в октябре 2011 АМТ повторно подала заявку на регистрацию своего препарата, внося изменения в регистрационное удостоверение, касающиеся, в том числе, конечных точек клинических исследований. Сотрудники CHMP посчитали представленные доказательства эффективности недостаточными и снова рекомендовали отказать в выдаче регистрационного удостоверения.

В январе 2012 года Европейская Комиссия подала в CHMP запрос о необходимости проведения анализа отношения польза—риск терапии АТ рецидивирующего панкреатита. Запросив дополнительные данные клинических исследований, CHMP не изменил своего мнения.

После третьего отказа в регистрации ЕМА заявило о том, что CHMP нарушил протокол рассмотрения заявки, направив свое решение в Европейскую Комиссию без предварительного рассмотрения запроса со стороны CAT, в связи с чем решение является недействительным и необходимо вернуться к процедуре рассмотрения в четвертый раз.

С целью выработки единой позиции сотрудники CAT и CHMP при участии сотрудников АМТ провели ряд встреч, по итогам которых приняли решение рекомендовать зарегистрировать препарат АТ для лечения взрослых пациентов с диагнозом наследственного дефицита липопротеинлипазы, сопровождающегося рецидивирующим панкреатитом [3, 4].

Механизм действия АТ. Патогенетической причиной наследственного дефицита липопротеинлипазы является мутация гена, кодирующего липопротеинлипазу (ЛПЛ). ЛПЛ синтезируется преимущественно в мышцах и жировых клетках в форме гомодимера. Этот гомодимер транспортируется через эндотелий сосудов и фиксируется на клеточной мембране, обращенной в просвет сосуда.

Прандиальные триглицериды и холестерин транспортируются к органам-мишеням с помощью хиломикрон. При синтезе в энтероцитах в ХМ включаются активаторы ЛПЛ — аполипопротеины СII — которые в просвете сосудов взаимодействуют с ЛПЛ, активируя их. В результате этот фермент расщепляет триглицериды ХМ до жирных кислот, которые впоследствии утилизируются окружающими тканями. При этом ХМ, потерявшие значительную часть триглицеридов, превращаются в остатки (ремнанты) хиломикрон. Благодаря

расположенному на их поверхности аполипопротеину В48, ремнанты ХМ связываются с ЛДЛ рецепторами гепатоцитов, и за счет рецептор-зависимого эндоцитоза эти частицы захватываются клетками печени, таким образом, доставляя прандиальный холестерин в печень. Холестерин в печени «загружается» в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) для доставки в периферические ткани. Первым этапом эволюции ЛПОНП в крови также является взаимодействие с ЛПЛ. Хиломикроны и ЛПОНП конкурируют за ЛПЛ.

Мутация гена, кодирующего ЛПЛ, приводит к резкому снижению его ферментативной активности. В результате ЛПЛ не метаболизирует триглицериды, что приводит к гиперхиломикронемии и гипертриглицеридемии, в 10–100 раз превышающие нормальные показатели. Как результат дислипидемии у пациентов возникают эруптивные ксантомы, артралгия, *lipemia retinalis*, гепатоспленомегалия. Практически все пациенты в анамнезе имеют эпизоды выраженных абдоминальных болей, часто не связанных с панкреатитом, что вызывает необходимость частых госпитализаций этих пациентов.

Наиболее серьезным следствием гипофункции ЛПЛ является рецидивирующий панкреатит, в связи с чем первоочередной задачей при лечении наследственного дефицита ЛПЛ является снижение риска развития этого осложнения [4]. Механизм развития панкреатита обусловлен гиперхиломикронемией, приводящей к закупорке капилляров поджелудочной железы, ишемии соответствующего участка тканей, активации панкреатической липазы. Повышенный липолиз вызывает увеличение содержания цитотоксических жирных кислот, повреждение эндотелиальных клеток сосудов и развитие реакции со стороны протеолитических ферментов и обусловленной макрофагами воспалительной реакции [5, 6]. Традиционные гиполипидемические средства не обеспечивают адекватной терапии и не устраняют риск развития панкреатита. Наиболее эффективным методом профилактики этого грозного осложнения гиперхиломикронемии является строгое ограничение потребления жиров до уровня 20–25% суточной нормы. Однако эта мера часто бывает недостаточной для снижения уровня триглицеридов. В этом случае часть прандиального жира замещают добавлением триглицеридов средней цепи, получаемых при гидролизе кокосового масла. Эти триглицериды легче расщепляются липазой поджелудочной железы и активно окисляются в печени [6]. Таким образом, ограничение жиров в диете способствует снижению уровня липидов в крови, что уменьшает риск возникновения панкреатита [4].

В качестве симптоматической медикаментозной терапии дефицита ЛПЛ использовались фибраты. При дислипидемиях различного генеза фибраты снижают синтез ЛПОНП и увеличивают их клиренс из плазмы крови. Кроме того, действие фибратов, связанное с воздействием на рецепторы активации пролиферации пероксисом, приводит к угнетению синтеза аполипопротеина СIII, ингибитора ЛПЛ, и увеличению синтеза аполипопротеина СII, активатора ЛПЛ. Однако, при наследственном дефиците ЛПЛ эффективность фибратов недостаточна, так как увеличение синтеза и активация дефектного фермента не дают желаемого терапевтического эффекта [4].

Другие группы лекарственных препаратов, влияющих на липидный профиль — статины, ниацин и омега-3 жирные кислоты при наследственном дефиците ЛПЛ имеют эффективность от низкой до умеренной. [8, 9, 10].

Не исключено, что перспективным препаратом может оказаться ингибитор диацилглицерол ацил трансферазы-1 LCQ-908. Этот фермент содержится в кишечнике, печени и жировой ткани. Его блокада приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме крови [11].

Патогенетической терапией заболеваний, обусловленных генетическим полиморфизмом, является коррекция генома. Создание систем, способных в клинической практике обеспечить доставку генетического материала в клетки, потребовало более 20 лет. Эффективным механизмом доставки генетического материала оказался аденоассоциированный вирус (ААВ). На сегодняшний день проведено более 60 клинических испытаний, использующих различные серотипы ААВ как вектор для лечения наследственных заболеваний, таких как дефицит альфа-антитрипсина, артриты, болезнь Паркинсона, мышечная дистрофия, гемофилия В, амавроз Лебера. Разрешение ЕМА на применение АТ для лечения наследственного дефицита ЛПЛ явилось признанием перспективности и эффективности этого типа генной терапии.

ААВ имеет размер 25 нм и содержит линейную одноцепочечную ДНК. Существуют 12 серотипов этого вируса (ААВ1–ААВ12), что в значительной мере расширяет спектр их использования для генной терапии. В организме в отсутствие вируса-хелпера ААВ находится в латентном состоянии, интегрируясь в хромосому 19q13.4. В присутствии вируса-хелпера (аденовирус или вирус герпеса человека) развивается т.н. литическая стадия развития вируса. ААВ вступает в продуктивную фазу, характеризующуюся репликацией генома, экспрессией вирусного генома и продукцией вирионов. При этом в процессе репликации ААВ вирус герпеса «предоставляет» для синтеза «свою» полимеразу и геликазу. Векторная частица ААВ лишена способности к латентному существованию.

Вследствие тканевой специфичности ААВ1 вектор является идеальным для транспорта генетического материала в мышцы. Используемый как вектор ААВ1 проникает в клетку-мишень, связываясь с рецептором для гепарин сульфат протеогликана. Интернационализация вектора увеличивается за счет взаимодействия с одним из ко-рецепторов ($\alpha\beta$, интегрином, рецептором к фактору роста фибробластов, рецептором к фактору роста гепатоцитов) [12, 13]. При внутримышечном введении основная часть препарата проникает в клетки без значимого резорбтивного действия [14]. При этом геном сохраняется в эпизомальной форме [15].

В качестве объекта доставки с помощью вирусного носителя был использован мутировавший ген ЛПЛ LPLSer⁴⁴⁷X. Обычно мутации приводят к снижению активности фермента, однако использованный в данном случае вариант имел диаметрально противоположные отличия. Этот вариант гена встречается примерно у 20% населения. Носители этого гена имеют низкий уровень триглицеридов и повышенный уровень ЛПВП, что обеспечивает низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Кроме

того, для носителей LPLSer⁴⁴⁷X характерно ускорение связанного с ЛПЛ метаболизма ХМ и ЛПОНП [18].

Эффективность вирусного вектора для доставки LPLSer⁴⁴⁷X была показана в экспериментах на животных. В опытах на мышах было установлено, что гомозиготные мутации ЛПЛ приводят к гибели через 48 часов после рождения. При внутримышечном введении ААВ векторных частиц с LPLSer⁴⁴⁷X удалось достигнуть нормализации липидного обмена у этих животных [19]. Кошки являются моделью, более точно отражающей нарушения липидного обмена при мутации ЛПЛ. При наличии гомозиготной мутации у животных развивается гиперхиломикронемия и острый панкреатит. Внутримышечное введение АТ вызывает снижение уровня триглицеридов в течение 1 недели [20].

Клиническая эффективность АТ. Первая группа из 8 пациентов с гомозиготной мутацией ЛПЛ при клинических испытаниях АТ получила 1×10^{11} или 1×10^{13} копий генома/кг. Препарат вводили под спинномозговую анестезию внутримышечно 40–60 раз по 500 мкл. Все пациенты находились на строгой диете, ограничивающей потребление жиров. Было показано, что к 12 неделе у всех пациентов уровень триглицеридов снизился по сравнению с исходным, а у половины испытуемых это снижение превысило 40%. Однако, полученный эффект был преходящим и статистически значимо отмечался в течение 18–31 недель. Во втором исследовании, включавшем 14 пациентов с гомо- или гетерозиготной формой мутации, препарат был введен в дозе 3×10^{11} или 1×10^{12} генокопий/кг. У половины пациентов до введения препарата были обнаружены антитела к капсиду вируса, так как этот вирус широко распространен. Иммунологическая реакция является серьезной проблемой при использовании ААВ вектора. Наличие нейтрализующих антител, появившихся как результат предшествующих инфекций, может осложнить использование этого вектора при доставке генетического материала в печень и легкие, но не в мышцы, мозг и сетчатку [21]. В период до 12 недель была проведена иммуносупрессивная терапия циклоспорином и микофенолатом мофетилом. При введении АТ одновременно вводили дексаметазон. Однако, иммуносупрессивная терапия не повлияла на продолжительность эффекта. Вместе с тем, наряду со снижением уровня липидов плазмы, АТ вызывал изменение состава ТГ, клиническое улучшение состояния пациентов и снижение частоты развития панкреатита, наблюдавшиеся в течение 12 недель [22].

Клиническая эффективность АТ явилась доказательством того, что вирусные векторы обеспечивают целенаправленную доставку генетического материала в ткани с целью последующего синтеза белков. После успешных клинических испытаний данный лекарственный препарат был зарегистрирован на территории ЕС с обязательным условием для компании-производителя создать и внедрить программу фармаконадзора, план управления рисками, готовить и два раза в год подавать сведения о серьезных нежелательных реакциях, а также создать регистр всех пациентов, получающих терапию препаратом АТ [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nehoff H, Parayath NN, Domanovitch L, Taurin S, Greish K. Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect. *J. of Nanomed.* 2014; (9): 2539–55.
2. Аляутдин РН, Кройтер Й, Харкевич ДА. Доставка лекарственных препаратов в мозг с помощью наночастиц. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; (66): 65–68.
3. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013; (24): 55–64.
4. Nierman MC, Rip J, Twick J. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *The Netherlands J. of Med.* 2005; (63): 14–22.
5. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol.* 1996; (20): 177–184.
6. Weber CK, Adler G. From Acinar Cell Damage to Systemic Inflammatory Response: Current Concepts in Pancreatitis. *Pancreatol.* 2001; (1): 356–62.
7. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr.* 1982; (36): 950–62.
8. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; (362): 717–31.
9. Eckel R.H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 1989; (320): 1060–68.
10. Effects of lovaza on lipoprotein composition and function in mild hypertriglyceridemia (ELLF). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901979>.
11. Van Dam M, Stalenhoef AF, Wittekoek J. Efficacy of concentrated n-3 Fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. *Clin Drug Invest.* 2001; (21): 175–81.
12. Shyam D, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vector. *Clin Microbiol Review* 2008; (43): 583–93.
13. Спутниковый МВ. Генотерапевтические векторные системы на основе вирусов. Биопрепараты 2011; (3): 15–26.
14. Gruntman AM, Bish LT, Mueller C, et al. Gene transfer in skeletal and cardiac muscle using recombinant adeno-associated virus. *Curr Prot Microbiol* 2013; (14): 3–12.
15. Fisher KJ, Jooss K, Alston J. Recombinant adeno-associated for muscle directed gene therapy. *Nat Med.* 1997; (3): 306–31.
16. Rip J, Nierman MC, Jukema JW, et al. Lipoprotein lipase S447X – a naturally occurring gain-of-function. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2006; (6): 1236–45.
17. Wang D, Zhong L, Abu Nahid M, et al. The potential of adeno-associated viral vectors for gene delivery to muscle tissue. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; (11): 345–64.
18. Burnett J, Hooper AJ. Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser447X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin in Mol Ther.* 2009; (11): 681–91.
19. Ross CJ, Liu G, Kuenvenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPL beneficial mutation. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2005; (25): 2143–50.
20. Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006; (17): 487–99.
21. Ferreira V, Petry H, Salmon F. Immune Responses to AAV-Vectors, the Glybera Example from Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2014; (5): 82–85.
22. Buning H. Gene therapy enters the pharma market: the short story of a long journey. *EMBO Mol Med.* 2013; (5): 1–3.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Аляутдин Ренад Николаевич. Зам. директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Переверзев Антон Павлович. Начальник отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Чикало Александр Олегович. Эксперт 2 категории лаборатории вирусных вакцин, канд. биол. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Зам. генерального директора по науке, д-р фарм. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Зам. генерального директора, д-р мед. наук.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич; Alyautdin@expmed.ru

Статья поступила 20.01.2015 г.

REFERENCES

1. Nehoff H, Parayath NN, Domanovitch L, Taurin S, Greish K. Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect. *J. of Nanomed.* 2014; (9): 2539–55.
2. Alyautdin R, Kreuter J, Kharkevich DA. Brain drug delivery using nanoparticles. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; (66): 65–68 (in Russian).
3. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013; (24): 55–64.
4. Nierman MC, Rip J, Twick J. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *The Netherlands J. of Med.* 2005; (63): 14–22.
5. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol.* 1996; (20): 177–184.
6. Weber CK, Adler G. From Acinar Cell Damage to Systemic Inflammatory Response: Current Concepts in Pancreatitis. *Pancreatol.* 2001; (1): 356–62.
7. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr.* 1982; (36): 950–62.
8. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; (362): 717–31.
9. Eckel R.H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 1989; (320): 1060–68.
10. Effects of lovaza on lipoprotein composition and function in mild hypertriglyceridemia (ELLF). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901979>.
11. Van Dam M, Stalenhoef AF, Wittekoek J. Efficacy of concentrated n-3 Fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. *Clin Drug Invest.* 2001; (21): 175–81.
12. Shyam D, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vector. *Clin Microbiol Review* 2008; (43): 583–93.
13. Supotnitskiy MV. Viral vector based gene therapeutic systems. *Biopreparaty* 2011; (3): 15–26 (in Russian).
14. Gruntman AM, Bish LT, Mueller C, et al. Gene transfer in skeletal and cardiac muscle using recombinant adeno-associated virus. *Curr Prot Microbiol* 2013; (14): 3–12.
15. Fisher KJ, Jooss K, Alston J. Recombinant adeno-associated for muscle directed gene therapy. *Nat Med.* 1997; (3): 306–31.
16. Rip J, Nierman MC, Jukema JW, et al. Lipoprotein lipase S447X – a naturally occurring gain-of-function. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2006; (6): 1236–45.
17. Wang D, Zhong L, Abu Nahid M, et al. The potential of adeno-associated viral vectors for gene delivery to muscle tissue. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; (11): 345–64.
18. Burnett J, Hooper AJ. Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser447X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin in Mol Ther.* 2009; (11): 681–91.
19. Ross CJ, Liu G, Kuenvenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPL beneficial mutation. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2005; (25): 2143–50.
20. Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006; (17): 487–99.
21. Ferreira V, Petry H, Salmon F. Immune Responses to AAV-Vectors, the Glybera Example from Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2014; (5): 82–85.
22. Buning H. Gene therapy enters the pharma market: the short story of a long journey. *EMBO Mol Med.* 2013; (5): 1–3.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Alyautdin RN. Deputy Director of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Director of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Doctor of Medical Sciences.

Pereverzev AP. Head of Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Candidate of Medical Sciences.

Chikalo AO. 2nd category expert of the Laboratory of the viral vaccines. Candidate of Biological Sciences.

Bunyatyay ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 10.02.2015 г.