

## ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ РЕИННЕРВАЦИИ

<sup>1,2</sup>Сапронова М.Р., <sup>1,2</sup>Шнайдер Н.А., <sup>2</sup>Дмитренко Д.В.

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России, Железногорск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: sapronova.mr@yandex.ru

---

Клинические исследования (I и II фазы) показали безопасность генной терапии в лечении некоторых заболеваний нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Канавана, нейродегенерация сетчатки. В генной терапии центральной нервной системы чаще всего используются адено-ассоциированные вирусные векторы (AAV). В странах Европы уже имеется в продаже первый терапевтический AAV-вектор, кодирующий липопротеинлипазы (Glybera). Эти невероятные успехи могут стать актуальными и для трансляционных исследований в области генотерапии периферической нервной системы (ПНС). В статье представлены результаты исследования генной терапии ПНС на животных моделях, основные направления будущих исследований, перспективы перехода к клиническим исследованиям, способы доставки вектора к месту повреждения, эффективность и безопасность вектора, а также выбор популяции пациентов для возможного первого клинического исследования.

---

Ключевые слова: генная терапия, травма периферических нервов, регенерация.

## PERSPECTIVES GENE THERAPY FOR PERIPHERAL REINNERVATION

Sapronova M.R.<sup>1,2</sup>, Shnyder N.A.<sup>1,2</sup>, Dmitrienko D.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital № 51 of FMBA of Russia, Zheleznogorsk;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: sapronova.mr@yandex.ru

---

Clinical phase I/II studies have demonstrated the safety of gene therapy for a variety of central nervous system disorders, including Canavan's, Parkinson's (PD) and Alzheimer's disease (AD), retinal diseases and pain. The majority of gene therapy studies in the CNS have used adeno-associated viral vectors (AAV) and the first AAV-based therapeutic, a vector encoding lipoprotein lipase, is now marketed in Europe under the name Glybera. These remarkable advances may become relevant to translational research on gene therapy to promote peripheral nervous system (PNS) repair. The article presents the results of gene therapy in animal models for peripheral nerve repair, key areas of future research in the domain of PNS-gene therapy, a perspective is provided on the path to clinical translation of PNS-gene therapy for traumatic nerve injuries, the route and mode of delivery of the vector to human patients, the efficacy and safety of the vector, and the choice of the patient population for a first possible proof-of-concept clinical study.

---

Keywords: Gene therapy, nerve injury, regeneration.

В состав периферического отдела нервной системы входят нервы, отходящие от головного мозга (12 черепных нервов) и от спинного мозга (спинномозговые нервы, 31 пара), а также вегетативные нервные волокна. Большинство периферических нервов содержат аксоны чувствительных и двигательных нейронов. В отличие от центральной нервной системы периферическая нервная система (ПНС) не защищена костями и может быть подвержена механическим повреждениям, приводя к нарушению сенсорной и моторной функции. После травматизации нервного волокна подвергается регенерации, однако она практически никогда не бывает полной, что связано с низкой скоростью роста аксонов, снижением регенеративных возможностей шванновских клеток в дистальной части культивированного нерва [3].

## **Генная терапия регенерации периферических нервов на животной модели**

Достаточно хорошо процессы регенерации нервного волокна изучены на модели грызунов с использованием метода перерезки седалищного нерва крысы. Регенерация поврежденного нерва животного осуществляется одним из следующих методов: сопоставление культей нерва конец в конец либо имплантация искусственного или аутооттрансплантата с целью сопоставления культей нерва. На такой модели было показано, что аксоны реиннервируют конечные органы от нескольких недель до нескольких месяцев. Травмы спинномозговых корешков шейного и поясничного отделов поддаются восстановлению значительно хуже [2]. Реиннервация первых аксонов при поражении шейных корешков наступает на 12-й неделе, значительная часть аксонов останавливают свой рост в нерве, так и не достигнув органа. При повреждении поясничных корешков функциональное восстановление является минимальным, таким образом, данная модель является оптимальной для изучения хронической денервации у пациентов с проксимальными поражениями нервных стволов.

В настоящее время восстановление функции травмированного нерва после хирургического вмешательства значительно улучшилось, но в некоторых случаях остается ограниченным. Для улучшения регенеративных возможностей аксонов в поврежденном периферическом нерве, для лучшего восстановления его функции необходимы новые вспомогательные терапевтические стратегии. Одной из таких стратегий является генная терапия.

Основные задачи, которые предстоит решить для возможности внедрения метода в клиническую практику, заключаются в следующем: выбор гена, выбор вектора доставки, а также выбор метода и места введения препарата. Успешная доставка материала к сенсорным и моторным нейронам, к шванновским клеткам и клеткам глии периферических нервов реализуется с помощью использования различных вирусных векторов. Первоначально интерес как вектора доставки был сосредоточен на вирусе простого герпеса, из-за его естественного тропизма к сенсорным нейронам. Позднее популярными, в качестве агентов для доставки генов к нейронам ПНС, стали адено-ассоциированные вирусные векторы (AAV). Преимущество AAV заключается в их низком риске инсерционного мутагенеза и низком уровне иммуногенности, в них отсутствуют эндогенные вирусные гены, кроме того, AAV могут быть получены в высоком титре. Известно 12 векторных серотипов, а также ряд вариантов AAV как следствие вирусной эволюции. Так, AAV5 является серотипом выбора для сенсорных нейронов крыс, в то время как AAV2, 6, 9 и RH10 - для спинальных моторных нейронов. AAV-векторы были использованы для изучения влияния различных генов на регенерацию сенсорных и моторных нейронов.

Центральную роль в успехе периферической регенерации нервов играют шванновские клетки. Тем не менее уникальные про-регенеративные свойства этих клеток исчезают после длительного периода денервации. Шванновские клетки периферической нервной системы обеспечивают окружение, способствующее регенерации аксона. Стимулирующая рост нейронов активность шванновских клеток является следствием секреции многих трофических факторов, экспрессии на поверхности клеток молекул адгезии и интегринов, а также продукции компонентов внеклеточного матрикса, таких как ламинин. Например, эксперименты, в которых повреждался седалищный нерв, показали, что в то время как периферический участок аксона дегенерирует, уцелевшие шванновские клетки в этой области синтезируют в высоких концентрациях два нейротрофических фактора: BDNF (нейротрофический фактор, полученный из мозга) и фактор роста нервов. Таким образом, шванновские клетки могут снабжать трофическими факторами двигательные, чувствительные и симпатические аксоны, регенерирующие к своим периферическим мишеням. Интересно, что такие «денервированные» шванновские клетки экспрессируют на своей поверхности большое число низкоаффинных рецепторов для NGF и BDNF. Возможно, это поддерживает некоторую тоническую концентрацию этих нейротрофинов, которые служат для выбора правильного направления для роста регенерирующих аксонов. После регенерации нервов шванновские клетки прекращают продукцию NGF и BDNF и вновь обеспечивают изоляцию аксонов.

Ученые изучали возможность повысить концентрацию нейротрофических факторов с помощью воздействия генной терапии на шванновские клетки, большинство исследований генной терапии используют лентивирусные векторы. Нейротрофические факторы генной терапии стимулируют регенерацию аксонов, способствуют возникновению моторных потенциалов действия. Кроме того, генная терапия фактора роста нервов (nerve growth factor – NGF) используется для направленного роста аксонов сенсорных нейронов. Неожиданно, однако постоянная экспрессия NGF или нейротрофического фактора клеток глиальной линии (glial cell line-derived neurotrophic factor - GDNF) вызывали чрезмерный, модальность-специфический аксональный рост и остановку роста на месте экспрессии, так что останавливался дистальный рост аксонов по направлению к коже или мышце [17]. С одной стороны, эти наблюдения подчеркивают высокий потенциал нейротрофических факторов. С другой - демонстрируют необходимость контроля дозы и времени действия этих белков.

### **Основные направления будущих исследований**

Как было сказано выше, AAV получает все большее признание в качестве клинической платформы доставки генов. Тем не менее в исследованиях ПНС-генной терапии на животных для повышения производительности шванновских клеток чаще использовался

лентивирусный вектор или аденовирусный вектор доставки. Лентивирусный вектор интегрирует свою генетическую информацию в геном клетки-хозяина, трансгенная экспрессия аденовирусных векторов быстро снижается в результате иммуноопосредованной токсичности. Хотя общий риск лентивирусного вектор-опосредованного инсерционного мутагенеза низкий, лентивирусные векторы могут быть потенциально опасными для трансдуцированных клеток. В настоящее время доступно очень мало информации о трансдукции шванновских клеток с помощью AAV-вектора [24]. Недавнее сравнительное исследование девяти серотипов AAV и лентивирусных векторов показало, что оптимальная трансдукция шванновских клеток крысы и человека достигается различными серотипами. Нервное волокно крысы одинаково хорошо поддается генетической модификации с помощью набора из четырех векторов AAV (AAV1, 5, 7, 9), в то время как серотип AAV2 показал хороший результат в клетках человека [6]. Однако трансдукция лентивирусными векторами превосходит лучшие AAV-векторы. Таким образом, первой ключевой областью дальнейших исследований является дальнейшая оптимизация доставки генов в шванновские клетки либо путем выявления новых векторы AAV с лучшим тропизмом [13], либо путем тестирования лентивирусных векторов с улучшенным профилем безопасности. Так, электропорация плазмид в шванновские клетки (создание пор в бислойной липидной мембране под действием электрического поля) *in vivo* может быть хорошей альтернативой таргетной доставки генов с помощью вирусных векторов [8]. Плазмидно-опосредованный перенос гена является прямым способом доставки, однако сильные электрические токи, необходимые для электропорации, относительно низкая скорость трансдукции и короткая экспрессия терапевтического гена показывают, что плазмиды *in vivo* на основе переноса генов имеют ограниченную полезность.

Второе направление будущих исследований относится к созданию безопасного регулируемого вектора генной терапии. В контексте генотерапии ПНС - это необходимо по двум причинам. Во-первых, постоянная экспрессия определенных факторов роста приводит к локальному захвату аксонов. Во-вторых, непрерывное увеличение экспрессируемого белка может иметь нежелательные побочные эффекты, например фактор роста нервов может вызвать гиперчувствительность [16]. Потенциальные пути разработки регулируемой экспрессии терапевтического гена основаны на следующих принципах: (1) ген может быть индуцирован небольшой молекулой, которая является безопасной; (2) ген может быть эффективно выключен изъятием индуктора, в то время как «протечка» экспрессии должна быть минимальной, с возможностью ее обнаружения; и (3) используемый трансактиваторный белок (ТБ) должен быть неиммуногенным и хорошо переносимым. Прототипом системы регуляции экспрессии генов включает ТБ, который связывается с

промотором в присутствии доксициклина. Тем не менее трансактиватор является бактериальным белком и поэтому является постоянной иммунологической [15]. Для того чтобы сформировать иммунологически инертный вариант ТБ, Ossevoort и соавт. (2006) использовали многократные повторы домена вируса Эпштейна-Барра - Gly-Ala (Gly-Ala repeat - GAR). Эта мысль была основана на наблюдении того, что шванновские клетки, экспрессирующие чужеродный белок, распознаются как чужеродные и удаляются из нерва иммунной системой. Этого не происходит, когда белки сплавлены с GAR [14]. Объединение GAR и ТБ было использовано как возможность запустить и остановить экспрессию GDNF седалищного нерва у крыс. Система GAR-ТБ в разы сокращает «протечку» по сравнению с просто ТБ, а также значительно снижает иммуногенность биопроб. Таким образом, система GAR-ТБ выполняет многие из критериев безопасной экспрессии регулируемого гена [6]. Тем не менее GAR-ТБ требует концентрацию доксициклина, превышающую предельно допустимые значения в 40 раз. Таким образом, современные исследования ориентированы на тестирование новых версий ТБ [19] и более короткие отрезки GAR, которые будут иметь еще большую чувствительность к доксициклину. Другая трудность заключается в том, что продолжительное присутствие иммуноинертного ТБ в клетках может вызвать нежелательные эффекты. Поэтому предпринимаются попытки по регулированию экспрессии терапевтического гена и гена ТБ одновременно. Оптимизация доставки генов в леммоциты и создание безопасного регулируемого вектора генной терапии – проблемы биотехнологических разработок.

Третья область будущих исследований заключается в сборе новейшей информации фундаментальных биологических разработок о роли леммоцитов в регенерации поврежденного нерва на клеточном и молекулярном уровне. Травма нерва вызывает серьезные, тесно скоординированные изменения экспрессии генов шванновских клеток в дистальном участке нерва. Выстраивание леммоцитов по направлению роста аксона поврежденного нервного волокна создает уникальные условия для успешной направленной регенерации. Однако остается не ясно какие сигналы преобразуют стабильные шванновские клетки в специализированные регенеративные клетки, не ясна и причина того, что леммоциты постепенно теряют свои прорегенеративные свойства после длительной денервации [11]. Кроме того, все больше доказательств указывает на существование различных фенотипов шванновских клеток, в зависимости от которых осуществляется регенерация либо преимущественно двигательных, либо чувствительных нейронов [18].

Для разработки новых стратегий регенерации аксонов необходим активный анализ механизмов, лежащих в основе прорегенеративных свойств шванновских клеток. Негативное влияние на регенерацию аксонов оказывает нокаут гена транскрипционного фактора c-Jun в

шванновских клетках и приводит к снижению концентрации нескольких провосстановительных белков [5]. Экспрессия нейротрофического фактора в шванновских клетках может быть увеличена с помощью гиперэкспрессии c-Jun [4]. Ученые полагают, что c-Jun, возможно, является одним из немногих регуляторов транскрипции – «мастер переключателей», который осуществляет контроль прорегенеративного фенотипа шванновских клеток [9]. Если в будущих исследованиях ключевые регуляторные факторы транскрипции будут идентифицированы, такие гены станут таргетными для генной терапии регенерации периферических нервов.

### **Путь к клиническим исследованиям**

Доклинические вопросы, обсуждаемые выше, требуют еще нескольких лет систематических исследований на грызунах, поэтому клинические исследования в настоящее время не проводились. Тем не менее быстро растет клинический опыт генной терапии других неврологических заболеваний, а стойкие успехи на доклинической стадии генной терапии ПНС поддерживают возможность будущих клинических исследований. Генная терапия травматического повреждения нерва должна включать в себя методы безопасного переноса гена в шванновские клетки, а также необходимо учитывать следующие три проблемы в контексте перехода доклинических исследований к клиническим: (1) маршрут и способ доставки вектора; (2) эффективность и безопасность вектора; и (3) выбор пациентов.

*Маршрут и способ доставки вектора.* Pleticha и коллеги (2014) представили алгоритм, который охватывает основные шаги безопасной таргетной доставки AAV в сенсорные нейроны пациентов. Безусловно, строение ПНС человека отличается от строения ПНС крысы. Так, спинальный ганглий человека примерно в 50 раз больше спинального ганглия крысы, вследствие анатомических различий переход от испытаний генной терапии на крысах к человеку представляет определенные проблемы в отношении маршрута и способа доставки вектора [21]. Стандартным и относительно безопасным методом доставки вектора ганглиям в организм человека к спинномозговой жидкости и спинальным ганглиям является люмбальная пункция [12]. В случае если экспрессия трансгена за пределами спинальных ганглиев нежелательна, возможно проведение прямой инъекции в нервное волокно (используется прицельная инъекция дистальнее травмированного участка). У крыс показано распространение вирусного вектора на несколько миллиметров от места инъекции. Четыре инъекции на расстояниях 5-8 мм друг от друга обеспечивали трансдукцию на протяжении 4-5 см сегмента седалищного нерва крысы. Результаты прицельной инъекции показали довольно разные уровни трансдукции шванновских клеток. Полученные результаты весьма обнадеживают и показывают, что нейроанатомические размеры не исключают эффективную доставку генов в клетки ПНС человека. Была выполнена оценка

токсичности и влияния клеточного и гуморального звена иммунитета на серотипы вирусных векторов AAV1, AAV2, AAV5 AAV8 и AAVrh10. Эти серотипы уже были использованы в клинических испытаниях при дефиците липопротеинлипазы (AAV-1), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера (AAV-2), заболеваниях печени (AAV5) и гемофилии (AAV-5, AAV-8). Повышение напряженности иммунного ответа вследствие использования AAV, как показали исследования, не приводило к развитию патологических эффектов. Скрининг пациентов после применения AAV-1 вектора позволил констатировать серопозитивность к AAV1. Антитела после введения AAV1 не препятствовали терапевтическому эффекту. Тем не менее, как было показано в ряде исследований, существовавшие ранее антитела могут значительно повлиять на процесс трансдукции [23].

*Выбор пациентов.* Модели на животных предоставляют необходимую информацию об эффективности и безопасности метода доставки вектора и трансгена. Тем не менее прогностическая ценность исследований на животных ограничивается и, естественно, возникает необходимость проведения клинического исследования на небольшом количестве людей с поражениями ПНС, как шаг к более масштабным исследованиям [20]. Так, раннее исследование генной терапии болезни Альцгеймера включало всего восемь пациентов [1]. Это исследование было слишком мало, чтобы продемонстрировать эффективность, но показало, что процедура генной терапии была возможна и хорошо переносима. В посмертном исследовании нервной ткани субъекта, умершего от причин, не связанных с процедурой доставки генов, был выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов. Таким образом, даже очень небольшое клиническое исследование может быть весьма информативным и может лечь в основу более крупного исследования [20].

Повреждение нервного волокна - гетерогенное состояние, так как могут быть травмированы как волокна сплетения (плечевого, поясничного), так и дистальные участки нервов. В настоящее время еще не разработан дизайн клинических исследований для изучения регенерации травм ПНС. Ранее проводимые исследования, сосредоточенные на травме периферических нервов, были проведены на разных типах травм.

Генная терапия нейротрофических факторов у пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона хорошо переносилась пациентами [22]. В отличие от генной терапии нейротрофических факторов в мозге, генная терапия нейротрофических факторов ПНС имеет риски в виде неконтролируемого роста аксонов и возникновения гиперчувствительности [10]. Как уже говорилось выше, переход к клиническим испытаниям эффективности и безопасности генной терапии должен быть поэтапным. Сначала исследования на животных предоставляют надежные экспериментальные доказательства

того, что достигнут контроль над дозой и сроком экспрессии нейротрофического фактора, и только после этого исследование может быть проведено в небольшой группе пациентов.

### Список литературы

1. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease / M. H. Tuszynski, L. Thal, M. Pay, D. P. Salmon, U H. S., R. Bakay, et al. // *Nat. Med.* – 2005. - Vol. 11. - P. 551–555.
2. A spatio-temporal analysis of motoneuron survival, axonal regeneration and neurotrophic factor expression after lumbar ventral root avulsion and implantation / R. Eggers, M. R. Tannemaat, E. M. Ehlert, J. Verhaagen // *Exp. Neurol.* – 2010. - Vol. 223. - P. 207– 220.
3. Allodi I., Udina E., Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level // *Prog. Neurobiol.* - 2012. - Vol. 98. - P. 16– 37.
4. C-Jun gene-modified schwann cells: upregulating multiple neurotrophic factors and promoting neurite outgrowth / L. Huang, X. Quan, Z. Liu, T. Ma, Y. Wu, J. Ge et al. // *Tissue Eng.* – 2015. - Vol. 2, Part A. – P. 1409–1421.
5. C-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration / P. J. Arthur-Farraj, M. Latouche, D. K. Wilton, S. Quintes, E. Chabrol, A. Banerjee et al. // *Neuron.* – 2012. - Vol. 75. – P. 633–647.
6. Developing a potentially immunologically inert tetracycline-regulatable viral vector for gene therapy in the peripheral nerve / S. A. Hoyng, S. Gnavi, F. de Winter, R. Eggers, T. Ozawa, A. Zaldumbide et al. // *Gene Ther.* – 2014. - Vol. 21. – P. 549–557.
7. Developing a potentially immunologically inert tetracycline-regulatable viral vector for gene therapy in the peripheral nerve / S. A. Hoyng, S. Gnavi, F. de Winter, R. Eggers, T. Ozawa, A. Zaldumbide et al. // *Gene Ther.* – 2014. - Vol. 21. – P. 549–557.
8. Double gene therapy with granulocyte colony-stimulating factor and vascular endothelial growth factor acts synergistically to improve nerve regeneration and functional outcome after sciatic nerve injury in mice / F. R. Pereira Lopes, P. K. Martin, F. Frattini, A. Biancalana, F. M. Almeida, M. A. Tomaz et al. // *Neuroscience.* – 2013. - Vol. 230. – P. 184–197.
9. Dynamic regulation of Schwann cell enhancers after peripheral nerve injury / H. A. Hung, G. Sun, S. Keles, J. Svaren // *J. Biol. Chem.* – 2015. - Vol. 290. – P. 6937– 6950.
10. Gene therapy for the peripheral nervous system: a strategy to repair the injured nerve? / M. R. Mason, M. R. Tannemaat, M. J. Malessy, J. Verhaagen // *Curr. Gene Ther.* – 2011. - Vol. 11. – P. 75–89.



11. Gordon T., Tyreman N., Raji M. A. The basis for diminished functional recovery after delayed peripheral nerve repair // *J. Neurosci.* - 2011. - Vol. 31. - P. 5325–5334.
12. Intracerebroventricular injection of adeno-associated virus 6 and 9 vectors for cell type-specific transgene expression in the spinal cord / E. Dirren, C. L. Towne, V. Setola, D. E. Redmond, B. L. Schneider, P. Aebischer // *Hum. Gene Ther.* – 2014. - Vol. 25. – P. 109–120.
13. Kotterman M. A., Schaffer D. V. Engineering adeno-associated viruses for clinical gene therapy // *Nat. Rev. Genet.* - 2014. - Vol. 15. - P. 445–451.
14. Lentiviral vector-mediated reporter gene expression in avulsed spinal ventral root is short-term, but is prolonged using an immune “stealth” transgene / W. T. Hendriks, R. Eggers, T. P. Carlstedt, A. Zaldumbide, M. R. Tannemaat, F. J. Fallaux, et al. // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2010. - Vol. 25, P. 585–599.
15. Markusic D., Seppen J. Doxycycline regulated lentiviral vectors // *Methods Mol. Biol.* 2010. Vol. 614. P. 69–76.
16. Mechanisms of disease: role of neurotrophins in diabetes and diabetic neuropathy / V. M. Verge, C. S. Andreassen, T. G. Arnason, H. Andersen // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. - Vol.126. – P. 443–460.
17. Nerve allografts supplemented with schwann cells overexpressing glial-cell-line-derived neurotrophic factor / K. B. Santosa, N. J. Jesuraj, A. Viader, M. Macewan, P. Newton, D.A.Hunter, et al. // *Muscle Nerve.* – 2013. - Vol. 47. - P 213– 223.
18. Novel roles for osteopontin and clusterin in peripheral motor and sensory axon regeneration / M. C. Wright, R. Mi, E. Connor, N. Reed, A. Vyas, M. Alspalter, et al. // *J. Neurosci.* – 2014. - Vol. 34. – P. 1689–1700.
19. Optimization of the doxycycline-dependent simian immunodeficiency virus through in vitro evolution / A. T. Das, B. Klaver, M. Centlivre, A. Harwig, M. Ooms, M. Page, et al. // *Retrovirology.* – 2008. - Vol. 5. - P.44-45.
20. Perspectives on best practices for gene therapy programs / T. R. Cheever, D. Berkley, S. Braun, R. H. Brown, B. J. Byrne, J. S. Chamberlain, et al. // *Hum. Gene Ther.* – 2015. - Vol. 26. – P. 127–133.
21. Preclinical toxicity evaluation of AAV for pain: evidence from human AAV studies and from the pharmacology of analgesic drugs / J. Pleticha, L. F. Heilmann, C. H. Evans, A. Asokan, R. J. Samulski, A. S. Beutler // *Mol. Pain.* – 2014. - Vol. 10. – P.54.
22. Safety/feasibility of targeting the substantia nigra with AAV2-neurturin in Parkinson patients / R. T. Bartus, T. L. Baumann, J. Siffert, C. D. Herzog, R. Alterman, N. Boulis, et al. // *Neurology.* – 2013. - Vol. 80. – P. 1698–1701.

23. Salmon F., Grosios K., Petry H. Safety profile of recombinant adeno-associated viral vectors: focus on alipogene tiparvovec (Glybera(R)). *Expert Rev // Clin. Pharmacol.* - 2014. - Vol. 7. - P. 53– 65.
24. Schwann cell targeting via intrasciatic injection of AAV8 as gene therapy strategy for peripheral nerve regeneration / J. Homs, L. Ariza, G. Pagès, E. Udina, X. Navarro, M. Chillón, et al. // *Gene Ther.* – 2011. - Vol. 18. – P. 622– 630.