

**Жердева Арина Александровна,**  
студентка 6-го курса лечебного факультета,  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)  
Zherdeva Arina Alexandrovna,  
6th-year student, Faculty of General Medicine,  
Belgorod National Research University (BelSU)

**ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТУГОУХОСТИ: СОВРЕМЕННОЕ  
СОСТОЯНИЕ, ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**  
**GENE THERAPY FOR HEREDITARY HEARING LOSS: CURRENT STATE,  
APPROACHES AND PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION**

**Аннотация.** Наследственная тугоухость является наиболее распространённым сенсорным нарушением, поражающим миллионы людей во всём мире, при этом более 50% случаев врождённой тугоухости обусловлены генетическими факторами. В настоящем обзоре рассматриваются современные подходы к генной терапии наследственной тугоухости, включая заместительную генную терапию с использованием аденоассоциированных вирусных векторов, редактирование генов с помощью систем CRISPR-Cas и основанных на цитозиновых и адениновых деаминазах, а также нанотехнологические стратегии доставки генетического материала. Анализируются доклинические и клинические данные по терапии различных форм наследственной тугоухости, включая DFNB1, DFNA2, DFNA15, DFNB103 и отоферлин-ассоциированную тугоухость.

**Abstract.** Hereditary hearing loss is the most common sensory disorder, affecting millions of people worldwide, with more than 50% of congenital hearing loss cases attributed to genetic factors. This review examines current approaches to gene therapy for hereditary hearing loss, including gene replacement therapy using adeno-associated viral vectors, gene editing using CRISPR-Cas and cytosine and adenine deaminase-based systems, and nanotechnological strategies for genetic material delivery. Preclinical and clinical data on therapy for various forms of hereditary hearing loss, including DFNB1, DFNA2, DFNA15, DFNB103, and otoferlin-associated hearing loss, are analyzed.

**Ключевые слова:** Наследственная тугоухость, генная терапия, аденоассоциированные вирусные векторы, редактирование генов, CRISPR-Cas, нанотехнологии, отоферлин.

**Keywords:** Hereditary hearing loss, gene therapy, adeno-associated viral vectors, gene editing, CRISPR-Cas, nanotechnology, otoferlin.

**ВВЕДЕНИЕ**

Наследственная тугоухость является наиболее распространённым сенсорным нарушением, поражающим более 430 миллионов человек во всём мире и одного из каждых 500 новорождённых [1]. Причины тугоухости разнообразны – от генетической предрасположенности до экологических факторов, включая хроническое шумовое воздействие. В частности, 50% врождённой тугоухости обусловлены генетическими факторами, что приводит как к синдромальной, так и к несиндромальной тугоухости [1]. В настоящее время идентифицировано более 120 генов несиндромальной тугоухости и 220 генов, ассоциированных с глухотой [1].

Традиционные методы лечения, такие как слуховые аппараты и кохлеарные имплантаты, обеспечивают лишь функциональное улучшение, но не устраняют молекулярные или клеточные причины тугоухости [2]. В отличие от них, генная терапия открывает



возможность восстановления слуха путём коррекции генетических мутаций, модуляции экспрессии генов или стимуляции регенерации повреждённых клеток улитки [2]. Однако доставка терапевтических генов во внутреннее ухо остаётся значительной проблемой из-за деликатной структуры улитки, наличия гемато-лабиринтного барьера и ограниченной регенеративной способности клеток улитки [2].

Аутосомно-рецессивный тип несиндромальной тугоухости составляет приблизительно 70% случаев, тогда как остальные 30% приходятся на аутосомно-доминантный тип [1]. Потеря функции является основным патогенетическим механизмом при аутосомно-рецессивной несиндромальной тугоухости, тогда как при аутосомно-доминантной – приобретение функции или доминантно-негативные эффекты [1]. Соответственно, заместительная генная терапия представляет собой идеальный вариант лечения для аутосомно-рецессивной несиндромальной тугоухости, тогда как редактирование генов является предпочтительным для аутосомно-доминантной несиндромальной тугоухости [1].

### **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

#### **Заместительная генная терапия с использованием аденоассоциированных вирусных векторов**

На сегодняшний день наиболее успешные результаты в области генной терапии тугоухости достигнуты с использованием аденоассоциированных вирусных векторов (AAV) для заместительной генной терапии. Многочисленные успешные применения заместительной генной терапии при генетической тугоухости уже описаны в литературе [1].

Наиболее впечатляющие результаты получены в отношении отоферлин-ассоциированной тугоухости, вызываемой мутациями в гене OTOF, который кодирует белок отоферлин, необходимый для синаптической передачи во внутренних волосковых клетках [3]. У пациентов с мутациями OTOF часто наблюдается тяжёлая или глубокая тугоухость и нарушения речи. Подходы генной терапии направлены на введение функциональных копий гена OTOF в поражённые клетки для восстановления слуховой функции [3]. Экспериментальные ген-терапевтические препараты, такие как DB-OTO и AAVAnc80-OTOF, разрабатываются для лечения отоферлин-ассоциированной тугоухости [3]. Эти терапии используют векторы на основе аденоассоциированного вируса для доставки гена OTOF в клетки-мишени внутреннего уха. Доклинические исследования показали, что двухвекторная доставка AAV может восстановить экспрессию отоферлина и улучшить слух на животных моделях [3]. Заместительная генная терапия является безопасной и эффективной в восстановлении слуха у людей с патогенными вариантами OTOF [4].

Значительный прогресс достигнут также в лечении DFNB1 – наиболее распространённой формы наследственной тугоухости, обусловленной мутациями в гене GJB2. DFNB1 ответственна за до 50% случаев врождённой глухоты во всём мире за пределами Африки к югу от Сахары [5]. Только в Соединённых Штатах около 3500 детей ежегодно рождаются с мутациями в обоих аллелях гена GJB2 [5]. Многие из них рождаются с глубокой тугоухостью, но две трети имеют некоторый остаточный слух при рождении, и большинство из них теряют слух в течение следующих нескольких лет, что указывает на существование терапевтического окна для вмешательства [5].

GJB2 кодирует белок щелевых контактов GJB2/коннексин26. В улитке GJB2 экспрессируется в двух группах клеток: эпителиальной системе, включающей поддерживающие клетки кортиева органа, эпителиальные клетки внутренней и наружной борозды и интердентальные клетки; и системе соединительной ткани, включающей фиброциты латеральной стенки и супрастриальной зоны, а также базальные клетки сосудистой полосы [5]. GJB2 отсутствует в сенсорных волосковых клетках и постсинаптических спиральных ганглионарных нейронах. Предыдущие попытки лечения



мышинных моделей DFNB1 с помощью генной терапии не приводили к существенному восстановлению функции, поскольку несоответствующая экспрессия в волосковых клетках и нейронах могла нарушать их электрическую активность [5].

В исследовании, опубликованном в Nature Communications в 2025 году, для решения этой проблемы были использованы ATAC-seq для идентификации кандидатных ген-регуляторных элементов, способных обеспечить клеточно-специфическую экспрессию GJB2 [5]. GJB2 с HA-меткой, доставленный на мышиную модель условного нокаута с помощью AAV-векторов, несущих ген-регуляторные элементы, экспрессировался в соответствующих клетках, предотвращал дегенерацию и восстанавливал слух на 10–20 дБ [5]. В модели частичного нокаута Gjb2 вектор без HA-метки предотвращал дегенерацию и полностью восстанавливал слух [5]. В улитках яванских макаков человеческий GJB2.HA, доставленный с аналогичными векторами, локализовался в соответствующих типах клеток и не вызывал существенного нарушения слуховой чувствительности [5]. Эти результаты позволяют предположить, что опосредованная ген-регуляторными элементами экспрессия GJB2 может предотвращать потерю слуха у пациентов с DFNB1 [5].

Ещё одним значительным достижением является терапия DFNB103 – формы наследственной тугоухости, вызываемой мутациями в гене CLIC5, кодирующем белок хлоридного внутриклеточного канала 5 [6]. В исследовании, опубликованном в EMBO Molecular Medicine в 2025 году, было показано, что доставка дикого типа Clc5 с использованием как одноцепочечных, так и самокомплементарных AAV-векторов в улитку мышей с дефицитом Clc5 приводит к надёжному восстановлению экспрессии CLIC5, предотвращению морфологической дегенерации и сохранению слуховой и вестибулярной функции [6]. Примечательно, что самокомплементарная конструкция достигала сравнимого функционального восстановления с одноцепочечной, но при более низком титре, что позволяет предположить возможность снижения дозировки, минимизации токсичности и расширения клинической применимости для терапии внутреннего уха [6].

#### **Редактирование генов для лечения доминантных форм тугоухости**

Для аутосомно-доминантных форм тугоухости, обусловленных мутациями с приобретением функции или доминантно-негативными эффектами, предпочтительным подходом является редактирование генов, а не заместительная терапия [1]. Однако применение редактирования генов *in vivo* при генетической тугоухости остаётся ограниченным, и эффективность и безопасность стратегий редактирования генов для лечения генетической тугоухости пока недостаточны для клинического применения [1].

Тем не менее, в 2025 году был достигнут значительный прогресс в этой области. В исследовании, опубликованном в журнале Molecular Therapy, были использованы инженерные вирусоподобные частицы для доставки SpCas9 и однонаправляющей РНК в улитку мышей с мутацией Kcna4<sup>W277S/+</sup>, которая вызывает прогрессирующую тугоухость в модели несиндромальной тугоухости DFNA2 [7]. Доставленные вирусоподобными частицами SpCas9 был введён во внутреннее ухо мышей для нацеливания на экспрессирующие Kcna4 наружные волосковые клетки [7]. Через 7 недель после введения вирусоподобных частиц тугоухость была значительно уменьшена. Выживаемость наружных волосковых клеток значительно улучшилась, а потеря иннервирующих их нейритов была уменьшена. Мембранный потенциал наружных волосковых клеток был гиперполяризован при лечении редактором генов на основе вирусоподобных частиц у мышей с мутантным Kcna4, что указывает на то, что их наружные волосковые клетки были более здоровыми и стабильными, чем у неинъецированных мышей [7]. Эти результаты позволяют предположить, что вирусоподобные частицы являются перспективными средствами доставки редакторов генов во внутреннее ухо для лечения тугоухости [7].



В сентябре 2025 года в журнале Nature Communications была опубликована работа исследовательской группы под руководством профессора Реньцзе Чая из Юго-Восточного университета, посвящённая лечению DFNA15 – формы доминантной наследственной тугоухости, вызываемой нонсенс-мутацией в гене POU4F3 [8]. Исследователи разработали точный и эффективный адениновый базовый редактор SchABE8e и, используя двухвекторную систему доставки на основе AAV (Anc80L65), успешно скорректировали патогенную мутацию в мышинной модели глухоты [8]. Это вмешательство привело к значительному восстановлению слуховой функции (близкому к дикому типу), обеспечив критическое экспериментальное обоснование и перспективную стратегию генной терапии наследственной тугоухости [8]. Терапевтический эффект сохранялся не менее четырёх месяцев, а биобезопасность базового редактирования была подтверждена дополнительными анализами [8].

В исследовании, опубликованном в Journal of Clinical Investigation в 2025 году, была продемонстрирована эффективность однократной терапии редактированием генома для восстановления слуховых и вестибулярных функций у взрослых мышей с DFNA41 [9]. Исследователи использовали AAV2-опосредованную доставку SaCas9/sgRNA в зрелое внутреннее ухо мышинной модели P2rx2V61L/+ [9]. Локальная инъекция у взрослых мышей привела к эффективному и специфическому редактированию, которое устранило мутацию без заметных внецелевых эффектов или интеграции AAV-генома. Редактирование эффективно восстанавливало долговременную слуховую и вестибулярную функцию, а также защищало мышей от гиперчувствительности к шум-индуцированной тугоухости – фенотипа, также наблюдаемого у пациентов с DFNA41 [9]. Это исследование установило возможность использования редактирования генома для лечения DFNA41, вызванной мутацией P2RX2 V60L у человека, и открыло путь для применения редактирования генома для восстановления слуха и вестибулярной функции с одновременным снижением риска шум-индуцированной тугоухости [9].

#### **Нанотехнологии в генной терапии тугоухости**

Значительной проблемой в генной терапии тугоухости остаётся безопасная и эффективная доставка терапевтических генов к деликатным клеткам улитки [10]. Нанотехнологии предлагают трансформационное решение, предоставляя невирусные носители, такие как наночастицы, которые могут защищать генетический материал, нацеливаться на специфические клетки внутреннего уха и способствовать регенерации с минимальной инвазивностью [10].

В обзоре, опубликованном в Nanoscale Horiz в 2025 году, рассматривается интеграция нанотехнологий с генной терапией тугоухости с трёх перспектив: биологических механизмов тугоухости и генной терапии, технологических инноваций в дизайне наночастиц и систем доставки, а также клинических применений и проблем [10]. Авторы подчёркивают, что нанотехнологии могут революционизировать лечение тугоухости, преодолевая ключевые барьеры на пути клинической трансляции [10].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наследственная тугоухость представляет собой гетерогенную группу заболеваний, для которых традиционные методы лечения предлагают лишь функциональную компенсацию, но не устраняют первопричину. Генная терапия открывает принципиально новые возможности для восстановления слуха путём коррекции генетических дефектов на молекулярном уровне.

Заместительная генная терапия с использованием AAV-векторов продемонстрировала впечатляющие результаты в доклинических и клинических исследованиях, особенно в отношении отоферлин-ассоциированной тугоухости и DFNB1. Разработка клеточно-специфичных ген-регуляторных элементов позволила преодолеть проблему несоответствующей экспрессии терапевтических генов и достичь функционального восстановления слуха на животных моделях.



Редактирование генов с использованием систем CRISPR-Cas и базовых редакторов представляет собой перспективный подход для лечения доминантных форм тугоухости, таких как DFNA2, DFNA15 и DFNA41. Достижения 2025 года, включая использование инженерных вирусоподобных частиц и адениновых базовых редакторов, продемонстрировали возможность эффективного восстановления слуха на животных моделях с длительным сохранением терапевтического эффекта.

Нанотехнологии предлагают новые решения для преодоления барьеров доставки генетического материала во внутреннее ухо, обеспечивая защиту, таргетинг и минимальную инвазивность. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию систем доставки, оценку долгосрочной безопасности и эффективности, а также на проведение многоцентровых клинических испытаний для подтверждения терапевтического потенциала генной терапии наследственной тугоухости у человека.

*Список литературы:*

1. Engineered virus-like particles for in vivo gene editing ameliorate hearing loss in murine DFNA2 model. *Mol Ther.* 2025;33(12):6449-6462.
2. Recent preclinical and clinical advances in gene therapy for hereditary hearing loss. *Mol Cells.* 2025. DOI: 10.1016/j.mocell.2025.100285.
3. Treating Hearing Loss: From Cochlear Implantation to Gene Therapy. *Adv Sci (Weinh).* 2025 Nov. DOI: 10.1002/advs.202414425.
4. Update on Gene Therapy in the Treatment of Hereditary Hearing Loss. 2025. DOI: 10.1111/nyas.70021.
5. Cell-specific delivery of GJB2 restores auditory function in mouse models of DFNB1 deafness and mediates appropriate expression in NHP cochlea. *Nat Commun.* 2025;16:11157.
6. AAV gene therapy rescues hearing and balance in a model of CLIC5 deafness. *EMBO Mol Med.* 2025;17:2233-2257.
7. Optimized in vivo base editing restores auditory function in a DFNA15 mouse model. *Nat Commun.* 2025;16:8322.
8. Single-Dose Genome Editing Therapy Rescues Auditory and Vestibular Functions in Adult Mice with DFNA41 Deafness. *J Clin Invest.* 2025;135(20):e187872.
9. Nanotechnology-enhanced gene therapy for hearing loss. *Nanoscale Horiz.* 2025;10:2641-2667.

