

TERAPIA GENICĂ ÎN TRATAMENTUL HIPOACUZIEI NEUROSENZORIALE EREDITARE NON-SINDROMICE

Emanuela Cojevnicov

Conducător științific: Svetlana Capcea

Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Incidența hipoacuziei neurosenzoriale ereditare (HNE) este estimată la 1 la 500 de copii la naștere pentru HNE permanentă bilaterală. Până la 70% din cazurile de HHL sunt non-sindromice, cu cel puțin 115 de gene non-sindromice identificate și peste 1000 de mutații diferite. **Scopul lucrării.** Înțelegerea mecanismelor molecular-genetice care stau la baza HNE și prezentarea metodelor utilizate în terapia genică a HNE. **Material și metode.** S-a efectuat o căutare avansată în bazele de date PubMed, Medline, Frontiers, GeneCards și ScienceDirect, luând în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 5 ani. Termenii de căutare în limba engleză utilizați au fost: „hereditary hearing loss”, „gene therapy”, „CRISP-Cas system”. **Rezultate.** HNE non-sindromică este cauzată de mutații diverse la nivel de celule auditive (CA) interne și externe, celule de suport și stria vascularis. Pentru terapia genică au prezentat interes mutațiile CA, având o pondere de mai mult de 50% din mutații, care pot fi missense, intronice, variații ale numărului de copii. Substituția, suprimarea și editarea genică sunt explorate ca abordări pentru terapia genică în cazul hipoacuziei ereditare. Vectorii lentivirali (LV) și virusul adeno-asociat (AAV) sunt sisteme potențiale de livrare datorită transferului eficient al informației genetice în cohlee. Vectorii LV oferă o integrare stabilă și o capacitate de codificare ridicată, în timp ce vectorii AAV au un profil de siguranță bun și o expresie pe termen lung. Tehnologiile de editare a genomului, în special CRISPR-Cas9, permite utilizarea nucleazelor cu degete de zinc (ZFN), nucleazelor efectoare de tip activator de transcripție (TALEN) și editarea direcționată a ADN-ului. **Concluzii.** Utilizarea vectorilor virali și tehnologiilor de editare genică promit rezultate promițătoare în tratamentul HNE, cu posibilitatea restaurării epiteliului senzorial auditiv. **Cuvinte-cheie:** hipoacuzie neurosenorială ereditară, terapie genică, vector viral.

GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF NON-SYNDROMIC HEREDITARY HEARING LOSS

Emanuela Cojevnicov

Scientific adviser: Capcea Svetlana

Department of Molecular Biology and Human Genetics, Nicolae Testemițanu University

Background. The incidence of hereditary hearing loss (HHL) is estimated to be 1 per 500 infants at birth for bilateral permanent HHL. Up to 70% of HHL cases are non-syndromic with at least 115 non-syndromic genes and more than 1000 different mutations. **Objective of the study.** Understanding the molecular-genetic mechanisms underlying HHL and presenting the methods used in gene therapy for HHL. **Material and methods.** An advanced search was performed in the PubMed, Medline, Frontiers, GeneCards and ScienceDirect databases, taking into account relevant articles, published in the last 5 years. The search English terms used were „hereditary hearing loss”, „gene therapy”, „CRISP-Cas system”. **Results.** Non-syndromic HHL is caused by various mutations in inner and outer hair cells (HC), supporting cells, and stria vascularis. For gene therapy, HC mutations have been of interest, accounting for more than 50% of mutations, which can be missense, intronic, copy number variations. Gene substitution, deletion, and correction are explored as approaches for gene therapy in hereditary hearing loss. Lentiviral vectors (LV) and adeno-associated virus (AAV) are potential delivery systems due to efficient transfer of genetic information into cochlea. LV vectors offer stable integration and high coding capacity, while AAV vectors have a good safety profile and long-term transgene expression. Preclinical studies have shown promising results for both vectors in terms of safety and efficacy. Genome editing technologies, in particular CRISPR-Cas9, allow the use of zinc finger nucleases (ZFNs), transcription activator-like effector nucleases (TALENs) and targeted DNA editing with the potential to correct different genetic variants. **Conclusions.** The use of viral vectors and gene editing technologies promise promising results in the treatment of HHL, with the possibility of restoration of the auditory sensory epithelium. **Keywords:** hereditary hearing loss, gene therapy, viral vectors.