

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Персонализированная терапия представляется сегодня в качестве стратегического ориентира современной медицины. Это является прямым следствием появления около 5 лет назад амбициозной концепции “Precision medicine” («точной», или «прецизионной» медицины) [9], что имеет прямое отношение ко всем основным разделам неврологии, включая область двигательных расстройств и, в первую очередь, болезнь Паркинсона (БП).

Принципиально новым в концепции «прецизионной медицины» является появление технологий, которые позволяют осуществлять адресный подход к терапии исходя из нужд конкретного пациента на основе точных генетических, молекулярно-биохимических, поведенческих и иных биомаркерных характеристик и данных, полученных с помощью биоинформатики. Например, благодаря сверхмассивам данных (“Big Data”) по фенотипам и генотипам, анализируемым с помощью специальных компьютерных ресурсов, а также появившимся технологиям геномного редактирования, становится возможной таргетная терапия в отношении конкретных генетических подгрупп пациентов. Основными факторами появления и развития «прецизионной медицины» являются [12, 18]:

- «омиксная» революция;
- технологии сбора, обработки, анализа и хранения “Big Data” (*data mining*), включая растущую доступность разнообразных электронных баз данных;
- применение подходов системной биологии, мультимасштабирование сверх массивов данных на различных взаимосвязанных уровнях;
- растущее применение разнообразных *мобильных устройств* для дистанционного сбора и анализа данных.

Говоря о персонализированной терапии БП, можно выделить несколько ее уровней [8]. *Клинический и нейровизуализационный* уровни предполагают учет, соответственно, клинических факторов (различия течения заболевания и риска лекарственных осложнений в зависимости от пола, веса, возраста пациентов, возраста манифестации симптомов, формы болезни и т.д.) либо тонких особенностей нейровизуализационной картины. Так, показаны различия в реакции на леводопу в зависимости от функциональной коннективности между префронтальной корой и стриатумом, бледным шаром, субталамическим ядром, парацентральной долькой) [3]. *Фармакогеномный* уровень у пациентов с БП хорошо иллюстрируют работы, показывающие связь некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (rs2283265, rs1076560) гена дофамина рецептора *DRD2* с ранним благоприятным «пиковым» ответом на назначение селективных ингибиторов MAO-B [14], а также влияние полиморфизмов в генах моноаминовых систем на риск развития дневной сонливости, нарушений импульсного контроля и других осложнений при назначении агонистов дофаминовых рецепторов [5, 10].

С учетом значительной генетической гетерогенности БП (свыше 20 локусов моногенных форм и несколько десятков генов предрасположенности) очевидно, что важнейшее значение при данном заболевании имеет *ге-нетический* уровень персонализированной терапии. Многими авторами показан высокий риск развития ранних тяжелых флуктуаций и дискинезий (даже на небольшой дозе леводопы) у носителей мутаций в генах *PARK2* и *LRRK2* [2], в то время как мутации в генах *GBA* и *MAPT* определяют увеличенный риск развития деменции и высокую скорость развития когнитивных нарушений [4]. Однако при этом следует принимать во внимание и популяционные особенности: например, по нашим данным, в российской популяции пациенты с БП, имеющие мутации в гене *GBA*, по своему когнитивному профилю не отличаются от общей группы больных с первичным паркинсонизмом [1]. Очевидно, что детальное генетическое профилирование у пациентов различных этнических групп может помочь в выстраивании наиболее рациональной и оптимизированной стратегии лечения.

Большой интерес вызывает возможность персонализированной таргетной терапии БП путем воздействия на измененный ген или его патологический белковый продукт. Здесь наибольшие перспективы просматриваются для генов *LRRK2* и *GBA*. Ген *LRRK2* кодирует цитоплазматическую протеинкиназу, гиперактивация которой определяет развитие болезни у носителей мутаций, поэтому с большим интересом ожидается инициация клинических исследований по оценке эффективности ингибиторов киназной активности у людей с данной генетической формой БП [26]. При *GBA*-ассоциированной форме БП гетерозиготное носительство мутаций сопряжено с угнетением фермента бета-глюкоцереброзидазы в ликворе и мозге пациентов [21], в связи с чем в настоящее время проводится исследование II фазы для ингибитора продукции гликофинголипидов (венглустат), способствующего повышению активности указанного фермента [22]. Дополнительные возможности персонализированной ген-специфичной терапии, изучаемые пока в основном в эксперименте, включают применение малых РНК для инактивации патологических генов и транскриптов, воздействие на процессы протеосомной деградации (*PARK2*), митохондриального биогенеза (*PARK2*, *PARK7*) и др.

Одним из наиболее ярких и перспективных направлений в разработке молекулярной терапии БП является снижение уровня агрегатов патологической формы белка альфа-синуклеина (aSyn) в головном мозге. Накопление аномально конформированного aSyn считается центральным событием в молекулярном патогенезе БП,

запускающем ряд последующих патобиохимических каскадов [11, 23], поэтому с «антисинуклеиновыми» стратегиями связывают сегодня серьезные ожидания. Ведущим подходом признается *таргетная иммунотерапия* в виде пассивной или активной иммунизации, направленной на деградацию агрегированного церебрального аSyn. Активная иммунизация заключается в использовании вакцин, содержащих короткие пептиды – гомологи аSyn в конъюгации с различными носителями (AFFITOPE, AFFiRiS); ее цель – индукция формирования антител к С-концевому участку белка аSyn [6]. К настоящему времени проведено исследование фазы I/II (безопасность) вакцины PD01A у 28 пациентов с БП, показавшее возможность индукции антител против аSyn при отсутствии существенных побочных эффектов, а также иммунологическую эффективность «бустерных» вакцинаций при общем периоде наблюдения до 3 лет после начальной иммунизации [15]. У пациентов с БП начато плацебо-контролируемое исследование фазы II (AFF03) [7]. Совсем недавно исследование I фазы с использованием вакцин PD01A PD03A было проведено и у пациентов с другой формой синуклеинопатии – мультисистемной атрофией (при данном заболевании агрегаты аSyn формируются в олигодендроцитах): по итогам 52-недельного наблюдения показана высокая безопасность данного подхода и стабильный иммунный ответ на вакцину PD01A [16], в связи с чем в ближайшее время планируется старт следующей фазы клинических исследований PD01A. Интересно, что на соответствующих моделях *in vivo* делаются безуспешные попытки вакцинации и против тау-белка, который при ряде паркинсонических синдромов является важной мишенью патологического процесса [6]. Разработке анти-тау терапии ее клинической реализации чрезвычайно способствует возможность визуализации тау-радиофармпрепаратов при позитронной эмиссионной томографии [13].

Отличие от активной иммунизации, пассивная иммунизация предполагает введение в организм готовых моноклональных антител, направленных против аSyn. Этот подход в эксперименте показал высокую эффективность в деградации агрегатов аSyn и предотвращении его трансинаптической передачи [25]. На сегодня три кандидатных антитела против аSyn достигли стадии ранних клинических исследований, включая законченное исследование фазы I для одного из препаратов (PRX002) [24].

Для БП разрабатываются и другие анти-аSyn стратегии, некоторые из которых сегодня так же уже достигли стадии клинических исследований. В их числе:

- Снижение экспрессии аSyn за счет влияния на транскрипцию ДНК. Как недавно было показано, таким эффектом, реализуемым через деацетилирование гистонов хроматинового комплекса, обладают агонисты бета2-адренорецепторов (кленбутерол, салбутамол) [17].
- Блокада агрегации аSyn с помощью малых молекул или таргетных рекомбинантных белков [7].
- Усиление деградации внутриклеточных агрегатов аSyn с помощью некоторых антионкогенных препаратов (нилотиниб) [20].

Области генной терапии БП продолжают клинические (в том числе плацебоконтролируемые) исследования по оценке эффективности интрацеребрального введения различных рекомбинантных вирусных конструкций, несущих в своем составе гены ферментов синтеза дофамина, глутамат-декарбоксилазы (с целью ГАМК-ингибирования субталамического ядра) или нейротрофических факторов (GDNF и др.) [19, 23]. Несмотря на некоторые обнадеживающие сообщения, в целом пока долговременные результаты такого подхода остаются не вполне убедительными и нуждаются в дальнейшем тщательном анализе.

Помимо учета генетического профиля и набора в клинические исследования максимально однородных групп больных БП, важнейшим принципом изучения нозомодифицирующего действия препаратов должно стать более раннее рекрутирование пациентов – в идеале, на продромальной стадии. Именно в такой группе пациентов, как считается, может появиться реальный шанс повлиять на течение нейродегенеративного процесса. Поэтому поиск информативных биомаркеров БП в ее различных стадиях признается сегодня одной из наиболее актуальных задач, без решения которой невозможно успешное развитие молекулярной и персонализированной терапии БП.

Литература

- Ганькина, О.А. Особенности течения болезни Паркинсона при гетерозиготном носительстве мутаций в гене глюкоцереброзидазы А. / О.А. Ганькина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 6. – С. 71-76.
- Иллариошкин, С.Н. Этапы прогрессирования болезни Паркинсона. Что определяет выживаемость и прогноз? / С.Н. Иллариошкин // Вестн. Российской Военно-мед. акад. – 2013. – № 4 (Прилож. 2). – С. 11-13.
- Akram, H. 1-Dopa responsiveness is associated with distinctive connectivity patterns in advanced Parkinson's disease / H. Akram, C. Wu, J. Nyam, et al. // Mov. Disord. – 2017. – V. 32. – P. 874-883.
- Alcalay, R.N. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study / R.N. Alcalay, E. Caccappolo, H. Mejia-Santana, et al. // Neurology. – 2012. – V. 78. – P.1434-1440.
- Bhattacharjee, S. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients / S. Bhattacharjee, J.G. Talbot, P. Vijayashankar // Parkinsonism Relat. Disord. – 2017. – V.34. – P.69-70.
- Braczynski, A.K. Vaccination strategies in tauopathies and synucleinopathies / A.K. Braczynski, J.B. Schulz, J.P. Bach // J. Neurochem. – 2017. – V. 143. – P.467-488.
- Brundin, P. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology / P. Brundin, K.D. Dave, J.Y. Kordower // Experim. Neurol. – 2017. – V. 298. – P. 225-235.
- Bu, L.-L. Toward precision medicine in Parkinson disease / L.-L. Bu., K. Yang, W.-X. Xiong, et al. // Ann. Transl. Med. – 2016. – V. 4(2). – Art. 26.

- Collins, F.S. A new initiative on precision medicine / F.S. Collins, H. Varmus // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V.372. – P. 793-795.
- Dzolja, E. Pharmacogenetics of drug response in Parkinson's disease / E.Dzolja, I. Novakovic, M. Krajcinovic, et al. // *Int. J. Neurosci.* – 2015. – V. 125. – P. 635-644.
- Ghiglieri, V. Alpha-synuclein: From early synaptic dysfunction to neurodegeneration / V. Ghiglieri, V. Calabrese, P. Calabresi // *Front. Neurol.* – 2018. – V. 9. – Art. 295.
- Jameson, J.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising / J.L. Jameson, D.L. Longo // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V. 372. – P. 2229-2234.
- Lee, S.H. Distinct patterns of amyloid-dependent tau accumulation in Lewy body diseases / S.H. Lee, H. Cho, J.Y. Choi, et al. // *Mov. Disord.* – 2018. – V. 33. – P. 262-272.
- Masellis, M. Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: a pharmacogenetic study / M. Masellis, S. Collinson, N. Freeman, et al. // *Brain.* – 2016. – V. 139. – P. 2050-2062.
- McGuire Kuhl, M. Foxfeed blog: vaccine for Parkinson's reports positive results from boost study / M. McGuire. Kuhl // *MichaelJFox.org* https://www.michaeljfox.org/foundation/news-detail.php?vaccine-for-parkinson-reports-positive-results-from-boost-study&et_cid=663719&et_rid (2016).
- Meissner, W. Specific active immunotherapy (SAIT) against alpha-synuclein with AFFITOPE® PD01A and PD03A: Results from the AFF009 phase I trial / W. Meissner, A. Pavy-Le Traon, A. Foubert-Samier, et al. // *Mov. Disord.* – 2018. – V. 33 (Suppl. 2). – S3.
- Mittal, S. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease / S. Mittal, K. Bjørnevik, D.S. Im, et al. // *Science.* – 2017. – V. 357. – P. 891-898.
- Mohler, J. Precision medicine: A wider definition / J. Mohler, B. Naja, M. Fain, et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2015. – V. 63. – P. 1971-1972.
- Olanow, C.W. Gene therapy for Parkinson disease—a hope, or a dream? / C.W. Olanow // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – V. 10. – P. 186–187.
- Pagan, F. Nilotinib increases dopamine metabolism and reduces oligomeric/total alpha-synuclein ratio in Parkinson's disease / F. Pagan, M. Hebron, Y. Torres-Yaghi, et al. // 2018 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – Hong Kong. – October 5-9, 2018. – Late-Breaking Abstracts. – LBA01.
- Parnetti, L. Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in Parkinson's disease patients / L. Parnetti, S. Paciotti, P. Eusebi, et al. // *Mov. Disord.* – 2017. – V. 32. – P. 1423-1431.
- Peterschmitt, M.J. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral venglustat in Parkinson's disease patients with a GBA mutation / M.J. Peterschmitt, T. Gasser, S. Isaacson, et al. // 2018 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – Hong Kong. – October 5-9, 2018. – Late-Breaking Abstracts. – LBA21.
- Poewe, W. Parkinson disease / W. Poewe, K. Seppi, C.M. Tanner, et al. // *Nature Rev.* – 2017. – V. 3. – Art. 1703.
- Schenk, D.B. First-in-human assessment of PRX002, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers / D.B. Schenk, M. Koller, D.K. Ness, et al. // *Mov. Disord.* – 2017. – V. 32. – P. 211-218.
- Tran, H.T. α -Synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded α -synuclein and neurodegeneration / H.T. Tran, C.H. Chung, M. Iba, et al. // *Cell Rep.* – 2014. – V. 7. – P. 2054-2065.
- West, A.B. Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson disease / A.B. West // *Experiment. Neurol.* – 2017. – V. 298. – P. 236-245.