

Обзор 20-го Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (19–23 июня 2016 г., Берлин)

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 19 по 23 июня 2016 г. в Берлине состоялся юбилейный 20-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Традиционно организуемый Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (MDS), этот научный форум является одним из центральных ежегодных событий в области неврологии. В обзоре мы постараемся осветить наиболее интересные моменты прошедшего события.

Рекомендации Рабочей группы по номенклатуре генетически обусловленных двигательных расстройств

Вопросы классификации являются одними из основополагающих в любой научной отрасли. Отдельный доклад на Конгрессе был посвящен рекомендациям функционирующей на базе Международного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам Рабочей группы по номенклатуре генетически обусловленных двигательных расстройств. Было подчеркнуто, что система присвоения названий локусам для обозначения участков хромосом, ассоциированных с семейными формами заболеваний, имеет ряд существенных недостатков:

- ошибочно присвоенные локусы;
- дублирование локусов;
- отсутствие обозначений для ряда локусов или точных хромосомных участков для ряда обозначений;

- неподтвержденные локусы и гены;
- сочетание в одном и том же списке как “причинных” генов (disease-causing genes), так и “генов риска” (risk factor genes);
- несоответствие фенотипа выделенной группе, куда входит данное заболевание.

Всё перечисленное обуславливает необходимость пересмотра подходов к классификации генетически обусловленных двигательных нарушений. Предложенные Рабочей группой рекомендации по формированию номенклатуры как уже известных генетически обусловленных заболеваний, так и вновь выявляемых нозологий представлены ниже.

1. В номенклатуру следует включать только те гены, для которых возможно проведение генетического тестирования; если известен только участок хромосомы, ассоциированный с каким-либо фенотипом, то предпосылки для проведения диагностического/исследовательского тестирования отсутствуют. Исключение составляют случаи, когда гаплотип основателя является диагностически значимым, например при X-сцепленном синдроме “дистония-паркинсонизм” (Lubag).

2. Следует присваивать префиксы, наилучшим образом соответствующие фенотипу. Префикс двигательного расстройства должен отражать его ведущую клиническую характеристику, которая наблюдается в большинстве случаев носительства мутации в рассматриваемом гене (например, в случае доминирования в клинической картине дистонии используется префикс DYT). Если фенотип заболевания

Фрагмент списка генетически обусловленных дистоний, составленного по новым номенклатурным рекомендациям

Новое обозначение	Реже встречающийся фенотип	Клинические особенности	ОМIM	Тип наследования	Старое обозначение локуса
Дистония как изолированный синдром					
DYT-TOR1A	–	Генерализованная дистония с ранним началом	128100	АД	DYT1
DYT-THAP1	–	Дистония с различным вовлечением мышц и дебютом в подростковом возрасте	602629	АД	DYT6
DYT-GNAL	–	Краниально-цервикальная дистония с дебютом во взрослом возрасте	615073	АД	DYT25
Дистония в комбинации с иными вариантами двигательных расстройств					
DYT-PRKRA	–	Редкая форма, как правило, генерализованной дистонии в сочетании с паркинсонизмом	612067	АР	DYT16
DYT/PARK-TAF1	–	Дистония-паркинсонизм	314250	Х-сцепл.	DYT3
DYT-SGCE	–	Миоклонус-дистония	159900	АД	DYT11

Обозначения: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; Х-сцепл. – Х-сцепленный.

является альтернативным, и такой полиморфизм отмечается в большинстве случаев носительства мутации в рассматриваемом гене, следует присвоить двойной префикс (например, DYT/PARK-ATP1A3 – фенотип дистонии и паркинсонизма для гена ATP1A3), что автоматически включит обозначение в несколько списков. Альтернативные, редко встречающиеся фенотипы должны иметь перекрестные ссылки. Например, спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа, в ряде случаев проявляющаяся хореей, содержит перекрестную ссылку на хорейческие фенотипы, однако поскольку чаще всего мутации в гене спиноцеребеллярной атаксии 17-го типа проявляются атаксией, обозначение для данного заболевания (SCA-TBP) будет содержать только один префикс, соответствующий атаксии. Гены, мутации в которых редко сопровождаются двигательными расстройствами в качестве ведущих клинических проявлений, а основными являются недвигательные нарушения, включаются в соответствующие списки двигательных расстройств, но им не присваивается префикс. Например, мутации в гене *C9orf72*

иногда могут приводить к хорее, а не к деменции, однако двигательного префикса данный ген не содержит.

3. Номерные суффиксы старой версии номенклатуры необходимо заменить на названия генов. Например, в новой номенклатурной системе DYT11 будет иметь обозначение DYT-SGCE. Новый принцип обеспечивает понимание связи между “причинным” геном и связанным с ним фенотипом. Более того, это устранил имевшуюся путаницу в многочисленных (иногда дублирующих друг друга) номерных названиях.

4. Префикс следует присваивать только “причинным” генам, т.е. тем, мутации в которых приводят к развитию моногенных заболеваний. “Генам риска” префиксы не присваиваются. Такой подход подчеркивает диагностическую значимость “причинных” генов. Если мутации в одном и том же гене (например, *SNCA*) могут быть и фактором риска заболевания, и четким детерминантом его наследственной формы, этот ген должен быть указан в обоих списках (заболеваний и факторов риска).

5. Необходимо повысить порог доказательности для обоснования связи определенного генотипа с определенным фенотипом в процессе присвоения обозначений конкретному локусу. Это будет способствовать минимизации ошибок и неточностей в описании генетически обусловленных двигательных расстройств. В связи с этим следует учитывать четыре основных критерия: 1) наличие генетического варианта у большого количества неродственных субъектов; 2) наличие доказанной сегрегации или статистически значимой ассоциации генетического варианта с заболеванием; 3) генетический вариант должен быть консервативным среди различных видов; 4) патологическое влияние генетического варианта на течение биохимических процессов должно быть предсказуемым и подтвержденным данными функциональных исследований тканей человека, общепринятых клеточных или животных моделей.

В таблице в качестве примера приведен небольшой фрагмент списка генетически обусловленных дистоний, составленного по новым номенклатурным рекомендациям.

Разработка новых подходов к лечению двигательных расстройств

Как всегда, болезнь Паркинсона (БП) была ведущей темой Конгресса. На одной из пленарных сессий был представлен уникальный случай пациента с БП, перенесшего одностороннюю трансплантацию эмбриональных мезэнцефальных дофаминергических нейронов человека в область скорлупы, который наблюдался в течение 24 лет. Клиническое улучшение отмечалось у больного в течение 12 лет. Спустя еще 12 лет пациент скончался, и на Конгрессе были представлены результаты патоморфологических исследований его головного мозга. Оказалось, что даже через четверть века после осуществления операции в области трансплантированной ткани в скорлупе отмечались признаки полной дофаминергической реиннервации без явлений

иммунного ответа на трансплантат. Особенно интересным оказалось то, что в 11–12% трансплантированных дофаминергических нейронов выявлялись α -синуклеин-позитивные включения (а в некоторых из них – типичные тельца Леви), что свидетельствует о распространении синуклеиновой патологии на трансплантированные нейроны от клеток головного мозга реципиента. Таким образом, на фоне распространенного нейродегенеративного процесса в головном мозге даже при выраженной дофаминергической реиннервации после трансплантации эмбриональных клеток клиническое улучшение является временным.

Целый ряд выступлений был посвящен новым разрабатываемым подходам к терапии таких двигательных нарушений, как дистония, атаксия и хорезя.

Сообщалось о текущем открытом клиническом исследовании фазы 1/2a по перампанелу, селективному неконкурентному антагонисту AMPA-рецепторов (ионотропные глутаматные рецепторы, регулирующие проницаемость ионных каналов и чувствительные к действию альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) для лечения цервикальной дистонии (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT02131467). Исследование на текущий момент не завершено. Напомним, что в 2012 г. в журнале *Movement Disorders* вышла статья с первыми результатами применения перампанела при БП. По данным этой работы, препарат оказался неэффективен в сравнении с плацебо для коррекции леводопа-индуцированных дискинезий и уменьшения продолжительности периодов “выключения” у пациентов с БП.

Другой экспериментальный препарат – дипраглурант – предлагается для лечения дистонического синдрома при БП. На животных моделях БП было показано, что, являясь представителем семейства малых молекул и антагонистом метаботропного рецептора глутамата mGluR5, дипраглурант приводит к уменьшению выраженности БП-ассоциированной дистонии за счет постсинаптического

ингибирующего влияния на патологический D2-опосредованный ответ. В настоящее время планируются поисковые клинические исследования в отношении этого препарата.

Еще одно интересное текущее клиническое исследование посвящено применению ампициллина, полусинтетического антибиотика из группы пенициллинов, для лечения генерализованной дистонии, ассоциированной с мутациями в гене *DYT1* (идентификатор на clinicaltrials.gov – NCT01433757). По своему дизайну это пилотное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование фазы I (оценка безопасности и эффективности). Ранее на *C. elegans* и трансгенных мышцах было показано, что ампициллин повышает экспрессию нормального аллеля *DYT1* в случае гетерозиготного носительства мутации в этом гене, что уменьшает функциональную недостаточность синтезируемого белка торсина А.

Интересным было сообщение о разработке новых терапевтических подходов для лечения болезни Гентингтона (БГ). Было отмечено, что исследовательский процесс в этом направлении продвигается поистине стремительно. Так, за последние два года были опубликованы результаты 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по БГ. За период 2014–2016 годов было завершено шесть РКИ:

- FIRST-HD – исследование дейтетрабеназина для коррекции хореи при БГ;
- PFIZER-ICM SAFETY TRIAL – исследование ингибитора фосфодиэстеразы 10А типа PF-02545920;
- CYST-HD – исследование цистеамина при БГ;
- РКИ по бупропиону для коррекции апатии при БГ.

Кроме того, два исследования – CREST (по креатину) и 2CARE (по коферменту Q₁₀) – были досрочно прекращены в связи с отсутствием какой-либо эффективности исследуемых веществ по полученным промежуточным данным.

Докладчиками было отмечено, что на сегодняшний день активно исследуются (в том

числе и в рамках РКИ) инновационные подходы к лечению БГ, например антисмысловые олигонуклеотиды (препарат IONIS 443139), представители семейства малых молекул (лахинимод, придопидин, SRX 246 и пр.) и моноклональные антитела (препарат VX15/2503, блокирующий активность семафорина 4D).

Особое внимание привлекло новое направление в фармакологии – разработка дейтерированных молекул существующих ныне лекарственных препаратов. Примером такого лекарства может служить дейтетрабеназин – модифицированная молекула тетрабеназина, в которой атом водорода заменен на более тяжелый дейтерий. Такое изменение структуры вещества влияет на фармакокинетические свойства молекулы, уменьшая сильные колебания концентрации препарата в крови при двукратном его приеме. Это, в свою очередь, потенциально позволяет уменьшить частоту возникновения возможных нежелательных реакций и улучшает профиль безопасности лекарства.

Докладчиками было также обобщено текущее положение дел в области коррекции атаксий: на сегодняшний день не существует медикаментозных подходов лечения атактических нарушений с доказанной эффективностью. В связи с этим в настоящее время при ведении таких пациентов необходимо уделять большое внимание немедикаментозным нейрореабилитационным подходам, применение которых, по данным исследований, позволяет уменьшить выраженность координаторных нарушений.

Болезнь Гентингтона и роль гена *HTT* в эволюционном процессе

Большое количество докладов было посвящено БГ – интерес к этому нейродегенеративному заболеванию неуклонно возрастает. Профессор Бернхард Ландвермайер представил интересное сообщение по филогенетической истории гена *HTT* и его возможной критической роли в эволюции видов на нашей

планете. По данным ряда исследований, ген *HTT* появился более миллиарда лет назад, а содержащаяся в нем CAG-цепочка необходима для развития нервной системы в процессе фило- и онтогенеза. Мутация в виде чрезмерного увеличения числа копий CAG-повторов является нежелательным побочным продуктом эволюционного процесса. Среди ныне живущих организмов амеба является наиболее примитивным, у которого обнаруживается ген *HTT*. Интересно, что у различных видов этот ген выполняет многообразные функции. Так, у плодовой мушки он ответствен за деление клеток при размножении. При этом у амеб и плодовых мушек этот ген не содержит классического CAG-фрагмента. CAG-трек обнаруживается у пчел (в норме – 1 повтор) и морских ежей (в норме – 2 повтора), причем у первых ген *HTT* участвует в формировании социальной организации, а у вторых функция гена неясна, но известно, что он не экспрессируется в нервной ткани. У ланцетника *HTT* в норме содержит 1 CAG-повтор и обеспечивает формирование примитивного мешочка – предшественника головного мозга, а у популярной аквариумной рыбки данио-рерио этот ген обладает нейропротективным эффектом (нормальное количество CAG-повторов – 4). Таким образом, на определенном этапе ген гентингина начинает играть важную роль в эволюции именно нервной системы. У млекопитающих наличие CAG-повтора в определенных количественных пределах становится критическим для эволюции и функционирования головного мозга. У мышей ген играет жизненно важную роль в развитии и защите клеток головного мозга, а нормальное количество CAG-повторов составляет уже 7 копий. У обезьян появляется целый диапазон возможных нормальных величин CAG-экспансии – от 7 до 16, что находит свое продолжение в структуре гена *HTT* у человека (8–35 повторов). Исследователями было показано, что продукт *HTT* – белок гентингин – стимулирует образование мозгового нейротрофического фактора (BDNF), необходимого для образования новых

синаптических связей и передачи нервных импульсов, что объясняет факт наиболее активного состояния гена *HTT* в раннем эмбриональном периоде при закладке структур нервной системы. Примечательно, что профессор Елена Каттанео проанализировала десять образцов ДНК неандертальского человека и обнаружила, что минимальное значение CAG-экспансии у них составляло 21 повтор.

Важным аспектом БГ является ее дифференциальная диагностика. В клинической практике специалистов по двигательным расстройствам иногда встречаются фенокопии БГ, а вопрос дальнейшего диагностического поиска иногда остается неразрешенным даже при уверенности врача в генетическом характере заболевания. В этой связи представляется полезным наличие определенного диагностического алгоритма по очередности тестирования тех или иных генов. По данным ряда исследований, вторым по частоте геном, мутация в котором может приводить к развитию хореического гиперкинеза, является *C9orf72* (исследование гексануклеотидной экспансии >60 повторов). Если результаты тестирования генов *HTT* и *C9orf72* оказываются отрицательными, рекомендуется анализ мутаций в гене спиноцеребеллярной атаксии 17-го типа *TBP*, а далее – в генах других “гентингиноподобных” (HD-like) заболеваний.

Генотип–фенотип

Проблема взаимоотношений генотипа и фенотипа является одной из наиболее актуальных для клинических специалистов по двигательным расстройствам. На Конгрессе целый ряд как пленарных, так и параллельных сессий был посвящен этой теме. Так, на примере мутаций *CACNA1A* обсуждалась проблема плейотропности генов и гетерогенности фенотипа при различных повреждениях в одном и том же гене (это и эпизодическая атаксия, и спиноцеребеллярная атаксия 6-го типа, и синдром делеции 19p13.13, а также спорадическая и семейная формы гемиплегической



Сергей Ключников выступает с докладом об истории изучения болезни Гентингтона в России.

мигрени), а на примере осложненных спастических параплегиЙ рассматривался вопрос разнообразия мутаций при схожем фенотипе. Отмечена важность структурированного подхода при поиске молекулярно-генетического диагноза у пациентов, с акцентом на растущей роли технологий высокопроизводительного секвенирования. В качестве примера было приведено несколько случаев, когда благодаря секвенированию нового поколения был расширен спектр фенотипов, ассоциированных с мутациями в ряде генов. Так, например, ранее считалось, что мутации в гене *SYNE1* приводят к развитию изолированных (“чистых”) мозжечковых атаксий, однако применение секвенирования нового поколения позволило выявить и более сложные ассоциированные синдромы. Выявление перекрывающихся генотипов и фенотипов позволяет пролить свет на общие патогенетические механизмы изучаемых заболеваний.

Секвенирование нового поколения помогает устанавливать молекулярно-генетический диагноз у пациентов в случаях, когда клиническая картина может быть обусловлена возможными повреждениями в десятках генов. Нередки случаи, когда при таком генетическом исследовании выявляются мутации *de novo* для аутосомно-доминантных заболеваний у лиц с неотягощенным семейным анамнезом, например мутации в генах *GNAL*

(аутосомно-доминантная краниоцервикальная дистония DYT25) и *TUBB4* (аутосомно-доминантная дистония DYT4).

ADCY5 – еще один ген, на который обращалось внимание на Конгрессе. Мутации в нем характеризуются большим фенотипическим разнообразием. Ген кодирует аденилатциклазу 5 и ассоциирован с такими разными состояниями, как семейная дискинезия, лицевая миокимия, пароксизмальные хорей и дистония, аутосомно-доминантные хорей и дистония, доброкачественная наследственная хорей. Помимо этого определенные полиморфизмы в данном гене ассоциированы с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа. Указанные особенности позволяют включать ген *ADCY5* в ряд профильных генных панелей для рутинного использования.

Подробнее о возможностях технологий высокопроизводительного секвенирования (секвенирования следующего поколения) говорится в статье Н.Ю. Абрамычевой и соавторов на стр. 16–23.

Участие российских исследователей в работе Конгресса

Из более чем 2100 тезисов 29 было прислано на Конгресс из России. Из них 24 касались БП, 2 – дистоний и по одному сообщению было посвящено болезни Гентингтона, описанию клинического случая спиноцереbellарной атаксии 17-го типа, анализу генов *LINGO1* и *LINGO2* при эссенциальном треморе и применению ботулотоксина при нарушениях ходьбы у пациентов с детским церебральным параличом. Помимо этого участие России в работе Конгресса ознаменовалось двумя устными докладами. С первым из них выступил ведущий научный сотрудник ФГБНУ “Научный центр неврологии”, к.м.н. С.А. Ключников. Его выступление состоялось на сателлитном симпозиуме, посвященном проблеме болезни Гентингтона в различных странах мира. Сергей Ключников осве-

тил историю изучения этого заболевания в нашей стране, а также рассказал об основных этапах развития зарождающегося активного пациентского движения.

Также в рамках Конгресса традиционно проводится так называемый видео-конкурс (Video Challenge) – пленарное заседание, на котором группа ведущих мировых экспертов по двигательным расстройствам пытается поставить верный диагноз в представляемых молодыми специалистами сложных клинических случаях. Бессменными ведущими этого конкурса являются Энтони Ланг и Кэпил Сэти. Среди 16 отобранных конкурсантов был и научный сотрудник ФГБНУ “Научный центр неврологии”, к.м.н. Ю.А. Селивёрстов. Он представил клинический случай пациентки с генетически подтвержденным синдромом Герстмана–Штройслера–Шейнкера – редким наследственным прионным заболеванием. Интересно, что это было первое российское выступление за всю историю такого формата выступлений на Конгрессе.

Следующий, 21-й по счету, Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений пройдет в Ванкувере (Канада) с 4 по 8 июня 2017 г. Действующий президент Международного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам Оскар Гершаник отметил, что от России очень ждут



Юрий Селивёрстов представляет клинический случай пациентки с синдромом Герстмана–Штройслера–Шейнкера (справа – ведущий сессии доктор Энтони Ланг).

более активного участия в работе Конгресса и призвал молодых российских специалистов присоединиться к работе Общества, членство в котором для них может быть бесплатным (с наличием ряда незначительных ограничений в виде, например, отсутствия возможности получать бумажный вариант журнала *Movement Disorders*). Более того, при регистрации на Конгресс всем молодым ученым, подавшим свои тезисы, предоставляется возможность участвовать в конкурсе на грант для оплаты поездки на это мероприятие (travel grant), что значительно снижает траты и делает вполне реальным участие в данном форуме большего числа молодых ученых.