

Европейская ассоциация по изучению болезни Гентингтона как платформа для международного сотрудничества: 4-летний опыт совместной работы с Россией

Ю.А. Селивёрстов, Е.Н. Юдина, С.А. Клошников, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и почти полной пенетрантностью мутантного гена – в настоящее время находится в центре изучения вопросов фенотипического многообразия моногенных расстройств, а также потенциальных подходов к подавлению патологического процесса, в том числе путем “выключения” из работы мутантного гена (*gene silencing*). Генетическая детерминированность заболевания позволяет выделять уникальную группу людей – бессимптомных носителей мутации БГ, что дает возможность подробно изучать различные этапы развития болезни. Несмотря на то что БГ относится к орфанным заболеваниям (как по европейским, так и по российским критериям), его распространенность в различных странах считается недооцененной. Согласно метаанализу 2012 г., распространенность БГ в мире составляет 2,7 случая на 100 000 населения; при этом в Европе, Северной Америке и Австралии этот показатель несколько больше – 5,7 на 100 000 населения, а в Азии меньше – 0,4 на 100 000 населения (Pringsheim et al., 2012). К сожалению, в России подобных эпидемиологических исследований не проводилось, поэтому на сегодняшний день к нашей стране принято применять европейские статистические показатели относительно распростра-

ненности БГ. По перечисленным выше причинам представляется крайне полезным и логичным ведение регистров пациентов с БГ в различных странах – это позволяет не только составить впечатление о характере распространности заболевания, но и дает возможность более детально изучать его фенотипические и генетические аспекты.

В настоящее время мы являемся свидетелями уникальных событий в научном мире – наблюдается своего рода бум развития инновационных подходов к лечению наследственных заболеваний, в том числе БГ. В доклинических исследованиях была показана перспективность дальнейшей разработки таких терапевтических подходов, как применение РНК-интерференции (например, интрастриарное введение малых интерферирующих РНК при помощи вирусного вектора), антисмысловых олигонуклеотидов (интратекальное введение) и особых “цинк-пальцевых” белков (интрастриарное введение кодирующих последовательностей в составе вирусного вектора) с целью подавления синтеза мутантного гентингина. Активно тестируется применение ингибиторов киназ и внутрижелудочковое введение ганглиозида GM1 с целью посттрансляционной модификации гентингина, а также применение шаперонов (например, рекомбинантной молекулы AриCCT1), стимуляторов аутофагии (селизи-

стат), субстанций, препятствующих агрегации мутантного гентингина (ингибиторы деацетилазы гистонов HDAC4), воздействие на воспалительный компонент в патогенезе БГ (например, посредством применения лахинимода), стимулирование нейротрофических факторов (цистеамин) и т.д. (Wild et al., 2014).

Такое разнообразие методик не может не впечатлять. Однако, безусловно, для дальнейшей разработки перспективных терапевтических стратегий необходим этап клинических исследований, подразумевающий изучение применения того или иного лечебного подхода у людей. Это требует включения в клинические исследования надлежащего количества участников-носителей мутации БГ, а также наличия достаточного числа исследователей, хорошо знакомых с изучаемой патологией. Более того, наиболее рациональным представляется включение в исследование пациентов с БГ из популяций различных стран. Всё это обуславливает потребность в создании глобальной международной исследовательской платформы для наиболее глубокого изучения этого заболевания. Такой платформой стала Европейская ассоциация по изучению БГ ([European Huntington's Disease Network – EHDN](http://EuropeanHuntington'sDiseaseNetwork.org); euro-hd.net). Эта организация была создана в 2003 г. при поддержке частного некоммерческого фонда CHDI Foundation, Inc. За 10 лет из группы в несколько человек она выросла до крупнейшего в своем роде исследовательского объединения, включающего в себя десятки профильных центров в Европе, в том числе в Российской Федерации. С 2003 по 2014 г. руководителем EHDN был профессор Бернхард Ландвермайер (Германия), однако в этом году его сменил профессор Жан-Марк Бургундер (Швейцария). Под началом EHDN было реализовано и проводится в настоящее время несколько крупных проектов, два из которых имеют первостепенное значение для изучения естественного течения БГ, ее фенотипических и генетических характеристик – наблюдательное исследование REGISTRY и его обновленный протокол Enroll-HD. Последний старто-

вал в 2012 г. и включает в настоящее время исследовательские центры в Европе (планируется переход всех европейских центров REGISTRY к протоколу Enroll-HD), а также в Северной и Южной Америке, Китае и Австралии.

Такой охват популяции носителей мутации БГ поражает. В рамках REGISTRY уже включено более 13 000 участников, и это, безусловно, не предел. Наша страна присоединилась к исследованию REGISTRY в 2010 г. Деятельность EHDN в России координируют неврологи Научного центра неврологии Ю.А. Селивёрстов и Е.Н. Юдина. Первый исследовательский центр был открыт в Москве на базе Научного центра неврологии. В настоящее время работу московского центра поддерживают профессор С.Н. Иллариошкин, к.м.н. С.А. Ключников, к.м.н. Е.Н. Юдина, аспирант Ю.А. Селивёрстов, к.м.н. О.Р. Смирнов, профессор О.П. Сидорова. Впоследствии были открыты дополнительные центры в Нижнем Новгороде (руководитель – к.м.н. С.В. Копишинская), Уфе (руководитель – профессор Р.В. Магжанов) и Казани (руководитель – профессор З.А. Залялова). В ближайшее время планируется также открытие исследовательского центра REGISTRY в Воронеже. К настоящему времени в российской базе REGISTRY насчитывается более 140 участников. Дальнейшее расширение исследовательской базы EHDN в России будет способствовать как научной деятельности, так и просвещению врачей в различных регионах нашей страны о БГ. В 2015 г. исследовательские центры в России будут переходить к работе по новому протоколу Enroll-HD.

Необходимо отметить, что EHDN является не только собственно научной платформой. Это объединение активно взаимодействует с общественными пациентскими организациями, участвует в проведении встреч пациентов с БГ и членов их семей с медицинскими специалистами, что способствует распространению информации о БГ, внедрению качественной медицинской помощи больным. Ряд семей из России принимали участие в пленар-





Доктор Ральф Райльманн с сотрудниками исследовательского центра Pride-HD г. Казани.

ных встречах EHDN в Стокгольме (2012 г.) и Барселоне (2014 г.). Более того, усилиями волонтеров и координаторов EHDN в России в настоящее время стал доступен на русском языке ресурс hdbuzz.net, созданный специалистами по БГ, где на простом, доступном языке освещаются последние достижения в области изучения этого заболевания. Таким образом, этот сайт является крайне полезным для пациентов с БГ и членов их семей.

Важно, что EHDN проводит программы по финансовой поддержке научной деятельности исследователей БГ по всему миру, в частности небольших научных пилотных проектов, заявки на проведение которых может подать любая исследовательская группа при наличии должным образом подготовленного и обоснованного протокола. Более того, год назад EHDN запустила программу стипендий для краткосрочной стажировки молодых учёных. Так, в 2013 г. на конкурсной основе было отобрано трое стипендиатов, в том числе представитель из России — Ю.А. Селивёрстов (Научный центр неврологии, г. Москва). В течение 6 нед он проходил стажировку в Университете г. Ульм (Германия), г. Гейдельберге

(Германия), а также на базе Университетского колледжа Лондона (Великобритания). Эта стажировка позволила приобрести ценный опыт по обработке данных функциональной МРТ покоя — методике, не применявшейся до тех пор в нашей стране. Сотрудниками исследовательских центров в Москве и Нижнем Новгороде систематически подготавливаются устные и стендовые доклады по БГ за рубежом и в России.

Помимо собственно наблюдательных исследований проекты REGISTRY и Enroll-HD EHDN курируют работу 21 рабочей группы, занимающейся изучением различных аспектов БГ, в частности поведенческого фенотипа, возможностей нейровизуализации при БГ, биомаркеров этого заболевания, ювенильной формы БГ, вопросов реабилитации, качества жизни пациентов с БГ и членов их семей и пр. На исследовательской базе EHDN проводились и проводятся ряд других проектов: исследование по биомаркерам БГ (TRACK-HD), исследование по новому препарату придопидину (Pride-HD), исследование распределения фосфодиэстеразы типа 10A в головном мозге пациентов с БГ при помощи позитронно-эмиссионной томографии (PET-study), а также программа по изучению фенокопий БГ, в частности нейроакантоцитоза.

Благодаря длительному сотрудничеству EHDN с российскими исследовательскими центрами в 2014 г. России было предложено участвовать у крупном международном клиническом исследовании второй фазы Pride-HD по применению придопидина у пациентов с БГ. Исследование стартовало в Москве, Нижнем Новгороде и Казани и должно продлиться около 6 мес. Его результаты будут очень важны для определения диапазона возможных для применения доз придопидина, уточнения его фармакодинамических и фармакокинетических свойств. Придопидин принадлежит к относительно новому классу лекарственных препаратов допидинов — так называемых **модуляторов дофаминергической активности**. Считается, что они могут как усиливать, так и угнетать последнюю в зависимо-

сти от первоначального исходного уровня нейромедиатора и активности соответствующих рецепторов. Эти свойства обусловлены способностью придопидина связываться в основном с “активными” дофаминовыми рецепторами, несмотря на его антагонизм к рецепторам D_2 -типа; при этом придопидин обладает быстрой скоростью диссоциации с рецепторными мишенями. Предложение участвовать в исследовании Pride-PD характеризует то доверие, которое заслужила деятельность по изучению БГ в нашей стране.

Таким образом, за прошедшие четыре года совместной работы EHDN и российских исследовательских центров удалось достигнуть значительного прогресса в области изучения БГ как в виде научного сотрудничества, так и в различных формах медицинской и образовательной деятельности. Уникальная структура и модель функционирования EHDN открывает широкие возможности для продвижения и совершенствования знаний о БГ. Эта организация открыта к сотрудничеству. Все исследовательские коллективы в России, наблюдающие пациентов с БГ и асимптомных носителей мутации этого заболевания и желающие принимать участие в международном исследовательском процессе, могут обратиться за более подробной информацией к координаторам EHDN в России – Юрию Александровичу Селивёрстову (drgoody1986@yahoo.com) и Елизавете Николаевне Юдиной (ltarasova@inbox.ru). Российская группа по БГ активно участвует в работе Общества помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими двигательными расстройствами, поэтому вся эта многооб-



Ежегодная встреча российских исследователей REGISTRY в 2013 г.



Профессор Сара Табрици, Ю.А. Селивёрстов и профессор Бернхард Ландвермайер на пленарной встрече EHDN в Барселоне в 2014 г.

разная научная, образовательная и социальная деятельность имеет всероссийский масштаб и, мы надеемся, будет неуклонно расширяться.