

Генная терапия при болезни Паркинсона

В журнале *Lancet Neurology* были представлены результаты первого рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования, продемонстрировавшего эффективность метода генной терапии в лечении болезни Паркинсона (БП). Эта работа является итогом 20-летнего научного поиска доктора Michael Kaplitt, заместителя директора по науке отдела нейрохирургии в Медицинском колледже Вейла Корнелла, и его коллеги, доктора Matthew Doring, профессора молекулярной вирусологии, иммунологии и нейрохирургии из Университета штата Огайо (США). У пациентов, получавших генную терапию NLX-P101, было показано существенное уменьшение таких симптомов БП, как тремор, ригидность мышц и трудности при совершении движения. Это не только подтверждает результаты клинического исследования I фазы, но и является отправной точкой в разработке генной терапии для целого ряда неврологических расстройств.

В данном исследовании приняли участие 45 пациентов с БП среднетяжелой и тяжелой степени, у которых имел место недостаточный ответ на медикаментозную терапию. Пациенты были рандомизированы на две группы – генной терапии NLX-P101 и контроля; участникам последней была проведена ложная операция, служившая аналогом плацебо.

Результаты исследования показали, что у 50% пациентов, получивших лечение, вскоре было зарегистрировано значительное и устойчивое улучшение моторики (ослабление тремора, ригидности и трудностей с началом движения), тогда как в группе плацебо таких пациентов было 14%. У пациентов, получивших терапию NLX-P101, в среднем на 23,1% улучшились двигательные функции, в то время как у лиц из контрольной группы двигательные функции улучшились всего на 12,7%. Это статистически достоверное различие сохранялось в течение всех 6 мес наблюдения. В то же время улучшения в контрольной группе были недостоверны и являлись результатом эффекта плацебо или же так называемой регрессией к среднему значению. При этом у пациентов не отмечалось ухудшение симптомов, не связанных с двигательными функциями.

Суть генной терапии состоит в изменении функций клеток или органов для предотвращения заболевания или с целью лечения. Производится внедрение в клетки определенного гена или генов, для чего применяются специальные носители, созданные обычно на основе различных вирусов или же представляющие собой синтетические полимеры. В данном случае в нейроны головного мозга внедряли ген декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), продукт которого является ключевым для синтеза γ -аминомасляной кислоты – основного нейротрансммиттера, подавляющего чрезмерную электрическую активность нейронов, характерную для БП и обуславливающую появление клинических симптомов.

В ходе клинического исследования II фазы каждый пациент из экспериментальной группы получил инъекцию препарата непосредственно в субталамическое ядро – основную область мозга, участвующую в регуляции движений. После внедрения в клетки субталамического ядра гена декарбоксилазы глутаминовой кислоты в них начался синтез нейротрансммиттера, благодаря чему был восстановлен баланс возбуждающих и тормозных сигналов в нейронных сетях, контролирующих движения.

Ранее в ходе клинического исследования I фазы пациентам производилась инъекция препарата в субталамическое ядро только одного полушария, в исследовании II фазы инъекции проводились в ядра обоих полушарий мозга. Также в исследовании II фазы применялась новая система доставки препарата в мозг, разработанная совместно Kaplitt и Doring. Эту систему можно использовать не только в условиях операционной, но и в обычной больничной палате, что значительно упрощает процедуру и делает ее более комфортной для пациента.

Таким образом, если клинические исследования III фазы будут столь же успешны, как и предыдущие, методика генной терапии NLX-P101 сможет эффективно применяться в клинической практике.

LeWitt P.A. et al.
The Lancet Neurology, 17 March 2011 DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70039-4

Болезнь Альцгеймера гораздо чаще наследуется от матери

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма деменции. Помимо возраста, важным фактором риска развития данного заболевания является наследственная предрасположенность. Ранее проведенные исследования показали, что наследственность играет роль в 79% случаев БА. Считается, что у людей, которые имеют родственников первой степени родства, страдающих БА, риск развития этого нервно-дегенеративного расстройства в 4-10 раз выше такового у лиц без отягощенного семейного анамнеза. Понимание того, как именно болезнь наследуется, может способствовать улучшению стратегий ее профилактики и лечения.

Коллектив ученых под руководством доктора Robyn Honea из Медицинской школы при Университете штата Канзас (США) в течение 2 лет наблюдали за 53 пациентами в возрасте старше 60 лет, которые на момент начала исследования не страдали деменцией. БА была у матерей 11 участников исследования и у отцов 10 пациентов; у остальных 32 наблюдаемых родители не страдали данным заболеванием. Всем пациентам проводилось сканирование мозга в формате 3D; кроме того, изучалась когнитивная функция участников. Исследование, результаты которого были опубликованы 1 марта в *Neurology*, журнале Американской академии неврологии, проводилось при поддержке Национального института по проблемам старения и Национального института неврологических заболеваний и инсульта.

Выяснилось, что у пациентов, матери которых страдали сенильной деменцией, атрофия серого вещества головного мозга происходила в 2 раза быстрее, чем

у представителей двух других групп. Кроме того, ежегодно мозг испытуемых с отягощенной наследственностью по материнской линии уменьшался в 1,5 раза интенсивнее.

Honea R.A., Swerdlow R.H., Vidoni E.D. et al.
Neurology, March 1, 2011 vol. 76 no. 9 822-829 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820e7b74

Экономическая целесообразность проведения стентирования сонных артерий у пациентов высокого хирургического риска: результаты исследования SAPHIRE

Стентирование сонных артерий вошло в клиническую практику как возможная альтернатива эндартерэктомии сонных артерий с целью профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого хирургического риска. При анализе результатов исследования SAPHIRE было показано, что стентирование сонных артерий также является экономически приемлемым, по крайней мере, среди пациентов высокого хирургического риска. Первоначальная стоимость процедуры стентирования выше, чем таковая эндартерэктомии, но это компенсируется сокращением пребывания пациента в больнице и снижением частоты нежелательных событий в последующем.

Основной целью исследования SAPHIRE было подтверждение факта, что стентирование не уступает по эффективности эндартерэктомии у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий и сопутствующими состояниями, по причине которых эндартерэктомия не выполнялась. В исследование были включены 310 пациентов с неврологическими симптомами, развившимися на фоне стеноза сонных артерий $\geq 50\%$, или бессимптомным стенозом $\geq 80\%$ и хотя бы одним сопутствующим состоянием, значительно повышающим риск при проведении эндартерэктомии. Методом случайной выборки пациенты были распределены в группу стентирования ($n=159$) и в группу эндартерэктомии ($n=151$). При анализе результатов 3-летнего наблюдения было выявлено, что смерть, инсульт или инфаркт миокарда в течение 30 дней после операции, а также смерть или инсульт на стороне поражения в сроки от 31 дня до 1 года развились у 20 пациентов после стентирования (суммарная частота случаев 12,2%) и у 32 пациентов после эндартерэктомии (20,1%).

Исходя из данных вышеупомянутого исследования ученые во главе с доктором David Cohen из института в г. Канзас-Сити (США) проспективно оценили уровень финансовых затрат для оказания медицинской помощи пациентам в группе эндартерэктомии и стентирования. Стоимость процедуры стентирования была выше, чем таковая эндартерэктомии (7084 против 3003 долларов США; $p<0,001$), при этом продолжительность пребывания в стационаре пациентов из группы стентирования была короче (2,7 против 3,8 сут; $p<0,001$). В результате общие расходы больницы на оказание первичной медицинской помощи пациентам в обеих группах терапии существенно не отличались (11 853 доллара США для стентирования и 11 295 долларов США для эндартерэктомии).

В течение первого года после выписки из стационара частота неблагоприятных событий была ниже у пациентов в группе стентирования. В частности, в группе стентирования умерли 6,9% пациентов, тогда как в группе эндартерэктомии – 12,6%; инфаркт миокарда имел место у 2,5 и 7,9% пациентов соответственно ($p=0,04$), инсульт – у 0,6 и 4,0% соответственно. Повторную реваскуляризацию необходимо было провести 0,6% пациентам из группы стентирования, тогда как в группе эндартерэктомии таких пациентов было 4,0%.

Таким образом, анализ результатов исследования SAPHIRE свидетельствует о том, что для популяции пациентов с высоким хирургическим риском процедура стентирования является экономически выгодным вариантом терапии.

Mahoney E.M. et al.
Catheterization and Cardiovascular Interventions 2011; 77: 463-472.

Израильские ученые разработали вакцину против БА и инсульта

По данным статистики, у каждого восьмого американца развивается БА. Поскольку БА связана с повреждением мозговых сосудов, пациенты с данным заболеванием подвержены более высокому риску развития инсульта.

Группа ученых во главе с доктором Dan Frenkel из Тель-Авивского университета (Израиль) в настоящее время активно работает над созданием вакцины против БА и инсульта. Вакцина будет доступна в виде назального спрея. Согласно сообщению разработчиков новой вакцины в журнале *Neurobiology of Aging*, препарат сможет «восстанавливать поврежденные сосуды в головном мозге, привлекая к этому собственную иммунную систему организма пациента».

Инновационная вакцина разработана с целью профилактики инсульта и одной из наиболее часто встречающихся причин нарушения когнитивной функции. В дополнение к профилактическому эффекту вакцина может оказывать положительное действие даже после появления симптомов БА. Частично вакцина состоит из веществ, которые ранее успешно использовались при создании вакцины против гриппа компании GlaxoSmithKline, и индуцирует иммунный ответ организма против амилоидных белков в кровеносных сосудах. В доклинических исследованиях было обнаружено, что новый препарат может предотвратить повреждение головного мозга и тканей и восстановить нарушенные когнитивные функции. Вакцина оказывает активирующее действие на макрофаги, которые ликвидируют скопления амилоидных белков в сосудах. Исследования, проведенные на животных, показали, что после устранения подобных скоплений риск дальнейших повреждений сосудов снижается, а повреждения, образовавшиеся в результате инсульта, лучше поддаются коррекции.

Эта вакцина – лекарственное средство, появления которого ожидает огромное количество больных БА. Побочных эффектов нового препарата в результате экспериментов на животных пока не выявлено. Вакцина будет показана как лицам из группы риска или с начальными проявлениями БА, так и тем, кто перенес инсульт, для уменьшения тяжести сосудистых повреждений. Создатели вакцины надеются, что новый подход может привести к излечению или, по крайней мере, эффективной терапии сосудистой деменции, которая в 80% случаев представлена БА.

Lifshitz V., Weiss R., Benromano T. et al.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.01.006

Подготовила **Ольга Татаренко**