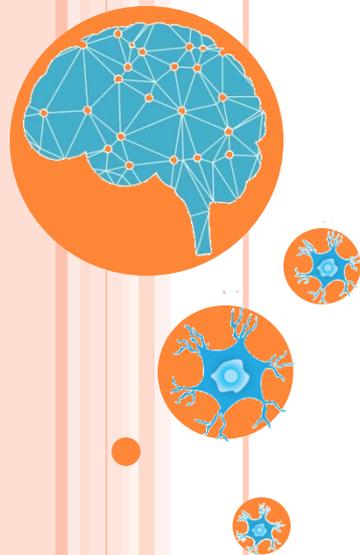


Нейротрофические факторы в терапии болезни Паркинсона



к.б.н., н.с., Цыбко Антон Сергеевич



ЛАБОРАТОРИЯ
НЕЙРОГЕНОМИКИ
ПОВЕДЕНИЯ
ИЦИГ СО РАН

Болезнь Паркинсона



W.R. Gowers. Manual of Diseases of the Nervous System (1886)

Моторные симптомы:

- 1) Тремор
- 2) Брадикинезия
- 3) Мышечная ригидность
- 4) Постуральная неустойчивость

Немоторные симптомы:

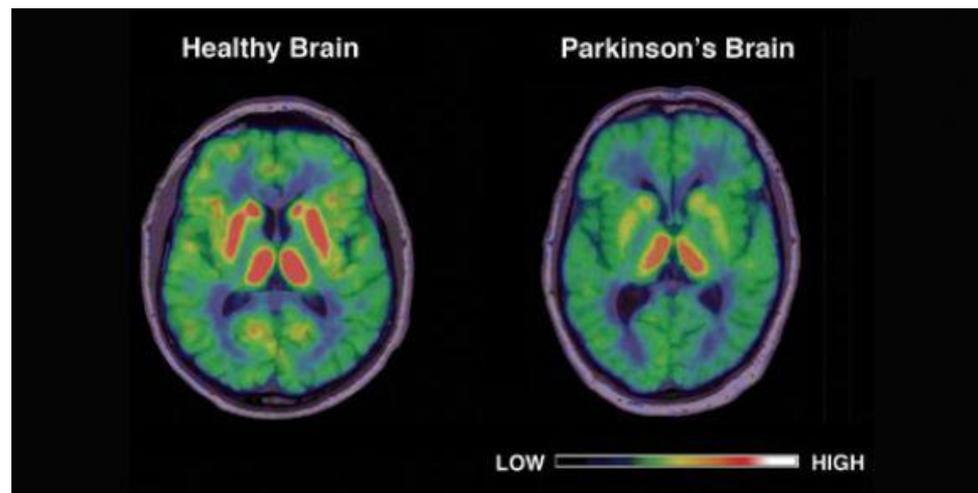
- 1) Деменция
- 2) Психоз
- 3) Нарушения сна
- 4) Депрессия



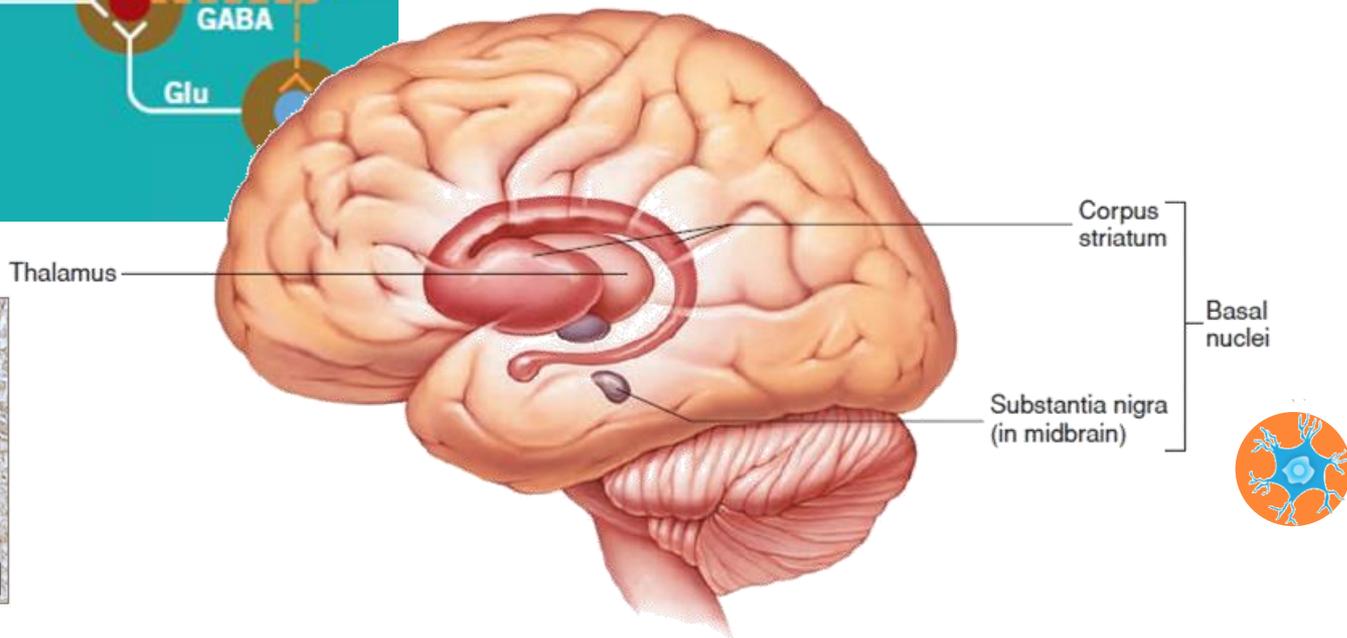
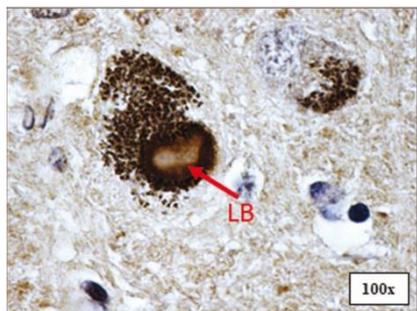
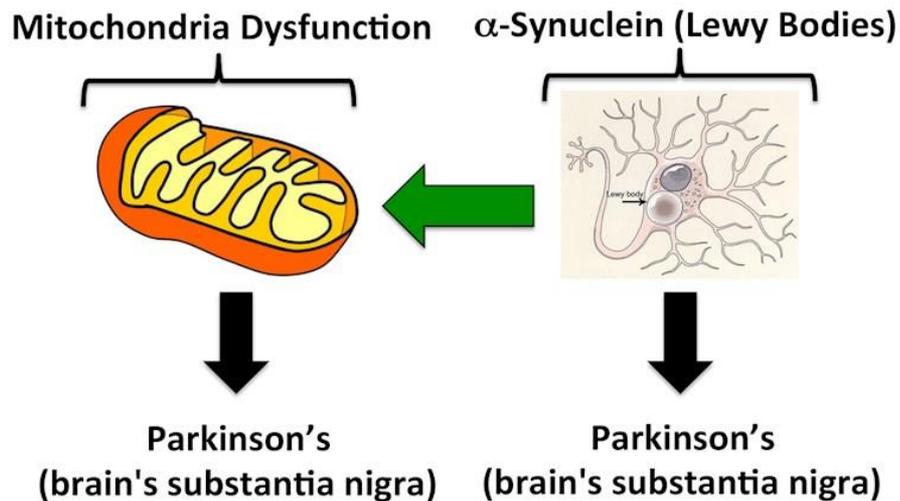
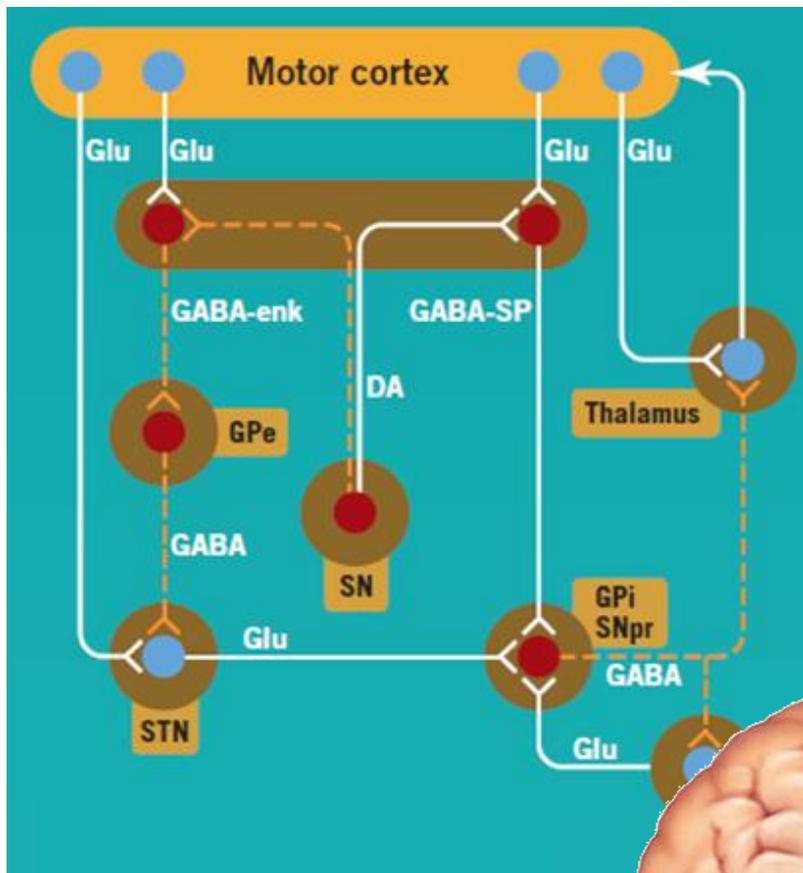
Normal Midbrain



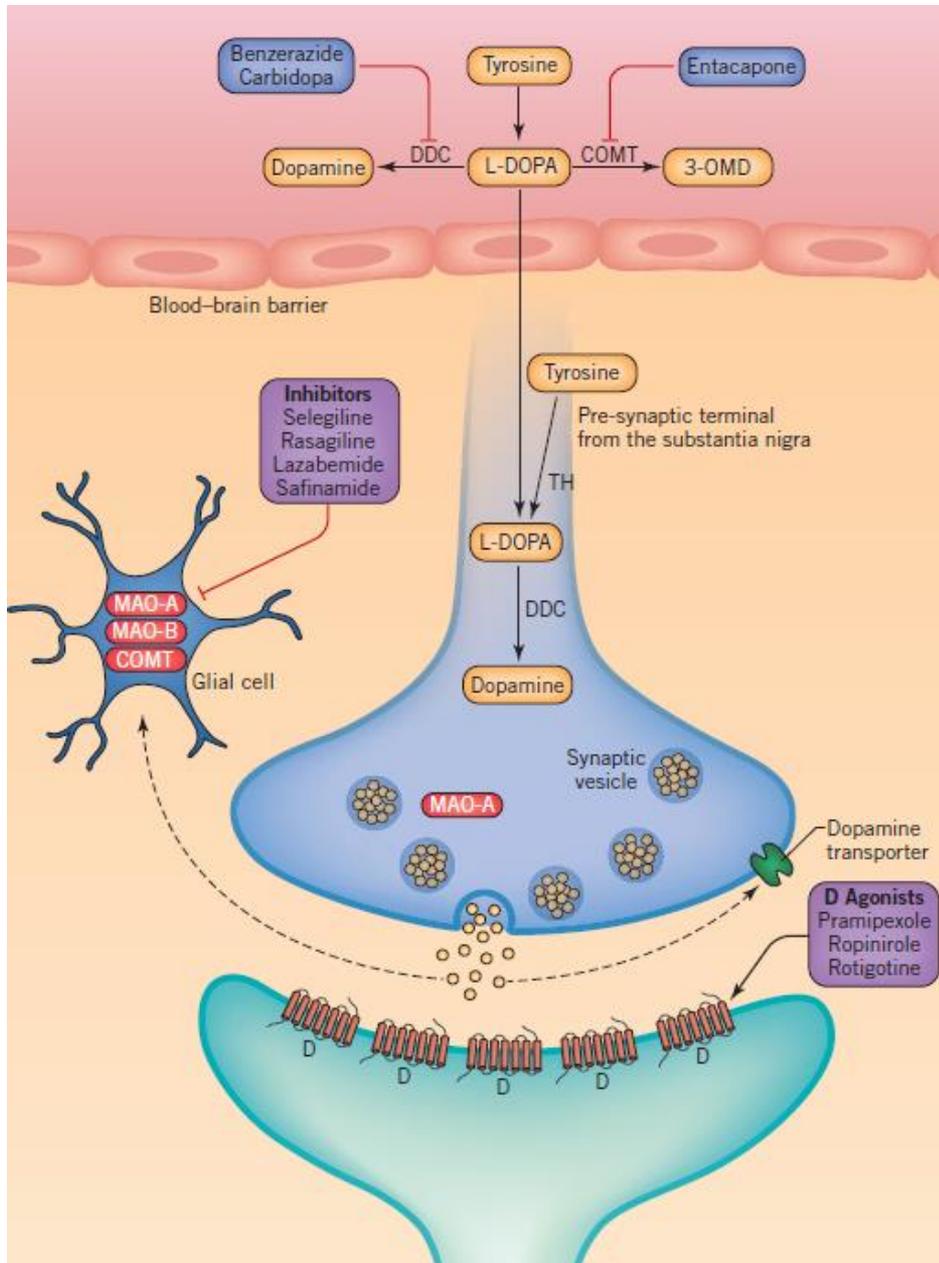
Parkinson's Midbrain



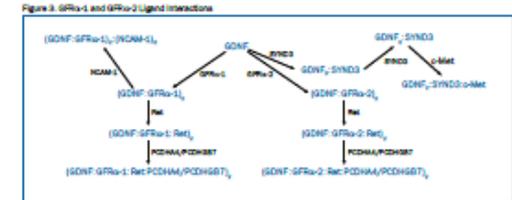
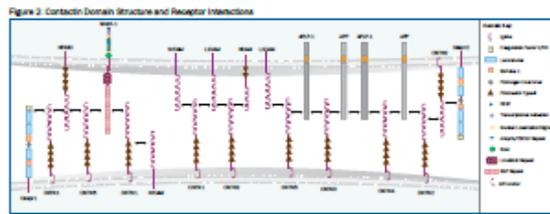
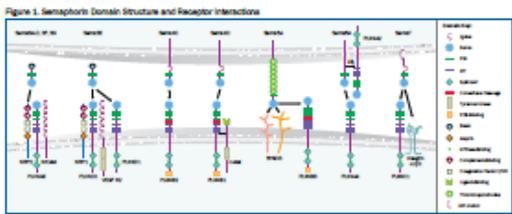
Причины болезни Паркинсона



Лечение?



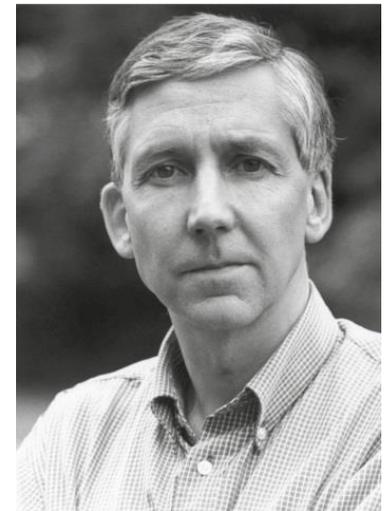
VT										XXXI											
1 [*] CNTN1 Contactin-1 CD117 130-142kDa 95	Additional Information in Note Section										2 [*] Sema4F Semaphorin 4F CD117 100-110kDa 90										
3 [*] CNTN2 Contactin-2 CD117 130-142kDa 95	4 [*] APP Amyloid β Precursor Protein APP CD101 100-120kDa 97	Structure										10 [*] Sema4G Semaphorin 4G CD117 100-110kDa 90									
11 [*] CNTN3 Contactin-3 CD117 145-155kDa 95	12 [*] APLP-1 Amyloid β Precursor-Like Protein 1 APLP-1 CD117 100-120kDa 99	Structure										17 [*] Sema3A Semaphorin 3A CD117 95kDa 95									
19 [*] CNTN4 Contactin-4 CD117 125-135kDa 95	20 [*] APLP-2 Amyloid β Precursor-Like Protein 2 APLP-2 CD117 120-135kDa 99	Structure										18 [*] Sema5A Semaphorin 5A CD117 135kDa 95									
37 [*] CNTN5 Contactin-5 CD117 125-135kDa 95	38 [*] NRXN1a Neurexin 1a CD117 150-200kDa 90	Structure										36 [*] Sema5B Semaphorin 5B CD117 140-200kDa 90									
55 [*] CNTN6 Contactin-6 CD117 125-135kDa 95	56 [*] NRXN2a Neurexin 2a CD117 180kDa 90	Structure										54 [*] Sema8A Semaphorin 8A CD117 110-125kDa 95									
73 [*] L1CAM Neural Cell Adhesion Molecule 1 CD117 200-220kDa 95	74 [*] NRXN3a Neurexin 3a CD117 178kDa 90	Structure										72 [*] Sema8B Semaphorin 8B CD117 100-110kDa 90									
91 [*] NRCAM Neural Cell Adhesion Molecule 2 CD117 190-200kDa 95	92 [*] Caspr1 Contactin Associated Protein-1 CD117 190-190kDa 95	Structure										90 [*] Sema8C Semaphorin 8C CD117 110-120kDa 95									
109 [*] NFASC Neurofascin CD117 190-190kDa 95	110 [*] Caspr2 Contactin Associated Protein-2 CD117 190kDa 94	Structure										108 [*] Sema6D Semaphorin 6D CD117 130kDa 95									



Что такое «нейротрофические факторы»?

Нейротрофические факторы (НТФ) – это большая группа полипептидов (до 200 аминокислот) которые играют ключевую роль в развитии и сохранении структур как центральной и периферической нервных систем, так и многих других систем организма. Они принимают участие в регуляции роста, развития, дифференциации, миграции и выживания клеточных популяций, процессах их адаптации к внешним воздействиям.

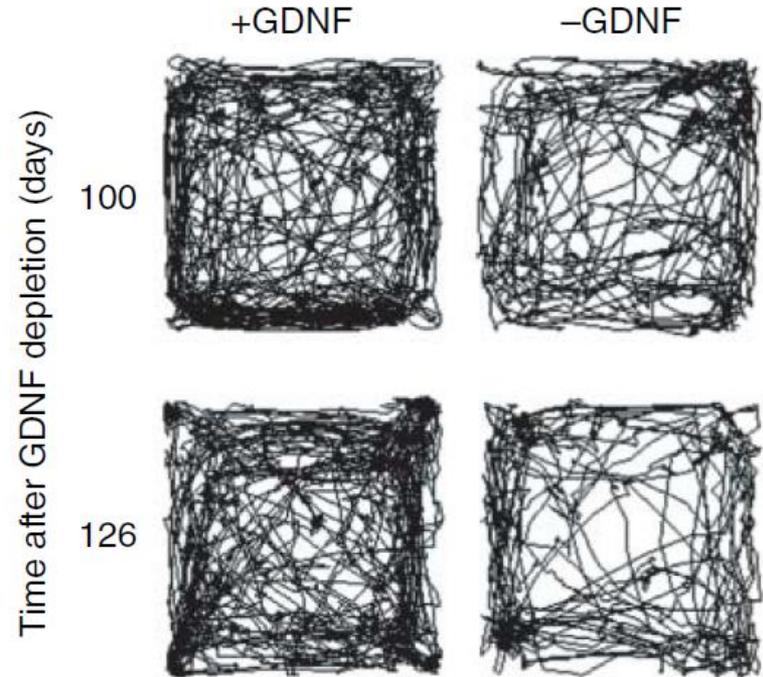
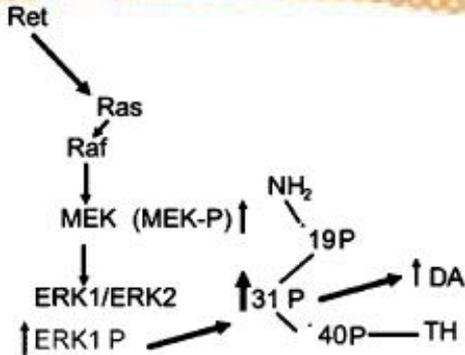
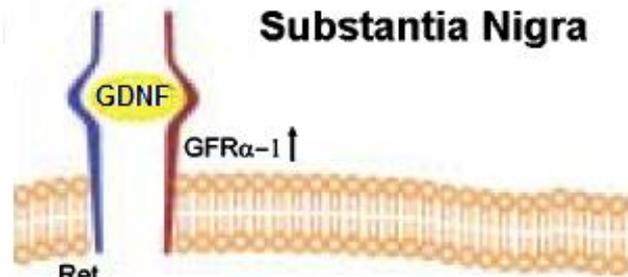
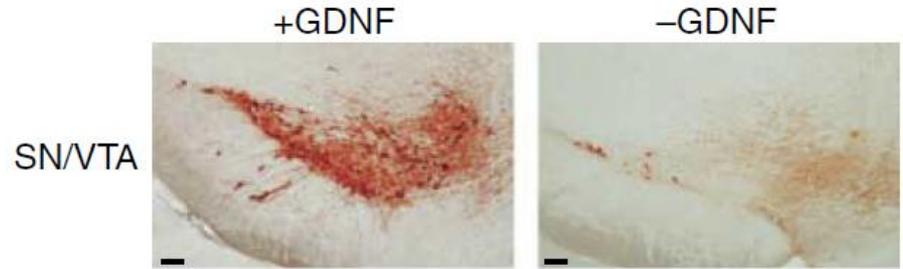
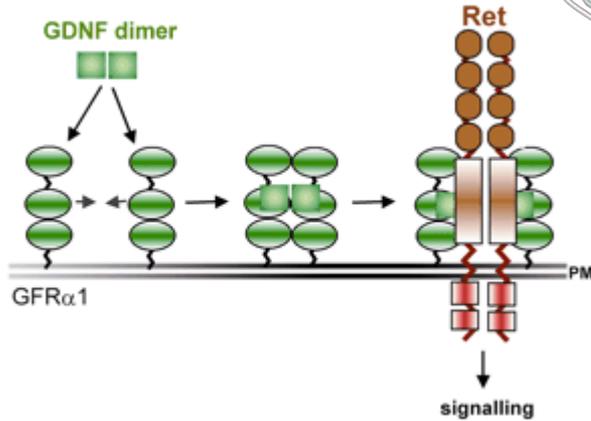
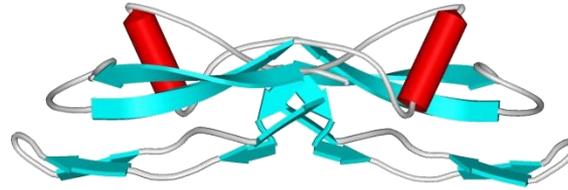
- 1) НТФ должен быть способен обеспечить выживание специфической популяции развивающихся нейронов,**
- 2) должен быть представлен в биологически активной форме в клетке-мишени в то время, когда аксоны развивающихся нейронов достигают цели и**
- 3) должен быть секретирован клеткой-мишенью в небольших количествах, так чтобы растущие аксоны конкурировали за него.**



**Ив-Алан
Барде**

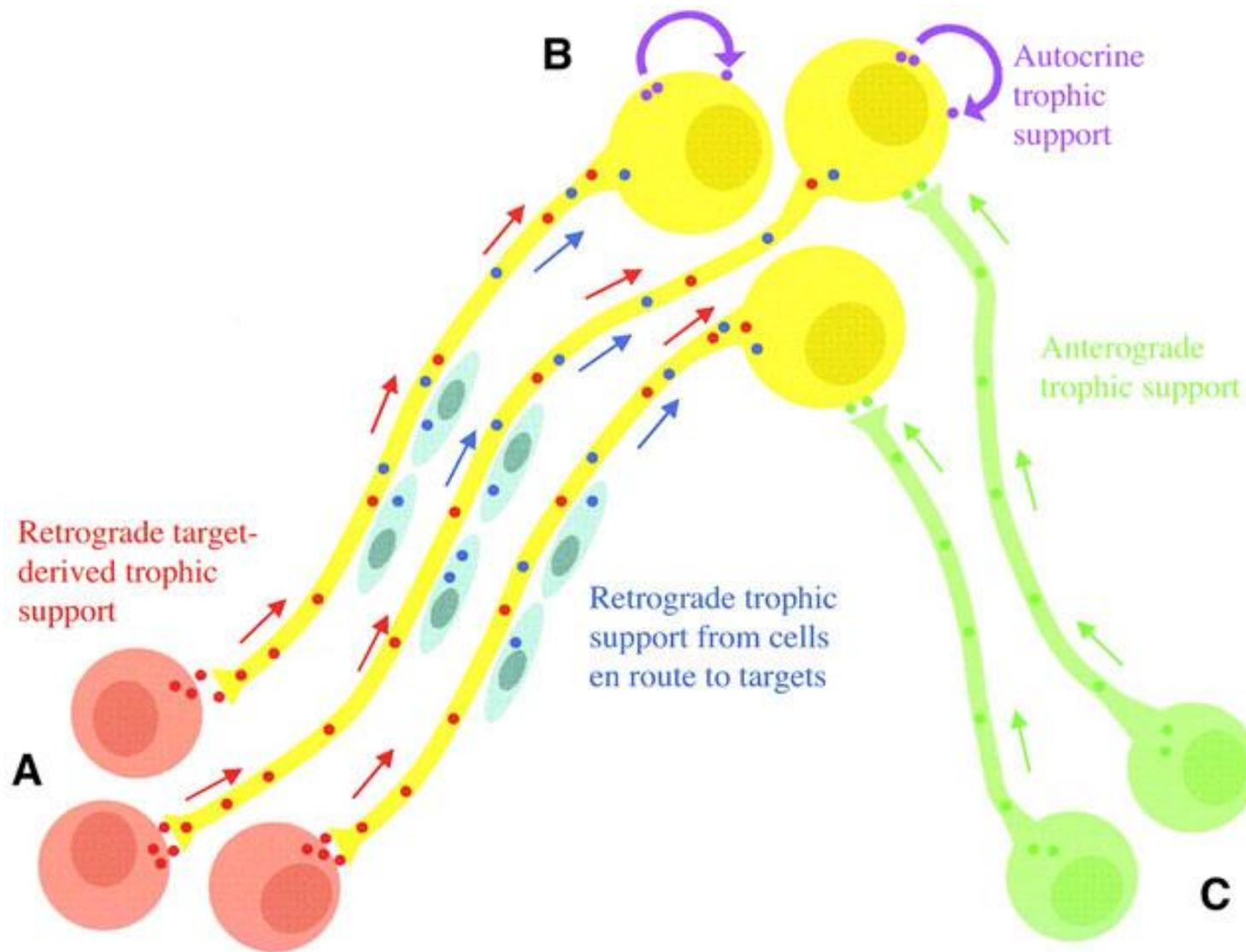


GDNF - «суперзвезда»

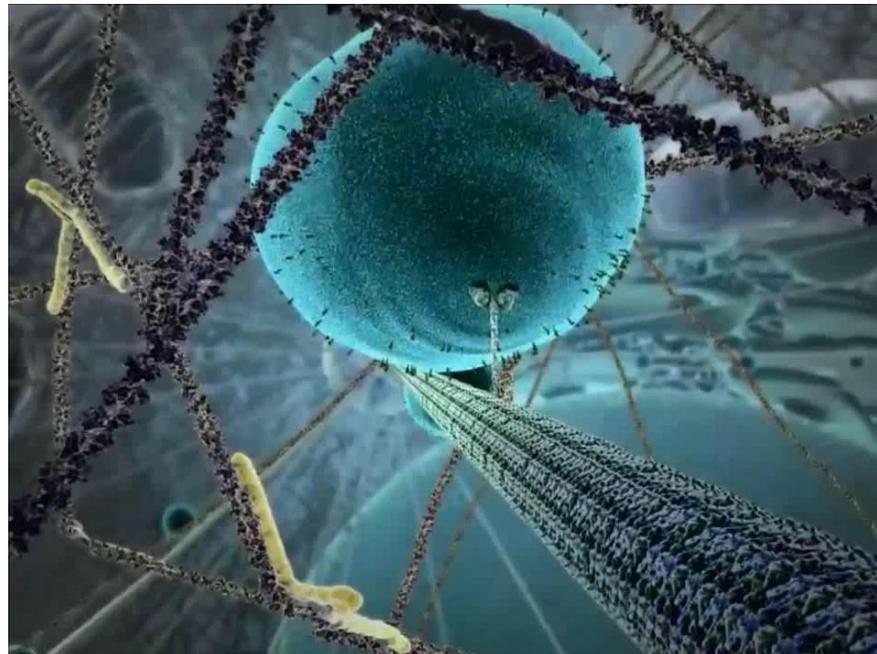
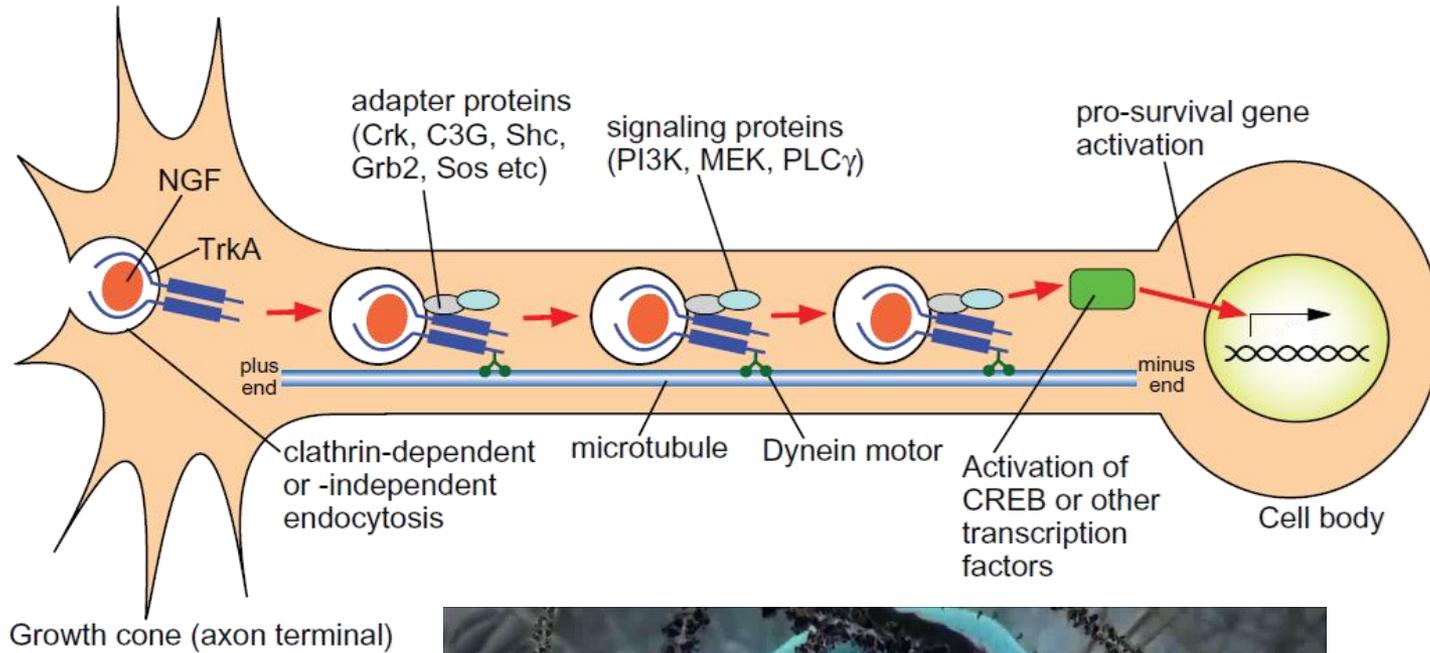


Pascual et al., 2011

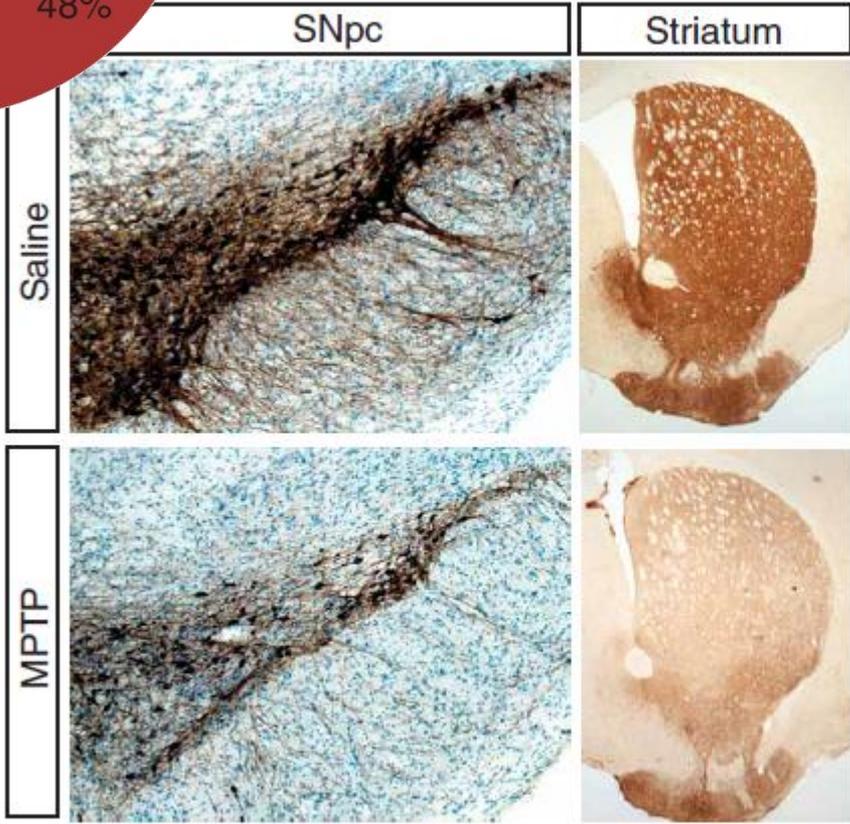
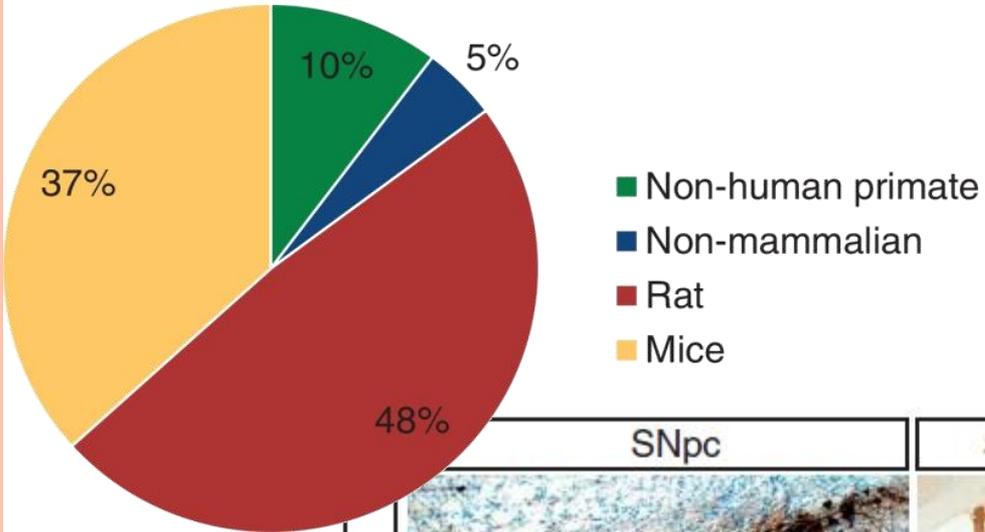
Внутриклеточный транспорт НТФ



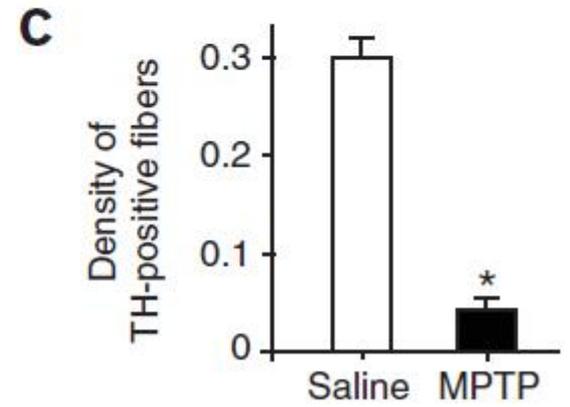
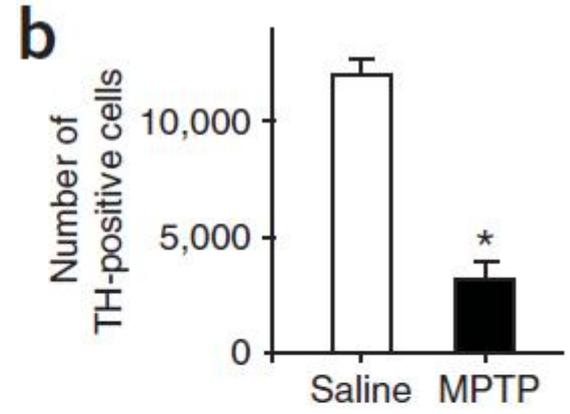
Ретроградный транспорт НТФ



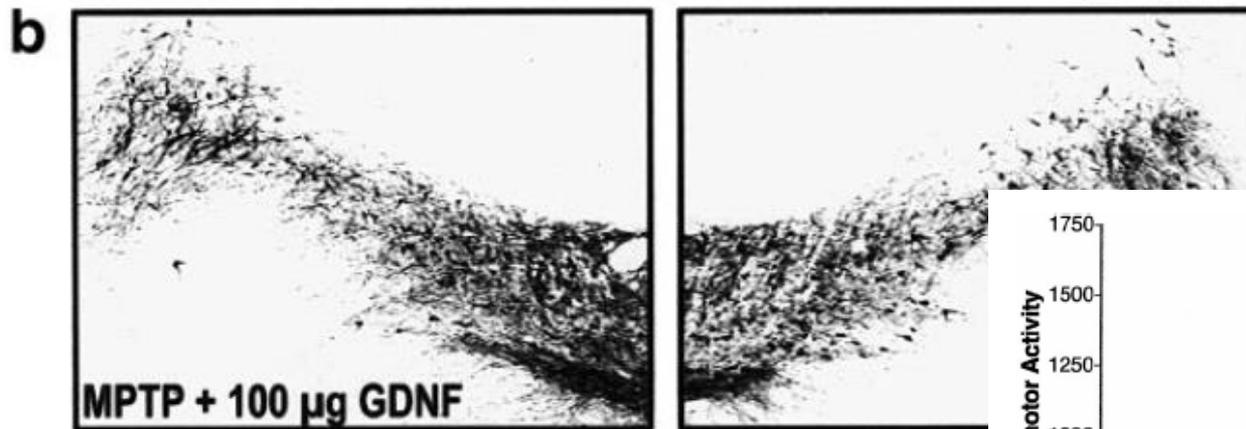
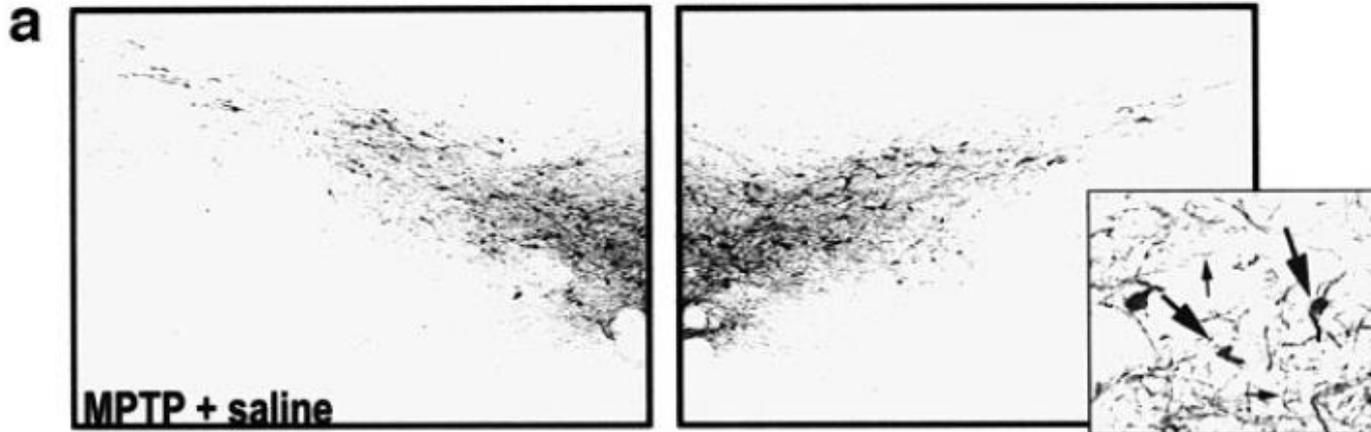
Животные модели болезни Паркинсона



Jackson-Lewis, Przedborski, 2007

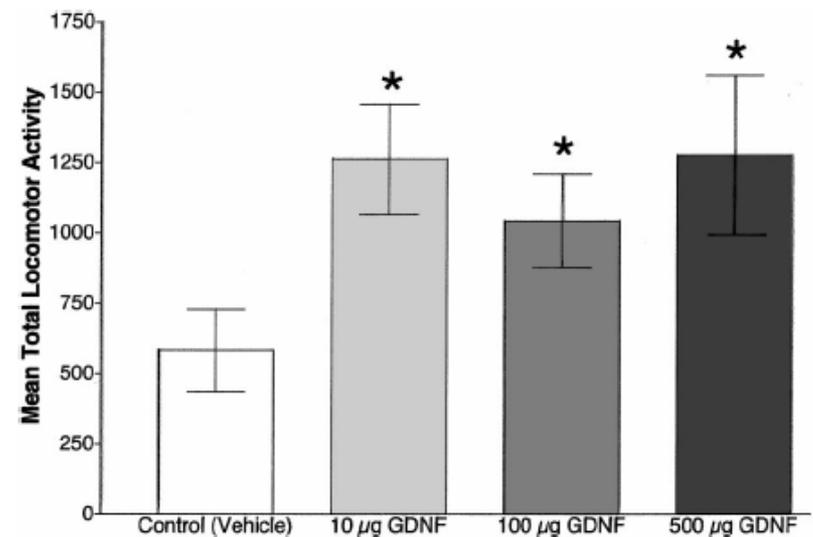


Введение GDNF в желудочки мозга у ЖИВОТНЫХ



Costa et al., 2001

Irvany et al., 2001



...и человека

Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD

J.G. Nutt, MD; K.J. Burchiel, MD; C.L. Comella, MD; J. Jankovic, MD; A.E. Lang, MD; E.R. Laws, Jr., MD; A.M. Lozano, MD, PhD; R.D. Penn, MD; R.K. Simpson, Jr., MD, PhD; M. Stacy, MD; G.F. Wooten, MD, and the ICV GDNF Study Group*

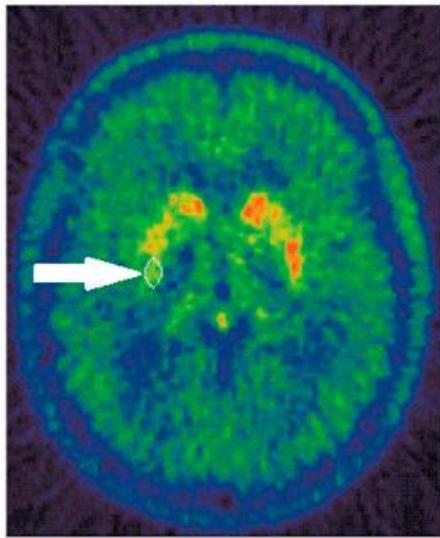
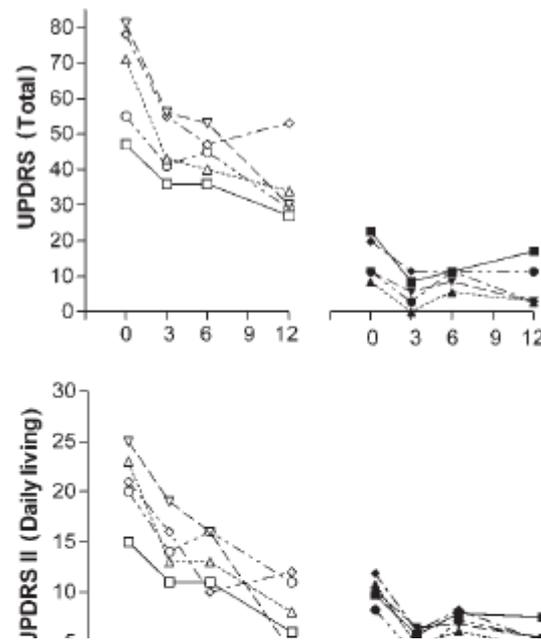
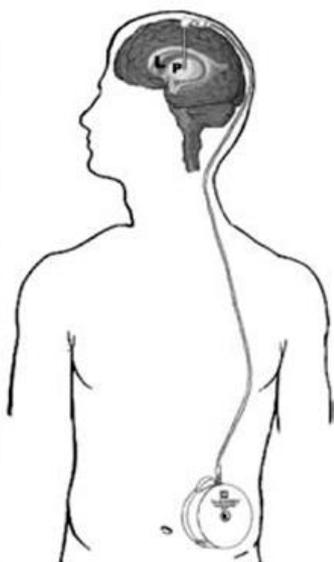
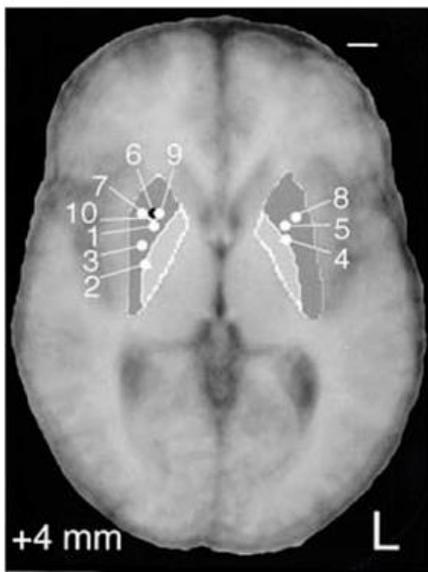
Parkinson-related

Dyskinesia	33	42
Fatigue	17	40
Sudden "off"	8	26
Akinesia	25	18
Fall	0	21
Hypertonia	0	18
Hypokinesia	8	18
Asthenia	8	13
Dystonia	8	13
Tremor	8	13

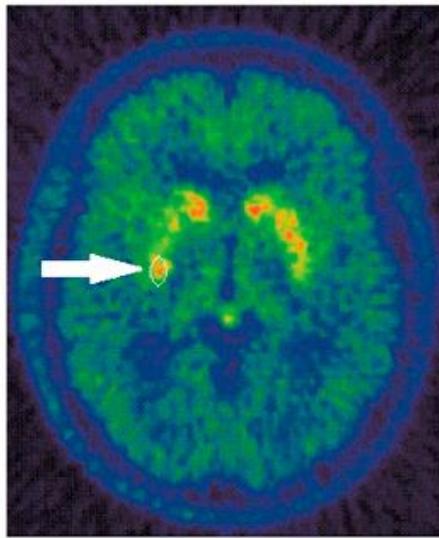


Первые успехи

Slevin et al., 2005



1



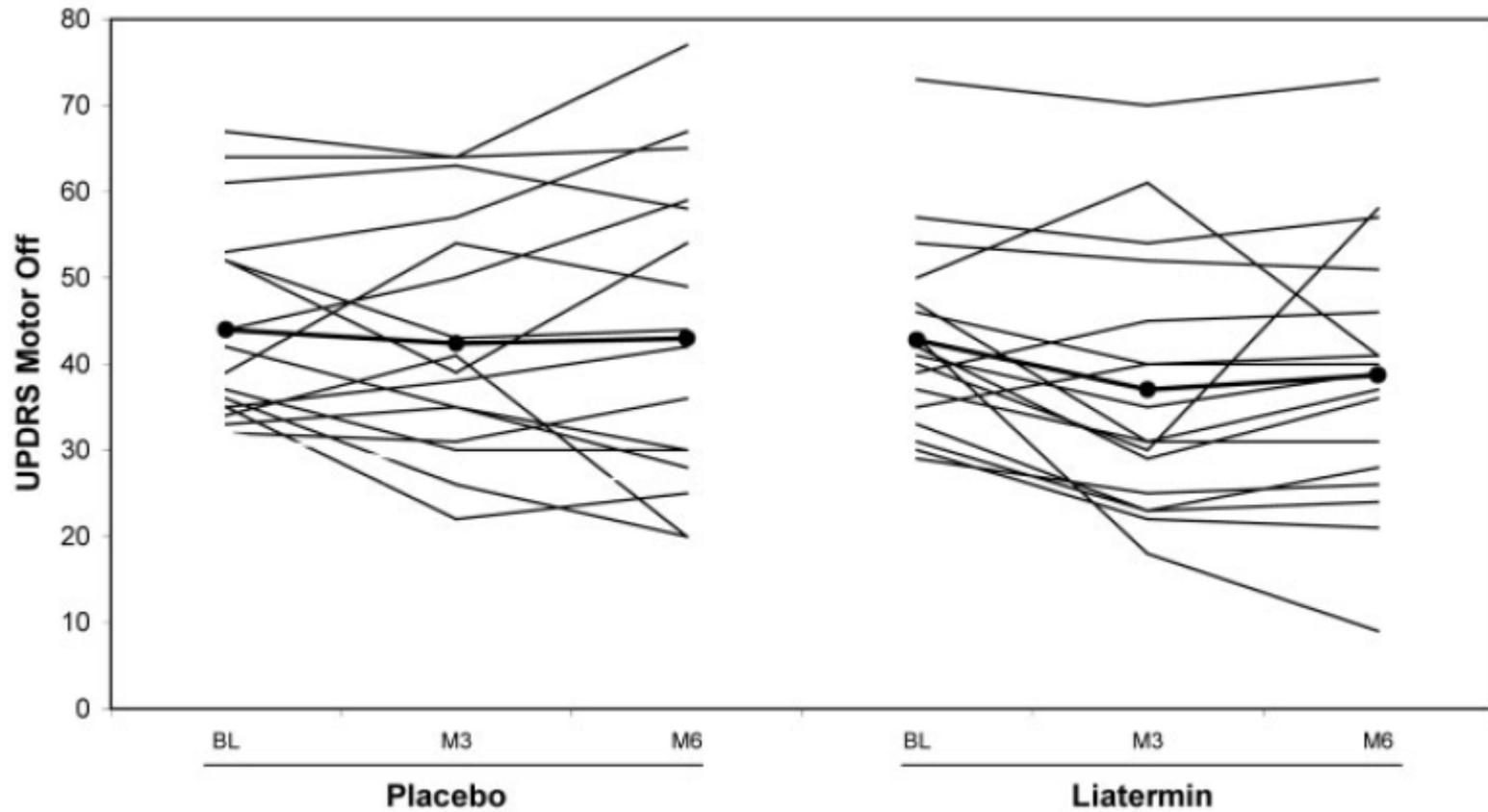
2



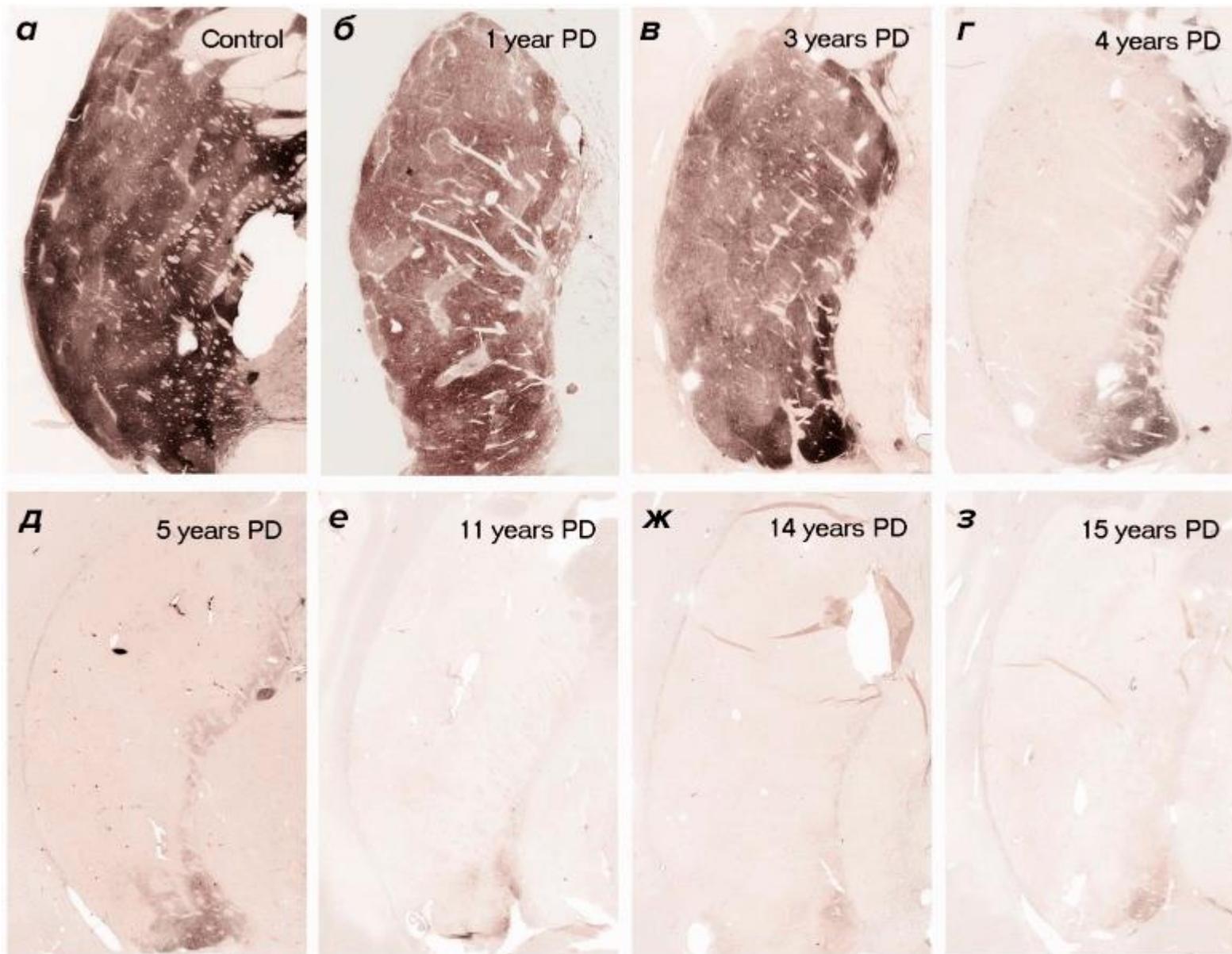
Gill et al., 2003

Love et al., 2005

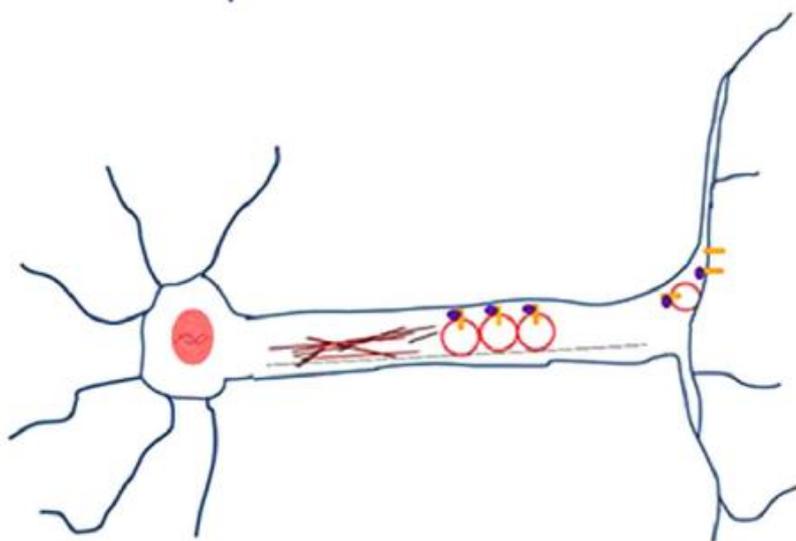
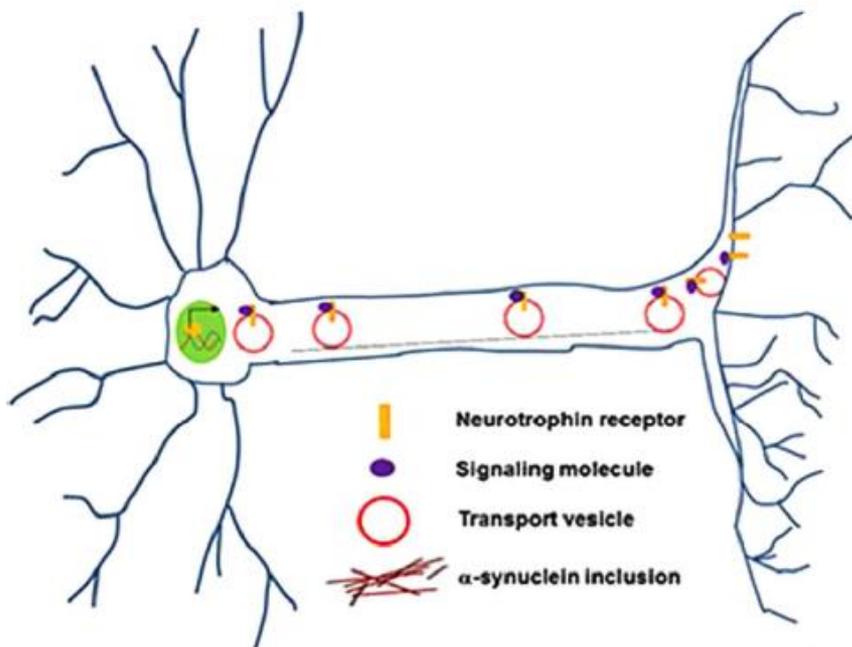
Провал в рандомизированном исследовании



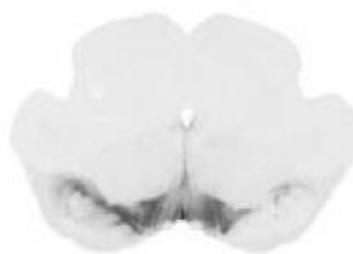
Причина провала №1



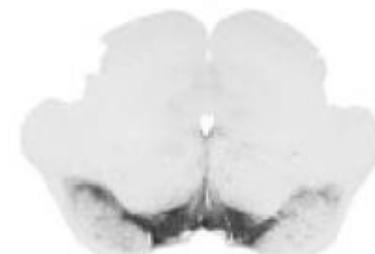
Причина провала №2



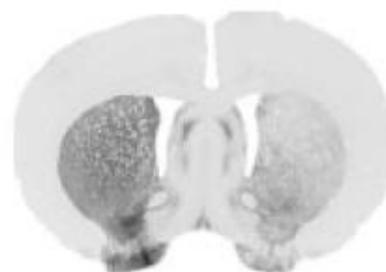
Olanow et al., 2015



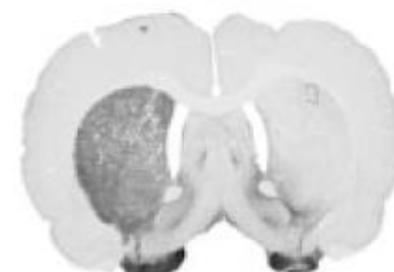
LV-GDNF in Str



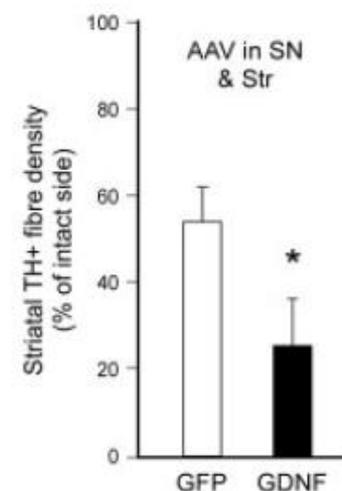
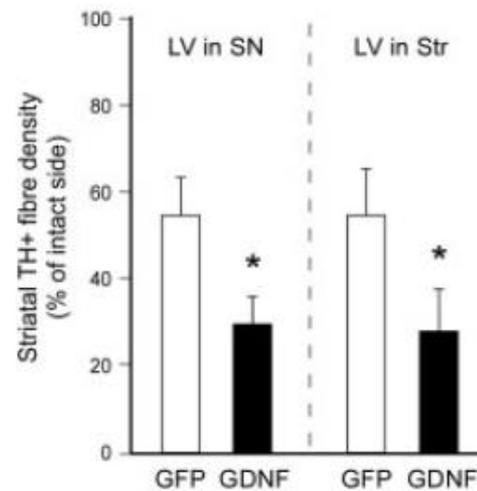
AAV-GDNF in SN & Str



LV-GDNF in Str



AAV-GDNF



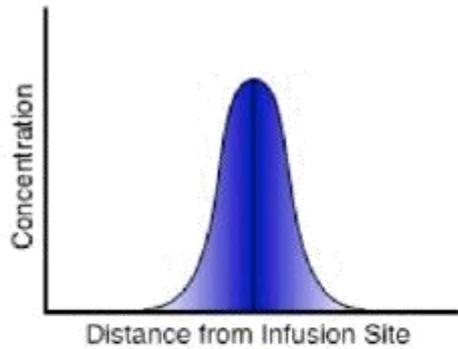
Decressac et al., 2011

Испытания продолжаются

НТФ	Цель исследования	Группа пациентов	Идентификаторы баз clinicaltrials.gov и clinicaltrialsregister.eu	Фаза испытаний
AAV2-GDNF	Испытание 4 различных доз AAV2-GDNF на предмет безопасности при билатеральной внутривентрикулярной инъекции	24 пациента со стажем болезни более 5 лет	NCT01621581	Продолжается фаза 1
Рекомбинантный GDNF	Исследование эффектов после введения различных доз (9-11 mg/ml) с помощью CED		EUCTR2011-003866-34-GB	Фаза 2 завершена
Рекомбинантный GDNF	Сравнение 9 и 18 месячного режима лечения (схема та же, что и в вышеприведённом триале)		EUCTR2013-001881-40-GB	Продолжается фаза 2
AAV2-Neurturin (CERE-120)	Испытание безопасности и эффективности CERE-120 при введении в стриатум (фаза 1) или комбинированно в стриатум и чёрную субстанцию (фаза 2)	60 пациентов в фазе 1 и примерно 50 в фазе 2	NCT00985517	Фаза 1 завершена. Начаты испытания фазы 2
Рекомбинантный PDGF-BB	Двухнедельное испытание различных доз PDGF-BB при введении в желудочек мозга на предмет безопасности	12 пациентов с умеренной тяжестью заболевания	NCT00866502	Фаза 1/2 завершена. Намечены новые испытания
Рекомбинантный CDNF	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности инъекции средней и высокой доз CDNF с помощью CED	18 пациентов	NCT03295786	Фаза 1/2 идёт набор добровольцев
Рекомбинантный CDNF	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности билатеральной внутривентрикулярной инъекции CDNF	18 пациентов со средней тяжестью заболевания	EUCTR2015-004175-73 EUCTR2018-000346-19	Продолжается фаза 2

Что такое CED?

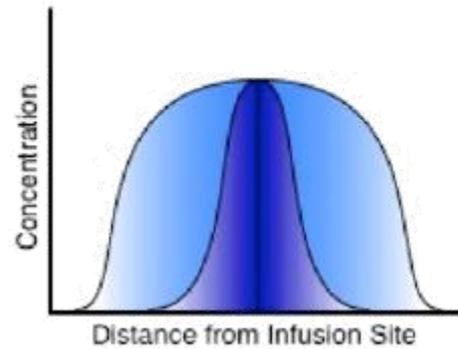
CED - convection-enhanced delivery



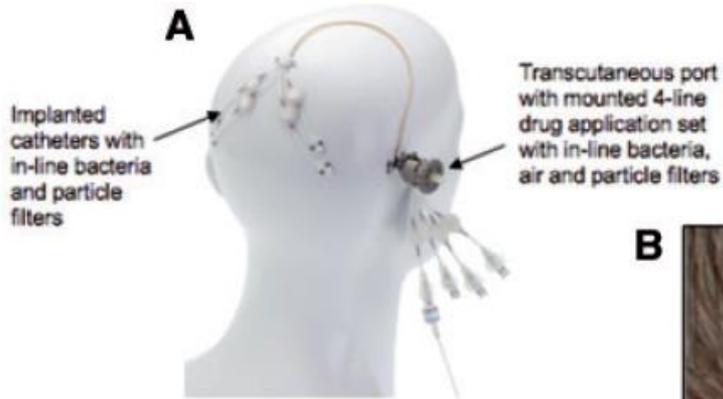
Инъекция



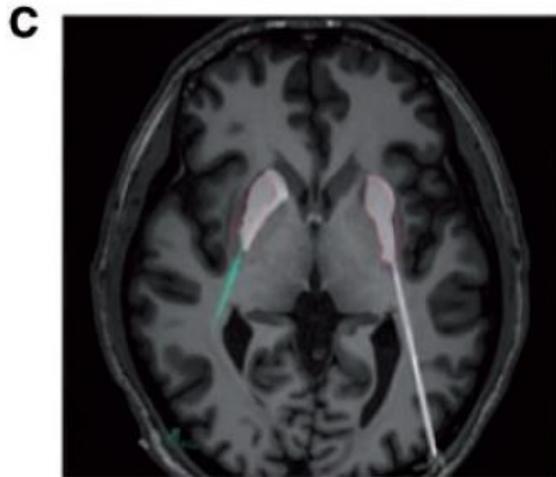
CED



Первое завершённое испытание с использованием CED



Drug delivery system used in study



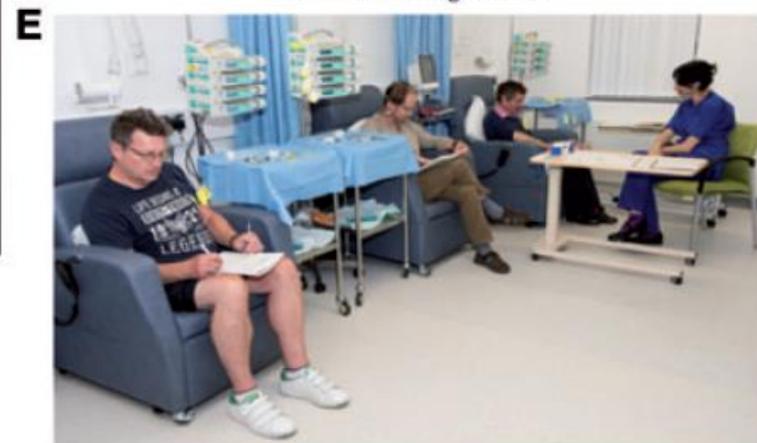
Gadolinium test infusion



Skull-mounted port

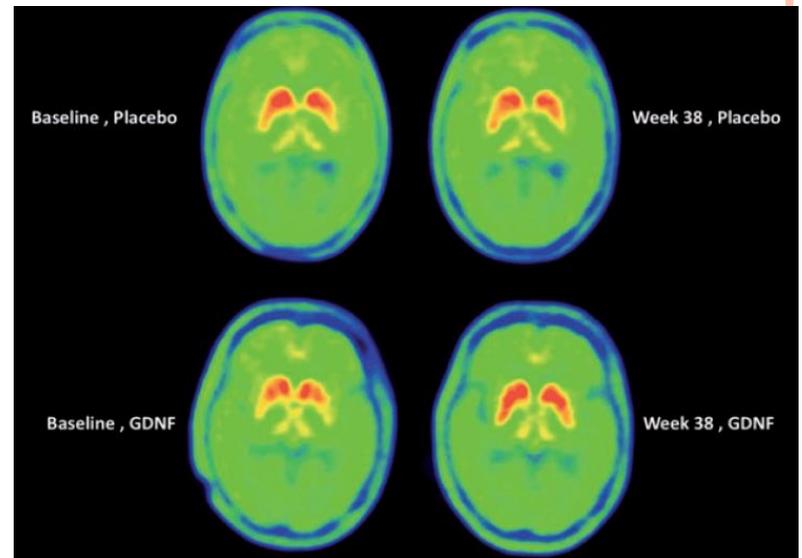
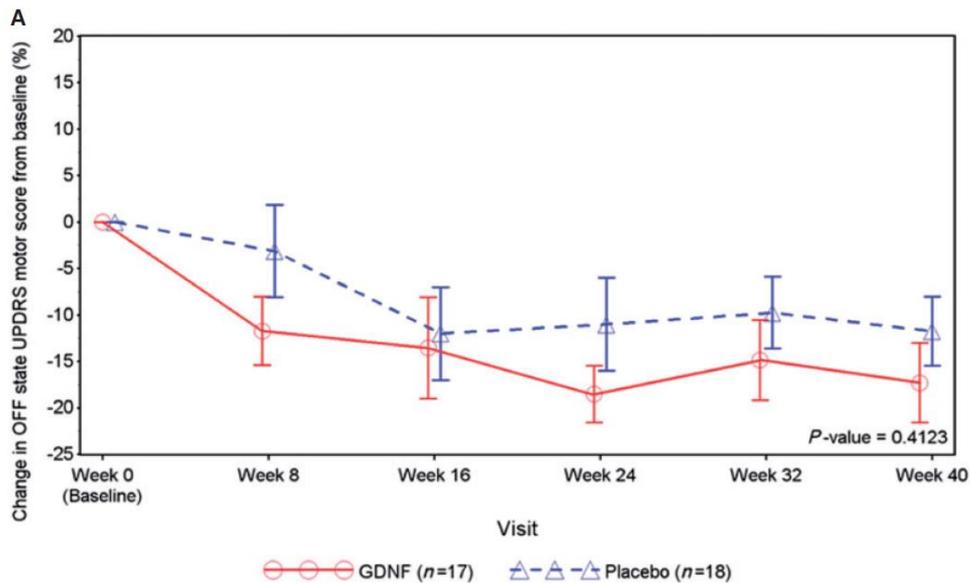


Patient receiving infusion

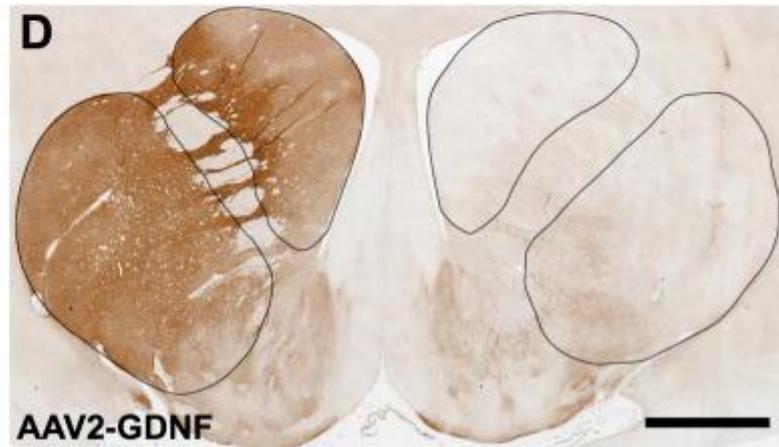
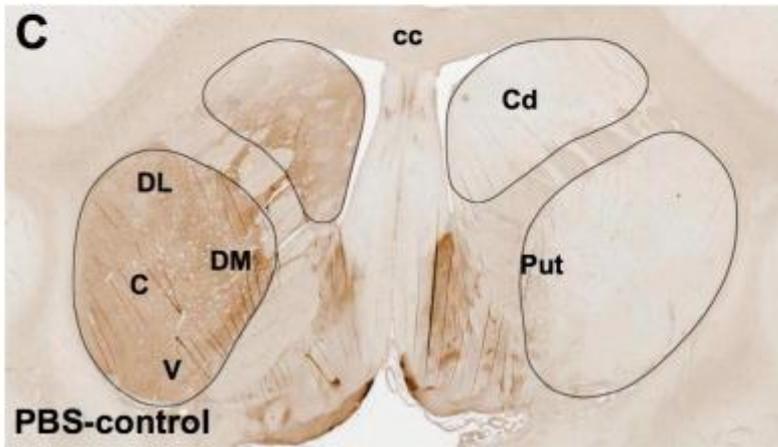
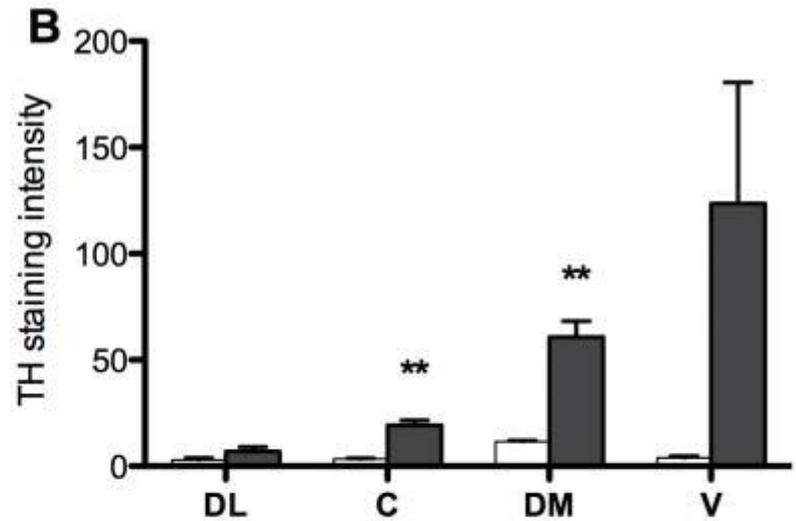
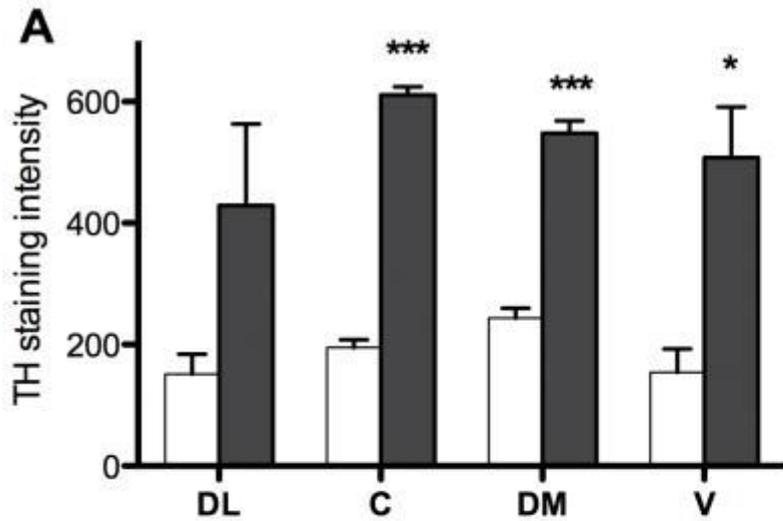


GDNF study Infusion suite

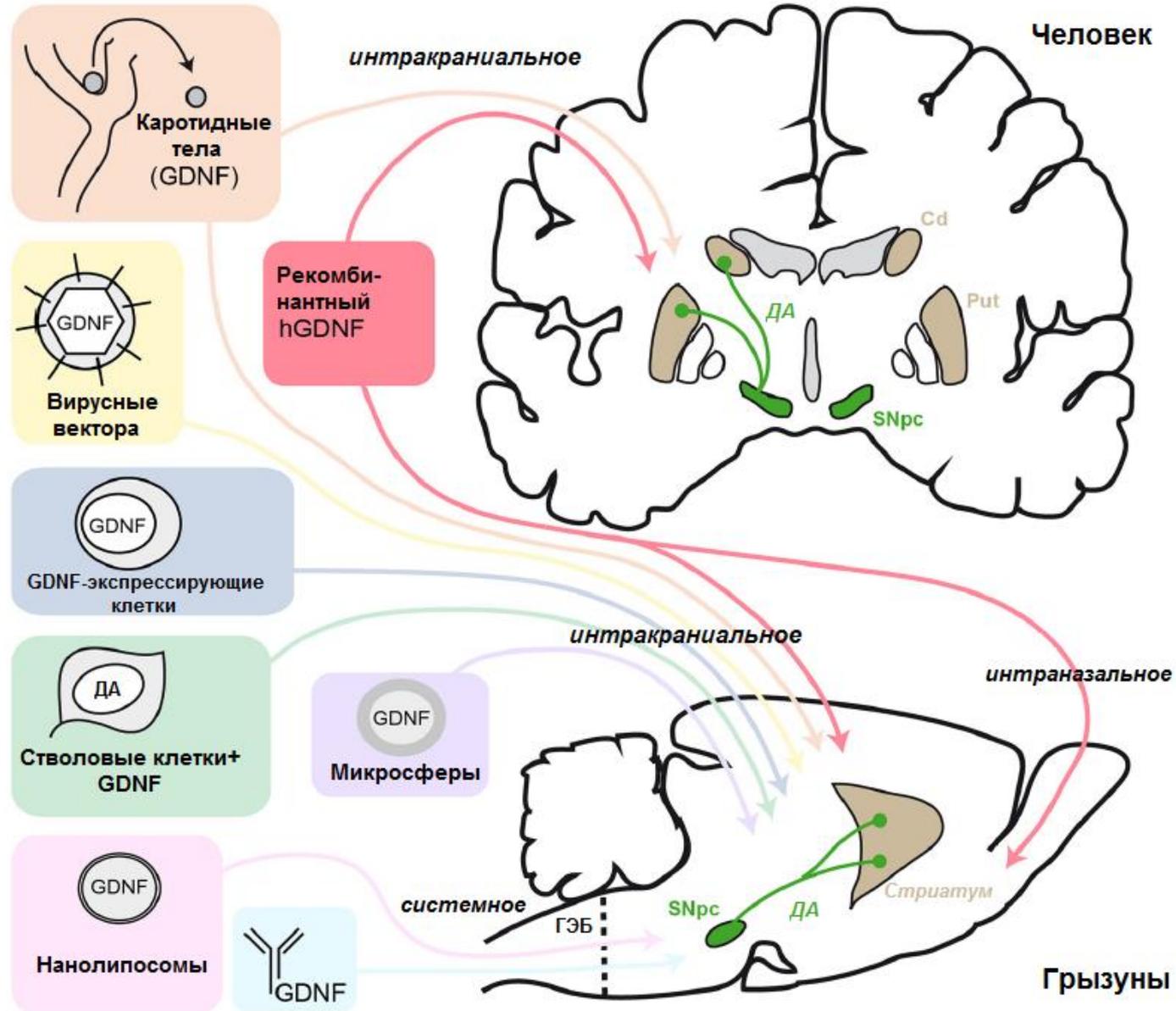
Первое завершённое испытание с использованием CED



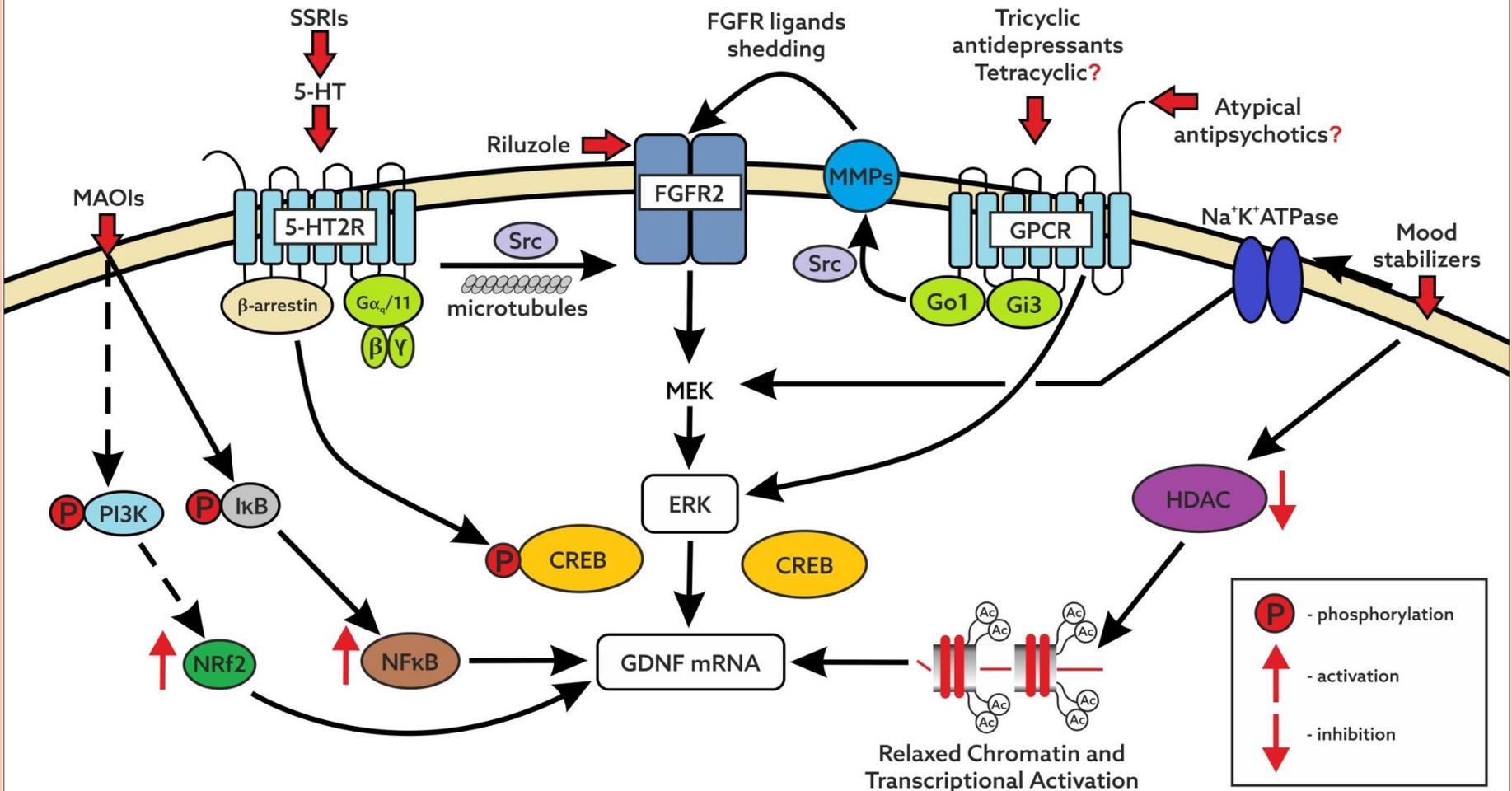
AAV2-GDNF+CED



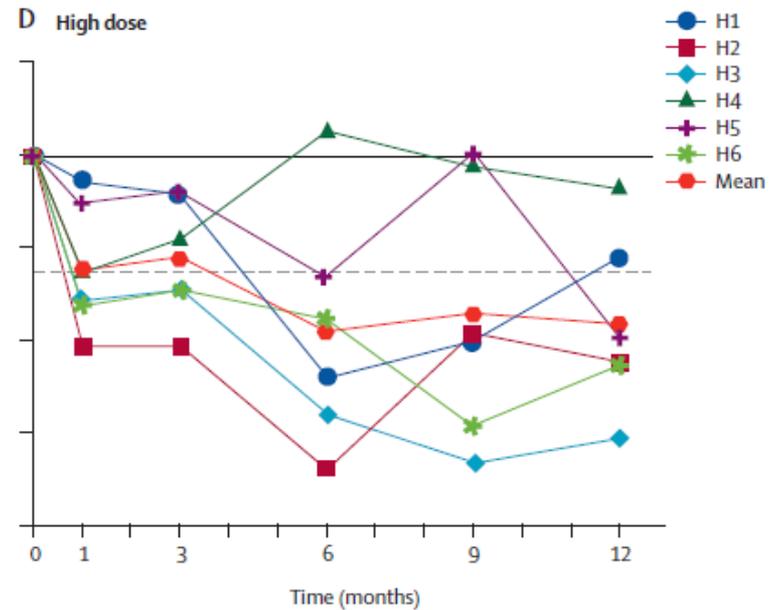
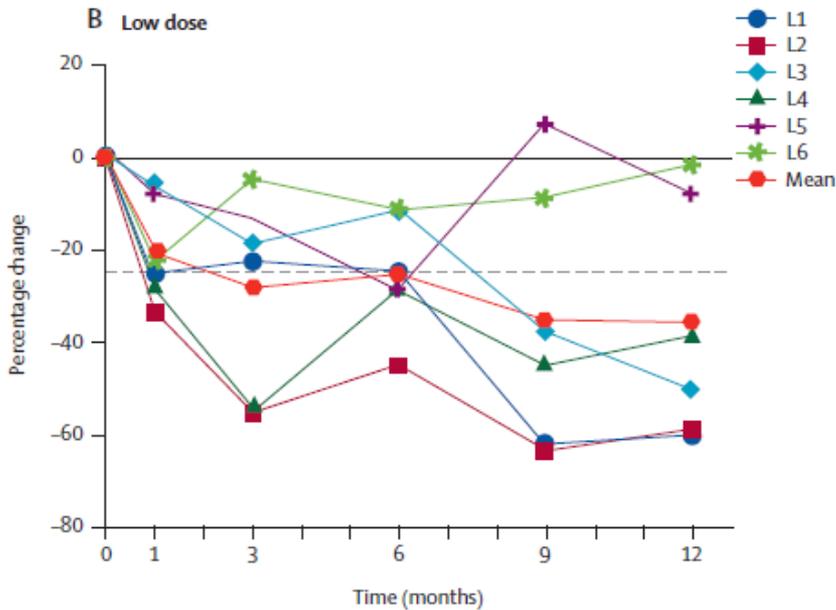
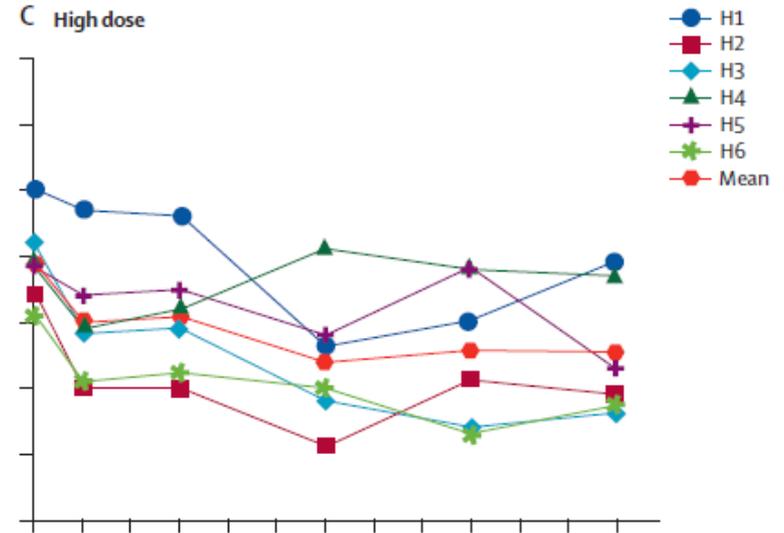
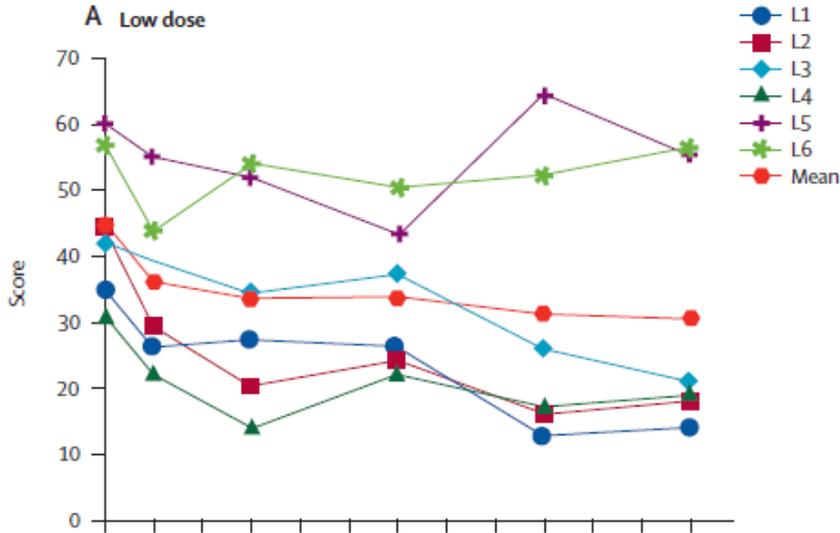
Различные подходы к доставке GDNF



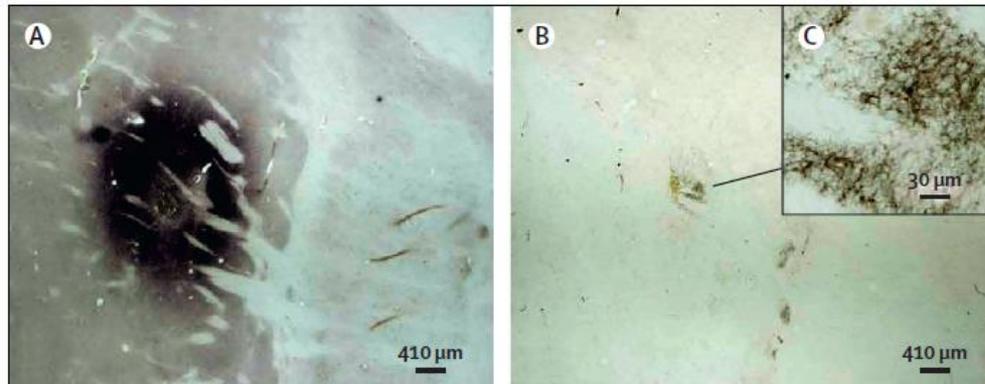
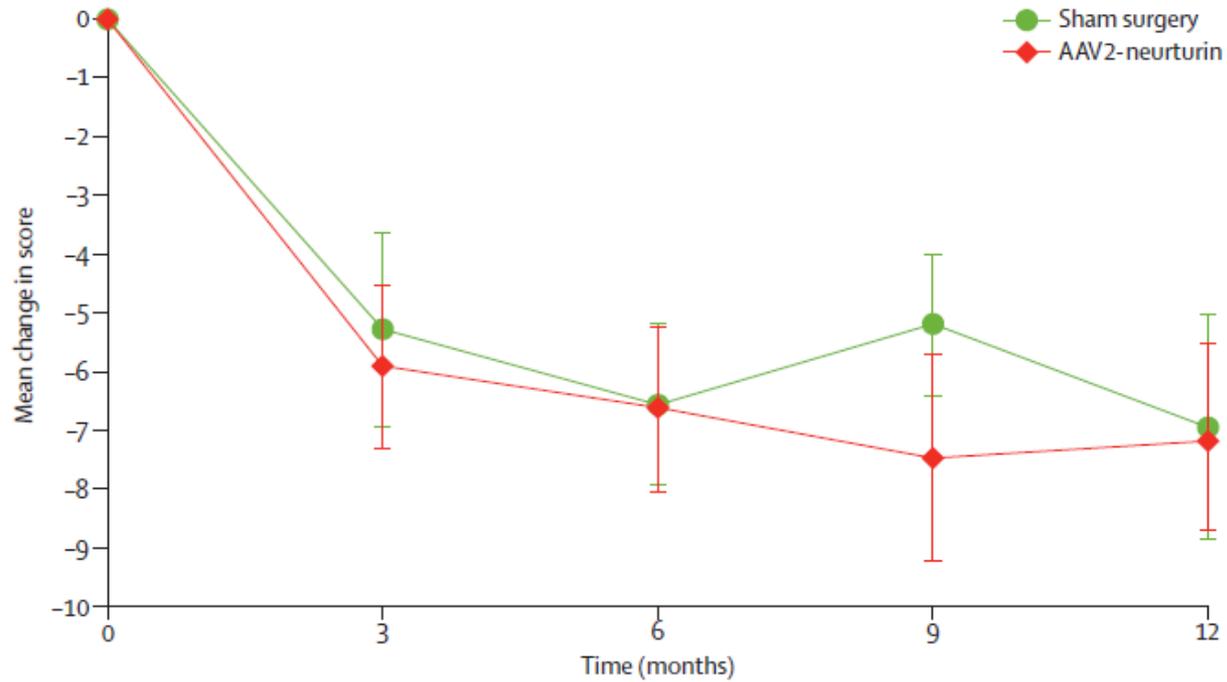
GDNF как мишень для антидепрессантов



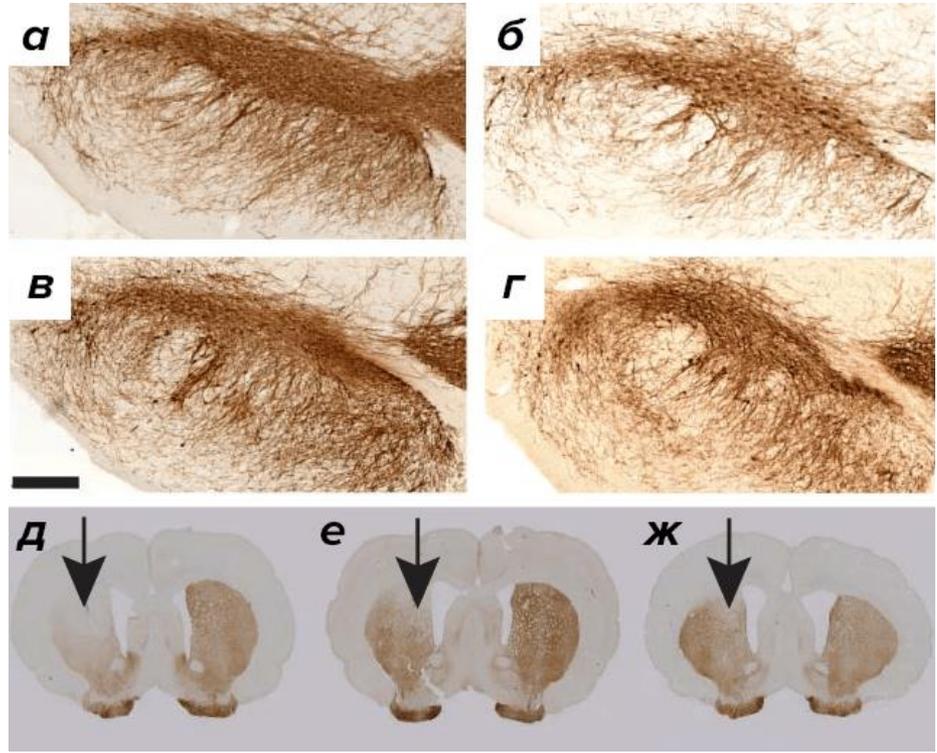
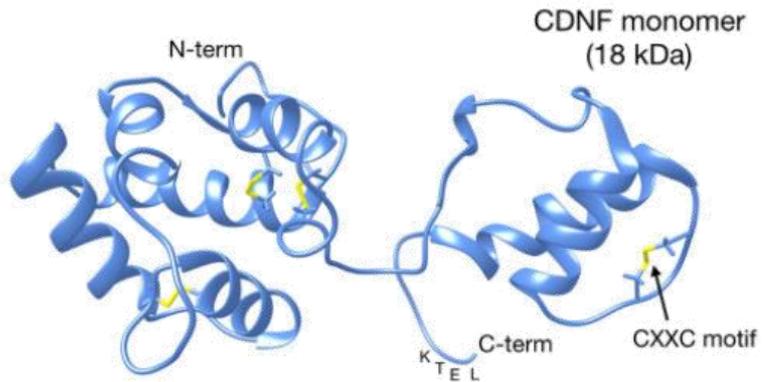
Близкий родственник GDNF — нейртурин



Близкий родственник GDNF — нейртурин



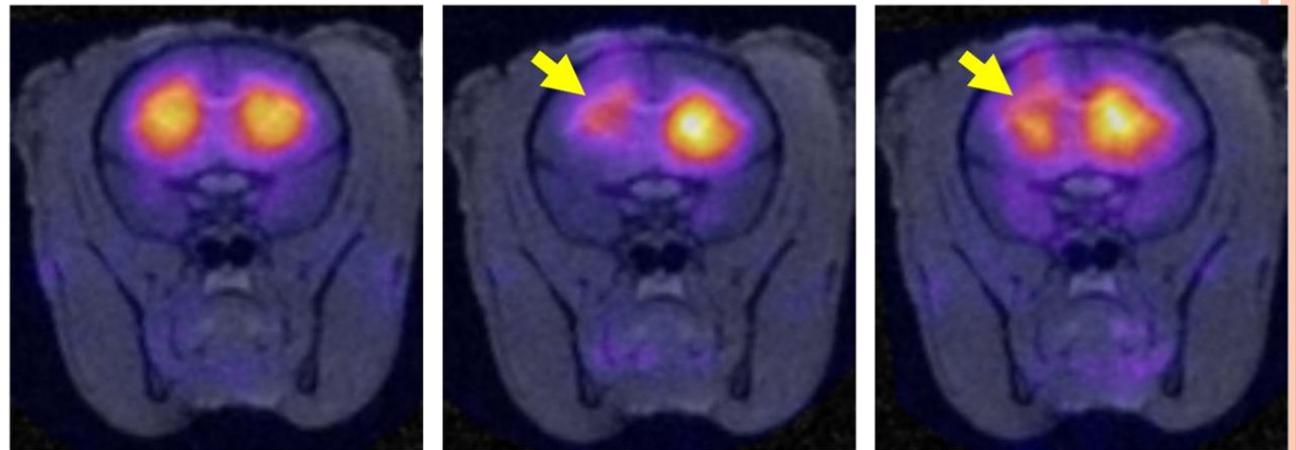
CDNF – новая надежда



baseline

lesion

treatment

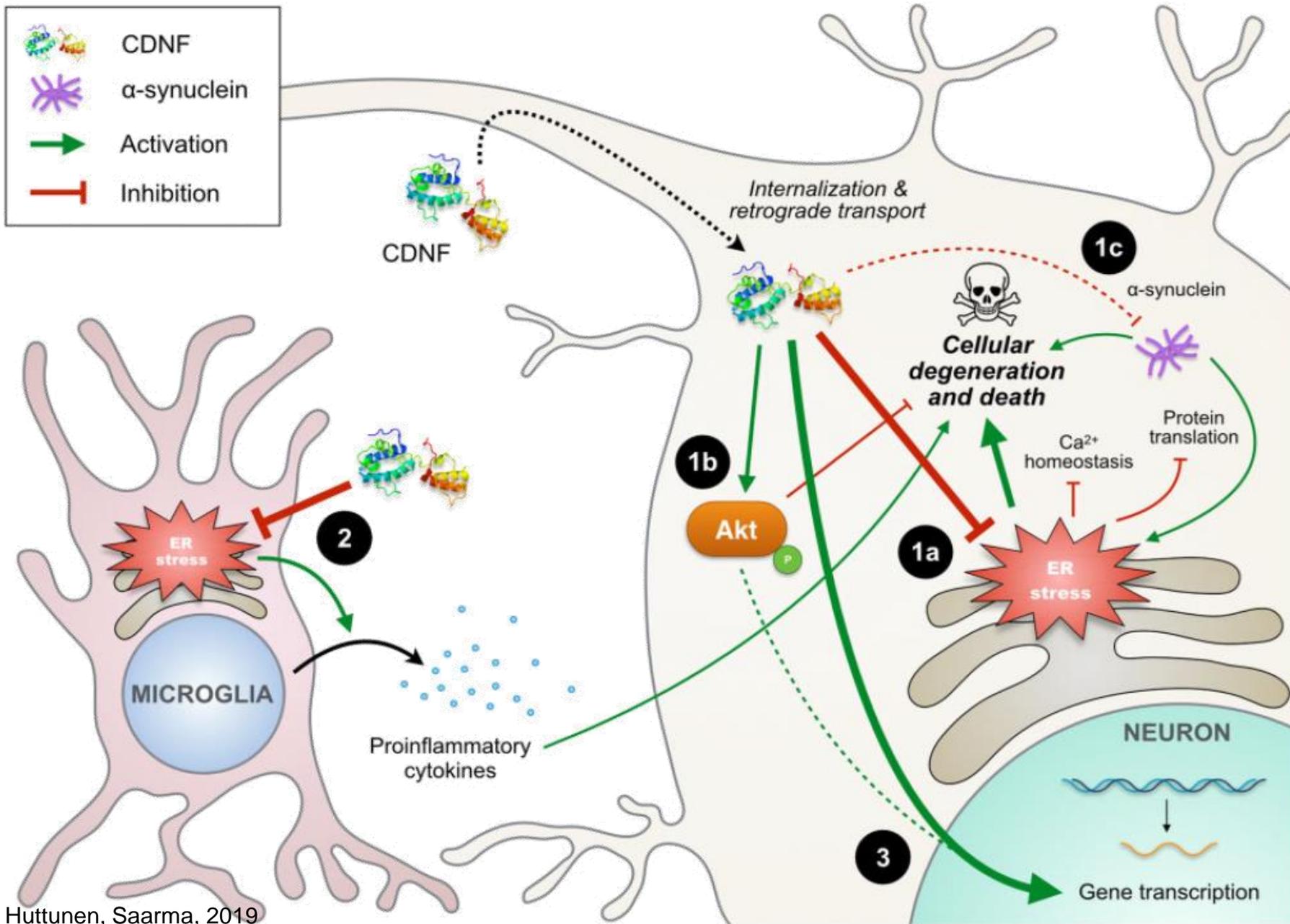


Март Саарма

CDNF

Lindholm et al., 2007;
Carea-Rodriguez et al., 2016

Чем хорош CDNF?



**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

