

МАТЕРИАЛЫ ОЧЕРЕДНОГО НОМЕРА ЖУРНАЛА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева, Т.К. Давыдова

СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТАКСИЯ 1 ТИПА И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

УДК 616-009.26

Якутия является неблагополучным регионом по распространенности аутосомно-доминантной формы спиноцеребеллярной атаксии 1 типа (СЦА1). За последний 21 год число носителей мутации СЦА1 в республике достигло 46 случаев на 100 тыс. чел. якутской популяции, что является самым высоким показателем в мире. В настоящее время нет известных эффективных методов патогенетического лечения. В основном практикуется симптоматическое лечение клинических проявлений СЦА1. В статье кратко описываются основные результаты, полученные на сегодняшний момент в мире, по раскрытию молекулярного механизма патогенеза СЦА1 и путей поиска перспективных средств лечения этого заболевания.

Ключевые слова: спиноцеребеллярная атаксия 1 типа, патогенез, клетки Пуркинье, атаксин 1.

Yakutia is an adverse region in the epidemiology of the autosomal dominant form of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1). Over the past 21 years, the number of carriers of the SCA1 mutation in the Republic Sakha (Yakutia) has reached 46 cases per 100,000 people of the Yakut population and is the highest in the world. Currently, there are no known effective methods of pathogenetic treatment. In general, symptomatic treatment of clinical manifestations of SCA1 is practiced. The article briefly describes the main results obtained to date in the world, on the disclosure of the molecular mechanism of the pathogenesis of SCA1 and ways to find promising means for the treatment of this disease.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 1, pathogenesis, Purkinje cells, ataxin 1.

Введение. Якутия является неблагополучным регионом по эпидемиологии спиноцеребеллярной атаксии 1 типа (СЦА1) аутосомно-доминантной формы. За последний 21 год число носителей мутации СЦА1 в республике достигло 46 случаев на 100 тыс. чел., что является самым высоким показателем в мире [2]. В настоящее время нет известных эффективных методов патогенетического лечения. В основном практикуется симптоматическое лечение клинических проявлений СЦА1. Решение медико-социальных проблем больных СЦА1 и профилактики новых случаев является одной из актуальных задач здравоохранения и медико-генетической службы республики. Каковы перспективы лечения этой болезни?

Мутация СЦА1 была идентифицирована Huda Zoghbi в 1993 г. в лаборатории медицины и патологии профессора Harry Orr медицинской школы Университета Миннесота. В настоящее время эти исследователи являются одними из ведущих в этой области и продолжают углубленно изучать молекулярные механизмы патогенеза и патофизиологии болезни с целью поиска

инновационных разработок терапии. Научные интересы этих исследований связаны с решением следующих вопросов: молекулярные основы специфичности патологии (атрофия клеток Пуркинье), механизм «извращения» функции нормального белка атаксина полиглутаминовым фрагментом и основы развития риска болезни атаксии с повышением возраста организма, когда симптомы болезни проявляются в четвертом десятке лет возраста человека, а продукция мутантного белка происходит значительно раньше. Эта статья кратко описывает результаты основных работ и достижений этих авторов по раскрытию механизма патогенеза СЦА1 и пути поиска перспективных средств лечения.

Молекулярные механизмы патогенеза СЦА1. Изучение генетики аутосомно-доминантной СЦА1 началось с середины 70-х гг. прошлого века, когда впервые был выявлен ген, ассоциирующийся с данной патологией. По мере развития генетической технологии (1993 г.) этот ген был клонирован и изучена его структура [5]. Продукт гена – белок атаксин1 – продуцируется во многих нейронах мозга, но наиболее уязвимы к патогенезу клетки Пуркинье мозжечка мозга. Этим объясняются клинический фенотип болезни, избирательность поражения и атрофии клеток Пуркинье. Атаксин1 – полипептид, составленный из 816 аминокислот. Исследования выявили несколько структурных элементов это-

го полипептида, имеющих непосредственное отношение к функции белка в организме и его роли в патогенезе СЦА1. Прежде всего, это N-концевая последовательность, имеющая фрагмент полиглутаминового пептида (до 30 аминокислот) со вставкой внутри пептида одной или двух аминокислот гистидина. Мутантный полипептид не имеет вставок гистидина и удлиннен до 40-75 аминокислот глутамина. От длины глутаминового повтора зависит начало дебюта болезни. Генетические исследования показали, что протяженный глутаминовый повтор в гене СЦА1 усиливает его функцию. Это было доказано на моделях мутантной мыши с потерей функции белка атаксин1, у которых клинический фенотип СЦА1 и другие признаки нейрорпатологии не развивались. Однако эти мыши проявляли дефицит памяти (навыков, приобретенных опытом клетками Пуркинье), что указывает на важную функциональную значимость белка атаксина1 при формировании памяти координации моторных функций организма [4]. Патогенез СЦА1 определяется токсическим эффектом усиленной функции нормального атаксина1 за счет удлинения глутаминовых повторов. Исследования выявили основную функцию гена в организме – функцию транскрипционного фактора, в сочетании с другими ядерными белками он регулирует индукцию экспрессии генов, ответственных за развитие клеток Пуркинье. Далее было

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., зав. лаб., iz_labgene@mail.ru, **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с., tm.sivtseva@s-vfu.ru, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., с.н.с., tanya.davydova.56@inbox.ru.

показано, что другие структурные элементы полипептидной цепи этого многофункционального белка оказывают модифицирующее действие на его токсичность. К ним относится эволюционно консервативная область белка атаксин1 (120-аминокислотный фрагмент), участвующая в транскрипционном комплексе с другими белками в регуляции экспрессии данного гена. Локализация связывания атаксина1 в ядре клетки Пуркинью определяется другим фрагментом полипептида. Модифицирующее действие на токсичность функции белка атаксина оказывает также аминокислота серин (776-е положение в цепи белка).

Исследователи также открыли существование адаптивных динамических изменений морфологии нейронов Пуркинью для поддержания (гомеостаза) равновесия функций возбуждения в зависимости от плотности ионных каналов в клеточной мембране. При избыточности возбуждения удаляются части дендритных ветвлений нейрона (как временная атрофия). Этот механизм поддержания равновесия имеет свои границы, изменения интенсивности транскрипции, превышающие предел равновесия, ведут к патогенетической атрофии. Учитывая эту физиологическую особенность нейрона, предполагается, что поздний возрастной старт симптомов СЦА1 является проявлением вторичного процесса атрофии, который позволяет поддерживать жизненно важные для физиологии клеток Пуркинью функции на фоне необратимой избыточности и токсичности продуктов транскрипции генов. Это приводит к необратимому процессу упрощения ветвления дендритов нейрона и дальнейшей атрофии клетки и ткани мозжечка. Таким образом, избыточная экспрессия с «неправильной» функцией атаксина 1 индуцирует

ряд токсических последствий для клетки Пуркинью [3]. Исследования на мышиных моделях показывают экспериментальную возможность ослабить или упростить токсичность атаксина и клинический фенотип СЦА1 блокированием функционирования описанных выше структурных участков белка атаксин 1. Исследования молекулярных механизмов функционирования этих участков открывают новые возможности для поиска перспективных с точки зрения терапии направлений. Знания, полученные при молекулярно-генетических исследованиях этого многофункционального белка, являются основой для разработки инновационных подходов в профилактике и терапии этого заболевания.

Подходы для поиска перспективных средств лечения болезни спинocerebellарной атаксии. Инновационные разработки являются результатом использования знаний молекулярного механизма патогенеза болезни и направлены на модификацию токсического эффекта атаксина1 (попытки изменить). Это поиски факторов, ингибирующих экспрессию гена на уровне регуляции транскрипции, процесс деконденсации хроматина, трансляцию мРНК атаксина, а также предотвращающих неправильную сборку молекулы белка, агрегацию ее и токсическое отложение. Наиболее перспективными подходами являются: работы с микроРНК для модуляции синтеза белка, использование шаперонов для оптимизации сборки, ингибиторов протеаз, индуцирующих апоптоз нейронов, работы по использованию стволовых клеток для восстановления тканей мозга. Продолжаются также традиционные поиски эффективных низкомолекулярных химических веществ, действующих как кофакторы ферментов и стабилизаторы многокомпонентных

функциональных систем (производные аминокислот и углеводов), с целью снятия остроты отдельных симптомов клиники СЦА1 [1]. Анализ механизма патогенеза атаксии показывает, что нейродегенерация СЦА1, осуществляемая атаксином 1, индуцирует разные патологические пути. Поэтому эффективное лечение возможно при сочетании нескольких терапевтических направлений, нацеленных на коррекцию разных путей нарушения. В целом, несмотря на большие интеллектуальные усилия исследователей, по-видимому, предстоит длительный путь поиска эффективных средств патогенетического лечения.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ (проект 17.6344.2017/8.9 «Клинико-генетические аспекты заболеваний характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях»).

Литература

1. Duenas A.M. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias / A.M. Duenas, R. Goold, P. Giunti // Brain. – 2006: 1357-1370.
2. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1 / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G. Tikhonov [et.al.] // Neurogenetics. – July 2016, Volume 17, Issue 3, pp 179–185. doi:10.1007/s10048-016-0481-5.
3. Neuronal atrophy early in degenerative ataxia is a compensatory mechanism to regulate membrane excitability / J.M. Dell'Orco, A.H. Wasserman, R. Chopra [et.al.] // J. Neurosci. – 2015: 12:35 (32): 11292-11307.
4. Orr H.T. SCA1 – phosphorylation, a regulator of ataxin-1 function and pathogenesis / H.T. Orr // Prog. Neurobiol. – 2012: 99; 179-185
5. Zoghbi H.Y. Pathogenic mechanisms of a polyglutamine-mediated neurodegenerative disease, Spinocerebellar ataxia type 1. / H.Y. Zoghbi, H.T. Orr // JBC. – 2009; 284: 7425-7429