

МАТЕРИАЛЫ
ЛЕКЦИЙ ШКОЛЫ

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ЧЕЛОВЕКА

© 2020 г. А. В. Зайцев

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru

DOI: 10.31857/S0044452920072966

По оценкам ВОЗ, в разных странах от 0.4 до 1% населения страдает от эпилепсии. Несмотря на успехи в создании новых противоэпилептических препаратов, полного избавления от судорожных припадков не удается достичь почти у трети больных. Наиболее эффективным методом лечения в этих случаях является хирургическое удаление эпилептического очага, но такой метод подходит не для всех пациентов из-за непереносимых побочных последствий удаления мозговой ткани. Кроме того, есть риск возникновения новых очагов после операционного вмешательства.

Сейчас все большее внимание исследователей привлекает генная терапия эпилепсии. Генная терапия традиционно определялась как способ замены дефектной копии гена его нормально работающей копией и восстановлением функции клеток. Однако идиопатические формы эпилепсии, вызванные мутацией какого-то одного гена и вследствие этого нарушенной функцией канала или рецептора, встречаются относительно редко, а в большинстве случаев выявить конкретный генетический фактор не удается. Кроме того, доставка генетического материала одновременно в обширные области мозга технически сложна, поэтому считается, что генная терапия имеет наибольшие перспективы для лечения фокальных форм эпилепсии.

Так как эпилептическая активность обусловлена нарушением баланса возбуждения и торможения, то усилия исследователей направлены в первую очередь на регуляцию возбудимости нейронов. Первоначально, основные подходы были основаны на гиперэкспрессии ингибирующих пептидов, таких как галанин или нейропептид Y (NPY), или подавлении возбудимости нейронов путем гиперэкспрессии в них калиевых каналов. Однако эти воздействия должны быть хорошо рассчитаны и строго дозированы, так как скорректировать экспрессию в дальнейшем сложно. При недостаточной экспрессии противосудорожный эффект не достигается, а при избыточной — происходит нарушение функционирования нейронных сетей из-за избыточного торможения.

Поэтому более интересны подходы, при которых воздействие на возбудимость нейронов в эпилептическом очаге можно контролировать. Таким преимуществом обладают оптогенетический и хемогенетический методы. Оптогенетика использует свет для изменения возбудимости определенных популяций нейронов и, более того, может быть использована в парадигме биологической обратной связи, при которой источник света активируется только при риске генерации судорожной активности. Однако в оптогенетическом подходе есть ряд технических сложностей с подведением источника света и риск развития иммунного ответа на экспрессию чужеродных родопсинов.

Хемогенетический подход основан на модификации эндогенного рецептора или продукции модифицированного химерного рецептора, который отвечает на небольшую экзогенную молекулу. Сейчас получены модифицированные ионотропные (никотиновые, серотониновые (5-HT₃), ГАМК_A, глициновые и др.) и некоторые метаболитные рецепторы. Например, основной хемогенетический метод, применяемый при эпилепсии, основан на использовании сконструированных рецепторов, активируемых исключительно специфическими экзогенными молекулами (designer receptors exclusively activated by designer drugs, DREADD). Они представляют собой модифицированные метаболитные мускариновые рецепторы или каппа-опиоидные рецепторы. DREADD человеческого мускаринового рецептора активируются не ацетилхолином, а специфическими лекарственными средствами, такими как клозапин-п-оксид или оланзепин. Дозу этих лекарств можно менять, что позволяет подавить судороги без существенных побочных эффектов.

Другой хемогенетический метод основан на использовании специфических глутаматных рецепторов одноклеточных, являющихся хлорными каналами (GluCl). Они вызывают гиперполяризацию клеток в отличие от возбуждающих глутаматных ионотропных рецепторов позвоночных. Экзогенные GluCl экспрессируются в экстрасинаптических зонах, поэтому активируются только при уве-

личении концентрации глутамата во внесинаптических областях, что наблюдается при судорожной активности. Таким образом, GluCl рецепторы будут подавлять активность нейронов по механизму отрицательной обратной связи. Кроме того, GluCl рецепторы могут быть избирательно активированы препаратом ивермектином, который можно использовать для хронического подавления активности нейронов. Недостатком этого метода, как и в

случае оптогенетики, является риск развития иммунного ответа на чужеродный белок.

Наличие большого спектра методов генной терапии эпилепсии, доказавших свою эффективность в доклинических исследованиях, позволяет предположить, что клиническое испытание некоторых из этих методов начнется уже в ближайшие годы.

Финансирование работы: РФФ 16-15-10202.