Лечение наследственных болезней

Общие принципы лечения наследственных заболеваний

- Симптоматическое
- Патогенетическое

Примеры симптоматического лечения

- Применение анальгетиков при наследственных формах мигрени
- Применение транквилизаторов при психических проявлениях наследственных болезней
- Применение антиэпилептических препаратов при эпилепсии

Синдром Леша — Нихена

Мукополисахаридозы

Системы органов	Симптомы	Лечение
Орган зрения	Помутнение роговицы	Избегать прямого воздействия солнечных лучей; трансплантация роговицы
	Глаукома	ß – блокаторы; хирургическое лечение
Орган слуха	Частые отиты	Антибактериальная терапия, хирургическое лечение
	Нейросенсорная тугоухость	Слухопротезирование
Зубочелюстная система	Кариес, абсцесс	Гигиена полости рта, удаление зубов
Дыхательная система	Обструкция верх. дыхательных путей	Хирургическое лечение (тонзилоэктомия, аденотомия, установление трахеостомы)
	Апное во сне	Кислородотерапия, CPAP[1]
	Рестриктивная болезнь легких	Кислородотерапия, CPAP[1]
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия	Сердечные препараты
	Пороки клапанной системы	Сердечные препараты, пластика сердечных клапанов
Желудочно-кишечный тракт	Диарея	Препараты, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракт
	Гиперсаливация	Хирургическая реканализация саливаторных протоков
	Грыжи	Хирургическое лечение (грыжесечение)

Основные подходы к патогенетическому лечению

Снижение нагрузки на пораженный метаболический путь

- Диетотерапия
- Ингибирование ферментов, находящихся выше метаболического блока

Коррекция недостатка продукта блокированной реакции

- Восполнение недостающего продукта
- Увеличение поступления субстрата
- Введение альтернативных субстратов

Снижение метаболической токсичности накапливаемых продуктов

Основные подходы к патогенетическому лечению

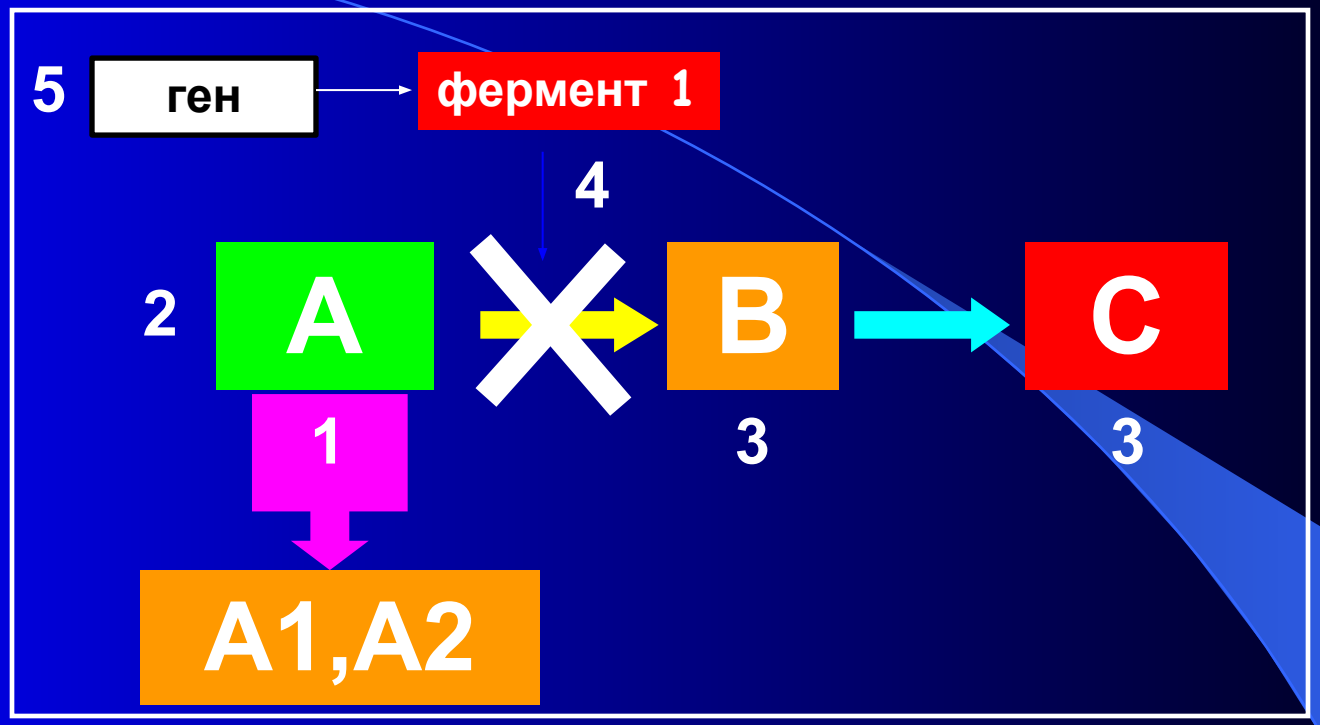
Стимуляция работы дефектного фермента

- Применение коферментов
- Фармакологические шапероны

Восстановление недостающего фермента

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Трансплантация органов
- Ферментная заместительная терапия

Генотерапия



1. Выведение метаболитов или снижение их токсичности
2. Ограничение поступления или образования субстрата
3. Восполнение недостающего продукта
4. Ферментная заместительная и фермент-индуцирующая терапия
5. Генотерапия

Снижение нагрузки на пораженный метаболический путь

(уровень метаболитов)

Диетотерапия

- Нарушения обмена аминокислот
- Нарушения цикла мочевины
- Нарушения обмена органических кислот
- Нарушения митохондриального β-окисления

Пример: лейциноз

Ограничение лейцина, изолейцина и валина

Nutrition Information:

Nutrients	Per 100 g	Per 10 g Protein Equivalent
Calories	324	130
Protein Equivalent, g	25	10
Fat, g	<0.1	0.04
Carbohydrate, g	56	22
Amino Acids, g		
L-Alanine	1.36	0.54
L-Arginine	2.22	0.89
L-Aspartic Acid	1.87	0.75
L-Cystine	0.82	0.33
L-Glutamic Acid	None	None
Glycine	3.99	1.60
L-Histidine	1.28	0.51
L-Isoleucine	0.78	0.31
L-Leucine	None	None
L-Lysine	1.95	0.78
L-Methionine	0.54	0.22
L-Phenylalanine	1.5	0.60
L-Proline	4.01	1.60
L-Serine	1.24	0.50
L-Threonine	1.32	0.53
L-Tryptophan	0.5	0.20
L-Tyrosine	1.45	0.58
L-Valine	0.87	0.35
L-Carnitine	0.02	0.01
Taurine	0.14	0.06
L-Glutamine	1.5	0.60

Vitamins	Per 100 g	Per 10 g Protein Equivalent
Vitamin A, IU (mcg R.E.)	1665 (500)	666 (200)
Vitamin D, IU (mcg)	480 (12)	192 (4.8)
Vitamin E, IU (mg α T.E.)	14.3 (9.6)	5.7 (3.8)
Vitamin K, mcg	48	19
Thiamine, mg	0.8	0.3
Riboflavin, mg	0.8	0.3
Vitamin B_6, mg	0.8	0.3
Vitamin B_{12}, mcg	2	0.8
Niacin, mg	5	2
Folic Acid, mcg	240	96
Pantothenic Acid, mg	3.2	1.3
Biotin, mcg	18	7.2
Vitamin C, mg	62.5	25
Choline, mg	250	100
Inositol, mg	56	22
Minerals		
Calcium, mg	810	324
Phosphorus, mg	810	324
Magnesium, mg	128	51
Iron, mg	14	5.6
Zinc, mg	11	4.4
Manganese, mg	1.9	0.8
Copper, mcg	1000	400
Iodine, mcg	144	58
Molybdenum, mcg	33	13
Chromium, mcg	21.5	8.6
Selenium, mcg	40	16
Sodium, mg (mEq)	580 (25.2)	232 (10)
Potassium, mg (mEq)	840 (21.5)	336 (8.8)
Chloride, mg (mEq)	450 (12.9)	180 (5.2)

Ограничение образования субстрата

Фенилаланин

Тирозин

гидроксифенилпируват

NTBC

p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase

Гомогентизиновая кислота

малеилацетоацетат → сукцинилацетон

фумарилацетоацетаза

фумарилацетоацетат

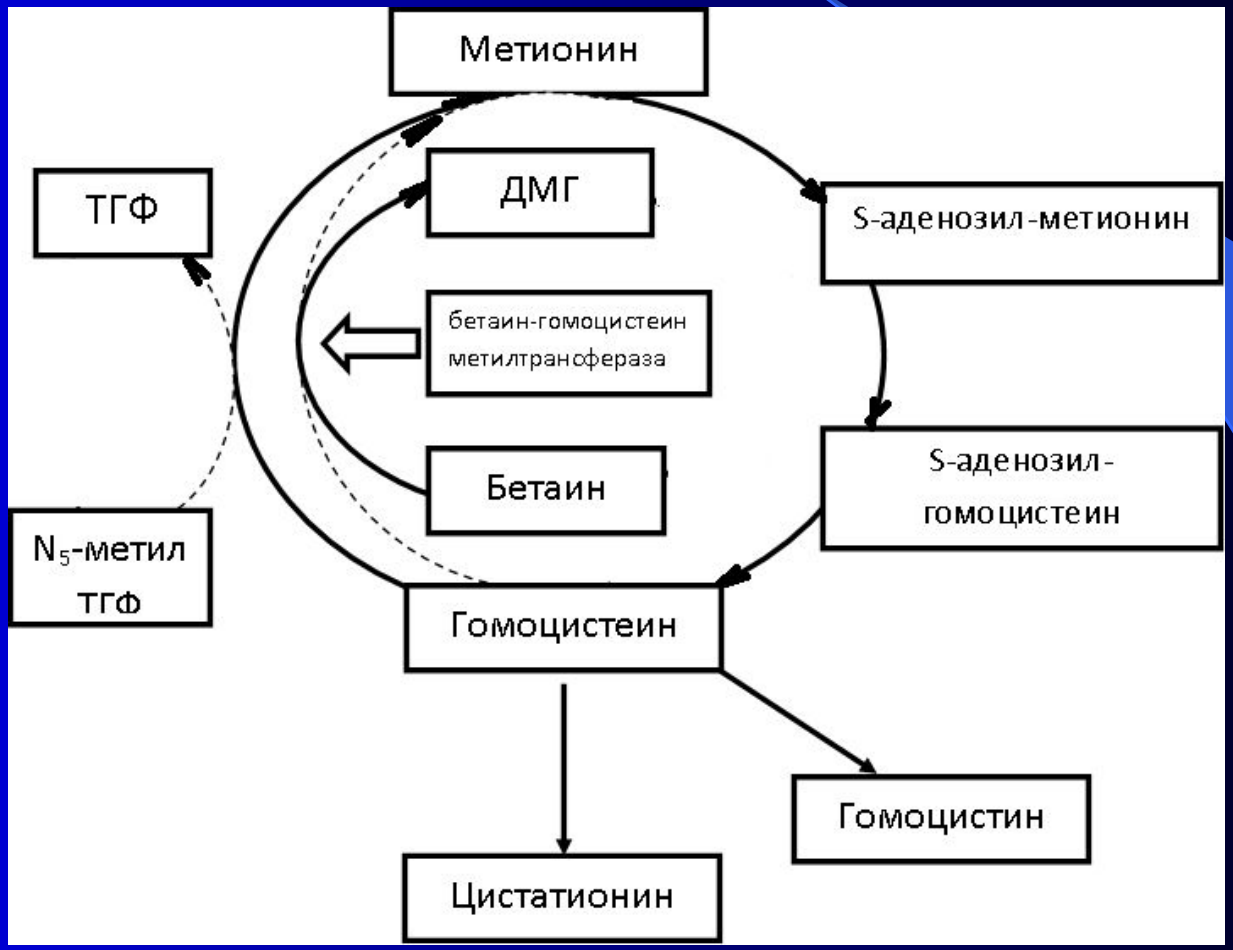
Фумарат, ацетоацетат

Снижение метаболической токсичности накапливаемых продуктов

Выведение токсичных метаболитов

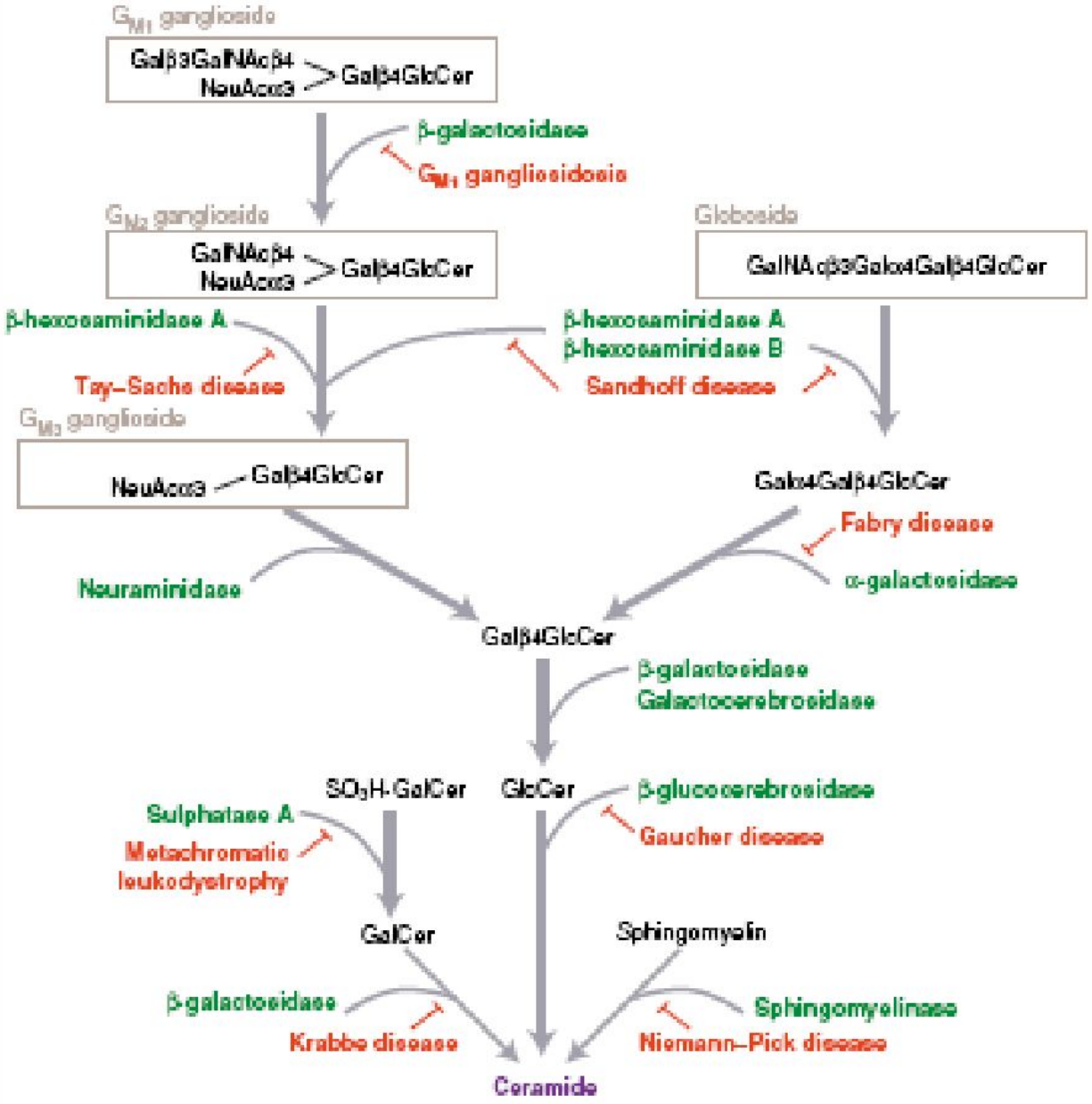
- Изовалериановая ацидурия глицин
- Пропионовая ацидурия карнитин
- Метилмалоновая ацидурия карнитин
- Глутаровая ацидурия тип 1 карнитин
- Глутаровая ацидурия тип 2 карнитин
- Дефекты цикла мочевины бензоат натрия, фенилбутират

Активация минорных метаболических путей



Ограничение синтеза субстрата (Substrate deprivation therapy)

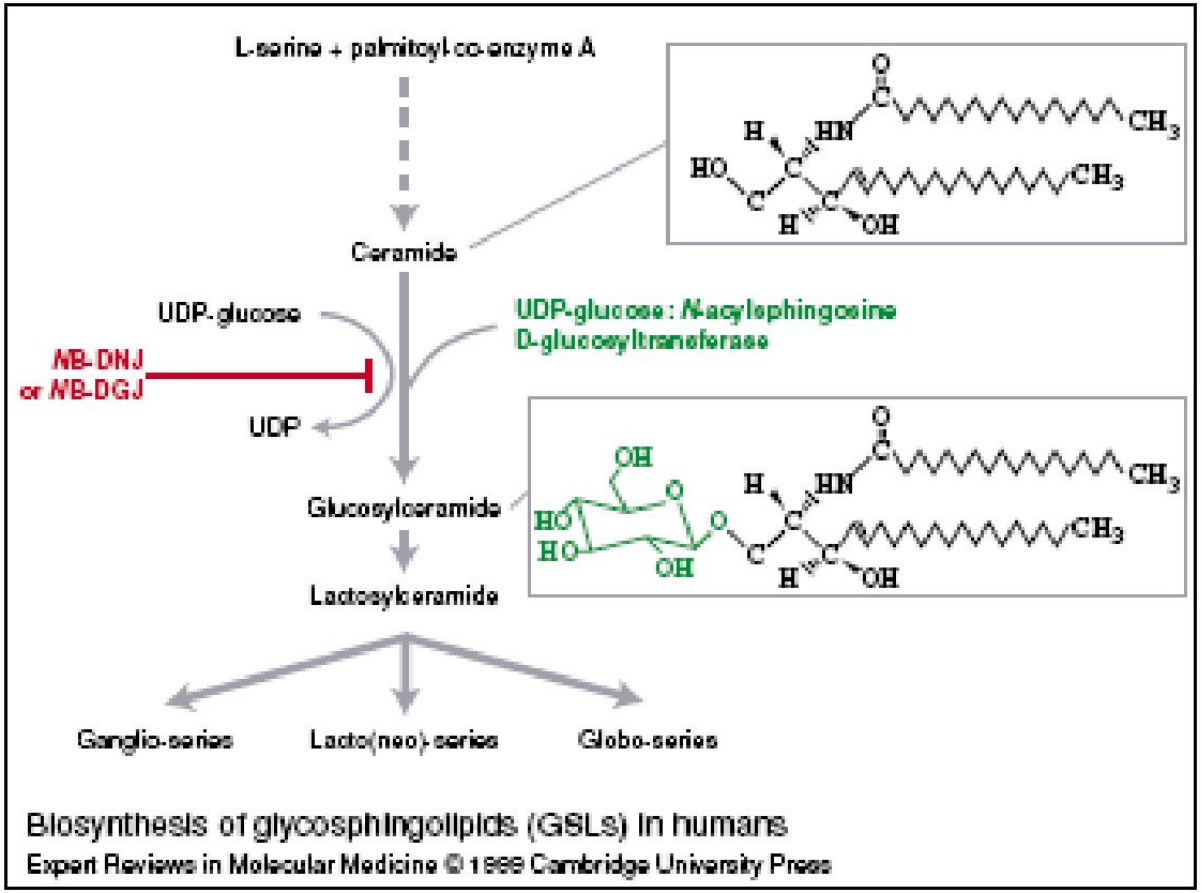
- Лизосомные болезни накопления (гликосфинголипидозы)



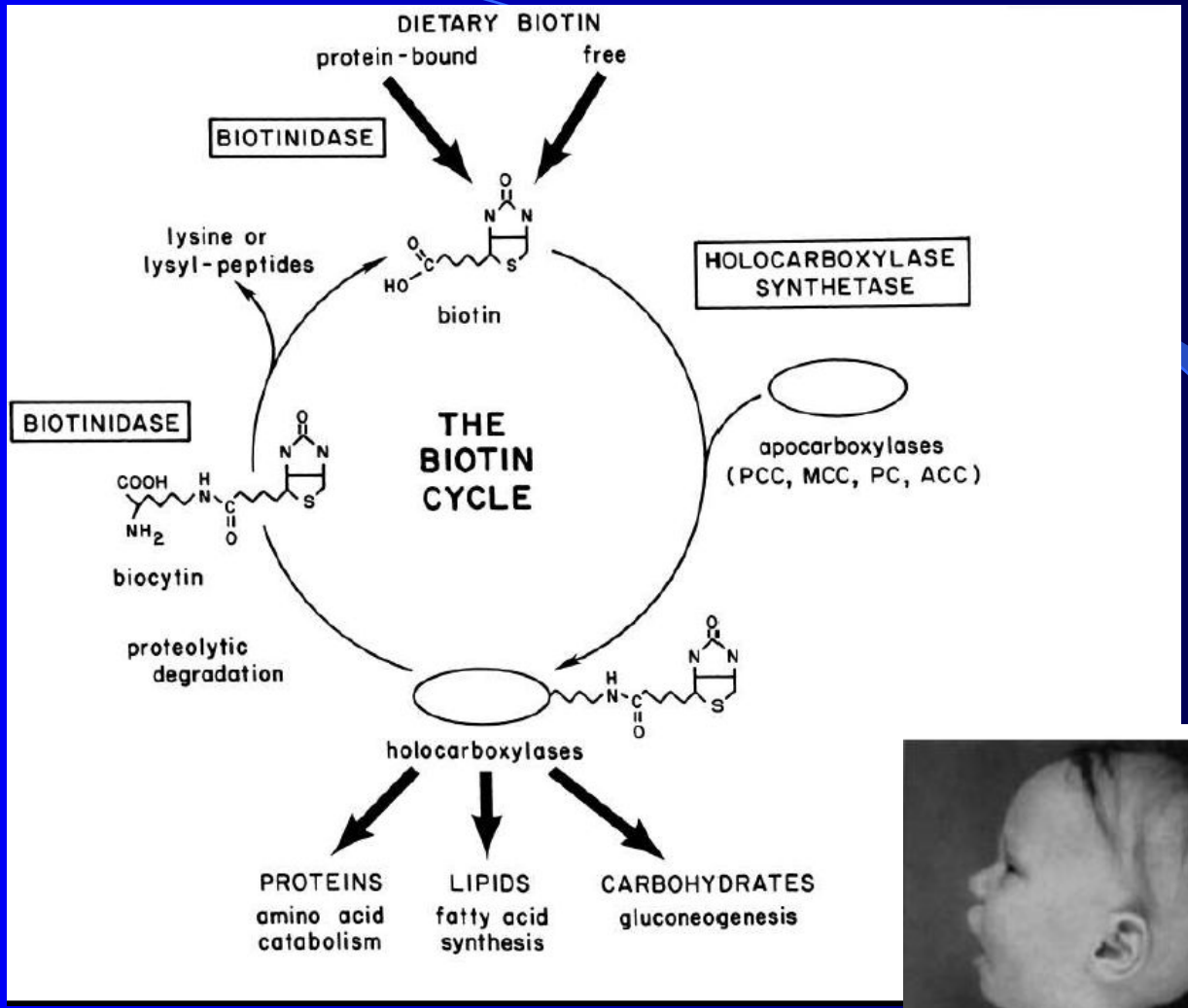
Catabolism of glycosphingolipids in humans: enzymes involved and enzyme-related diseases

Expert Reviews in Molecular Medicine © 1999 Cambridge University Press

Ингибирование синтеза гликосфинголипидов



Коррекция недостатка продукта реакции



Недостаточность биотинидазы

10-30мг биотина в сутки

Уровень фермента

- Ферментная заместительная терапия
- Фермент-индуцирующая терапия (фармакологические «шапероны»)

Ферментная заместительная терапия

- Введение фермента
- Трансплантация костного мозга
- Клеточная терапия

Фермент-заместительная терапия

- В начале 70х годов проведены первые клинические испытания для лечения:

-Болезни Зандгоффа

-Болезни Фабри

-Болезни Помпе

-Болезни Гоше

Ферментная заместительная терапия

- В начале 80х годов получен первый препарат для лечения болезни Гоше:
- β-глюкозидаза, выделенная из плаценты человека
- В 1990х годах проведена первая внутривенная терапия (2-3мг/кг) 6 мес.
- Получен рекомбинантный фермент в конце 1990х

Ферментная заместительная терапия

- Эффективна при всех формах ЛБН, протекающих без поражения нервной системы.
- Побочные эффекты, обусловленные выработкой антител к препарату
- Высокая стоимость
- Не зависит от типа мутаций

Ферментная заместительная терапия

- Diseases treated (LSDs)
  - Gaucher disease (glucocerebrosidase)
  - Fabry disease (alpha galactosidase A)
  - Pompe disease (acid alpha glucosidase)
  - MPS I (alpha iduronidase)
  - MPS II (alpha iduronate sulfatase)
  - MPS VI (arylsulfatase B)
  - Niemann-Pick disease B (acid sphingomyelinase)
  - MPS IVA
  - Wollman disease (acid lipase)

Трансплантация костного мозга

Принцип:

Замещение клеток реципиента клетками донора с нормальной активностью фермента

Трансплантация костного мозга

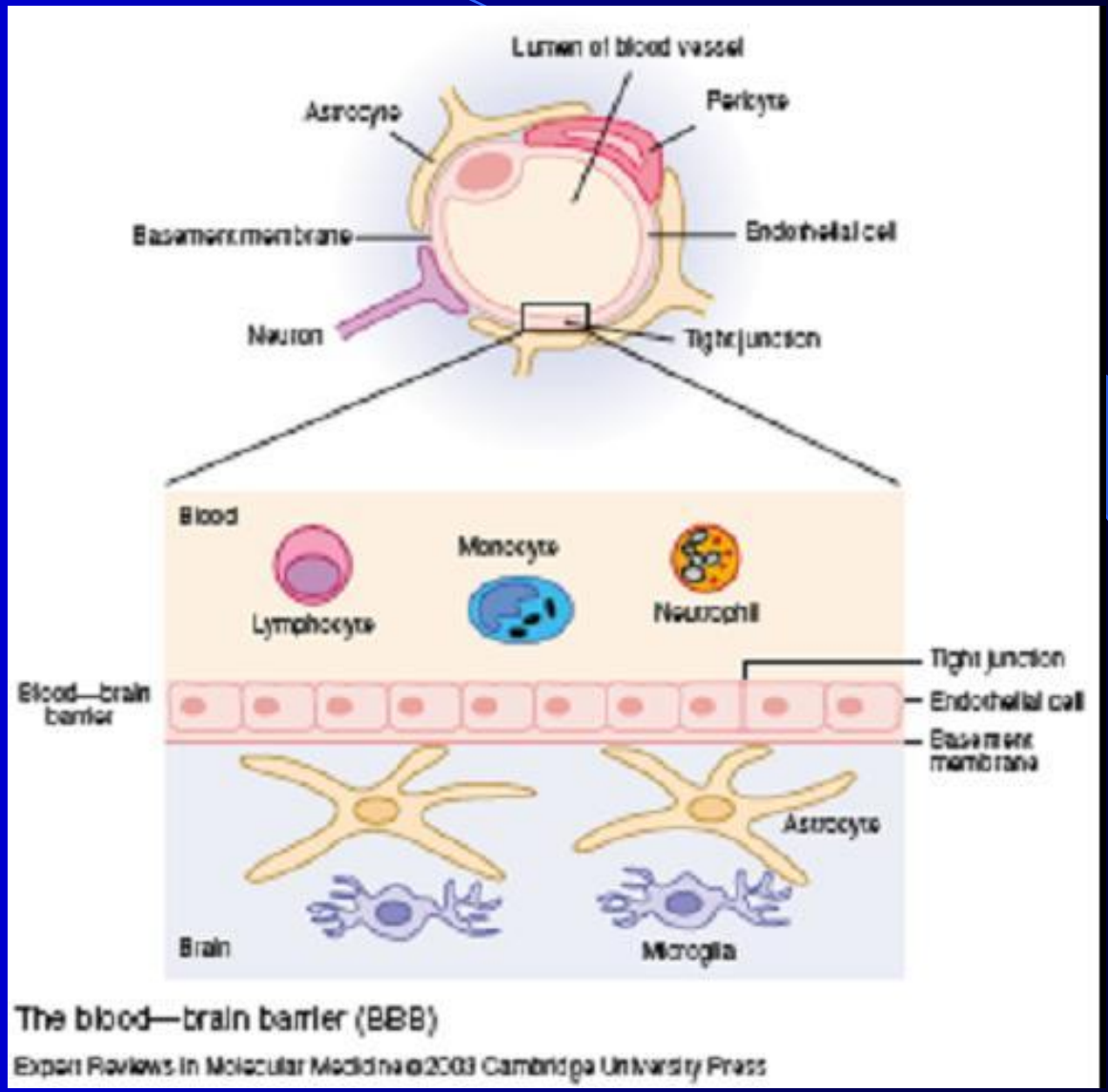
Примеры заболеваний:

Болезнь Краббе

Метахроматическая лейкодистрофия

Мукополисахаридоз тип1

Гематоэнцефалический барьер



The blood—brain barrier (BBB)

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

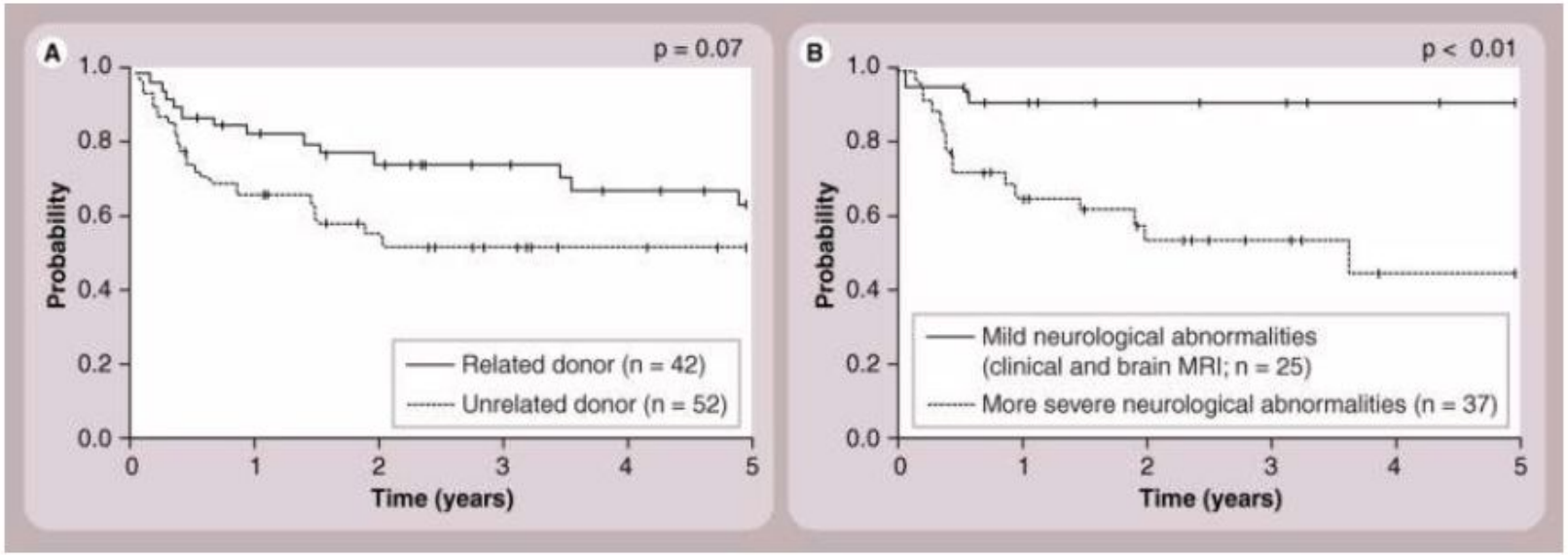
Трансплантация костного мозга

Возможно проводить при неврологических формах заболевания

Длительный терапевтический эффект

Не зависит от типа мутации

Х-АЛД



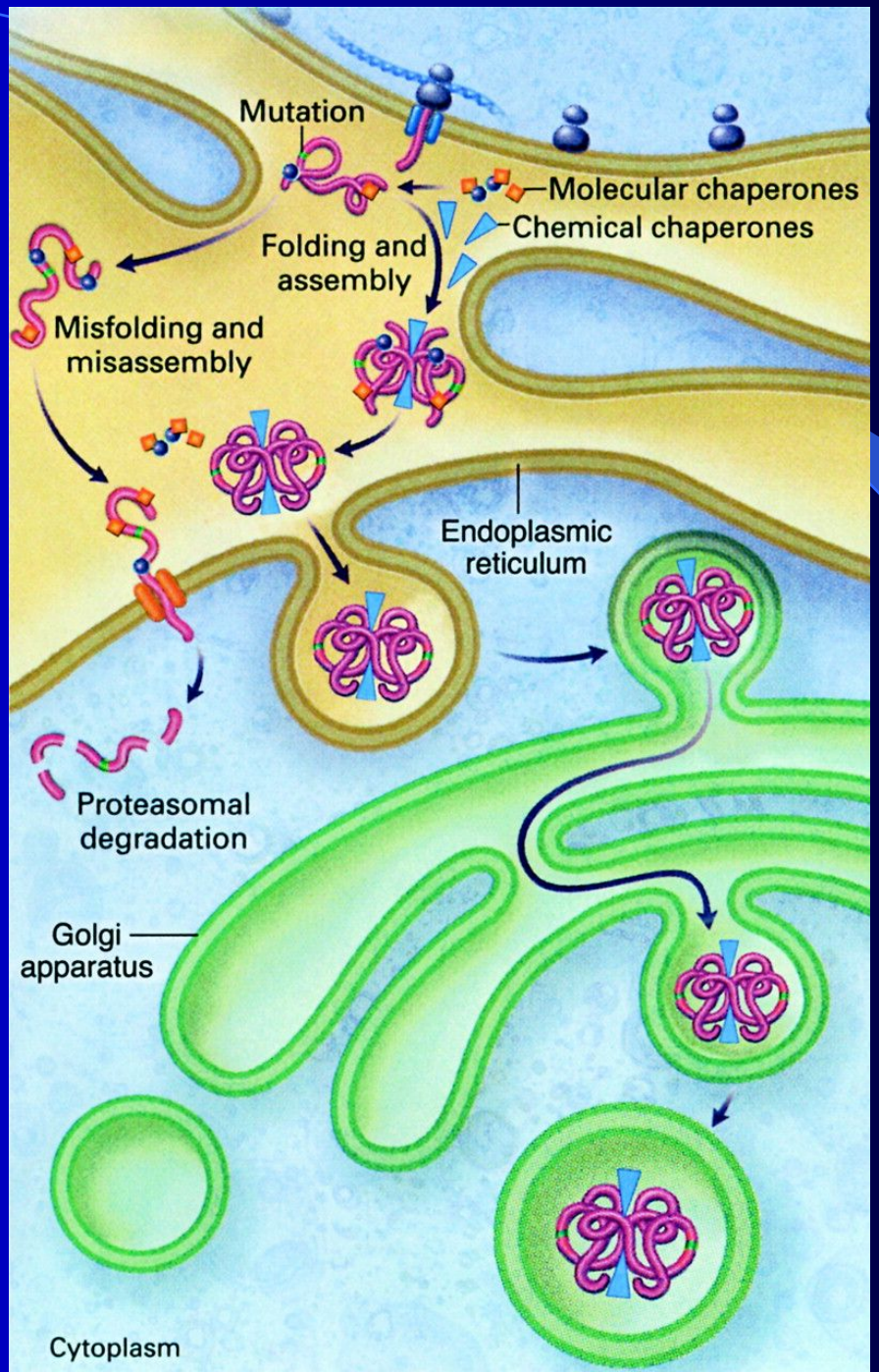
Expert Review of Neurotherapeutics 2008, Vol. 8, No. 9, Pages 1367-1379

Expert Review of Neurotherapeutics 2008, Vol. 8, No. 9, Pages 1367-1379

Фермент-индуцирующая терапия

- Принцип:

Стабилизация белков при их взаимодействии с определенными веществами (химическими шаперонами)


Mutation
Molecular chaperones
Chemical chaperones
Folding and assembly
Misfolding and misassembly
Endoplasmic reticulum
Proteasomal degradation
Golgi apparatus
Cytoplasm

Фермент-индуцирующая терапия

- Химические шапероны (неспецифические):
- Глицерин
- Сахароза/галактоза

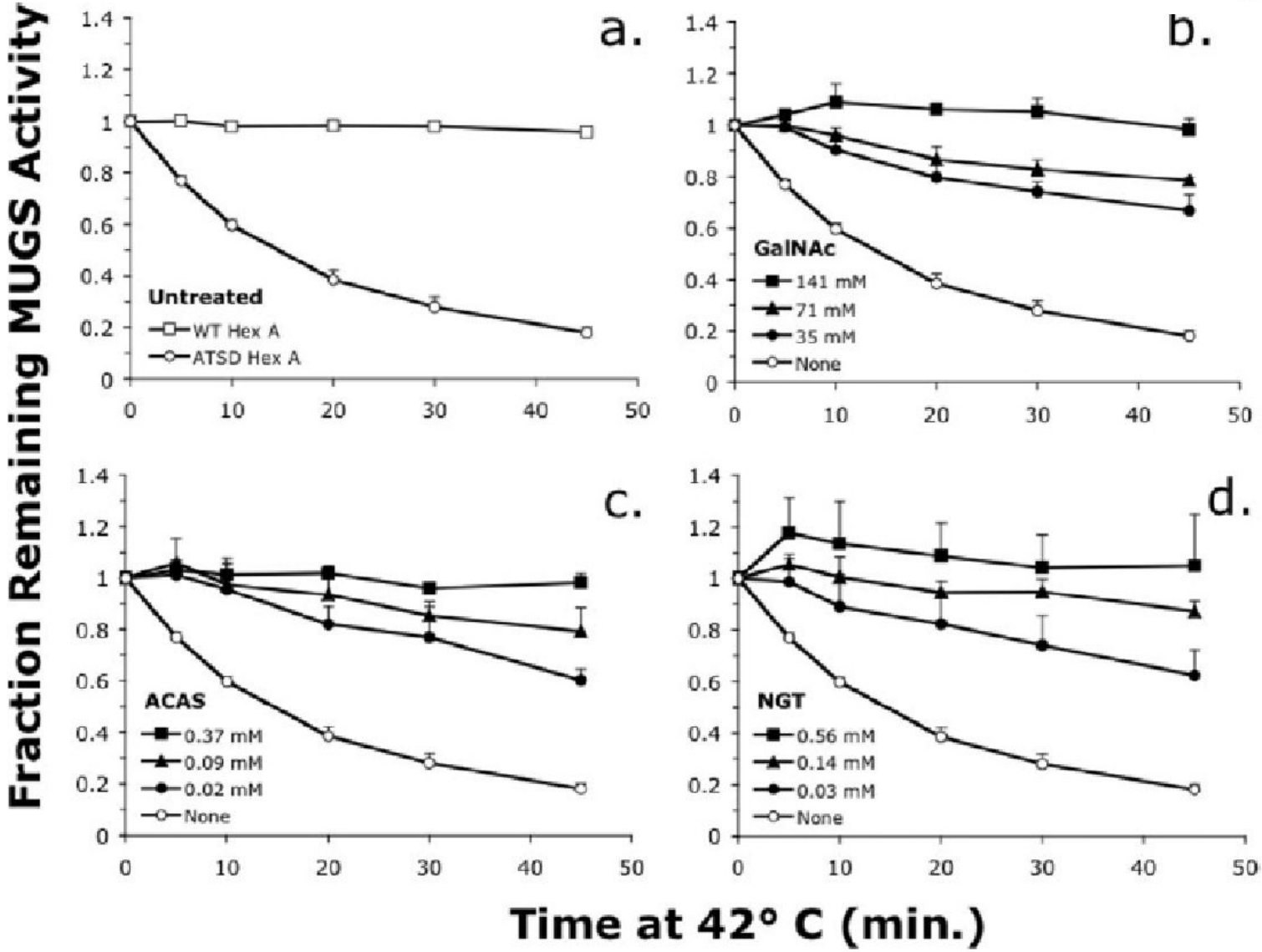
Фермент-индуцирующая терапия

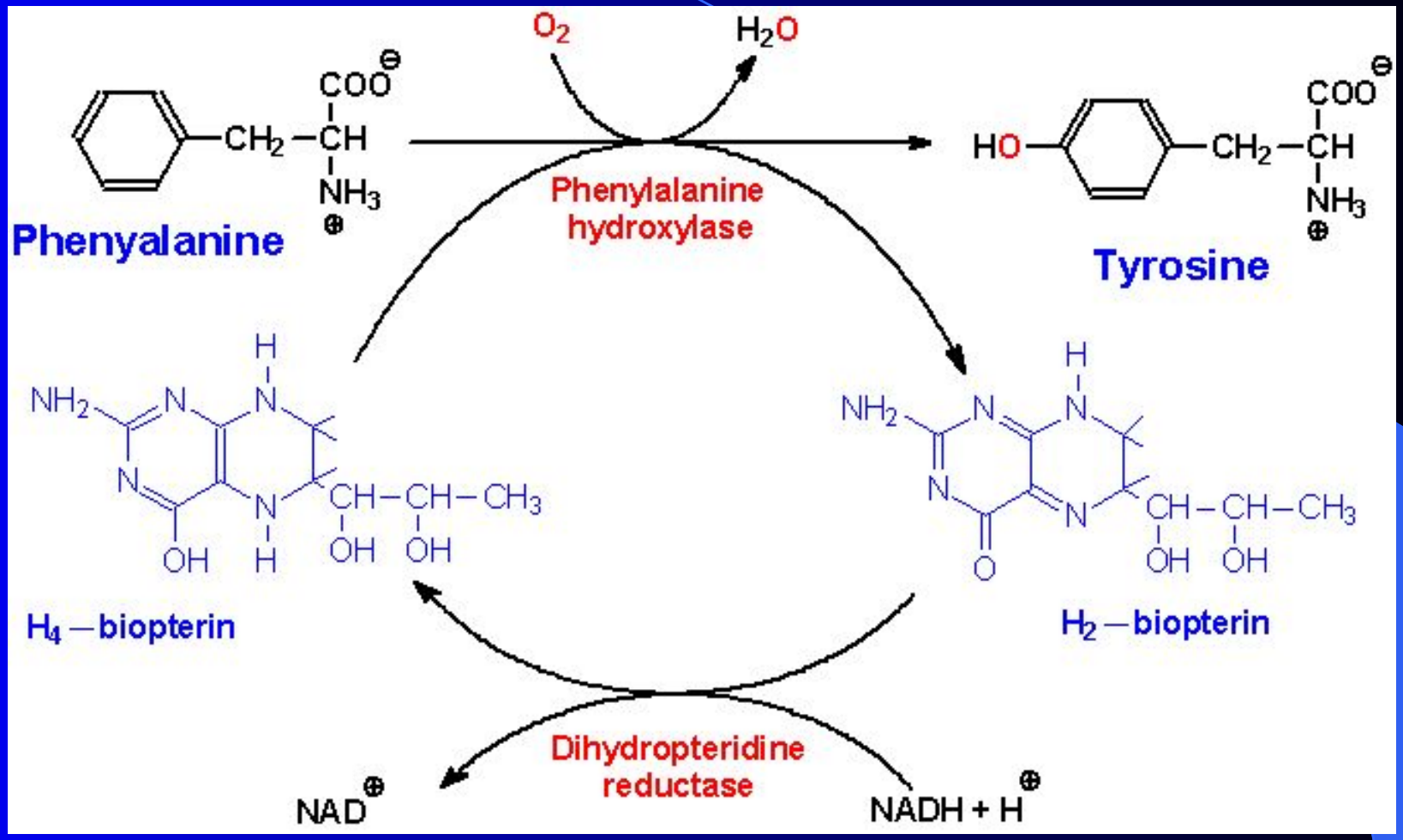
- Фармакологические шапероны (специфические):
- Аналоги субстратов
- Кофакторы
- Ингибиторы (обратимые)

Фермент-индуцирующая терапия при болезни Тея-Сакса и болезни Зандгоффа

Pharmacological Enhancement of β-Hexosaminidase Activity in Fibroblasts from Adult Tay-Sachs and Sandhoff Patients*

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 279, No. 14, Issue of April 2, pp. 13478–13487, 2004
Printed in U.S.A.




O2
H2O
Phenyalanine
Phenylalanine hydroxylase
Tyrosine
H4 – biopterin
H2 – biopterin
Dihydropteridine reductase
NAD⊕
NADH + H⊕

BH4 в лечении классической ФКУ

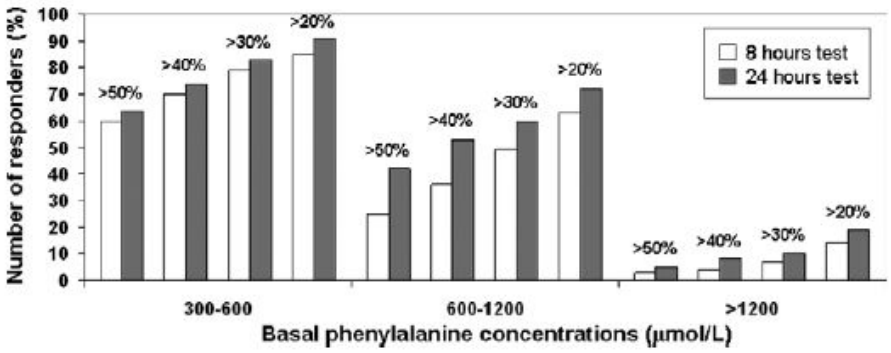


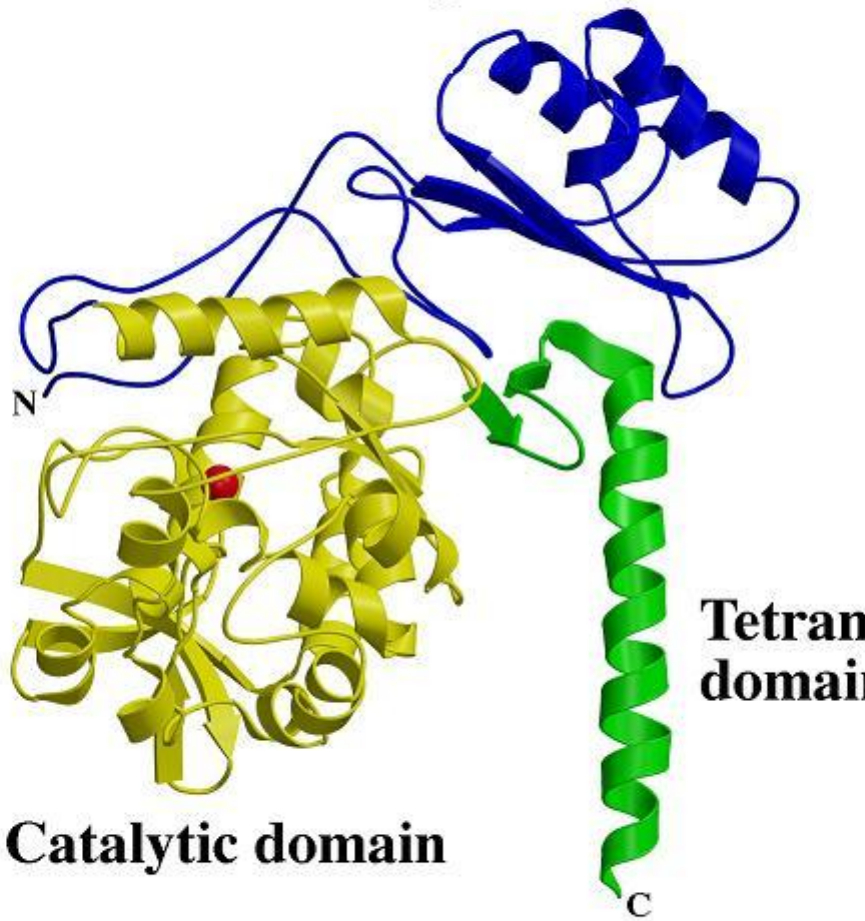
Figure. Responsiveness to BH_4 in patients with mild HPA (phenylalanine 300 to 600 μmol/L), mild PKU (phenylalanine 600 to 1200 μmol/L), and classical PKU (phenylalanine >1200 μmol/L) according to different cutoffs (20% to 50% phenylalanine reduction) calculated 8 hours (*white bars*) and 24 hours (*dark bars*) after BH_4 administration (20 mg/kg).

- **BH4 –чувствительные формы ФКУ более частые, чем предполагалось ранее**

В зависимости от выраженности гиперфенилаланинемии на фоне лечения BH4 уровень ФА в крови может снижаться на 20% - 40% ***(J Pediatr 2007;150:627-30)***

PAH Mutations Associated with BH4-Responsive HPA

E178G
V190A
P211T
R241C
R261Q
A300S
L308F
A313T
K320N
A373T
E390G
A395P
A403V
P407S



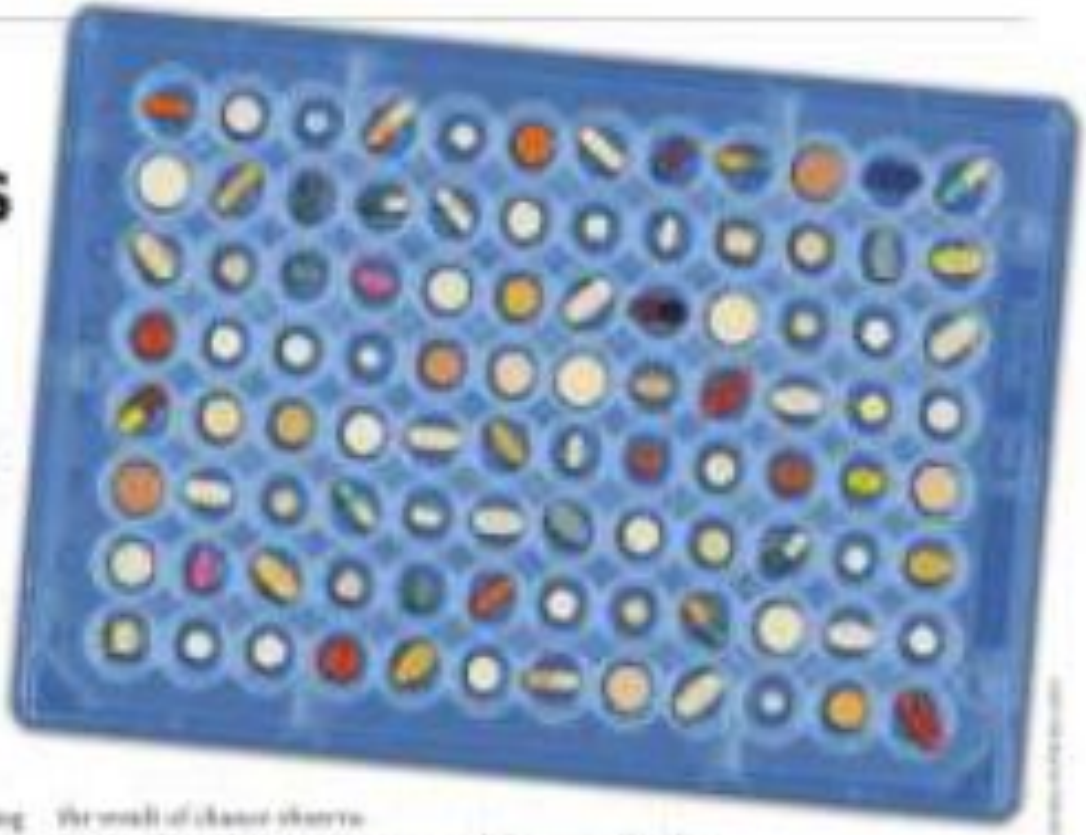
F39L
L48S
I65T
R68S
A104D
S110C
D129G

Y414C

Source: Nenad Blau (personal comm., Sept.2002) displayed on Erlandsen H and Stevens RC, The Structural Basis of Phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999 Oct; 68(2): 103-125

New uses for old drugs

It takes too long and costs too much to bring new drugs to market. So let's beef up efforts to screen existing drugs for new uses, argue **Curtis R. Chong** and **David J. Sullivan Jr.**



http://bccg.burnham.org/HTS/HTSInstrumentation.aspx

Трансплантация органов

- Трансплантация печени

Гликогенозы

Нарушения цикла мочевины

Органические ацидурии

- Трансплантация почек

Цистиноз

Гипероксалурия

Болезнь Фабри

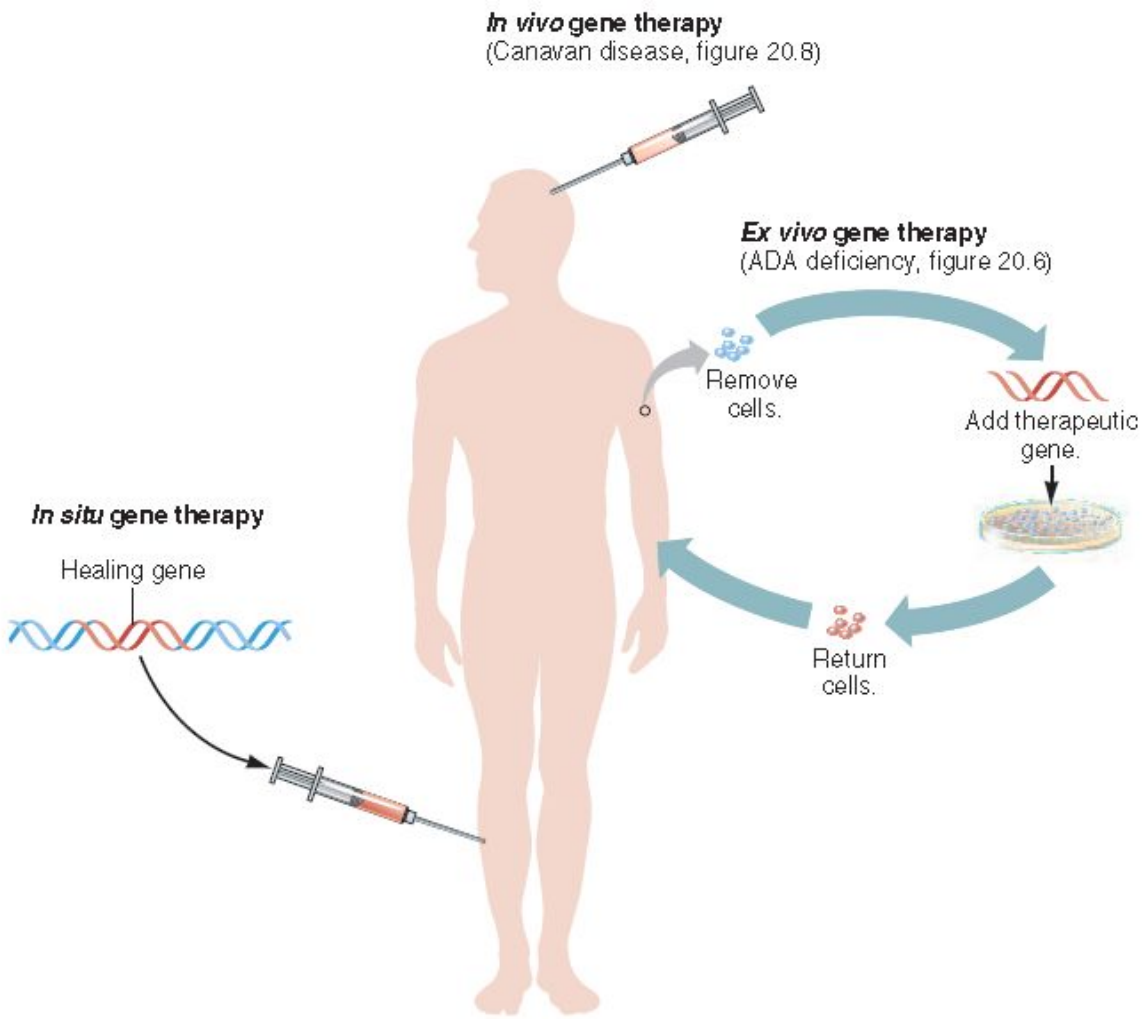
- Трансплантация сердца

Болезнь Фабри

Генотерапия

Генотерапия

- Генотерапия предполагает доставку нового генетического материала в клетки-мишени, что обеспечивает терапевтический эффект. Целью генотерапии при наследственных заболеваниях является коррекция наследственной патологии, возникшей вследствие генетического дефекта.


In vivo gene therapy
(Canavan disease, figure 20.8)
Ex vivo gene therapy
(ADA deficiency, figure 20.6)
Remove cells.
Add therapeutic gene.
Return cells.
In situ gene therapy
Healing gene

Доставка гена в клетки – мишени (трансфекция)

- химические (микропреципитаты фосфата кальция, DEAE-декстран, диметилсульфоксид, липосомы); физические (ультразвук, микроинъекции, электропорация, лазерная микроинъекция);
- вирусные (ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы).