

Отчет о V Международном конгрессе по миологии

14–18 марта 2016 г. в г. Лионе (Франция) при поддержке организации AFM-Téléthon состоялся V Международный конгресс по миологии. За время, прошедшее с последнего конгресса в 2011 г., отмечены значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов и генетических основ болезней мышц, что определило появление терапевтических разработок на уровне новых клинических испытаний. В конгрессе приняли участие более 800 приглашенных, включая ведущих специалистов со всего мира. В 70 докладах и 450 постерных сообщениях были представлены результаты последних фундаментальных и клинических исследований.

На церемонии открытия во вступительном слове L. Schaeffer (Франция) сделал акцент на международную консолидацию усилий в научных исследованиях на примере многопрофильного альянса MyoNeurALP. Этот альянс объединяет узкоспециализированные лаборатории и центры не только на территории Франции, но и по всему миру, где проводят более 300 биопсий мышц в год и выделяют более 50 тыс. клеточный линий. Все это способствует консолидации высококвалифицированных специалистов по всему миру, открывает безграничные возможности для исследовательской работы и дает пациентам надежду получить лечение в кратчайшие сроки. Необходимость последнего стала очевидна после выступления президента Общества миологов Н. Lee Sweeny (США), который с сожалением констатировал, что для препаратов с положительными результатами во II фазе клинических испытаний при миодистрофии Дюшенна (МДД) не выявлено достоверных результатов в III фазе клинических исследований. Конгресс открыл Kenneth Fishbeck (США) докладом, посвященным обзору фундаментальных достижений за последние 30 лет с момента описания гена дистрофина.

В 1-й день на пленарной сессии выступления касались фундаментальных основ развития мышц и нервно-мышечных синапсов. Обсуждались новые аспекты развития и дифференцировки мышц, был представлен новый сигнальный путь, участвующий в эмбриональном миогенезе (С. Marcelle, Франция), отмечены ключевые регуляторы дифференцировки глоточных мышц, которые поражаются реже скелетных при миодистрофиях (S. Tajbakhsh, Франция). Представлены результаты исследований нервно-мышечного синапса у резистентных к левамизолу нематод *Caenorhabditis elegans* (J.-L. Bessereau, Франция), показана важная роль протеина α кар и системы убиквитин – протеасом в работе ацетилхолинового рецептора (М. Акаабуне, США), продемонстрирована роль генов, участвующих в работе нервно-мышечной передачи, что открывает

терапевтические горизонты в лечении нервно-мышечных заболеваний (S. Burden, США). На параллельных симпозиумах обсуждались роль транскрипционного фактора SOXF в постнатальной регуляции миогенеза у мышцей (F. Relaix, Франция), новые аспекты активации нормальной регенерации мышц под влиянием стволовых клеток (B. Chazaud, Франция) и роли аутоантител в патогенезе миастении (S. Berrih-Aknin, Франция), оптимизация генной терапии МДД (Т. Vanden Driessche, Бельгия), особенности и стратегия лечения врожденных форм миастении (H. Lochmüller, Великобритания, В. Eumard, Франция). Отдельная секция была посвящена митохондриальной регуляции нервно-мышечной передачи (S. Hashemolhosseini, Германия), роли GDF-15 и FGF-21 в диагностике митохондриальной патологии (С. Jimenez-Mallebrera, Испания) и дефицита комплекса I при митохондриальных нарушениях (A. Rötig, Франция). На секции метаболических болезней представлены клинические примеры и подходы к лечению широкого спектра гликогенозов мышц и дислипидемий с поражением мышц (J. Vissing, Дания, P. Laforêt, Франция). Живую дискуссию с критическими замечаниями вызвал доклад A. van der Ploeg (Нидерланды) с описанием роли транскрипционного фактора Pax7 в активации миосателлитов в качестве нового подхода в лечении болезни Помпе.

Пленарные сессии во 2-й день мероприятия ознаменовались обзором последних тенденций в лечении миопатий, обсуждением новых перспектив терапии, основанной на антисмысловых олигонуклеотидах не только при МДД, но и при других нервно-мышечных болезнях, спинальных амиотрофиях (СМА) (M. Wood, Великобритания, A. Goyenvalle, Франция), рекомбинантных аденоассоциированных вирусах (ААВ) при МДД (С. Le Guiner, Франция). Подведены итоги комбинированной симптоматической терапии животных с МДД (комбинированного применения креатина, зеленого чая, мелатонина, пентоксифиллина, виагры и др.). Особо был отмечен положительный эффект применения тамоксифена, который уже более 30 лет используется в лечении рака молочной железы (O. Dorchies, Швейцария). Представлены предварительные положительные результаты II фазы открытого клинического исследования высоких доз препарата трегалоза при окулофарингеальной мышечной дистрофии с мутациями в гене *PABPN1* (Z. Argov, Израиль) и первого клинического исследования в группе SEPNI-ассоциированных миопатий препаратом ацетилцистеином (стадия SELNAC) (A. Ferreira, Франция), перспективность которых сегодня остается неясной. I. Nishino (Япония) представил схему патогенеза GNE-миопатии (миопатия Нонака/миопатия с включениями 2) и дан-

ные II–III фаз клинических исследований эффективности различных моносахаридов (SiaLac, NeuAc, ManNAc), которые в высоких дозах предположительно компенсируют метаболические дефекты и предотвращают прогрессирование GNE-миопатии. Окончательные результаты терапии будут представлены в соответствующей публикации. На параллельных симпозиумах обсуждались проблемы дистрофических миотоний (ДМ), поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД), лице-лопаточно-плечевой миопатии (ЛЛПМ) и воспалительных миопатий. На секции ДМ описан модификатор *Staufen1*, который обеспечивает стабильность матричной РНК; активность *Staufen1* коррелирует с тяжестью и спектром клинических проявлений ДМ 1-го типа (B. Jasmin, Канада). Показаны новые точки приложения в лечении ДМ 1-го типа в виде нейтрализации РНК-токсичности (AAV-MBNLΔCT) для снижения экспансии CUG (D. Furling, Франция). На секции ПКМД представлен новый вариант ПКМД IX (OMIM: 616812) с фенотипом тяжелой сердечной аритмии и проксимального поражения скелетной мускулатуры с мутацией в гене *POPDC1* (T. Brand, Великобритания), рассмотрен проект MYO-SEQ для оптимизации диагностического поиска и ДНК-диагностики известных форм ПКМД (V. Straub, Великобритания), показана эффективность лечения с помощью AAV (rAAV2/9) у мышей с мутацией в гене *FKRP* (p. L276I) при условии строгого контроля экспрессии гена для получения положительного результата (I. Richard, Франция). Особое внимание привлекла секция по ЛЛПМ с докладами о возможном континууме 2 ранее описанных форм ЛЛПМ (S. Sacconi, Франция; S. van der Maarel, Нидерланды) и сообщением R. Tupler (США), в котором были представлены 530 больных из 176 семей с отсутствием у части больных (137 семей) с 4–8 повторами D4Z4-корреляции степени тяжести симптомов пациента и его родителей; более того, в 15 % семей были поражены несколько sibсов только в одном поколении, что создавало впечатление аутосомно-рецессивного наследования. Больные с 1–3 повторами D4Z4 имели фенотип ЛЛПМ с утяжелением в нисходящих поколениях, в 60,4 % семей описаны мутации *de novo* и у 12 % родители были асимптомными носителями. Все это в сочетании с атипичными формами ЛЛПМ в 32 % случаев крайне затрудняет диагностику и проведение корректного медико-генетического консультирования в семьях. В категории воспалительных миопатий уточнена классификация (O. Veneniste, Франция) миозит-специфических аутоантител, аллелей HLA (anti-SRP, anti-HMGCR, II HLA DRB1*11:01) и роль употребления статинов/грибов как провоцирующего фактора иммуноопосредованных некротизирующих миопатий (A. Mammen, США), а также представлен новый подход к лечению миозита с включениями с II–III клинического исследования препарата BYM338 (Bimagrumab),

который предотвращает атрофию мышц (I. Nishino, Япония).

На 3-й день конгресса внимание было сфокусировано на последних достижениях в миологии, изучении СМА и полинейропатий. На пленарной сессии по достижениям в миологии отмечена важная роль сигнального пути TGF-β в регуляции роста скелетных мышц, ингибирование которого галофугиномом приводит к увеличению мышечной массы и силы мышц (H. Amthor, Франция). Президент миологов H. Lee Sweeney (США) в обобщающем докладе по лечению МДД отметил, что тест 6-минутной ходьбы нельзя считать оптимальным и требуется разработка новых критериев оценки, а провал клинических испытаний препаратов в III фазе мог быть связан именно с несостоятельностью этого теста. В докладе также обсуждались новые подходы комбинированного лечения препаратами PDE5- и NF-κB-ингибиторов с разбором точек их приложения, что открывает новые горизонты в лечении МДД. A. Buj-Bello (Франция) представила обнадеживающий вариант генотерапии на животных с центронукулярной миопатией посредством AAV (AAV8). Несомненный успех достигнут в лечении СМА. R. Finkel и J. Mendel (США) резюмировали комбинированный подход в лечении СМА различными препаратами (антисмысловой олигонуклеотид nusinersen – II–III фазы клинических исследований, малые молекулы RO6885247 – I фаза и LMI070 – I–II фазы, нейропротекторы olesoxime – II–III фазы, укрепление мышц СК-2127107 – II фаза, генотерапия scAAV9-SMN – I фаза и др.), представив динамику развития ребенка со СМА 1-го типа с грубым двигательным дефицитом в 3 мес и фактом самостоятельной ходьбы на 20-м месяце жизни после лечения. O. Biondi (Франция) продемонстрировал положительную динамику состояния мышц со СМА 2-го и 3-го типов при ежедневной дозированной физической нагрузке.

На параллельных симпозиумах обсуждались различные аспекты ламинопатий (E. Gomes, Португалия; J.-M. Leger, Франция; S. Attarian, Франция), старения мышц (M. Sandri, Италия; G. Butker-Browne, Франция; E. Perdiguero, Испания) и лечения СМА, бокового амиотрофического склероза AAV у мышей (AAV10-SOD1, ALS-FTD, AAV9-SMN) с разбором патофизиологических особенностей состояний. На секции полинейропатий были представлены патогенетический механизм наследственных моторно-сенсорных полинейропатий с мутациями в генах белков теплового шока (V. Timmerman, Бельгия) и особенности иммуномодулирующего лечения при хронических дизиммунных нейропатиях, где в 1-й линии терапии при синдроме Льюиса–Самнера одинаково эффективны кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины (J.-M. Leger, Франция). S. Attarian (Франция) представил обзор способов лечения наследственных моторно-сенсорных полинейропатий без клинически значимых

эффектов, за исключением комбинированного препарата РХТ3003, показавшего положительный результат в II фазе клинических исследований.

В 4-й день были представлены сообщения по кардиомиопатиям (М.Т. Sanchez, Испания), подходам в генотерапии патологии сердца (L. Carrier, Германия), трансплантации стволовых клеток в миокард (P. Menasche, Франция), синдрому внезапной смерти при мышечных заболеваниях (K. Wahbi, Франция) и правильному ведению сердечной патологии у больных с МДД (J. Bourke, Франция). На параллельных секциях обсуждалась роль метаболизма гликофинголипидов в развитии бокового амиотрофического склероза с возможностью разработки нового лечения (A. Henriques, Франция), рассмотрена стратегия терапии с помощью программирования плюрипотентных стволовых клеток различными препаратами, например, метформинном при ДМ I-го типа на II фазе клинических исследований (C. Martinat, Франция).

В перерывах проходили дополнительные сателлитные секции: «Каковы алгоритмы диагностики у паци-

ентов без диагноза?», «Необходимость ранней диагностики для лечения МДД с рассмотрением широкого спектра вопросов, включая скрининг креатинкиназы у детей, «Уроки МДД для проведения клинических исследований» (L. Servais, Франция) с возможностью использования количественной магнитно-резонансной томографии мышц как более надежного метода оценки, чем тест 6-минутной ходьбы для анализа эффективности лечения МДД (P. Carlier, Франция); «Ведение пациентов со СМА» (F. Muntoni, Англия); «GNE-миопатия» (A. Behin, Франция). Во время перерывов между секциями шли горячие дискуссии участников конгресса с авторами постерных сообщений.

Следует отметить максимально продуктивное использование времени конгресса, четко проработанную программу всех мероприятий, высокий уровень докладов и широкий спектр освещенных вопросов, который позволил получить исчерпывающие ответы по всем интересующим темам.

Материал подготовил С.А. Курбатов