

Болезнь Гоше: достижения и перспективы

Р.В. Пономарев✉, Е.А. Лукина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенное и хорошо изученное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие наследственного дефицита активности лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), участвующего в катаболизме сфинголипидов. Без преувеличения феноменальные успехи в изучении патогенеза и разработке специфической терапии данного заболевания во 2-й половине XX – начале XXI в. кардинально изменили клинический фенотип БГ, превратив тяжелое прогрессирующее заболевание в бессимптомный метаболический дефект. Эволюция представлений о БГ, тесно связанная с фундаментальными открытиями в области клеточной биологии, биохимии и генетики, может представлять интерес не только для узкой группы специалистов, занимающихся диагностикой и лечением БГ, но и для более широкой аудитории – как модель эффективной работы научного сообщества в лечении редкой метаболической патологии.

Ключевые слова: болезнь Гоше, лизосомные болезни накопления, глюкоцереброзидаза, заместительная ферментная терапия

Для цитирования: Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Болезнь Гоше: достижения и перспективы. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 830–836. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200912

HISTORY OF MEDICINE

Gaucher disease: achievements and prospects

Rodion V. Ponomarev✉, Elena A. Lukina

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal storage disorder, resulting from a deficiency in the activity of a lysosomal enzyme – glucocerebrosidase, which is involved in the catabolism of sphingolipids. The phenomenal progress in understanding the pathogenesis and development of specific therapy of this disease over the past 60 years dramatically changed the clinical phenotype of GD, turning a severe progressive disorder into an asymptomatic metabolic defect. The evolution of the understanding of GD associated with fundamental discoveries in the field of cell biology, biochemistry and genetics may be of interest to a wide audience – as a model of the effective work of the scientific community in the treatment of rare metabolic pathology.

Keywords: Gaucher disease, lysosomal storage diseases, glucocerebrosidase, enzyme replacement therapy

For citation: Ponomarev RV, Lukina EA. Gaucher disease: achievements and prospects. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 830–836. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200912

Первые шаги

Датой первого описания болезни Гоше (БГ) считается 1882 г., когда французский студент-медик Филипп Шарль-Эрнест Гоше описал необычные крупные клетки при посмертном морфологическом исследовании селезенки женщины, страдавшей цитопенией и спленомегалией [1]. Вскоре свет увидели и другие работы, описывающие пациентов со сходными клиническими проявлениями, что привело к закреплению эпонима «болезнь Гоше». В дополнение к этому общепотребительным стал термин «клетка Гоше», который до настоящего времени используется морфологами для описания крупных, наполненных субстратом макрофагов, наличие которых в биопсийном материале характерно для всех лизосомных болезней накопления (ЛБН). При этом сам Филипп Гоше считал, что описал заболевание опухолевой природы – эпителиому селезенки. Истинная основа болезни, названной его именем, оставалась неизвестной еще более 80 лет.

Почти 20 лет спустя американский патолог Натан Брилл установил наследственный характер БГ, описав несколько случаев заболевания в одной семье [2]. Благодаря исследованиям Брилла был установлен системный характер БГ (описано «поражение» печени, селезенки и костного мозга) и проведена первая прижизненная диагностика заболевания по семейному скринингу.

Накопление клинического опыта привело к осознанию крайней фенотипической вариабельности БГ: пациенты отличались как возрастом манифестации, так и степенью выраженности основных симптомов заболевания. Наиболее значимым различием в фенотипе оказалось наличие или отсутствие специфического поражения центральной нервной системы (ЦНС), которое послужило основой для выделения 3 типов БГ. Так, в 1927 г. в работе С. Oberling была впервые описана форма заболевания, протекающая с вовлечением ЦНС в раннем детском возрасте, – фенотип, который впоследствии получил название острого нейропатического типа БГ (II тип) [3]. Еще 32 года спустя в

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пономарев Родион Викторович – врач-гематолог отделения орфанных заболеваний. Тел.: +7(965)349-24-16; e-mail: ponomarev.r.v@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1218-0796

Лукина Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением орфанных заболеваний. ORCID: 0000-0002-8774-850X

✉ Rodion V. Ponomarev. E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1218-0796

Elena A. Lukina. ORCID: 0000-0002-8774-850X

работе Р. Hillborg был описан более поздний (в подростковом возрасте) вариант манифестации поражения ЦНС – хронический нейропатический тип БГ (III тип) [4]. Наиболее распространенный фенотип заболевания, протекающий без поражения ЦНС, был классифицирован как I тип БГ. Стоит отметить, что патофизиологическая основа такого фенотипического разнообразия БГ остается неизвестной до настоящего времени.

Субстрат

В 1907 г. F. Marchand впервые обратил внимание на накопление некоего «гиалиноподобного» вещества в клетках пациентов с БГ [5]. В 1924 г. H. Leib был очень близок к установлению химического состава субстрата БГ, определив его как галактоцереброзид (гликосфинголипид, имеющий в составе сфингозин, жирную кислоту и галактозу) [6]. Галактоцереброзид был известен с начала XX в. как липид, входящий в состав белого вещества головного мозга. Спустя 10 лет французский биохимик H. Aghion определила, применив метод оптического вращения раствора, что сахарной составляющей субстрата БГ является глюкоза [7]. Это открытие окончательно установило, что основным липидом, накапливающимся при БГ, является глюкоцереброзид. Он синтезируется практически каждой клеткой организма, однако большая часть накоплений данного метаболита возникает вследствие катаболизма гликосфинголипидов, поступающих из мембран стареющих клеток крови.

Лизосомы

В 1955 г., изучая углеводный обмен в гепатоцитах, бельгийский цитолог и биохимик Кристиан де Дюв обратил внимание на неожиданное изменение активности фермента кислой фосфатазы в зависимости от метода получения клеточных компонентов: в материале, полученном при дифференциальном центрифугировании измельченных клеток, активность кислой фосфатазы была в 10 раз ниже той, что определялась в материале, полученном в результате осмотической экстракции. Де Дюв и его команда сделали достаточно простое по своей концепции, но в то же время проницательное предположение о существовании мембранного барьера (который разрушался в процессе осмотической экстракции), препятствующего доступу фермента к субстрату *in vitro*, таким образом впервые описав новый тип клеточных органелл, впоследствии названных лизосомами [8, 9].

Несколько позже, в 1961 г., благодаря работе американского цитолога Алекса Новикова было получено гистохимическое подтверждение локализации гидролитических ферментов в лизосомах [10]. В 1974 г. Кристиан де Дюв получил Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за «изучение структурной и функциональной организации клеток».

Открытие лизосом вывело понимание клеточной биологии на новый уровень и стало основой выделения новой группы заболеваний – ЛБН. Путем изучения катаболизма различных макромолекул была установлена патофизиологическая связь между дефектом функционирования отдельных лизосомных ферментов и развитием заболеваний из группы ЛБН [11].

Эволюция представления о лизосомах, сопровождающая изучение их многочисленных биологических функций, позволяет утверждать, что истинное значение

лизосом для клетки значительно превзошло ожидания их первооткрывателей. Современная концепция отводит лизосомам роль метаболического и сигнального центра, который контролирует клеточный метаболизм и гомеостаз [12]. Неоспоримо значение лизосом в регуляции клеточного клиренса, энергетического обмена [13, 14], поддержании структуры цитоплазматической мембраны [15], а также процесса ремоделирования костей [16] и защите от патогенов [17]. Помимо значения лизосомной дисфункции в развитии ЛБН в последнее десятилетие активно изучается ее влияние на возникновение и течение целого ряда нейродегенеративных (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона) [18–20], опухолевых (в частности, рака поджелудочной железы) [21] и метаболических заболеваний (ожирения) [22].

Фермент

С момента распознавания глюкоцереброзида как основного субстрата БГ и до начала 1960-х годов не прекращались попытки установления метаболической поломки, приводящей к его накоплению. В середине 1950-х годов за решение данной проблемы взялся американский биохимик Роско Брэйди. В серии блестящих работ 1956–1965 гг. Роско Брэйди и команда Национального института здравоохранения (США) с помощью молекул, меченных радиоактивными нуклидами углерода ^{14}C , описали сначала анаболизм, а затем и катаболизм глюкоцереброзида [23]. Было установлено, что причина накопления субстрата заключается в замедленном катаболизме глюкоцереброзида вследствие наследственного дефицита активности фермента глюкоцереброзидазы, при этом данный метаболический дефект лежит в основе всех 3 типов БГ. Спустя всего 2 года (1967 г.) были разработаны надежные тесты для диагностики БГ, основанные на измерении активности глюкоцереброзидазы в отмытых лейкоцитах периферической крови [24]. Спустя еще 5 лет стала доступна пренатальная диагностика БГ [25]. Впервые прозвучала идея о том, что поступающий извне фермент может использоваться в качестве перспективного метода терапии БГ и других ферментопатий [26].

Ген

Появление новых методов молекулярной биологии позволило охарактеризовать ген, кодирующий глюкоцереброзидазу. В 1985 г. E. Ginns и соавт. локализовали ген *GBA* на хромосоме 1q21 с помощью гибридизации *in situ* [27]. Было установлено, что ген включает 11 экзонов и состоит из приблизительно 7000 пар оснований. Расшифровка полной последовательности *GBA* в конечном итоге позволила синтезировать рекомбинантный фермент для терапевтического использования.

Первой идентифицированной мутацией гена *GBA* стала замена цитозина на тимин в экзоне 10, приводящая к замене пролина на лейцин в положении 444 (*L444P*, по новой классификации – *L483P*) [28]. Несколько позже была описана наиболее распространенная мутация *N370S* (*N409S*) [29]. Число мутаций гена *GBA*, описанных на сегодняшний день, составляет более 500 (по данным Human Gene Mutation Database).

Расшифровка гена глюкоцереброзидазы и идентификация наиболее распространенных мутаций, лежащих в основе БГ, была воспринята научным сообществом очень позитивно. В частности, большие надежды возлагались на

выявление генотип-фенотипических корреляций, которые могли бы способствовать точной диагностике типа заболевания и прогнозировать его течение. Первоначально мутации *L444P* и *N370S* были описаны как мутации «типа 2» и «типа 1»: предполагалось, что мутации *L444P* соответствует более «тяжелый» фенотип заболевания, протекающий с поражением ЦНС. Однако по мере накопления данных стало понятно, что это чрезмерное упрощение. Мутация *L444P* наблюдалась у пациентов со всеми тремя типами БГ. Кроме того, пациенты с одинаковым генотипом (даже братья и сестры или близнецы) могут иметь разные клинические фенотипы, в частности разную степень поражения костно-суставной системы. В конечном итоге было установлено, что мутация *N370S* ассоциирована исключительно с нейронопатическим типом БГ, а биаллельность этой мутации, как правило, связана с легким течением заболевания [30]. Попытки выявления других генотип-фенотипических корреляций не увенчались успехом, что, вероятно, свидетельствует о наличии дополнительных генетических или метаболических модификаторов течения болезни.

Заместительная ферментная терапия

Разработка ферментного препарата для лечения БГ заняла более двух десятилетий. С целью минимизации сенсibilизации в качестве источника фермента командой Роско Брэйди была выбрана человеческая плацента. Применение экстракта плаценты в качестве лекарственного препарата требовало тщательной очистки материала [31]. Первый экспериментальный ферментный препарат был получен в 1973 г. Спустя год было проведено первое клиническое исследование эффективности и безопасности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) – полученный из плаценты фермент был внутривенно введен двум пациентам с БГ. Переносимость препарата была удовлетворительной, реакций гиперчувствительности не зарегистрировано. В качестве основного фармакодинамического показателя оценки эффективности терапии использовалась концентрация глюкоцереброзида в печени, исследованная путем биопсии органа до и после инфузий фермента. Результаты 2-й биопсии показали снижение концентрации глюкоцереброзида на 26% в образцах обоих больных [32].

Продолжение исследования на большей выборке пациентов показало еще более обнадеживающие результаты. Инфузии ферментного препарата не только приводили к быстрой нормализации исходно повышенной концентрации глюкоцереброзида в сыворотке крови, но и обеспечивали сохранение низких концентраций субстрата в течение нескольких недель [32]. Это важное наблюдение положило начало дальнейшим исследованиям, которые продемонстрировали клиническую эффективность концепции ЗФТ.

Применение ферментного препарата у большего числа пациентов было невозможно в связи с крайне трудоемким процессом очистки плацентарного экстракта, что потребовало модификации методики получения фермента. В 1977 г. S. Furbish и соавт. предложили метод хроматографии, основанной на высокой гидрофобности глюкоцереброзида. Для того чтобы обеспечить прикрепление фермента к гидрофобной аффинной колонке, исследователи экстрагировали раннюю фракцию плацентарной глюкоцереброзидазы с помощью бутанола (с целью удаления липидов, присутствующих в препарате) [33]. Объемы фермента, экстраги-

рованного по данной методике, могли обеспечить потребности в препарате сотен пациентов с БГ ежегодно.

Экстракция плацентарной глюкоцереброзидазы с помощью бутанола имела негативные последствия. Как выяснилось позже, бутанол удалял из препарата фосфатидилсерин, обеспечивающий поглощение фермента макрофагами (рецепторы макрофагов способны распознавать фосфатидилсерин и поглощать связанные с ним молекулы). Данное отличие в составе привело к нежелательному изменению биораспределения препарата: после инфузии фермент преимущественно поступал в гепатосциты, минуя клетки Купфера, содержащие основные накопления субстрата. Клинические исследования нового препарата показали его меньшую эффективность – часть пациентов с тяжелыми проявлениями БГ не отвечали на терапию ферментом.

В течение следующего десятилетия основные усилия были направлены на повышение захвата (интернализации) глюкоцереброзидазы тканевыми макрофагами, что было достигнуто в 1981 г. путем структурной модификации фермента. Удаление трех концевых олигосахаридов из сложных олигосахаридных цепей глюкоцереброзидазы (приводящее к обнажению маннозных остатков) способствовало 50-кратному повышению захвата фермента макрофагами (через маннозный рецептор), что принципиально улучшило терапевтические перспективы [34].

Дальнейшие исследования, целью которых являлось определение эффективной дозы ферментного препарата, носили эмпирический характер, а изучение фармакодинамики и фармакокинетики ограничивалось отсутствием животной модели. На основании серии работ, проведенных под руководством Роско Брэйди, было показано, что инфузии фермента в дозе 60 Ед/кг (1,6 мг/кг) массы тела с частотой 1 раз в 2 недели приводили к наиболее последовательному снижению концентрации глюкоцереброзида в печени, и, самое главное, у всех пациентов наблюдалось обратное развитие симптомов БГ – повышение показателей гемограммы, уменьшение размеров печени и селезенки [35]. В результате данных исследований в 1991 г. модифицированная плацентарная человеческая глюкоцереброзидаза (альглюоцераза) была одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения БГ в США.

На протяжении следующих 5 лет число пациентов с БГ, получавших ЗФТ, приблизилось к 1 тыс. Чрезвычайная сложность масштабирования производства плацентарного фермента на такое число больных заключалась в необходимости проводить экстракцию фермента из приблизительно 22 тыс. плацент для обеспечения годовой потребности в препарате одного пациента [36]. Настоящим прорывом, открывшим новую эру лечения БГ, стало появление в 1994 г. рекомбинантной ДНК-технологии, позволяющей синтезировать модифицированную макрофаг-нацеленную глюкоцереброзидазу с использованием различных клеточных культур (животного и растительного происхождения), что решило проблему надежного источника фермента.

Болезнь Гоше сегодня

Многолетний зарубежный и отечественный опыт применения ЗФТ при БГ позволяет говорить о ее исключительной эффективности и высокой безопасности.

Наиболее крупный анализ эффективности ЗФТ был опубликован в 2013 г. и включил более 750 пациентов,

получавших терапию имиглюцеразой в течение 10 лет. Было показано, что после длительной ферментной терапии у подавляющего большинства пациентов достигаются цели лечения БГ [37]:

- у 90% больных отмечается нормализация концентрации гемоглобина;
- более чем у 90% пациентов, имеющих исходную глубокую тромбоцитопению, наблюдается значительное повышение количества тромбоцитов (количество тромбоцитов $<60 \times 10^9/\text{л}$ через 10 лет терапии зарегистрировано только у 1% больных);
- более чем у 97% пациентов регистрируется уменьшение размера селезенки (в среднем в 4 раза).

В 2017 г. группой американских авторов была опубликована статья, в которой путем ретроспективного анализа данных международного регистра было показано, что распространенность тяжелых клинических проявлений БГ (в основном костно-суставных) значительно снизилась в течение последних двух десятилетий. Основная идея публикации заключалась в том, что группа больных, которым лечение было начато на заре появления ЗФТ, представляла собой наиболее «тяжелых» пациентов с высокой частотой спленэктомий (равной 40%) и большой липидной нагрузкой вследствие длительного интервала между появлением первых симптомов БГ и началом терапии (в среднем 15 до 19 лет). В течение последующих 10–15 лет, по мере того как ЗФТ становилась стандартом лечения БГ, частота спленэктомий, а также интервал от момента диагностики до начала лечения неуклонно уменьшались. Это привело к тому, что фенотип пациентов с БГ до начала патогенетического лечения к 2006 г. существенно изменился: доля спленэктомированных пациентов уменьшилась в среднем в 2,5 раза (до 0% у детей и до 19% у пациентов старше 60 лет), а частота асептических некрозов костей снизилась в 2,5–4,5 раза (в зависимости от возрастной группы пациентов – до 25–43%). Таким образом, даже до начала патогенетической терапии больные демонстрировали значительно менее тяжелое поражение костно-суставной системы [38].

При сравнении результатов вышеописанного исследования с данными Российского регистра БГ можно сделать вывод о сопоставимости большинства показателей, в том числе частоты проведения спленэктомий (в России – 23%, в США – от 16 до 19% среди взрослых больных) и медианы временных интервалов от момента диагностики БГ до начала ферментной терапии (в России – 6 мес, в США – от 6 до 10 мес). Данная информация дает основания полагать, что существующий стандарт медицинской помощи пациентам с БГ в России близок к оптимальному и способствует предотвращению развития костно-деструктивных осложнений.

Что дальше?

1. Объяснение фенотипической гетерогенности моногенного заболевания

Несмотря на то что БГ классифицируется как моногенное (или, другими словами, менделевское) заболевание, чрезвычайно широкое разнообразие его клинических проявлений позволяет считать такое определение упрощенным. Необходимость более точного прогнозирования клинического фенотипа БГ особенно актуальна в свете распространения программ неонатального скрининга наследственных заболеваний во многих развитых странах.

Фенотипическая вариабельность БГ может быть обусловлена сочетанием множества факторов, включая генетические, эпигенетические и средовые. Среди наиболее перспективных генетических модификаторов БГ рассматриваются гены *PSAP* (кодирующий сапозин С – белок активатор глюкоцереброзидазы) и *SCARB2* (кодирующий белок-транспортер глюкоцереброзидазы LIMP-2) [39]. Применение полноэкзомного и полногеномного секвенирования нового поколения у пациентов, имеющих идентичные генотипы и различающиеся фенотипы (например, у сиблингов), может помочь в идентификации генетических модификаторов.

2. Патофизиология поражения органов: асептические некрозы костей, гошеромы, легочная гипертензия

Современное понимание патогенеза поражения костно-суставной системы при БГ несовершенно. Действительно ли мы знаем, почему костная ткань при БГ настолько подвержена инфарктам? В качестве одного из основных факторов, приводящих к развитию асептических некрозов, рассматривается специфическая инфильтрация костного мозга, приводящая к увеличению внутрикостного давления, отеку и ишемии. Однако у ряда пациентов развитие асептических некрозов отмечается на фоне длительного периода патогенетической терапии и полного отсутствия специфической инфильтрации, а также любых других признаков активности БГ.

Другой клинической проблемой являются гошеромы – очаговые опухолеподобные скопления клеток Гоше, локализуемые в селезенке, печени и костях скелета. Механизм образования гошером практически не изучен, однако некоторые авторы проводят параллели между образованием гошером и макрофагальной инфильтрацией солидных опухолей (клетки Гоше, входящие в состав гошером, экспрессируют маркеры, характерные для макрофагов, ассоциированных с опухолью, – CD 163, CD 68 и VEGF) [40]. Примечательно, что размеры гошером не уменьшаются в результате ЗФТ, а их наличие ассоциируется с более глубокой цитопенией и худшим гематологическим ответом на ЗФТ.

Практически неизвестен механизм специфического поражения легочных сосудов при БГ, затрагивающего приблизительно 1% пациентов и приводящего к легочной артериальной гипертензии, зачастую устойчивой к ферментной терапии. Интересно, что развитие легочной гипертензии наблюдается исключительно у спленэктомированных пациентов [41].

3. Поиск надежных биомаркеров для контроля эффективности терапии и определения прогноза

Несмотря на более чем 20-летнюю историю изучения биомаркеров БГ, их реальная клиническая польза в повседневной практике остается неочевидной. Используемые в настоящее время маркеры активации макрофагов хитотриозидазы и хемокин CCL18 имеют существенные недостатки, ограничивающие их применение. Оба биомаркера обладают неполной чувствительностью и специфичностью в отношении БГ [42–44], их концентрация повышается как при других ЛБН, так и при ряде инфекционных (например, при туберкулезе и грибковых инфекциях), опухолевых (рак молочной железы), наследственных (бета-талассемия) и других (саркоидоз, атеросклероз) заболеваний [45]. Данные биомаркеры не обладают прогностической ценностью и не дают дополнительной информации о тропности БГ к органам и тканям (например, костно-суставной системе или легким).

Определенные надежды возлагаются на новый биомаркер – гликозилсфингозин (Lyso-Gb1), который является первым и единственным на данный момент биомаркером, имеющим прямую связь с метаболическим дефектом, лежащим в основе БГ. Гликозилсфингозин отражает непосредственно липидную перегрузку макрофагов, а не степень их активации или дисфункции. В отличие от хитотриозидазы и CLL18, гликозилсфингозин характеризуется 100% чувствительностью и специфичностью, изменение его концентрации не описано при других заболеваниях, в том числе из группы ЛБН [46, 47]. Тем не менее клиническую пользу данного биомаркера для контроля эффективности патогенетической терапии еще предстоит доказать.

4. Модификация терапии, соответствие дозы фермента объему субстрата

Принимая во внимание столь значительное изменение клинического фенотипа БГ за последние 30 лет, в частности регресс всех проявлений заболевания у значительной части больных, становится удивительным тот факт, что современные международные клинические рекомендации не предусматривают коррекции дозы и режима терапии у пациентов с остаточными накоплениями сфинголипидов.

В соответствии с концепцией соответствия дозы фермента объему субстрата в нашей стране продолжается разработка поддерживающего режима ЗФТ, предусматривающего увеличение интервалов между инфузиями рекомбинантной глюкоцереброзидазы до 4 нед (по сравнению со стандартными 2 нед). Предварительные результаты исследования показали высокую эффективность поддерживающего режима ЗФТ в сохранении стабильности показателей гемограммы, размеров органов и степени специфической инфильтрации костного мозга [48].

5. Генная терапия

Безусловно, основной оптимизм научного сообщества в отношении дальнейших перспектив лечения наследственных метаболических заболеваний связан с разработкой генной терапии.

Еще в 1990 г. командой Роско Брэйдли была показана принципиальная возможность восстановления активности глюкоцереброзидазы в гемопоэтических стволовых клетках с использованием методов генной инженерии. Трансдукция гена глюкоцереброзидазы с правильной последовательностью нуклеотидов в гемопоэтические стволовые клетки пациента проводилась *ex vivo* (с предшествующей мобилизацией и сбором клеток) с использованием ретровирусного вектора и способствовала нормализации активности глюкоцереброзидазы в этих клетках. Однако выполнение трансплантации аутологичных генно-модифицированных клеток без предшествующей миелоабляции приводило к приживлению лишь незначительной их части, поэтому терапевтический эффект достигнут не был [49]. Применение миелоаблативных режимов кондиционирования у пациентов с БГ было признано неэтичным в связи с наличием других вариантов эффективной и безопасной терапии.

Появление мышинной модели БГ в 2006 г. сделало возможным продолжение исследований в этой области. В серии последовательных публикаций шведских авторов была показана возможность излечения БГ с помощью аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных *ex vivo*. Через 5 мес после трансплантации у мышей регистрировалось повышение активности глюкоцереброзидазы в клетках костного мозга, селезенки и печени, что приводило к нормализации концентрации субстрата в органах и тканях и способствовало регрессу органомегалии и цитопении [50].

В 2019 г. большое внимание привлекла работа авторов из Китая, описывающая первое применение аденовирусного вектора для трансдукции генетического материала в клетки мышей с БГ *in vivo*, т.е. без необходимости выполнения трансплантации аутологичных стволовых клеток. Внутривенная инъекция вектора обеспечивала системную доставку и эффективную трансдукцию генетического материала и способствовала регрессу основных проявлений БГ [51]. Что особенно важно, аденовирусный вектор способен проникать через гематоэнцефалический барьер и может быть эффективен в лечении нейропатических типов БГ.

Заключение

Результаты, достигнутые в лечении БГ, уникальны и пока невозпроизводимы при других ЛБН. В частности, ЗФТ болезнью Фабри, Ниманна–Пика, мукополисахаридозов и цистиноза замедляет прогрессию отдельных проявлений заболевания, но не влияет на фенотип в целом. Стоит признать, что понимание патогенеза ЛБН, в особенности тропности накапливающегося субстрата к различным органам и тканям и механизмов их поражения, все еще весьма ограничено.

БГ сегодня – это заболевание с благоприятным прогнозом, характеризующееся большой продолжительностью и высоким качеством жизни пациентов. ЗФТ способствует регрессу или предупреждает развитие (при своевременном начале) всех основных проявлений заболевания. Необходимость пожизненных внутривенных инфузий фермента и высокая стоимость лечения являются наиболее значимыми недостатками данного вида терапии, что делает ее недоступной для пациентов из многих развивающихся стран.

Генная терапия, вероятно, станет следующим этапом в лечении БГ. Перспектива не только лечить, но и излечивать наследственные заболевания крайне привлекательна. Использование современных вирусных векторов с улучшенными характеристиками безопасности должно способствовать снижению рисков вмешательства в генетический аппарат клетки. Вне всякого сомнения, в ближайшие годы можно ожидать начала клинических исследований генной терапии БГ у человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БГ – болезнь Гоше

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

ЛБН – лизосомные болезни накопления

ЦНС – центральная нервная система

АИТЕПАТΥΡΑ/REFERENCES

- Gaucher PC. De L'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. *Academic Thesis, Paris*. 1882; Available at: <https://archive.org/details/b30577792>. Accessed: 03.04.21
- Brill NE. Primary splenomegaly with a report of three cases occurring in one family. *Am J Med Sci*. 1901;121:377. DOI:10.1097/00000441-190104000-00001
- Oberling CWP. La maladie de Gaucher chez le nourrisson. *Rev franç de pédiat*. 1927;3:475.
- Hillborg PO. Gaucher's disease in Norrbotten. *Nord Med*. 1959;61:303-6.
- Marchand FM. Über Sogennante idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher). *Munchen med Wchnschr*. 1907;54:1102-3.
- Leib H. Cerebrosidespeicherung bei Splenomegalie Typus Gaucher. *Ztschr Physiol Chem*. 1924;140:305.
- Aghion H. La Maladie de Gaucher Dans l'enfance (forme cardio-rénale). Dr. Thesis. Paris, 1934.
- De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol*. 1966;28:435-92. DOI:10.1146/annurev.ph.28.030166.002251
- Novikoff AB, Beaufay H, De Duve C. Electron microscopy of lysosome-rich fractions from rat liver. *J Cell Biol*. 1956;2:179-84. DOI:10.1083/jcb.2.4.179
- Essner E, Novikoff AB. Localization of acid phosphatase activity in hepatic lysosomes by means of electron microscopy. *J Biophys Biochem Cytol*. 1961;9(4):773-84. DOI:10.1083/jcb.9.4.773
- De Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science*. 1975;189(4198):186-94. DOI:10.1126/science.1138375
- Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016;8(2):73-6. DOI:10.15252/emmm.201505966
- Settembre C, Fraldi A, Medina DL, et al. Signals from the lysosome. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:283-96. DOI:10.1038/nrm3565.Signals
- Xu H, Ren D. Lysosomal physiology. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:57-80. DOI:10.1146/annurev-physiol-021014-071649
- Andrews NW, Almeida PE, Corrotte M. Damage control: Cellular mechanisms of plasma membrane repair. *Trends Cell Biol*. 2014;24(12):734-42. DOI:10.1016/j.tcb.2014.07.008
- Mostov K, Werb Z. Journey across the osteoclast. *Science*. 1997;276(5310):219-20. DOI:10.1126/science.276.5310.219
- Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:593-623. DOI:10.1146/annurev.immunol.17.1.593
- Do J, McKinney C, Sharma P, et al. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14:1-16. DOI:10.1186/s13024-019-0336-2
- Petkau TL, Leavitt BR. Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*. 2014;37(7):388-98. DOI:10.1016/j.tins.2014.04.003
- Stirnemann JÔ, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-30. DOI:10.3390/ijms18020441
- Liu L, Zhang N, Dou Y, et al. Lysosomal dysfunction and autophagy blockade contribute to IMB-6G-induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Sci Rep*. 2017. DOI:10.1038/srep41862
- Rawnsley DR, Diwan A. Lysosome impairment as a trigger for inflammation in obesity: The proof is in the fat. *EBioMedicine*. 2020;56:102824. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102824
- Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The Metabolism of Glucocerebrosides. I. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem*. 1965;240:39-43.
- Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN, et al. Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. *Science*. 1967;155(3758):86-8. DOI:10.1126/science.155.3758.86
- Schneider RO, Ellis WG, Brady RO, et al. Infantile (type II) Gaucher's disease: In utero diagnosis and fetal pathology. *J Pediatr*. 1972;81(6):1134-9. DOI:10.1016/s0022-3476(72)80245-2
- De Duve C. From cytases to lysosomes. *Fed Proc*. 1964;23:1045-9
- Ginns EI, Choudary PV., Tsuji S, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: Implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(20):7101-5. DOI:10.1073/pnas.82.20.7101
- Tsuji S, Choudary PV., Martin BM, et al. A Mutation in the Human Glucocerebrosidase Gene in Neuronopathic Gaucher's Disease. *N Engl J Med*. 1987;316(10):570-5. DOI:10.1056/nejm198703053161002
- Tsuji S, Martin BM, Barranger JA, et al. Genetic heterogeneity in type I Gaucher disease: Multiple genotypes in Ashkenazic and non-Ashkenazic individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(7):2349-52. DOI:10.1073/pnas.85.7.2349
- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372:1263-1271. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61522-6
- Pentchev PG, Brady RO, Hibbert SR, et al. Isolation and characterization of glucocerebrosidase from human placental tissue. *J Biol Chem*. 1973;248:5256-5261. DOI:10.1016/s0021-9258(19)43595-3
- Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, et al. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency: Use of Purified Glucocerebrosidase in Gaucher's Disease. *N Engl J Med*. 1974;291:989-93. DOI:10.1056/NEJM197411072911901
- Furbish FS, Blair HE, Shiloach J, et al. Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: large-scale purification of glucocerebrosidase suitable for human administration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74(8):3560-3563. DOI:10.1073/pnas.74.8.3560
- Doebber TW, Wu MS, Bugianesi RL, et al. Enhanced macrophage uptake of synthetically glycosylated human placental β -glucocerebrosidase. *J Biol Chem*. 1982;257(5):2193-9.
- Barton NW, Brady RO, Murray GJ, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1464-70. DOI:10.1056/NEJM199105233242104
- Eds. AH Futerman, A Zimran. Gaucher disease. Taylor & Francis Group, LLC, 2007.
- Starzyk K, Richards S, Yee J, et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90:157-63. DOI:10.1016/j.ymgme.2006.09.003
- Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2017;92(9):929-39. DOI:10.1002/ajh.24801
- Davidson BA, Hassan S, Garcia EJ, et al. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat*. 2018;39:1739-51. DOI:10.1002/humu.23611
- Ivanova M, Limgala RP, Changsila E, et al. Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination. *Blood Cells, Mol Dis*. 2018;68:100-5. DOI:10.1016/j.bcmd.2016.10.018
- Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type I Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1-2):91-8. DOI:10.1016/S1096-7192(02)00122-1
- Boot RG, Verhoek M, de Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: A novel surrogate marker

- for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33-9. DOI:10.1182/blood-2003-05-1612
43. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (Chitinase 1) under normal and disease conditions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012;5:1-9. DOI:10.2174/1875044301205010001
44. Raskovalova T, Deegan PB, Yang R, et al. Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: Protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Syst Rev*. 2017;6:1-10. DOI:10.1186/s13643-017-0483-x
45. Elmonem MA, van den Heuvel LP, Levchenko EN. Immunomodulatory Effects of Chitotriosidase Enzyme. *Enzyme Res*. 2016;2016:2682680. DOI:10.1155/2016/2682680
46. Hurvitz N, Dinur T, Cohen MB, et al. Glucosylsphingosine (Lyso-gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with gaucher disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1-9. DOI:10.3390/ijms20123033
47. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91:1082-9. DOI:10.1002/ajh.24491
48. Пономарев Р.В., Лукина Е.А., Сысоева Е.П. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):331-41 [Ponomarev RV, Lukina KA, Sysoeva EP, et al. Reduced dosing regimen of enzyme replacement therapy in adults patients with type I Gaucher disease: preliminary results. *Russ J Hematol Transfusiology*. 2019;64(3):331-41 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341
49. Fink JK, Correll PH, Perry LK, et al. Correction of glucocerebrosidase deficiency after retroviral-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(6):2334-8. DOI:10.1073/pnas.87.6.2334
50. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad USA*. 2006;103(37):13819-24. DOI:10.1073/pnas.0606016103
51. Du S, Ou H, Cui R, et al. Delivery of Glucosylceramidase Beta Gene Using AAV9 Vector Therapy as a Treatment Strategy in Mouse Models of Gaucher Disease. *Hum Gene Ther*. 2019;30:155-67. DOI:10.1089/hum.2018.072

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU