

# Макулярна дистрофія Штаргардта: характеристика, патогенез та терапевтичні підходи

## Повідомлення на замітку

- У цьому огляді автори представили характерні знахідки, патогенез та перебіг захворювання у пацієнтів з макулярною дистрофією Штаргардта. Дистрофія Штаргардта пов'язана з генетичними варіантами гена ABCA4, які призводять до накопичення токсичних сполук у фоторецепторах сітківки. Автори представили всебічний огляд клінічних результатів у пацієнтів із хворобою Штаргардта, підкресливши важливість мультимодальної візуалізації та діагностики. Швидкість прогресування може бути варіабельною, при цьому важливим тестом для спостереження є використання аутофлуоресцентної візуалізації очного дна. Терапії, спрямовані на зменшення утворення токсичних сполук у сітківці, терапія стовбуровими клітинами та генна замісна терапія були вивчені, однак потребують подальшої валідації та розвитку.
- Медичні працівники повинні знати клінічні особливості та майбутні напрямки лікування пацієнтів з макулярною дистрофією Штаргардта.

У цьому дослідженні, Фуджінами та інші, описали клінічні, молекулярні та патофізіологічні особливості макулярної дистрофії Штаргардта (STGD1), а також численні терапевтичні та фармакологічні втручання для лікування захворювання. STGD1, одне з найпоширеніших захворювань макули, викликане варіацією високополіморфного гена ABCA4, який бере участь у транспортуванні ретиноїдів у ретиноїдному циклі. Неспроможність ефективно транспортувати N-retinylidene-PE із зовнішніх сегментів фоторецепторів може призвести до накопичення токсичного метаболіту A2E. Через значну алельну гетерогенність гена визначення кореляцій між генотипом і фенотипом часто є складним завданням, що призводить до широкого спектру клінічних проявів і різного віку початку захворювання. Однак відомо, що нульові варіанти, як правило, викликають швидко прогресуюче, раннє і важке захворювання, в той час як помилкові варіанти зазвичай асоціюються з легкими, повільно прогресуючими та пізніми захворюваннями.

STGD1 зазвичай проявляється двосторонньою втратою центрального зору, атрофією макули та жовтими/білими вкрапленнями в пігментному епітелії сітківки з ураженням або без ураження фовеоли. Хоча наразі не існує доведених методів лікування STGD1, певні фармакологічні методи лікування продемонстрували значний потенціал для уповільнення прогресування захворювання шляхом зменшення

утворення токсичних метаболітів, інгібування ферментів ретиноїдного циклу або впливу на токсичні метаболіти А2Е. На пізніх стадіях захворювання лікування клітинами пігментного епітелію сітківки, отриманими з людських ембріональних стовбурових клітин, дає багатообіцяючі результати, призводячи до незначного поліпшення гостроти зору. Іншим нещодавно описаним втручанням є генна замісна терапія, зокрема доставка ABCA4 за допомогою вірусних векторів, таких як аденоасоційовані віруси та лентивіруси. Через обмежену здатність до перенесення і побоювання щодо імунних реакцій на вірусний вектор автори пропонують використовувати невірусні вектори, такі як катіонні ліпіди та ліпідні наночастинки, які продемонстрували успіх у доставці нуклеїнових кислот. Іншим потенційним підходом до генної замісної терапії у пацієнтів з STGD1, описаним авторами, є редагування гена ABCA4 на основі CRISPR, що, однак, викликає занепокоєння щодо дволанцюгових розривів ДНК і небажаних ефектів, пов'язаних з асоційованими механізмами репарації. Автори пропонують систему на основі транспозонів, отриманих від ссавців, щоб обійти ці ефекти.

На завершення, автори цього дослідження пропонують використовувати комбінації описаних методів лікування для кожного унікального клінічного випадку та продовжувати дослідження генної замісної терапії для пацієнтів з STGD1.

### **Анотація**

Макулярна дистрофія Штаргардта (хвороба Штаргардта; STGD1; OMIM 248200) є найбільш поширеною спадковою макулярною дистрофією. STGD1 - це аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене множинними патогенними варіантами послідовності у великому гені ABCA4 (OMIM 601691). Значний прогрес у розумінні як клінічних, так і молекулярних особливостей, а також патофізіології, що лежить в основі захворювання, увінчався багатьма завершеними, поточними та запланованими клінічними випробуваннями нових методів лікування на людях. Метою цього короткого огляду є опис (1) детальних фенотипічних і генотипічних характеристик захворювання, результатів мультимодальної візуалізації, природної історії хвороби та патогенезу, (2) численних напрямків досліджень і терапевтичних втручань, включаючи фармакологічну, клітинну терапію та різноманітні види генетичної терапії, які вже досліджені, або перебувають на стадії дослідження, і (3) захоплюючих нових терапевтичних підходів, що перебувають на стадії розробки, які спрямовані на лікування STGD1 шляхом заміни всієї відкритої рамки зчитування гена ABCA4 довжиною 6,8 kb.

## **Гільдеуретинол на ранній стадії хвороби Штаргардта: TEASE-3**

**Доктор Кондапаллі:** Хвороба Штаргардта - це спадкове захворювання сітківки, яке зазвичай передається аутосомно-рецесивним шляхом і традиційно вважається пов'язаним з мутацією гена ABCA4. Ця мутація призводить до пошкодження сітківки, оскільки білок, який кодує ген ABCA4, спричиняє накопичення побічних продуктів. Тож, вітамін А є одним з таких побічних продуктів, і він накопичується в клітинах, запускаючи систему комплементу. Ті з нас, хто спеціалізується на захворюваннях сітківки, добре знайомі з системою комплементу з точки зору того, що відбувається при сухій макулярній дегенерації або географічній атрофії. Але цікавим у хворобі Штаргардта є те, що вона також запускає систему комплементу, що призводить до загибелі клітин і, зрештою, до втрати зору. Тому, на жаль, іноді пацієнтам встановлюють діагноз у дуже молодому віці, і, в кінцевому підсумку, результатом є значна втрата зору.

### **Вплив гільдеуретинолу при хворобі Штаргардта**

Слід зазначити, що гільдеуретинол - це нова молекула, яку досліджує компанія Alkeus Pharmaceuticals, спеціалізована форма дейтерированного вітаміну А. Ця молекула повинна зменшити демінералізацію вітаміну А, не порушуючи при цьому зір. А ми знаємо, що накопичення вітаміну А може призвести до загибелі клітин і, зрештою, викликати перевантаження системи комплементу при хворобі Штаргардта, що призводить до втрати зору.

### **Цілі дослідження TEASE-3**

TEASE-3 - це відкрите дослідження, в якому беруть участь молоді пацієнти, у яких діагностовано хворобу Штаргардта, але ще не виявлено жодних порушень зору. Дослідження вивчає, чи може гільдеуретинол - молекула ALK-001 - зупинити або запобігти пошкодженню зору у цих пацієнтів.

У дослідженні взяли участь 3 підлітки. І що цікаво, у них не було жодних симптомів протягом усього циклу лікування. З 3 пацієнтів - 1 не має симптомів протягом 2 років, а 2 пацієнти - протягом 6 років, і жоден з них не показав жодного прогресування захворювання.

## **Інші дослідження TEASE**

Варто також зазначити, що це не перше дослідження цієї молекули. TEASE-3 - це відкрите дослідження, в якому брали участь молоді пацієнти без симптомів хвороби Штаргардта. Однак TEASE-1, яке було початковим дослідженням, показало зниження швидкості прогресування атрофічних уражень на 21% у 50 пацієнтів з хворобою Штаргардта. TEASE-2 повністю набрало 80 пацієнтів з хворобою Штаргардта, і очікується, що основні дані будуть опубліковані пізніше цього року. А TEASE-4 - це відкрите розширене дослідження, яке буде продовжуватися, сподіваємося, що його результати будуть опубліковані пізніше в 2025 або 2026 році.