

Мультисистемная атрофия: обзор актуальных результатов клинических исследований новых препаратов (часть 2)

Е. В. Бриль^{1,2}, О. С. Зимнякова¹, О. Э. Тургунхужаев¹, Э. С. Багдасарова¹, И. А. Здоровец¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание с прогрессирующим течением, возникающее спорадически. Для МСА характерно сочетание вегетативных расстройств и двигательных нарушений, включая паркинсонический синдром, мозжечковую атаксию, пирамидные симптомы и другие проявления. Диагностика этого заболевания часто затруднена из-за разнообразия клинических проявлений и недостаточной информированности неврологов о данном заболевании, что приводит к ошибочным диагнозам или наблюдению пациентов у специалистов других направлений. В зависимости от преобладающих симптомов и локализации поражения в центральной нервной системе выделяют два клинических варианта МСА: паркинсонический (МСА-П, MSA-P) и мозжечковый (МСА-М, MSA-C). В данной статье представлены важные текущие доклинические и клинические исследования, сосредоточенные на замедлении прогрессирования МСА: препараты, нацеленные на патологический α -синуклеин, нейропротективные и противовоспалительные методы. Также представлены актуальные данные исследований препаратов, нацеленных на симптоматическое лечение МСА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мультисистемная атрофия, паркинсонизм, синуклеинопатия, иммунотерапия α -синуклеина, антисмысловые олигонуклеотиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multiple system atrophy: a review of current results of new drug trials (part 2)

E. V. Bril^{1,2}, O. S. Zimnyakova¹, O. E. Turgunkhujaev¹, E. S. Bagdasarova¹, I. A. Zdorovec¹

¹ State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Multiple system atrophy (MSA) is a rare, sporadically occurring neurodegenerative disease with a progressive course. MSA is characterized by a combination of autonomic dysfunction and motor disturbances, including parkinsonian syndrome, cerebellar ataxia, pyramidal symptoms, and other manifestations. Diagnosis of this disease is often challenging due to the diversity of clinical presentations and insufficient awareness among neurologists, which can lead to misdiagnosis or patients being monitored by specialists in other fields. Depending on the predominant symptoms and the localization of lesions in the central nervous system, two main clinical variants of MSA are distinguished: parkinsonian (MSA-P) and cerebellar (MSA-C). This article presents important current preclinical and clinical studies focused on slowing the progression of MSA, including drugs targeting pathological α -synuclein, as well as neuroprotective and anti-inflammatory approaches. Current data on studies of drugs aimed at symptomatic treatment of MSA are also presented.

KEYWORDS: multisystem atrophy, parkinsonism, synucleinopathy, immunotherapy of α -synuclein, antisense oligonucleotides.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Мультисистемная атрофия (МСА) является спорадическим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется разнообразными двигательными расстройствами, а также более быстрым прогрессированием и сравнительно более выраженной вегетативной дисфункцией по сравнению с другими формами атипичного паркинсонизма и мозжечковых атаксий [1]. Основными клиническими признаками являются паркинсонический синдром и/или мозжечковые нарушения, сопровождающиеся ранним развитием вегетативной недостаточности, а также различные дегенеративные изменения в базальных ганглиях, нижних

оливах, мосте, мозжечке, боковых рогах спинного мозга и ядре Онуфа крестцового отдела спинного мозга.

Этиология МСА до сих пор остается во многом неясной.

С патоморфологической точки зрения МСА относится к синуклеинопатиям. В отличие от болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, для которых характерны нейрональные включения α -синуклеина (тельца Леви), при МСА обнаруживаются тельца Паппа–Лантоса – глияльные цитоплазматические включения патологической изоформы α -синуклеина, отличающейся от таковой при болезни Паркинсона, что, вероятно, объясняет существенные различия в клиническом течении [2].

В настоящее время лечение пациентов с МСА ориентировано на коррекцию основных симптомов заболевания: медикаментозная терапия помогает скорректировать акинетико-ригидный синдром, ортостатическую гипотензию, скомпенсировать урологические проблемы и уменьшить частоту запоров. Значительное внимание в лечении МСА уделяется немедикаментозным методам, таким как физиотерапия и лечебная физкультура, проводятся мероприятия по профилактике ортостатической гипотензии и предотвращению падений.

Однако в связи с быстрым прогрессированием заболевания в настоящее время активно ведутся исследования по разработке новых препаратов, направленных на ингибирование олигомеризации и агрегации α -синуклеина (Anle138b; PBT434; CLR01), на его деградацию (ингибитор тирозинкиназы), иммунотерапию против α -синуклеина (PD01A, PD03A, PRX002). Кроме того, исследуются различные нейропротективные и противовоспалительные молекулы, а также появляются новые методы симптоматического лечения [3].

Лечение и клинические испытания

Как упоминалось ранее, в настоящее время лечение направлено в первую очередь на устранение симптомов. Однако областью интересов новых исследований и методов лечения по терапии МСА являются препараты, изменяющие течение болезни. Разрабатываемые молекулы предположительно должны повлиять на патогенетические факторы, лежащие в основе МСА, тем самым способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

За последние два десятилетия количество клинических испытаний, направленных на модификацию течения МСА, значительно возросло, однако большинство из них завершились неудачей, возможно, из-за недостаточного понимания патогенеза заболевания и отсутствия ранней постановки диагноза [4].

Наиболее очевидной мишенью для препаратов является олигомер α -синуклеина. Другие подходы направлены на улучшение синаптической активности, восстановление протеостаза и нейропротекцию.

Далее будут подробнее рассмотрены наиболее перспективные текущие исследования, направленные на разработку методов лечения, изменяющих течение болезни МСА [3, 5–7].

Методы, воздействующие на патологический α -синуклеин

Стратегии лечения, направленные на α -синуклеин, получили широкое распространение и были оценены в клинических испытаниях. К ним относятся иммунотерапия, ингибирование агрегации α -синуклеина и генная терапия α -синуклеина с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АСО).

1. Иммунотерапия α -синуклеина

В последние годы появляется все больше доказательств в поддержку теории о том, что α -синуклеин в основном вырабатывается нейронами, где происходит его агрегация и прионоподобное распространение в олигодендроциты

через внеклеточную среду. Это стало веским основанием для воздействия на α -синуклеин во внеклеточном пространстве с помощью иммунотерапевтических подходов. Как активная, так и пассивная иммунизация, направленные на снижение уровня α -синуклеина, являются многообещающими иммунотерапевтическими методами, которые активно разрабатываются в настоящее время [8].

Для изучения активной иммунизации были использованы трансгенные мыши с избыточной экспрессией человеческого α -синуклеина, контролируемого промотором олигодендроцитарного основного белка миелина (MBP) – MBP- α -синуклеин – мышьяная форма α -синуклеина, которая специфически экспрессируется в олигодендроцитах [9]. В ходе исследования иммунизация препаратом AFF 1 снизила накопление α -синуклеина в олигодендроцитах, предотвратила демиелинизацию и нейродегенерацию, а также улучшила двигательные функции у мышей. Более того, увеличение количества клеток микроглии, в которых определяется α -синуклеин, позволяет предположить, что иммунизация AFF 1 стимулирует деградацию α -синуклеина микроглией [10]. Впоследствии, чтобы оценить безопасность и переносимость PD01A и PD03A у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и ранней стадией МСА, была проведена 1 фаза исследований иммунизации на людях, которые показали, что препараты безопасны и хорошо переносятся, а PD01A вызывает быстрый и продолжительный иммунный ответ (2020) [11,12] (NCT01568099, NCT02216188, NCT02270489). Для определения эффективности вакцин и их способности замедлять прогрессирование МСА необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

В дополнение к упомянутой выше стратегии активной иммунизации в настоящее время разрабатываются некоторые методы лечения, основанные на пассивной иммунизации. Lu AF82422 – это моноклональное антитело человека, направленное против белка α -синуклеина, успешно прошедшее первую фазу исследований, оценивающую безопасность и переносимость антитела у здоровых добровольцев и пациентов с БП (NCT03611569).

Другие методы лечения на основе пассивной иммунизации в настоящее время изучаются только при БП, а не при МСА, но, учитывая, что механизм действия этих препаратов направлен против α -синуклеина, они, вероятно, будут полезны и при лечении МСА. Одним из таких препаратов является празинезумаб (PRX002). В первом исследовании на людях препарат показал хорошую переносимость [13, 14] (NCT02157714) и продемонстрировал эффективность по вторичным показателям, значительно отсрочив ухудшение состояния по шкале UPDRS (часть III), то есть по шкале оценки двигательной активности на 25–30%, а пациенты с более тяжелыми и быстро развивающимися симптомами, по-видимому, получили наибольшую пользу от терапии PRX002 (NCT03100149). На данный момент инициировано еще одно исследование фазы 2b (PADOVA) с участием пациентов с более выраженными симптомами, чем в предыдущем исследовании, чтобы дополнительно оценить влияние PRX002 на прогрессирование заболевания по шкале MDS-UPDRS (часть III) в долгосрочной перспективе (NCT04777331). Результаты исследования ожидаются к концу 2026 года.

2. Антисмысловые олигонуклеотиды

В качестве метода изменения экспрессии генов или белков антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) все чаще используются в клинической практике для воздействия на различные гены, вызывающие многочисленные неврологические заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА), спинальная мышечная атрофия (СМА) и болезнь Гентингтона (БГ). В частности, к уже одобренным препаратам относят Нусинерсен для лечения СМА, также недавно одобрили Казимерсен для лечения ДЦП [15, 16]. Кроме того, ожидаются результаты недавнего исследования 3-й фазы, оценивающего эффективность и безопасность интратекально вводимого препарата АСО RO7234292 (RG6042) у пациентов с БГ (NCT03761849). Описанные выше разработки позволяют предположить, что АСО, вероятно, станут новой важной категорией препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Учитывая, что внутриклеточная агрегация α -синуклеина играет ключевую роль в патогенезе МСА, снижение выработки белка α -синуклеина с помощью АСО, нацеленных на ген SNCA (кодирующий α -синуклеин), является простым и многообещающим механизмом действия, хотя текущие исследования в этой области находятся на ранней стадии. АСО α -синуклеина продемонстрировали нейропротективный эффект и значительное снижение уровня α -синуклеина в спинномозговой жидкости и тканях мозга на животных моделях БП (2021) [17]. В настоящее время проводится первая фаза клинических испытаний на людях с интратекальным введением АСО ION464 (ранее известного как ВПВ 101) пациентам с МСА (NCT04165486). Результаты исследования стоит ожидать к 2027 году.

Поскольку синуклеинопатии характеризуются гиперфункцией гена SNCA, опосредованное АСО подавление α -синуклеина показало дозозависимое уменьшение его накопления в нейронах. Значимое уменьшение α -синуклеина происходило, если уровень мРНК SNCA возвращался к нормальным значениям [18]. Однако чрезмерное подавление α -синуклеина может иметь пагубное воздействие. Например, у мышей с полным подавлением синтеза α -синуклеином было выявлено снижение содержания дофамина в полосатом теле и компактной части черной субстанции (ЧСк) (2020) [19, 20]. Таким образом, достижение необходимого уровня α -синуклеина будет иметь решающее значение в терапии АСО.

3. Ингибирование агрегации α -синуклеина

Хотя α -синуклеин-позитивные глиально-цитоплазматические включения (тельца Паппа–Лантоса) являются патоморфологическим признаком МСА, тем не менее отсутствие эндогенной экспрессии α -синуклеина в олигодендроглии затрудняет понимание патогенеза. По этой причине борьба с агрегацией α -синуклеина рассматривается как одна из основных стратегий лечения МСА.

Anle138b – это низкомолекулярное соединение, которое воздействует на α -синуклеин и ингибирует его олигомеризацию и агрегацию в компактной части черной субстанции (ЧСк) и полосатом теле у мышей с болезнью Альцгеймера, замедляя прогрессирование заболевания [21–23].

Немецкая биотехнологическая компания успешно завершила первую фазу испытаний, в ходе которых Anle138b продемонстрировал отличный профиль безопасности и переносимости (NCT04208152). В настоящее время проводится еще одно исследование первой фазы, в котором оцениваются безопасность, переносимость, уровень в крови и эффективность перорального приема Anle138b у пациентов с БП (NCT04685265).

Кроме того, нарушение метаболизма железа предположительно является патогенным фактором при нейродегенеративных заболеваниях, поскольку было выявлено, что уровень железа повышается при БП и МСА [24, 25]. Железо может регулировать экспрессию α -синуклеина на уровне трансляции и способствовать агрегации α -синуклеина [26]. PBT434 (известный как АТН434) – это новый низкомолекулярный ингибитор агрегации α -синуклеина, перераспределяющий избыточное свободное железо [27–29]. По результатам исследования первой фазы выяснилось, что препарат безопасен и хорошо переносится, а также достигается необходимая концентрация в мозге здоровых людей (2019) [30] (U1111–1211–0052), в связи с чем начато исследование второй фазы, в ходе которого оценивается безопасность и эффективность АТН434 у пациентов с МСА (NCT05109091, NCT05864365).

Другим потенциальным кандидатом для снижения агрегации α -синуклеина является «молекулярный пинцет» CLR01, показавший в доклиническом исследовании предотвращение образования олигомерных форм α -синуклеина и замедление нейродегенерации в черной субстанции [31, 32]. Аналогичным образом VX-765, ингибитор каспазы-1, предотвращающий агрегацию α -синуклеина, снижал в исследованиях образование высокомолекулярных форм α -синуклеина и уменьшал нейродегенерацию, образование включений в моделях МСА на мышах [33].

Противовоспалительные методы

Появляется все больше свидетельств того, что воспаление играет весомую роль в патогенезе МСА: агрегированный α -синуклеин индуцирует активацию микроглии и астроглиоз, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов в микроглии и в конечном счете ухудшает течение заболевания. Таким образом, подавление активации микроглии или воспаления в целом рассматривается как потенциальный и многообещающий подход в терапии МСА.

Миелопероксидаза (МПО) – ключевой фермент, участвующий в выработке активных форм кислорода фагоцитами, способствует окислительному стрессу, который играет роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, БП и МСА [34–37]. На мышинной модели МСА было продемонстрировано, что ингибирование МПО уменьшает двигательные нарушения и защищает уязвимые нейроны в полосатом теле, ЧСк, коре мозжечка, ядрах моста и нижних оливных ядрах, что сопровождается снижением активации микроглии и внутриклеточных скоплений α -синуклеина [37].

AZD 3241 (известный как BHV-3241) – это мощный, селективный и необратимый ингибитор МПО, подавляющий активацию микроглии. Завершены исследования первой и второй фазы, по результатам которых препарат

показал улучшение активности микроглии, что подтверждает механизм действия AZD 3241 и расширяет возможности дальнейшего изучения AZD 3241 при БП и МСА [38] (NCT01457807, NCT01527695).

Нейропротективные методы

Убихинол – это восстановленная форма коэнзима Q10 (CoQ10), необходимая для функционирования митохондрий. Этот подход был разработан после выявления редких вариантов мутаций в гене COQ2 у пациентов с семейной формой МСА, участвующего в биосинтезе CoQ10 [39] (пока была выявлена исключительно в японской популяции). У пациентов наблюдалось снижение уровня CoQ10 в спинномозговой жидкости и тканях мозжечка. Кроме того, в дофаминергических нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов с МСА, наблюдались множественные нарушения регуляции митохондрий [40, 41]. В ходе исследований высокие дозы CoQ10 хорошо переносились здоровыми людьми, а у пациентов с МСА, получавших CoQ10, наблюдалось замедленное прогрессирование двигательных нарушений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (2023) [42, 43]. Примечательно, что наблюдаемые улучшения нельзя было объяснить исключительно наличием у пациентов мутации COQ2. Тем не менее следует учитывать некоторые ограничения. Во-первых, в исследовании участвовало большинство пациентов с подтипом МСА-М. Во-вторых, выраженность эффекта (разница в 1,7 балла по моторной шкале UMSARS после 48 недель наблюдения) ниже той, что считается клинически значимой [44].

Экзендин-4 – аналог противодиабетического глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), снижающий уровень α -синуклеина и оказывающий протективный эффект на нигральные дофаминергические нейроны. В модели МСА на мышах препарат показал уменьшение олигомеров синуклеина и гибели клеток [45]. В настоящее время проводится рандомизированное открытое исследование 2-й фазы для оценки безопасности и эффективности Эксенатида (синтетического аналога экзендина-4) у пациентов с МСА (NCT04431713).

Симптоматическое лечение

Стоит упомянуть исследования, направленные на разработку препаратов, улучшающих качество жизни пациентов.

Наиболее распространенные мозжечковые симптомы у пациентов с МСА – это атаксия при ходьбе, атаксия конечностей и атактическая дизартрия. Предположительно, церебеллярные NMDA-рецепторы играют значительную роль в моторном обучении и координации, поэтому могут быть перспективной мишенью для лечения атаксии [46]. До 2023 г. проводилось исследование для оценки эффективности модулятора NMDA-рецепторов Tlsh2910, но из-за невозможности набрать необходимую выборку в период пандемии COVID-19 исследование было приостановлено (NCT03901638) [47].

Ортостатическая гипотензия – распространенный симптом у пациентов с МСА. Лечение мидодрином, периферическим селективным агонистом α 1-адренорецепторов,

является эффективным и хорошо переносимым средством для преодоления ортостатической гипотензии [48]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое исследование с двумя параллельными группами фазы 1, оценивающее влияние мидодрина и дроксидопы на артериальное давление у пациентов с МСА (NCT02897063) [49].

Дроксидопа (L-трео-3,4-дигидроксифенилсерин, L-трео-ДОФС) – это предшественник норэпинефрина, который повышает артериальное давление за счет своего превращения в норэпинефрин [50]. В настоящее время завершено плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование фазы 4, изучающее оптимальную дозировку дроксидопы у пациентов, страдающих от МСА [51]. Альтернативный подход к повышению уровня норэпинефрина заключается в блокаде переносчика норэпинефрина (ПНЭ). Ингибитор ПНЭ атомоксетин более эффективен в улучшении ортостатической гипотензии у пациентов с МСА, чем мидодрин [52]. Кроме того, пиридоистигмин способен усиливать влияние атомоксетина на артериальное давление и уменьшать ортостатические симптомы за счет усиления холинергической нейротрансмиссии [53]. В настоящее время завершилось исследование 2-й фазы для оценки эффективности атомоксетина у пациентов с МСА [54].

Также ожидаются результаты плацебо-контролируемого двойного слепого исследования фазы 2, оценивающего безопасность и переносимость ингибитора МАО-В и модулятора глутаматергической сигнализации (сафинамида) в качестве дополнительной терапии к препаратам леводопы для коррекции паркинсонизма у пациентов с МСА [55].

Обсуждение и заключение

Несмотря на значительный прогресс в понимании патологических механизмов, лежащих в основе мультисистемной атрофии (МСА), эффективных патогенетических методов лечения на данный момент не существует, в связи с чем необходимы дальнейшие научные исследования, чтобы выяснить, как взаимодействуют нейроны, олигодендроциты и другие типы глиальных клеток во время возникновения и прогрессирования заболевания.

В последние годы особое внимание уделяется разработке препаратов, воздействующих на ключевые патогенетические механизмы: ингибиторы агрегации α -синуклеина, антисмысловые олигонуклеотиды, иммунотерапия, а также нейропротективные и противовоспалительные средства.

За последние несколько десятилетий в клинических испытаниях было протестировано более 30 молекул, но, несмотря на большое количество перспективных препаратов, многие исследования провалились [5]. Отрицательные результаты контрастируют с многочисленными доклиническими исследованиями, показавшими положительные результаты для соединений, которые впоследствии оказались неэффективными, что подчеркивает важность лучшего понимания механизмов, лежащих в основе заболевания. Тем не менее ряд препаратов в ранних клинических исследованиях демонстрируют безопасность и потенциальную эффективность новых молекул, однако необходимы дальнейшие масштабные исследования для подтверждения их клинической значимости.

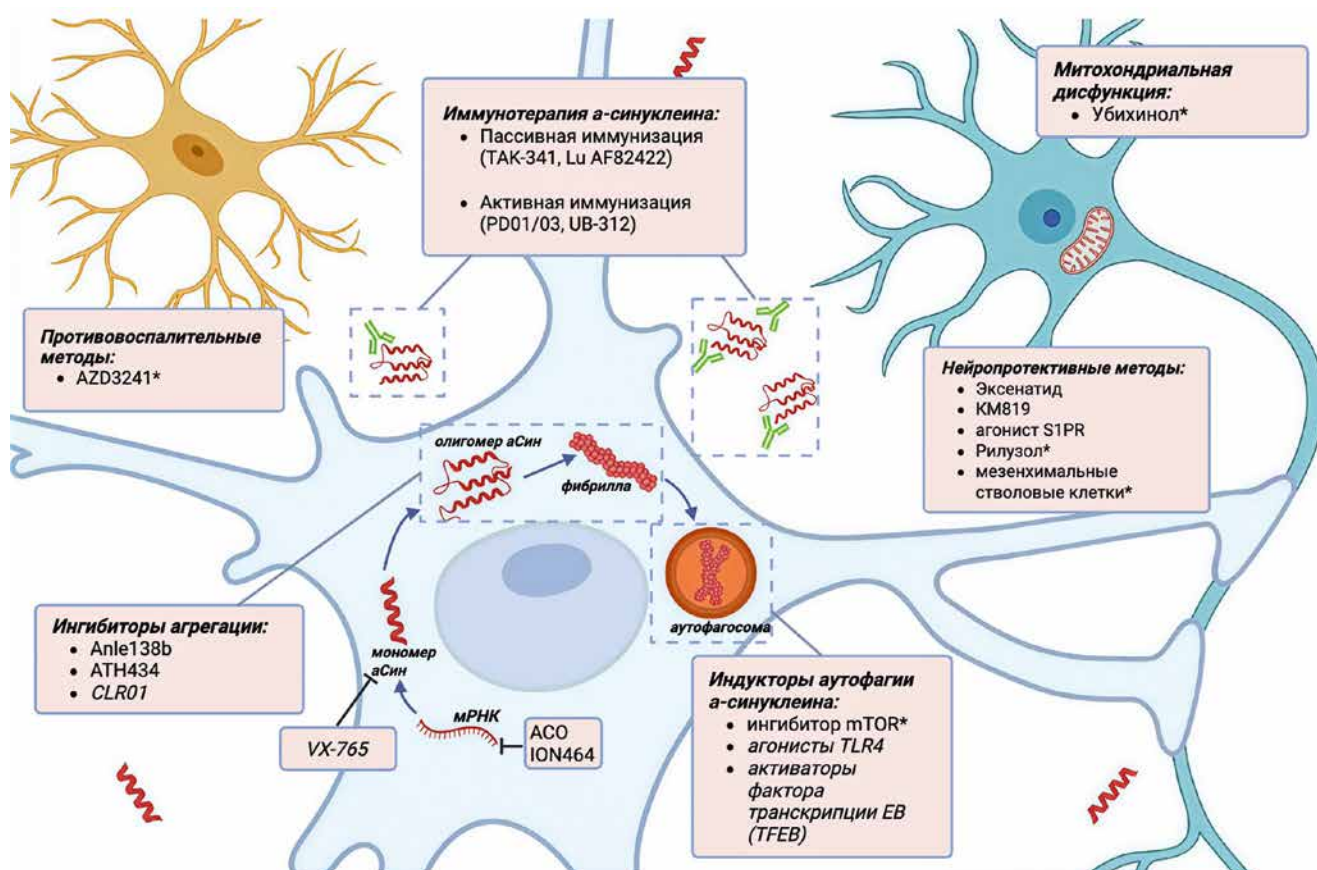


Рисунок. Изображены протестированные соединения и их предполагаемые точки приложения на клеточном уровне. Соединения, выделенные курсивом, в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований. Завершенные исследования отмечены звездочкой (адаптировано по подобию изображения из статьи Bendetowicz D, Fabbri M, Sirna F. et al., 2024.) [3]. Создано на сайте <https://BioRender.com>

Симптоматическая терапия по-прежнему остается основой ведения пациентов с МСА, позволяя улучшить качество жизни и замедлить прогрессирование отдельных симптомов. Важную роль играют немедикаментозные методы, мультидисциплинарный подход и раннее выявление заболевания.

Список литературы / References

- Garg D, Srivastava AK, Jaryal AK, Rajan R, Singh A, Pandit AK, Vibha D, Shukla G, Garg A, Pandey RM, Prasad K. Is There a Difference in Autonomic Dysfunction Between Multiple System Atrophy Subtypes? *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Apr 9; 7 (4): 405–412. DOI: 10.1002/mdc3.12936. PMID: 32373657; PMCID: PMC7197320.
- Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL, Dhavale DD, Su BW, Song ES, Cairns NJ, Kottbauer PT, Diamond MI. Parkinson's disease and multiple system atrophy have distinct alpha-synuclein seed characteristics. *J. Biol Chem.* 2019 Jan 18; 294 (3): 1045–1058. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004471. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478174; PMCID: PMC6341389.
- Bendetowicz D, Fabbri M, Sirna F, Fernagut PO, Foubert-Samier A, Saulnier T, Le Traon AP, Proust-Lima C, Rascol O, Meissner WG. Recent Advances in Clinical Trials in Multiple System Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024 Apr; 24 (4): 95–112. DOI: 10.1007/s11910-024-01335-0. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38416311.
- Heras-Garvin A, Stefanova N. MSA: From basic mechanisms to experimental therapeutics. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Apr; 73: 94–104. DOI: 10.1016/j.parkrel.2020.01.010. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32005598.
- Liu M, Wang Z, Shang H. Multiple system atrophy: an update and emerging directions of biomarkers and clinical trials. *J. Neurol.* 2024 May; 271 (5): 2324–2344. DOI: 10.1007/s00415-024-12269-5. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38483626; PMCID: PMC11055738.
- Sidoroff V, Bower P, Stefanova N, Fanciulli A, Stankovic I, Poewe W, Seppi K, Wenning GK, Krismer F. Disease-Modifying Therapies for Multiple System Atrophy: Where Are We in 2022? *J. Parkinsons Dis.* 2022; 12 (5): 1369–1387. DOI: 10.3233/JPD-223183. PMID: 35491799; PMCID: PMC9398078.
- Wan L, Zhu S, Chen Z, Qiu R, Tang B, Jiang H. Multidimensional biomarkers for multiple system atrophy: an update and future directions. *Transl Neurodegener.* 2023 Jul 28; 12 (1): 38. DOI: 10.1186/s40035-023-00370-0. PMID: 37501056; PMCID: PMC10375766.
- Henriquez G, Narayan M. Targeting alpha-synuclein aggregation with immunotherapy: a promising therapeutic approach for Parkinson's disease. *Explor Neurol Ther.* 2023; 3: 207–34. <https://doi.org/10.37349/ent.2023.00048>
- Mészáros L, Riemenschneider M, Gassner H, et al. Human alpha-synuclein overexpressing MBP29 mice mimic functional and structural hallmarks of the cerebellar subtype of multiple system atrophy. *Acta neuropathol commun.* 9, 682021; 9: 68. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01166-x>

- Mandler M, Valera E, Rockenstein E, Mante M. et al. Active immunization against alpha-synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy. *Mol Neurodegener.* 2015 Mar 19; 10: 10. DOI: 10.1186/s13024-015-0008-9. PMID: 25886309; PMCID: PMC4411775.
- Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P. et al. Safety and immunogenicity of the alpha-synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jul; 19 (7): 591–600. DOI: 10.1016/S1474-4422 (20) 30136-8. PMID: 32562684.
- Meissner WG, Traon AP, Foubert-Samier A, Galabova G. et al. AFF009 Study Investigators. A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active alpha-Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* 2020 Nov; 35 (11): 1957–1965. DOI: 10.1002/mds.28218. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32882100; PMCID: PMC7754431.
- Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG. et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti-alpha-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord.* 2017 Feb; 32 (2): 211–218. DOI: 10.1002/mds.26878. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27886407; PMCID: PMC5324684.
- Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmot TK. et al. Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti-alpha-Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1; 75 (10): 1206–1214. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1487. PMID: 29913017; PMCID: PMC6233845.
- Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Oct; 19 (10): 673–694. DOI: 10.1038/s41573-020-0075-7. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32782413; PMCID: PMC7419031.
- Igarashi J, Niwa Y., & Sugiyama D. (2022). Research and development of oligonucleotide therapeutics in Japan for rare diseases. *Future Rare Diseases.* 2 (1), FRD 19. <https://doi.org/10.2217/frd-2021-0008>
- Cole TA, Zhao H, Collier TJ, Sandoval I. et al. alpha-Synuclein antisense oligonucleotides as a disease-modifying therapy for Parkinson's disease. *JCI Insight.* 2021 Mar 8; 6 (5): e135633. DOI: 10.1172/jci.insight.135633. PMID: 33682798; PMCID: PMC8021121.
- Morato Torres CA, Wassouf Z, Zafar F, Sastre D, Outeiro TF, Schüle B. The Role of Alpha-Synuclein and Other Parkinson's Genes in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Int J. Mol Sci.* 2020 Aug 10; 21 (16): 5724. DOI: 10.3390/ijms21165724. PMID: 32785033; PMCID: PMC7460874.
- Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D. et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron.* 2000 Jan; 25 (1): 239–52. DOI: 10.1016/S0896-6273 (00) 80886-7. PMID: 10707987.
- Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, Roman AY. et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiol Aging.* 2020 Jul; 91: 76–87. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32224067; PMCID: PMC7242904.
- Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J. et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2013 Jun; 125 (6): 795–813. DOI: 10.1007/s00401-013-1114-9. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23604588; PMCID: PMC3661926.

22. Heras-Garvin A, Weckbecker D, Ryazanov S, Leonov A. et al. Anle13b8 modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019 Feb; 34 (2): 255–263. DOI: 10.1002/mds.27562. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30452793; PMCID: PMC6492169.
23. Lemos M, Venezia S, Refolo V, Heras-Garvin A. et al. Targeting α -synuclein by PD03 AFFITOPE® and Anle13b8 rescues neurodegenerative pathology in a model of multiple system atrophy: clinical relevance. *Transl Neurodegener*. 2020 Sep 24; 9 (1): 38. DOI: 10.1186/s40035-020-00217-y. PMID: 32972456; PMCID: PMC7513530.
24. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991 Aug; 114 (Pt 4): 1953–75. DOI: 10.1093/brain/114.4.1953. PMID: 1832073.
25. Kaindlstorfer C, Jellinger KA, Eschböck S, Stefanova N, Weiss G, Wenning GK. The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Multiple System Atrophy: A Viewpoint. *J. Alzheimers Dis*. 2018; 61 (4): 1253–1273. DOI: 10.3233/JAD-170601. PMID: 29376857; PMCID: PMC5798525.
26. Febbraro F, Giorgi M, Caldarola S, Loreni F, Romero-Ramos M. α -Synuclein expression is modulated at the translational level by iron. *Neuroreport*. 2012 Jun 20; 23 (9): 576–80. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328354a1f0. PMID: 22581044.
27. Follmer C, Coelho-Cerqueira E, Yatabe-Franco DY, Araujo GD, Pinheiro AS, Domont GB, Eliezer D. Oligomerization and Membrane-binding Properties of Covalent Adducts Formed by the Interaction of α -Synuclein with the Toxic Dopamine Metabolite 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde (DOPAL). *J. Biol Chem*. 2015 Nov 13; 290 (46): 27660–79. DOI: 10.1074/jbc.M115.686584. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26381411; PMCID: PMC4646016.
28. Finkelstein DI, Billings JL, Adlard PA, Ayton S. et al. The novel compound PBT434 prevents iron mediated neurodegeneration and α -synuclein toxicity in multiple models of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2021 Sep 29; 9 (1): 161. DOI: 10.1186/s40478-021-01258-8. PMID: 28659169; PMCID: PMC5490188.
29. Finkelstein DI, Shukla JJ, Cherny RA, Billings JL, Saleh E, Stefanova N, Barnham KJ, Adlard PA. The Compound ATH434 Prevents Alpha-Synuclein Toxicity in a Murine Model of Multiple System Atrophy. *J. Parkinsons Dis*. 2022; 12 (1): 105–115. DOI: 10.3233/JPD-212877. PMID: 34744051; PMCID: PMC9028676.
30. Stamler D., Bradbury M., Wong C., Offman E. A First in Human Study of PBT434, a Novel Small Molecule Inhibitor of α -Synuclein Aggregation [S4.001]. *Neurology*. 2019; 92 (Suppl. 15): S4.001. https://doi.org/10.1212/WNL.92.15_supplement.S4.001
31. Herrera-Vaquero M, Bouquío D, Kallab M, Biggs K. et al. The molecular tweezer CLR01 reduces aggregated, pathologic, and seeding-competent α -synuclein in experimental multiple system atrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Nov 1; 1865 (11): 165513. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.07.007. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31319154; PMCID: PMC8425273.
32. Bengoa-Vergniory N, Faggiani E, Ramos-Gonzalez P, Kirkiz E. et al. CLR01 protects dopaminergic neurons in vitro and in mouse models of Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2020 Sep 28; 11 (1): 4885. DOI: 10.1038/s41467-020-18689-x. PMID: 32985503; PMCID: PMC7522721.
33. Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, Pruvost A, Leste-Lasserre T, Hoang QQ, Ringe D, Pefski GA, Meissner WG. Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Aug 23; 113 (34): 9593–8. DOI: 10.1073/pnas.1609291113. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27482103; PMCID: PMC5003293.
34. Green PS, Mendez AJ, Jacob JS, Crowley JR, Growdon W, Hyman BT, Heinecke JW. Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J. Neurochem*. 2004 Aug; 90(3):724–33. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02527.x. PMID: 15255951.
35. Choi DK, Pennathur S, Perier C, Tieu K, Teismann P, Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Vonsattel JP, Heinecke JW, Przedborski S. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J. Neurosci*. 2005 Jul 13; 25 (28): 6594–600. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0970-05.2005. PMID: 16014720; PMCID: PMC6725426.
36. Gray E, Thomas TL, Belmouni S, Scolding N, Love S. Elevated activity and microglial expression of myeloperoxidase in demyelinated cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2008 Jan; 18 (1): 86–95. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00110.x. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18042261; PMCID: PMC8095620.
37. Stefanova N, Georgievska B, Eriksson H, Poewe W, Wenning GK. Myeloperoxidase inhibition ameliorates multiple system atrophy-like degeneration in a transgenic mouse model. *Neurotox Res*. 2012 May; 21 (4): 393–404. DOI: 10.1007/s12640-011-9294-3. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22161470.
38. Jucaite A, Svenningsson P, Rinne JO, Cselényi Z. et al. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease. *Brain*. 2015 Sep; 138 (Pt 9): 2687–700. DOI: 10.1093/brain/awv184. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26137956.
39. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18; 369 (3): 233–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1212115. Epub 2013 Jun 12. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jul 3; 371 (1): 94. PMID: 23758206.
40. Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M. et al. Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy. *Stem Cell Reports*. 2018 Nov 13; 11 (5): 1185–1198. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.09.007. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344007; PMCID: PMC6234905.
41. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T. et al. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep*. 2018 Sep 21; 8 (1): 14215. DOI: 10.1038/s41598-018-32573-1. PMID: 30242188; PMCID: PMC6155102.
42. Mitsui J, Matsukawa T, Uemura Y, Kawahara T. et al. High-dose ubiquinol supplementation in multiple-system atrophy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *E Clinical Medicine*. 2023 Apr 14; 59: 101920. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101920. PMID: 37256098; PMCID: PMC10225719.
43. Mitsui J, Matsukawa T, Tanaka M, Saito-Sato. et al. (2022). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study to evaluate the safety and pharmacokinetics of high doses of ubiquinol in healthy adults. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 10 (1): 14–24. DOI: 10.1111/ncn3.12566
44. Krümer F, Seppi K, Wenning GK, Abler V, Papapetropoulos S, Poewe W. Minimally clinically important decline in the parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2016 Oct; 31 (10): 1577–1581. DOI: 10.1002/mds.26743. PMID: 27474888
45. Bassil F, Canron MH, Vital A, Bezard E, Li Y, Greig NH, Gulyani S, Kapogiannis D, Fernagut PO, Meissner WG. Insulin resistance and exendin-4 treatment for multiple system atrophy. *Brain*. 2017 May 1; 140 (5): 1420–1436. DOI: 10.1093/brain/awx044. PMID: 28334990; PMCID: PMC6248513.
46. Sanchez-Perez A, Llansola M, Cauli O, Felipe V. Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. II. Signaling pathways and physiological modulators regulating NMDA receptor function. *Cerebellum*. 2005; 4 (3): 162–70. DOI: 10.1080/14734220510008003. PMID: 16147948.
47. Tilsh2910 for Ataxia and Gut Microbiota Alteration in Patients of Multiple System Atrophy. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901638>
48. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. 1993 Jul; 95 (1): 38–48. DOI: 10.1016/00029343(93)90230-m. PMID: 7687093.
49. Effects of Midodrine and Droxidopa on Splanchnic Capacitance in Autonomic Failure. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897063>
50. Duda JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Neuropathology of synuclein aggregates. *J. Neurosci Res*. 2000 Jul 15; 61 (2): 121–7. DOI: 10.1002/1097-4547(20000715)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4. PMID: 10878583.
51. Sustained Effect of Droxidopa in Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension (RESTORE). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586623>
52. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I, Shibao CA. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2014 Dec; 64 (6): 1235–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04225. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25185131; PMCID: PMC4231172.
53. Okamoto LE, Shibao CA, Gamboa A, Diedrich A, Raj SR, Black BK, Robertson D, Biaggioni I. Synergistic Pressor Effect of Atomoxetine and Pyridostigmine in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Hypertension*. 2019 Jan; 73 (1): 235–241. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11790. PMID: 30571543; PMCID: PMC6309809.
54. Norepinephrine Transporter Blockade, Autonomic Failure. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02796209>
55. Safinamide for Multiple System Atrophy (MSA). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03753763>

Статья поступила / Received 29.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 07.11.2025
Принята в печать / Accepted 09.11.2025

Сведения об авторах

Бриль Екатерина Витальевна, д.м.н., руководитель неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья и лаборатории клинической нейрофизиологии, зав. кафедрой неврологии¹, доцент кафедры неврологии². ORCID: 0000-0002-6524-4490

Зимнякова Ольга Сергеевна, к.м.н., врач-невролог неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья и лаборатории клинической нейрофизиологии, доцент кафедры неврологии¹. ORCID: 0000-0001-6501-8541

Тургункужаев Ойбек Эркинович, ассистент кафедры неврологии¹. ORCID: 0000-0001-6048-2425

Багдасарова Элина Станиславовна, клинический ординатор кафедры неврологии¹. ORCID: 0009-0003-1433-3519

Здорovec Игорь Андреевич, клинический ординатор кафедры неврологии¹. ORCID: 0009-0006-2749-2780

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия
² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Багдасарова Элина Станиславовна.
E-mail: elle.may17@yandex.ru

About authors

Bril Ekaterina V., Dr Med Sci (habil.), head of Neurological Center for Extrapyramidal Disorders, Mental and Cognitive Health, and the Clinical Neurophysiology Laboratory, head of Dept of Neurology¹, associate professor at Dept of Neurology². ORCID: 0000-0002-6524-4490

Zimnyakova Olga S., PhD Med Sci, neurologist at the Neurological Center for Extrapyramidal Disorders, Mental and Cognitive Health, and the Clinical Neurophysiology Laboratory, assistant at Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0001-6501-8541

Turgunkhujaev Oybek E., assistant at Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0001-6048-2425

Bagdasarova Elina S., clinical resident at Dept of Neurology¹. ORCID: 0009-0003-1433-3519

Zdorovec Igor A., clinical resident at Dept of Neurology¹. ORCID: 0009-0006-2749-2780

¹ State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia
² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Bagdasarova Elina S.
E-mail: elle.may17@yandex.ru

Для цитирования: Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Тургункужаев О.Э., Багдасарова Э.С., Здоровец И.А. Мультисистемная атрофия: обзор актуальных результатов клинических исследований новых препаратов (часть 2). Медицинский алфавит. 2026; (2): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-13-18>

For citation: Bril E. V., Zimnyakova O. S., Turgunkhujaev O. E., Bagdasarova E. S., Zdorovec I. A. Multiple system atrophy: a review of current results of new drug trials (part 2). Medical alphabet. 2026; (2): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-13-18>

