

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-241

**АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ GBA1-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА: МОДУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ ЧЕРЕЗ ПУТЬ МТОР ***

**AN ALTERNATIVE THERAPY STRATEGY FOR GBA1-ASSOCIATED PARKINSON'S DISEASE:
MODULATION OF GLUCOCEREBROSIDASE FUNCTION VIA THE MTOR PATHWAY**

А. И. Безрукова^{1,2}, К. С. Башарова^{1,2}, Е. В. Григорьева⁵, С. В. Павлова³,
Г. В. Байдакова⁴, Е. Ю. Захарова⁴, С. Н. Пчелина^{1,2}, Т. С. Усенко^{1,2}

¹ Петербургский институт ядерной физики

им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

³ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

⁴ Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова, Москва

A. I. Bezrukova^{1,2}, K. S. Basharova^{1,2}, E. V. Grigor'eva⁵, S. V. Pavlova³,
G. V. Baydakova⁴, E. Yu. Zaharova⁴, S. N. Pchelina^{1,2}, T. S. Usenko³

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov,

National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk

⁴ N. P. Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow

✉ bz.nastya96@gmail.com

Аннотация

На сегодняшний день не существует нейропротекторной терапии для пациентов с болезнью Паркинсона (БП), ассоциированной с мутациями в гене *GBA1* (GBA1-БП), кодирующем фермент глюкоцереброзидазу (GCase). Впервые показано восстановление функции GCase на пациент-специфичных клетках пациентов с GBA1-БП при ингибировании протеинкиназы mTOR.

Abstract

To date, there is no neuroprotective therapy for patients with Parkinson's disease (PD) associated with mutations in the *GBA1* gene (GBA1-PD), which encodes the enzyme glucocerebrosidase (GCase). For the first time, restoration of GCase function has been demonstrated in patient-specific cells from GBA1-PD patients through inhibition of the protein kinase mTOR.

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, в основе патогенеза которого лежит накопление белка альфа-синуклеина в черной субстанции головного мозга. БП, ассоциированная с мутациями в гене *GBA1* (GBA1-БП), кодирующем лизосомный фермент глюкоцереброзидазу (GCase), является наиболее распространенной формой БП с известной этиологией. Мутации в гене *GBA1* приводят к нарушению функции GCase, что проявляется в снижении активности фермента. Предполагается, что это может способствовать накоплению белка альфа-синуклеина. Однако точные молекулярные механизмы GBA1-БП не известны, соответственно, нейропротекторной терапии не существует. Одним из основных подходов для разработки таргетной терапии GBA1-БП является поиск малых молекул, направленных на восстановление функции GCase. Так, сегодня активно ведется поиск и апробация фармакологических шаперонов, приводящих к увеличению активности данного фермента. Однако ни один из представленных препаратов не вошел в клиническую практику, что обуславливает актуальность поиска новых терапевтических мишеней и веществ, направленных на них. Ранее нами в ходе экспрессивного профилирования клеточной и животной моделей паркинсонизма с дисфункцией GCase было выявлено нарушение сигнального пути mTOR [1, 2].

Цель работы заключалась в оценке влияния ингибитора киназной активности mTOR на восстановление функции GCase на пациент-специфичных клетках пациентов с GBA1-БП.

В текущее исследование были включены культура дофаминергических нейронов, дифференцированных из плорипотентных стволовых клеток (ДА-ИПСК), полученных от одного пациента с GBA1-БП, выращенная

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-00212).

© А. И. Безрукова, К. С. Башарова, Е. В. Григорьева, С. В. Павлова, Г. В. Байдакова, Е. Ю. Захарова, С. Н. Пчелина, Т. С. Усенко, 2025

в трех линиях, а также первичная культура макрофагов периферической крови, полученная от семи пациентов с GBA1-БП. Клетки культивировались 24 ч в присутствии ингибитора активности mTOR — Torin 1 в концентрации 100 нМ. Эффективность ингибирования активности mTOR оценивалась по снижению фосфорилированного mTOR (Ser2448) и его субстрата фосфорилированного RPS6 (Ser235/236) методом вестерн-блот. Активность GCase измерялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с tandemной масс-спектрометрией.

Нами впервые было выявлено повышение активности фермента GCase на ДА-ИПСК и первичной культуре макрофагов периферической крови пациентов с GBA1-БП при добавлении Torin 1 по сравнению с необработанными культурами клеток ($p < 0,0001$).

Таким образом, полученные нами результаты открывают новые возможности для таргетной терапии GBA1-БП, в частности путем модулирования работы протеинкиназы mTOR для восстановления функции GCase.

Литература

1. Usenko T., Bezrukova A., Basharova K. et al. Comparative Transcriptome Analysis in Monocyte-Derived Macrophages of Asymptomatic GBA Mutation Carriers and Patients with GBA-Associated Parkinson's Disease // *Genes* (Basel). 2021. Vol. 12. P. 1545.
2. Usenko T., Bezrukova A., Rudenok M. M. et al. Whole Transcriptome Analysis of Substantia Nigra in Mice with MPTP-Induced Parkinsonism Bearing Defective Glucocerebrosidase Activity // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. P. 12164.