

ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ СМА К РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – наиболее часто встречающееся нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся дегенерацией α -моторных нейронов. Причиной СМА являются делеции или точечные мутации теломерной копии SMN-гена. В данной работе мы представляем обзор данных относительно достижений в области разработки клинических подходов к лечению СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, SMN-ген, клинические испытания

V. P. Sokolnik

FROM MOLECULAR BASIS TO SMA THERAPY DEVELOPMENT

Spinal muscular atrophy (SMA) is one of the most common autosomal recessive neuromuscular disorder. It is characterized by degeneration of α -motor neurons in the spinal cord, resulting in muscular weakness and atrophy. Deletion or mutation of the telomeric copy of the survival motor neuron gene (SMNt) causes SMA. In this report we summarize recent advances in research leading to clinical trials in SMA.

Key words: spinal muscular atrophy, SMN gene, clinical trials.

СМА – заболевание, отличающееся высокой клинической вариабельностью, приводящее в тяжелых случаях к гибели пациентов в результате респираторной дисфункции. По тяжести и времени появления клинических симптомов выделяют три формы заболевания, манифестирующие в детском возрасте: СМА I (болезнь Верднига–Гоффманна, тяжелая форма заболевания), СМА II (промежуточная по тяжести) и СМА III (болезнь Кугельберга–Веландера, наиболее легкая форма СМА). Вне зависимости от типа СМА в большинстве случаев причиной заболевания являются делеционные мутации теломерной копии гена SMN (survival motor neuron gene). В геноме человека SMN-ген локализован в локусе q13 пятой хромосомы и, в отличие от других организмов, представлен двумя почти идентичными копиями: теломерной (SMNt) и центромерной (SMNc). SMNt-ген полностью отсутствует или изменен у большинства больных со СМА, при этом SMNc остается в неизменном виде [1]. В норме оба гена транскрибируются. Имеющаяся информация свидетельствует, что экзоны 3, 5 и 7 дифференциально сплайсируются, причем транскрипты, в которых эти экзоны отсутствуют, транскрибируются главным образом из SMNc, в то время как мРНК полной длины являются продуктами обеих копий [2]. Предполагается, что белки, транслируемые из делетированных мРНК, отличаются по структуре и функциям от белков, транслируемых из мРНК полной длины. Считается, что ключевой функцией белка полной длины является биогенез малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП), кроме этого, он имеет отношение к биогенезу теломерного комплекса, ядерно-цитоплазматическому транспорту, апоптозу, регуляции транскрипции и пре-мРНК сплайсинга [3-17]. Эти функции являются универсальными для различных клеточных типов. Вместе с тем показано, что SMN-белок обладает и уникальными для нейронов свойствами – участвует в стабилизации и созревании нервно-мышечных соединений, а также аксональном транспорте мРНК [18]. В настоящее время точно не известно, изменение какой именно из функций SMN-белка является критическим фактором для преимущественной гибели моторных нейронов при СМА. Существуют две основные гипотезы относительно этого: в) СМА индуцируется уменьшенной SMN-активностью в биогенезе мяРНП, к чему моторные нейроны особенно чувствительны; б) SMN выполняет специфическую функцию в этих клетках, связанную с транспортом мРНК и белков,

которая при СМА нарушена [19-20].

Целью представленной работы является обзор данных относительно существующих подходов к лечению СМА и результатов их клинических испытаний.

Экспериментальные данные

Фармакологические агенты, влияющие на сплайсинг и экспрессию SMNc

С функциональной точки зрения наиболее изученным отличием копии гена SMNc от SMNt является замена цитазина на тимин в экзоне 7 (+6), в результате чего меняется активность сплайсингового энхансера, что и приводит к образованию, главным образом, укороченного транскрипта SMNDelta7, не содержащего экзона 7. Этот транскрипт кодирует белок, теряющий 8 карбокситерминальных аминокислот, который, как принято считать, является несостоятельным в функциональном смысле, так как быстро деградирует. Полагают, что незначительное количество белка полной длины из SMNc всё же образуется, но для предотвращения клинических симптомов СМА, при отсутствии SMNt, его недостаточно. Таким образом, терапевтическая стратегия, направленная на оверэкспрессию белка полной длины из SMNc при СМА, стала одной из первоочередных задач для многих лабораторий [21]. Ниже приведены данные относительно терапевтических препаратов, которые могут быть использованы для таких целей.

Ингибиторы деацетилаз гистонов

Известно, что хроматин – это нуклеопротеиновый комплекс, играющий ключевую роль в регуляции активности ДНК. Имеются данные, указывающие на то, что бутират натрия может увеличивать ацетилирование гистонов и тем самым реактивировать некоторые гены. В частности, это вещество может ацетилировать нуклеосомальную ДНК и высвобождать факторы, контролирующие сплайсинг экзона 7 в центромерной копии SMN-гена. В 2001 году Chang с соавт. было показано, что бутират натрия индуцирует два специфических SR белка (Ser-Arg proteins), которые способствуют включению экзона 7 в мРНК и увеличению экспрессии белка полной длины из SMNc [22]. Количество такого белка в лимфоидной клеточной линии от пациентов со СМА значительно возрастало после обработки клеток этим веществом. Использование бутирата натрия для лечения СМА-модельных мышей также вызывало увеличение белка полной длины в моторных

□ Оригинальные научные публикации

нейронах спинного мозга и значительно уменьшало клинические симптомы заболевания.

Вальпровая кислота (VPA), еще один ингибитор деацетилаз гистонов, используется в медицине как противосудорожное средство. И если бутират натрия быстро выводится из организма и недостаточно хорошо изучен применительно к людям, VPA широко применяется для лечения эпилепсии. Известно, что это вещество увеличивает экспрессию некоторых генов. На культуре фибробластов от пациентов со СМА показано, что VPA в терапевтических дозах значительно увеличивает уровень мРНК полной длины, образованной из SMNc-гена, и SMN-белка. Увеличение белка наблюдали также в сплайсываемой культуре гипокампа крысы. Предполагается, что VPA активирует как транскрипцию гена, так и воздействует на сплайсинг, увеличивая уровень SR- и SR-подобных сплайсинговых факторов [23].

Имеются работы, указывающие на то, что еще один ингибитор деацетилаз гистонов – гидроксимочевина – также увеличивает в клеточных линиях пациентов со СМА количество SMN-транскрипта полной длины, белка и внутриядерных комплексов, так называемых гем (“gems for Gemini of coiled bodies [5]” – “Близнецы тел Кахала”), содержащих его.

Другие фармакологические агенты, способствующие включению экзона 7 в SMNc-транскрипт

Одним из таких веществ является aclarubicin (антрациклиновый антибиотик), который индуцировал включение экзона 7 в SMNc-транскрипт в культуре фибробластов и в клеточной линии моторных нейронов пациента со СМА 1. При этом значительно возрастало количество SMN-белка и гем. Этот антибиотик используется для лечения рака. Однако токсичность и побочные эффекты, по-видимому, не позволяют широко использовать его для лечения детей со СМА [24]. Следует отметить, что в настоящее время фармацевтические кампании ведут поиск более безопасных тетрациклиновых составных для этих целей.

Антисмысловые олигонуклеотиды

По мнению некоторых авторов, фармакологические агенты, такие как бутират натрия и aclarubicin, хотя и являются эффективными усилителями включения экзона 7 в SMN2 мРНК, обладают определенной токсичностью и могут оказать нежелательное влияние на сплайсинг других генов. Более специфичная регуляция сплайсинга SMNc пре-мРНК может быть достигнута с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (ASO), которые блокируют сплайсинговые сайты экзона 7, или создают трансдействующий экзонный энхансер. Так, Skordis с соавт. сконструировали олигонуклеотидную последовательность, состоящую из двух частей, одна из которых комплементарна экзону 7, а другая, хвостовая часть, образована некомплементарной последовательностью, содержащей мотив экзонного сплайсингового энхансера. Эта конструкция обеспечила образование трансдействующего энхансера и индуцировала включение экзона 7 с высокой эффективностью в свободной от клеток сплайсинговой пробе, а также в культуре фибробластов от пациентов со СМА. Кроме того выявлено усиление экспрессии SMN-белка в фибробластах и увеличение в них гем-позитивных ядер [25].

Krainger с коллегами показали, что ASO, которые маскируют интронный сайт сплайсинга экзона 7, после их интрацеребровентрикулярного введения приводят к увеличенной продукции мРНК полной длины и SMN-белка в моторных нейронах СМА-модельных мышей. Ещё более неожиданными оказались результаты по систематическому подкожному введению ASO новорожденным животным, указывающие на значительное усиление эффекта, что, по-видимому, связано с восстановлением функций SMN не только в моторных нейронах, но и в периферических тканях. Так, наиболее выраженное изменение сплайсингового паттерна SMN наблюдалось в печени, что, по мнению авторов работы, указывает на важную роль этого органа в патогенезе СМА [26].

Кроме белка полной длины в норме идентифицированы и минорные формы белка, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга либо протеолиза, и могут иметь дополнительные функции, как, например, недавно открытая аксональная изоформа (aSMN), являющаяся продуктом гена SMNt [27]. В результате альтернативного сплайсинга мРНК этого белка содержит интрон 3, а сам белок значительно меньше нативного, поскольку включение интрона 3 приводит к нали-

чию дополнительного стоп-кодона. В спинном мозге aSMN селективно экспрессируется в моторных нейронах и локализуется главным образом в аксонах [27]. На культуре клеток NSC34 показано, что экспрессия данной изоформы белка способна стимулировать аксоногенез и клеточную подвижность, а также индуцировать продукцию CCL2, CCL7 (C motif ligands 2 and 7) и IGF1 (insulin-like growth factor-1) [28]. Хотя и считается более вероятным, что в основе СМА лежат функционирование белка полной длины и эффекты его редуцированного количества, по мнению авторов последней работы, полученные ими данные обеспечат рациональную основу для понимания роли дефицита aSMN в этиопатогенезе СМА, и, возможно, в дальнейшем приведут к разработке новой терапевтической стратегии в отношении этого заболевания.

Нейропротекторные вещества

По мнению некоторых авторов, если диагноз установлен рано с помощью генетического скрининга, использование нейропротекторных агентов до появления клинических симптомов может представлять собой эффективную стратегию для замедления гибели моторных нейронов при СМА. Кроме того, пациенты со СМА 2 и 3 имеют субпопуляцию увеличенных моторных единиц, которые весьма чувствительны к оксидативному стрессу [29].

В 2003 г. во Франции проведено исследование на СМА-модельных мышцах, которые были пролечены нейропротекторным веществом riluzole после появления симптомов заболевания. Известно, что это лекарство усиливает экспрессию нейротрофических факторов мозга и ограничивает выброс глутамата, вовлеченного в цитотоксический механизм. Показано, что riluzole оказал положительное влияние на среднюю продолжительность жизни животных и устранял aberrантное устройство цитоскелета в синаптических окончаниях моторных аксонов [30].

Инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGF1) – потенциальный нейротрофический фактор, синтезируемый, главным образом, в печени. IGF1 является одной из ключевых молекул, вовлеченных в регуляцию нормального развития мозга. Уровень IGF1 в сыворотке крови СМА-модельных мышей существенно снижен, что, по-видимому, обусловлено низким уровнем экспрессии в печени IGFALS (IGF-binding-protein acid labile subunit) – молекул, которые, связываясь с IGF1 и IGFBP3, формируют стабильный комплекс и защищают IGF1 от быстрой деградации. Восстановление уровня IGF1 у СМА-модельных мышей происходило более интенсивно после подкожной инъекции ASO, чем после интрацеребровентрикулярного введения [26]. Этот результат, по мнению авторов работы, указывает на важную роль печени в патогенезе заболевания. Показано также, что ретроградная аденовирусная доставка IGF1 продлила жизнь модельным животным с другим заболеванием моторных нейронов – латеральным амиотрофическим склерозом [31].

Кардиотрофин-1 (cardiotrophin-1 – CT1) – кардиопротекторный цитокин, принадлежащий к семейству IL-6, оказывает положительное влияние на нервную систему. На СМА модельных мышцах, у которых SMN-ген был избирательно делегирован в моторных нейронах, было показано, что внутримышечное введение аденовирусного вектора, экспрессирующего CT1, увеличивало продолжительность их жизни, уменьшало дегенерацию моторных нейронов и формирование дефектных нервно-мышечных соединений. Таким образом, результаты свидетельствуют, что отдельные цитокины способны задержать нейродегенеративный процесс при СМА [32].

Модифицирующие гены и их влияние на функции моторных нейронов

Хотя гомозиготные делеции SMNt в подавляющем числе случаев приводят к СМА, у отдельных индивидуумов такие мутации не сопровождаются клинической симптоматикой. Например, описаны бессимптомные пациенты с делециями SMNt, у которых количество копий гена SMNc увеличено до четырёх и более [33]. Это объясняется способностью SMNc производить небольшое количество полноразмерного белка, и чем больше копий этого гена имеется в геноме, тем больше такого белка. Таким образом, данное свойство SMNc делает его основным геном-модификатором тяжести СМА.

NAIP-ген (the gene for neuronal apoptosis inhibitory protein), известный также как BIRC1-ген (the baculovirus inhibitor of

apoptosis repeat containing protein gene), был идентифицирован группой исследователей из Оттавы, возглавляемой А. MacKenzie в 1995 г., как претендующий на роль детерминирующего гена для СМА [34]. В настоящее время общепринятой является точка зрения о том, что мутационные изменения NAIP-гена детерминируют тяжесть заболевания. Кодированные белки входят в высококонсервативный класс белков-супрессоров апоптоза IAP (the inhibitors of apoptosis) и семейство CATERPILLAR, члены которого имеют отношение к регуляции клеточного роста и реализации врожденного иммунитета. Вышеперечисленное делает актуальными знания о мутационном статусе этого гена при диагностике и разработке фармакотерапии заболевания.

Сравнительно недавно был открыт ещё один модификатор СМА – пластин-3 (PLS3) [35]. Экспрессия PLS3 имеет место в спинном мозге плодов и взрослых людей, и ее уровень значительно возрастает в процессе дифференцировки нейронов, что предполагает роль этого белка в данном процессе. Показано, что у бессимптомных пациенток с гомозиготными делециями SMN1 имел место значительно более высокий уровень транскрипции PLS3, чем у сибсов со СМА, несущих такие же мутации. На культурах неврональных клеток PC12, делетированных по SMN1, и на культурах первичных моторных нейронов от СМА-модельных животных установлено, что гиперэкспрессия PLS3 привела к отмене дефектного роста аксонов. Показано, что этот белок формирует комплекс с актином и важен для аксоногенеза. Предполагается, что дефект в формировании аксонов является главной причиной СМА [35]. Таким образом, PLS3 действует как протекторный модификатор СМА и может стать в будущем еще одной терапевтической мишенью.

Терапия стволовыми клетками

Предпосылкой для эффективной восстановительной терапии при СМА может явиться изучение биологии стволовых клеток при этом заболевании. Так, чтобы понять потенциал эмбриональных стволовых клеток человека и способность коммитированных нейробластов замещать поврежденные нейроны, исследователи из Университета J. Hopkins в Балтиморе изучали механизмы миграции и дифференцировки этих клеток в культуре и при трансплантации модельным животным с нейродегенеративными изменениями [36–37]. Показано, что трансплантированные в спинной мозг крысы стволовые клетки эмбриона человека, коммитированные к развитию в мотонейроны, способны мигрировать в вентральные рога спинного мозга, формировать аксоны и реиннервировать мышцы нижних конечностей, если при этом проведена ингибция миелина терапевтическими агентами. По мнению исследователей, мотонейроны, полученные из эмбриональных стволовых клеток, обладают свойствами нативных моторных нейронов и представляют собой как привлекательную модельную систему для изучения развития мотонейронов, так и потенциальную терапевтическую стратегию для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Клинические испытания

Фенилбутират натрия и препараты VPA интенсивно тестируются в некоторых странах Европы и США. Так, исследователи из Италии показали, что фенилбутират натрия вызывает увеличение мРНК полной длины в клетках крови пациентов со СМА II, однако, дальнейшие исследования не выявили стойкого клинического эффекта в сравнении с плацебо-контролем. Возможно, этот результат явился следствием непродолжительного приема препарата или его низкой дозы [29, 38].

Имеются публикации, указывающие на улучшение моторной функции и мышечной силы у пациентов со СМА после приема препаратов VPA. Так, обнадеживающие результаты были получены исследователями из Санкт-Петербурга [39], которые провели клинические испытания длительного лечения (до 3,5 лет) вальпроатами (конвулекс) в сочетании с карнитином (элькар) 13 детей со СМА I и со СМА II. Диагноз у всех пациентов был подтвержден наличием гомозиготной делеции 7-8-го экзона гена SMN1. Положительный эффект терапии зарегистрирован у 10 детей. Из двух больных СМА I прогрессию заболевания удалось задержать у одного. Из 11 больных СМА II в двух случаях отмечен выраженный лечебный эффект: больные обрели способность к самостоятельной ходьбе; у семи пациентов отмечены улучшения двигательной активности и положительная динамика при элект-

ромиографическом обследовании, у двух отмечена стабилизация клинического состояния. Положительные изменения двигательной активности найдены у больных СМА II, если лечение было начато в возрасте до 4-х лет. Авторы работы указывают на то, что успех лечения очень индивидуальный и в значительной мере определяется сроком манифестации заболевания, тяжестью двигательных нарушений, предшествующих терапии, числом копий гена SMNc.

Несколько иные результаты были получены учёными из США, которые провели мультицентровое изучение комбинированной 6-месячной терапии VPA и L-карнитином у СМА II- и СМА III-пациентов в возрасте 2-8 лет. Ранее этими авторами было показано, что VPA ингибирует транспорт и снижает уровень карнитина [40]. Диагноз был подтвержден генетически. Моторную функцию оценивали с помощью модифицированной функциональной шкалы моторных нейронов Hammersmith (MHFMS – английская аббревиатура Modified Hammersmith Functional Motor Scale), анализ данных не выявил статистически значимого улучшения у пациентов, получавших лекарства в течение 6 месяцев, по сравнению с плацебо-контролем. Не отмечено также значительных изменений в электрофизиологических показателях иннервации, качестве жизни, миометрических значениях и функции легких. Негативным последствием приема VPA явилось увеличение веса. Незначительное улучшение моторной функции отмечено у пациентов, которые получали лечение в течение года, хотя оно не было статистически значимым. Шестимесячное лечение не изменило уровень SMN мРНК полной длины и количество транскрипта SMNDelta7 в лейкоцитах крови. По мнению авторов работы, одной из причин такого результата может быть то, что экспрессия SMN в клетках крови не является хорошим биомаркером для оценки действия VPA на SMN у пациентов со СМА (ранее было убедительно показано, что это лекарство в терапевтических дозах значительно увеличивает уровень мРНК полной длины в фибробластах). Post hoc анализ показал статистически достоверное улучшение моторной функции у детей более раннего возраста (2-3 года). По мнению исследователей, возрастной эффект, наряду с продолжительностью лечения и изменением массы тела, является критическим фактором, который должен учитываться в дизайне будущих исследований.

Предварительные результаты по клиническим испытаниям нейропротекторных веществ (gabapentin, riluzole), миотрофных препаратов (salbutamol, follistatin) описаны в обзоре Li-Kai Tsai [41]. Модуляция сплайсинга SMNc, основанная на использовании ASO, в настоящее время тестируется в клинических учреждениях [21].

По мнению исследователей, при планировании дизайна клинических испытаний терапевтических агентов необходимо учитывать тип заболевания, генетический статус (мутации SMN1, количество копий SMNc, наличие мутаций в генах-модификаторах), возраст пациента, тяжесть повреждения, предшествующего терапии, природу терапевтического вещества и время интервенции относительно прогрессии заболевания [29, 39].

Таким образом, последние два десятилетия отмечены значительным прогрессом в понимании природы заболевания, однако, эффективного лечения для СМА всё еще не существует. По-прежнему нет однозначного ответа на вопрос, каким образом мутации SMN-гена ведут к СМА. Известно, что SMN широко экспрессируется, однако, нет ясности относительно изоформ SMN-белка и их функций. Вопрос о том, каким образом дефицит этих белков, как в моторных нейронах, так и других клетках, сказывается на клинических симптомах и тяжести заболевания, по-видимому, требует дальнейшего изучения. Анализ временных различий в транскрипционных и трансляционных эффектах дефицита полноразмерного SMN-белка в различных тканях, возможно, будет способствовать ответу на этот вопрос. Уже сейчас имеются данные о различиях экспрессионного профиля в мышцах у пациентов со СМА I и СМА III, имеющих делеции SMN1. Например, гиперэкспрессия IGF1R и FOXO имела место при СМА I, тогда как при СМА III наблюдалось снижение уровня экспрессии мРНК этих генов [42]. В будущем такие данные, по-видимому, также должны будут учитываться при планировании дизайна клинических испытаний терапевтических агентов.

Оригинальные научные публикации

В целом, осознание временных сложностей лишь увеличивает интерес к данной проблеме, а интенсивные исследования, направленные на изучение как биологии SMN, так и патогенеза СМА, позволяют надеяться на скорый прогресс в лечении этого заболевания.

Литература

1. Lefebvre, S., Burglen L., Reboullet S. et al. // *Cell*. 1995. Vol. 80, N 1. P. 155–165.
2. Gennarelli, M., Lucarelli M., Capon F. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. Vol. 213, N 1. P. 342–348.
3. Lorson, C. L., Hahnen E., Androphy E. J., Wirth B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 6307–6311.
4. Gubitz, A. K., Feng W., Dreyfuss G. // *Expl. Cell. Res.* 2004. Vol. 296. P. 51–56.
5. Liu, Q., Dreyfuss G. // *EMBO J*. 1996. Vol. 15, N 14. P. 3555–3565.
6. Campbell, L., Hunter K. M., Mohaghegh P. et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9, N 7. 1093–1100.
7. Charroux, B., Pellizzoni L., Perkinson R. A. et al. // *J. Cell. Biol.* 2000. Vol. 148, N 6. P. 1177–1186.
8. Renvoise, B., Khoobarry K., Gendron M. C. et al. // *J. Cell Sci.* 2006. Vol. 119. P. 680–692.
9. Wang, J., Dreyfuss G. // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, N 30. P. 45387–45393.
10. Fischer, U., Liu Q., Dreyfuss G. // *Cell*. 1997. Vol. 90, N 6. P. 1023–1029.
11. Liu, Q., Fischer U., Wang F., Dreyfuss G. // *Cell*. 1997. Vol. 90. P. 1013–1021.49.
12. Buhler, D., Raker V., Luhrmann R., Fischer U. // *Hum. Mol. Genet.* 1999. Vol. 8. P. 2351–2357.
13. MacKenzie, A. E., Gendron N. H. // *Nature Struct. Biol.* 2001. Vol. 8, N 1. P. 13–15.
14. Selenko, P., Sprangers R., Stier G. et al. // *Nat. Struct. Biol.* 2001. Vol. 8, N 1. P. 27–31.
15. Kerr, D. A., Nery J. P., Traystman R. J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 13312–13317.
16. Sato, K., Eguchi Y., Kodama T. S., Tsujimoto Y. // *Cell. Death. Differ.* 2000. Vol. 7, N 4. P. 374–483.
17. Bachand, F., Boisvert F. M., Cote J. et al. // *Mol. Biol. Cell.* 2002. Vol. 13. P. 3192–3202.
18. Fan, L., Simard L. R. // *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11, N 14. P. 1605–1614.
19. Lorson, C. L., Rindt H., Shababi M. // *Hum. Mol. Genet.* 2010. Doi:10.1093 / hmg/ddq147. R1–R8.
20. Peter, C. J., Evans M., Thayanyithy V. et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2011. Vol. 20, N 9. P. 1701–1711.
21. MacKenzie, A. // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 8. P. 761–763.
22. Chang, J. G., Hsieh-Li H. M., Jong Y. J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98, N 17. P. 9808–9813.
23. Brichta, L., Hofmann Y., Hahnen E. et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12, N 19. P. 2481–2489.
24. Andreassi, C., Jarecki J., Zhou J. et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10, N 24. P. 2841–2849.
25. Skordis, L. A., Dunckley M. G., Yue B. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100, N 7. P. 4114–4119.
26. Hua, Y., Sahashi K., Rigo F. et al. // *Nature*. 2011. Vol. 478. P. 123–126.
27. Setola, V., Terao M., Locatelli D. et al. // *PNAS (USA)*. 2007. Vol. 104. P. 1959–1964.
28. Locatelli, D., Terao M., Fratelli M. et al. // *J. Biol. Chem.* 2012. M112.362830.
29. Swoboda, K. J., Kissel J. T., Crawford T. O. et al. // *J. Child Neurol.* 2007. Vol. 22, N 8. P.957–966.
30. Haddad, H., Cifuentes-Diaz C., Miroglio A. et al. // *Muscle Nerve*. 2003. Vol. 28. P. 432–437.
31. Kaspar, B., Llado J., Sherkat N. et al. // *Science*. 2003. Vol. 301. P.839–842.
32. Papadimitriou, D., Le Verche V., Jacquier A. et al. // *Neurobiol. Dis.* 2010. Vol. 37. P. 493–502.
33. Маретина, М. А., Киселев А. В., Железнякова Г. Ю. и др. // *Мед. Генет.* 2012. Т.11, N 4. Ст. 25–28.
34. Roy, N., Mahadevan M. S., McLean M. et al. // *Cell*. 1995. Vol. 80, N 1. P. 167–178.
35. Oprea, G. E., Krober S., McWhorter M. L. et al. // *Science*. 2008. Vol. 320, N 5875. P. 524–527.
36. Harper, J. M., Krishnan C., Darman J. S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101, N 18. P. 7123–7128.
37. Kerr, D. A., Llado J., Shablott M. J. et al. // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23, N. 12. P. 5131–5140.
38. Mercuri, E. et al. // *Neurology*. 2007. Vol. 68. P.51–55.
39. Баранов, В. С. с соавт. // *Генетика*. 2008. Т. 44, N 10. С. 1325–1337.
40. Swoboda, K. J., Scott C. B., Crawford T. O. et al. // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, N 8. P. e12140.
41. Tsai, L. K. // *Neural Plast.* 2012. Vol. 2012. ID456478. P. 1–13.
42. Millino, C., Fanin M., Vettori A. et al. // *BMC Med.* 2009. 7:14.