Информация с сайта clinicaltrials.gov

1. [rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV for Treatment of Dysferlinopathies - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02710500?cond=DYSF&age=012&draw=2&rank=1)

**Публикация с результатами:** [AAV.Dysferlin Overlap Vectors Restore Function in Dysferlinopathy Animal Models - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25815352/)

**Метод:** Двухвекторная система (AAV.DYSF.DV) упаковывает кДНК дисферлина с помощью AAV серотипа rh.74 посредством использования двух дискретных векторов, определенных областью гомологии размером 1 кб. Сравнивали эффективность и безопасность доставки AAV.DYSF.DV через внутримышечный и сосудистый пути доставки у мышей с дефицитом дисферлина и нечеловеческих приматов.

**Результаты:** Обработанные мышцы были проверены на экспрессию дисферлина, общую гистологию мышц и способность к восстановлению после травмы. Высокий уровень сверхэкспрессии дисферлина был продемонстрирован для всех групп мышц, подвергшихся лечению, а также восстановление функциональных показателей (способность к восстановлению мембраны и сила, специфичная для диафрагмы) до уровня дикого типа. У приматов была продемонстрирована сильная экспрессия дисферлина без каких-либо проблем с безопасностью.

**Публикация с результатами:** [Homologous recombination mediates functional recovery of dysferlin deficiency following AAV5 gene transfer - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720081/)

**Метод:** внутрисосудистая регионарная передача генов через бедренную артерию

**Результаты:** Внутрисосудистая региональная передача генов через бедренную артерию обеспечила высокий уровень трансдукции и позволила нацелиться на конкретные группы мышц, пораженные дисферлинопатиями, что создает основу для потенциального перевода в клинические испытания. Мы представляем доказательство того, что AAV5-опосредованная доставка дисферлина является весьма перспективной стратегией лечения дисферлинопатий и имеет далеко идущие последствия для терапевтической доставки других больших генов.

1. [Proteasomal Inhibition for Patients With Mis-sense Mutated Dysferlin - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01863004?cond=DYSF&age=012&draw=2&rank=2)

**Публикация с результатами:** [Proteasomal inhibition restores biological function of mis-sense mutated dysferlin in patient-derived muscle cells - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318734/) – в публикации отказано

**Метод:** Мы использовали культуру миобластов человека с дефицитом дисферлина, содержащую общий аллель с неправильным смыслом R555W и DYSF-нулевой аллель, а также контрольные культуры миобластов человека, содержащие два дикого типа или два нулевых аллеля. Мы измерили уровни белка и мРНК дисферлина, кинетику запечатывания индуцированных лазером плазмолеммных ран, образование миотрубок и жизнеспособность клеток после обработки культур миобластов человека ингибиторами протеасомы лактацистином или бортезомибом (Velcade).

**Результаты:** Мы показали, что эндогенный дисферлин с ошибочным смыслом R555W деградирует под действием протеасомной системы. Ингибирование протеасомы лактацистином или Velcade повышает уровень R555W миссенс-мутированного дисферлина. Этот спасенный белок является функциональным, поскольку он восстанавливает уплотнение плазматической мембраны в миобластах, полученных от пациентов, и обращает вспять их дефицит в формировании миотрубок. Бортезомиб и лактацистин не вызывали клеточной токсичности при используемом режиме. Наши результаты позволяют предположить, что ингибирование пути деградации миссенс-мутированного дисферлина может быть использовано в качестве терапевтической стратегии для пациентов с определенными миссенс-мутациями дисферлина.

**Публикация с результатами:** [Dysferlin interacts with histone deacetylase 6 and increases alpha-tubulin acetylation - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22174839/) - в публикации отказано

**Метод:** мы показали, что экспрессия дисферлина способствует ацетилированию альфа-тубулина, а также повышению устойчивости микротрубочек к деполимеризации, вызванной нокодазолом и холодом, и их восстановлению. Избирательно ингибируя HDAC6 с помощью тубастатина А, мы продемонстрировали, что формирование миотрубок нарушалось, когда альфа-тубулин был гиперацетилирован на ранних стадиях миогенного процесса; однако удлинение миотрубок происходило, когда альфа-тубулин был гиперацетилирован в миотрубках.

**Результаты:** Это исследование предполагает новую роль дисферлина в миогенезе и идентифицирует HDAC6 как новый дисферлин-взаимодействующий белок.

**Публикация с результатами:** [Modular dispensability of dysferlin C2 domains reveals rational design for mini-dysferlin molecules - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736764/) - в публикации отказано

**Метод:** чтобы создать мини-молекулы дисферлина, подходящие для переноса генов с помощью AAV, мы протестировали внутренне усеченные конструкции дисферлина, в каждой из которых отсутствует один из семи доменов C2, на способность локализоваться на плазматической мембране и восстанавливать индуцированные лазером плазмалеммальные раны в человеческих миобластах с дефицитом дисферлина. Мы показали, что домены C2B, C2C, C2D и C2E дисферлина не нужны для правильной локализации плазмалеммы. Кроме того, мы показали, что домены C2B, C2C, C2E и, в меньшей степени, домен C2D являются незаменимыми для функции восстановления мембраны дисферлина. На основе этих результатов мы разработали небольшие молекулы дисферлина, которые могут локализоваться на плазматической мембране и восстанавливать вызванные лазером повреждения плазмалеммы, и которые достаточно малы, чтобы быть включенными в AAV.

**Результаты:** это основа для проведения экспериментов по генной терапии с помощью AAV в моделях мышей с дефицитом дисферлина.

1. [Evaluation of Limb-Girdle Muscular Dystrophy - Tabular View - ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00893334?cond=DYSF&age=012&draw=2&rank=3)

Публикаций результатов нет, набор пациентов завершен, фаза испытаний **Предполагаемая дата завершения испытаний:** декабрь 2013 года.

**Методы:** оценить целостность внеклеточного матрикса у пациентов с LGMD путем измерения сывороточных факторов роста и цитокинов и сравнить их с контролем заболевания (BMD) и нормальными добровольцами; измерить факторы роста и цитокины после медицинского обследования и сравнить их с исходными уровнями; провести полное клиническое обследование, включая антропометрические измерения, оценку ограничений в работе суставов, функциональное тестирование с определением времени, мышечной силы, функции легких и оценку состояния сердца; определить понимание пациентами диагноза LGMD и результатов генетического тестирования; опросник качества жизни.

1. [Clinical Outcome Study for Dysferlinopathy - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676077?cond=DYSF&age=012&draw=2&rank=6)

**Публикация с результатами:** [Assessment of disease progression in dysferlinopathy: A 1-year cohort study - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626655/)

**Метод:** 193 пациента с дисферлинопатией были набраны в Международное исследование клинических исходов дисферлинопатии Jain Foundation. Исходные, 6-месячные и 1-годичные оценки включали адаптированную амбулаторную оценку Северной звезды (a-NSAA), измерение двигательных функций (MFM-20), функциональные тесты с временной нагрузкой, тест 6-минутной ходьбы (6MWT), шкалу Брука, тест Джебсена, ручное мышечное тестирование и ручную динамометрию. Пациенты также заполняли опросник ACTIVLIM. Изменения в каждом показателе за 6 месяцев и 1 год рассчитывались и сравнивались между тяжестью заболевания (амбулаторное [легкое, умеренное или тяжелое на основе оценки по шкале a-NSAA] или неамбулаторное [неспособное пройти 10 метров]) и клиническим диагнозом.

**Результаты:** Функциональный тест a-NSAA был наиболее чувствителен к ухудшению состояния амбулаторных пациентов в целом. Показатель a-NSAA был наиболее чувствительным тестом в группах легкой и средней степени тяжести, а тест 6MWT был наиболее чувствительным в группе тяжелой степени. Тест на 10-метровую ходьбу был единственным тестом, показавшим значительные изменения во всех группах тяжести амбулаторных пациентов. У неамбулаторных пациентов наиболее чувствительными оказались домен 3 MFM, сила сгибания запястья и щипковый захват. Показатели прогрессирования не отличались в зависимости от клинического диагноза. Расчеты мощности определили, что для определения клинической эффективности гипотетического клинического исследования продолжительностью 1 год, основанного на использовании a-NSAA в качестве клинической конечной точки, необходимо 46 пациентов с умеренной степенью тяжести заболевания.

**Публикация с результатами:** [Muscle MRI in patients with dysferlinopathy: pattern recognition and implications for clinical trials - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735511/)

**Метод:** Мы представляем данные поперечной Т1-взвешенной МРТ мышц 182 пациентов с генетически подтвержденными дисферлинопатиями. Мы проанализировали структуру мышц, вовлеченных в заболевание, с помощью иерархического анализа и представили ее в виде тепловых карт. Результаты МРТ были соотнесены с соответствующими функциональными тестами для каждой анализируемой области тела.

**Результаты:** У 181 из 182 пациентов, прошедших сканирование, мы наблюдали патологию мышц на Т1-взвешенных изображениях, причем наиболее часто поражались m. gastrocnemius medialis и m. soleus. У большинства пациентов, независимо от клинической картины, была выявлена схожая картина поражения. Увеличение мышечной патологии на МРТ положительно коррелировало с продолжительностью заболевания и функциональными нарушениями.

**Публикация с результатами:** [Teenage exercise is associated with earlier symptom onset in dysferlinopathy: a retrospective cohort study | Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (bmj.com)](https://jnnp.bmj.com/content/89/11/1224)

**Метод:** Были использованы данные 182 из 202 пациентов, включенных в Jain COS; 10 пациентов выбыли из исследования и не дали разрешения на использование их данных, а 10 не полностью заполнили анкету по физической активности. В анкете, использовавшейся во время скрининговых визитов (дополнительная информация онлайн) в период с 6 ноября 2012 года по 19 марта 2015 года, спрашивали о типе, уровне и частоте всех видов физической активности до появления симптомов. Самостоятельно сообщенный возраст появления первых симптомов, первого использования инвалидного кресла и использования инвалидного кресла в течение полного рабочего дня был взят из скрининговых анкет. Физические упражнения классифицировались на основе метаболических эквивалентов (METs) как умеренные (MET 3-6) или энергичные (MET >6) (дополнительная онлайн таблица 1).3 Участники были закодированы на основе максимальной частоты активности, о которой сообщалось в возрасте от 10 до 18 лет, как 0 - отсутствие физической активности; 1- энергичная активность время от времени/месяц или умеренная активность раз в неделю; 2- умеренная активность несколько раз в неделю или энергичная активность раз в неделю; и 3- энергичная активность несколько раз в неделю.

**Результаты:** это исследование имеет значение для пациентов и их семей. Если интенсивные физические нагрузки приводят к более раннему началу заболевания и более быстрому прогрессированию, то бессимптомным пациентам следует ограничить физические нагрузки, а больных братьев и сестер следует выявлять для получения ранних рекомендаций по модификации заболевания. Однако, поскольку HRs малы, это должно быть сбалансировано с потерей других преимуществ физических упражнений, связанных с образом жизни. Поскольку мы не изучали влияние физических упражнений после появления симптомов, мы бы не рекомендовали пациентам с симптомами прекращать занятия спортом.