



M.I.N.D. INSTITUTE
UC DAVIS

Терапия при синдроме ломкой X-хромосомы

Конференция 19 мая 2021 года, Москва

Рэнди Хагерман, доктор медицины

Заслуженный профессор педиатрии

Заведующая кафедрой исследований синдрома
ломкой X-хромосомы

Институт медицинских исследований нарушений
нейроразвития (MIND Institute) в медицинском
центре Калифорнийского университета в Дэйвисе



Две разные мутации в одном гене *FMR1*

1/130–250 женщин
1/250–810 мужчин

1/3600–5000

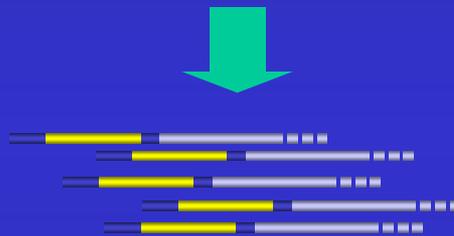
Норма
(CGG) < 45

Премутация
(CGG) 55–200

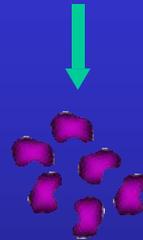
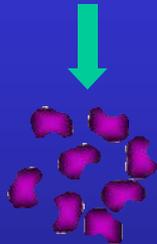
Полная мутация
(CGG) > 200



мРНК



белок FMRP



Клиническая картина

Норма

Синдром первичной овариальной недостаточности (FXPOI), связанный с ломкой X-хромосомой
 Синдром тремора и атаксии, связанный с синдромом ломкой X-хромосомы (FXTAS)
 Нейропсихиатрические расстройства, связанные с синдромом ломкой X-хромосомы (FXAND): депрессия, тревожное расстройство, СДВГ, РАС, ОКР, синдром хронической усталости, хроническая боль



Расстройства, связанные с ломкой X-хромосомой



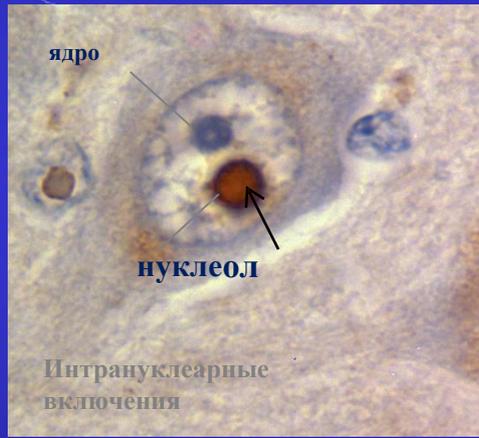
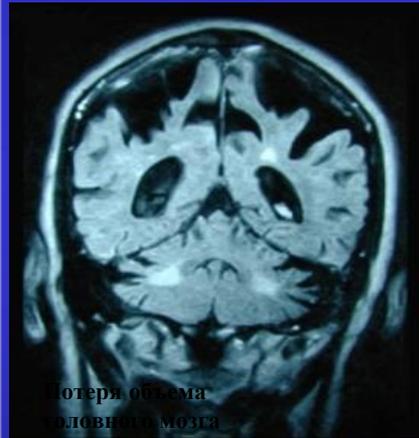
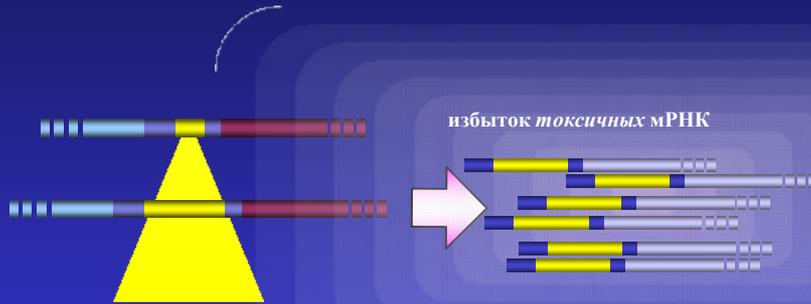
- Синдром ломкой X-хромосомы (FXS)
- Тремор и атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой (FXTAS)
- Синдром первичной овариальной недостаточности, ассоциированный с ломкой X-хромосомой (FXPOI)
- Ассоциированные с ломкой X-хромосомой нейропсихиатрические расстройства (FXAND) (список значимых последствий премутации длиннее, и будут проведены дополнительные исследования):
 - в детском возрасте: СДВГ, аутизм, РАС, тревожные расстройства (Aziz et al 2003; Goodlin-Jones et al 2004; Farzin et al 2006; Bailey et al 2008);
 - во взрослом возрасте: психические расстройства, включая депрессию, тревожные расстройства, ОКР, хроническую усталость, хроническую боль, бессонницу, аутоиммунные проблемы в т. ч. гипотиреоз, фибромиалгию и т.д. (рецензия Hagerman and Hagerman 2018, Wheeler et al 2014)

Иное течение у женщин с FXTAS

CGG-повторы

< 45 (норма)

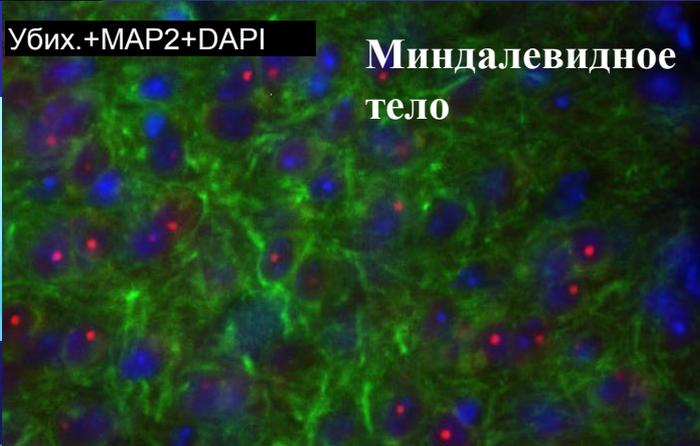
55–200



Случаи FXTAS среди женщин не были описаны до 2004 года (Hagerman et al 2004 AJHG), и только у 13 % есть МХФ (Adams et al 2007), меньше случаев деменции (Seritan et al 2008, 2016). Включения выявлены в 2002 году (Greco et al 2002, 2006)

Убих.+MAP2+DAPI

Миндалевидное тело

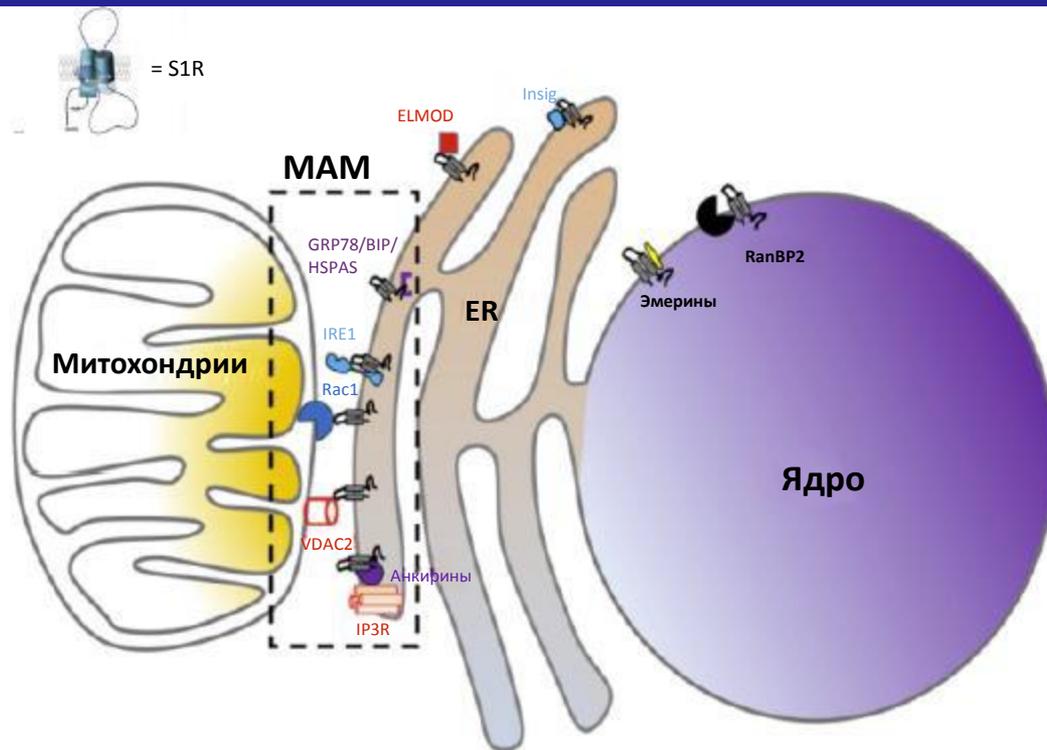


Лечение пациентов с премутацией



Нарушения мозговой деятельности и их терапия (Polussa et al 2014)

ANAVEX 2-73 стимулирует рецептор sigma1, показывая позитивный результат при синдроме Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, синдроме Ретта и у нокаутных мышей с FXS



- Снижение митохондриальной дисфункции
- Снижение нарушения свертываемости белков
- Модуляция Ca^{2+}
- Снижение оксидативного стресса
- Снижение воспаления
- Активация нейропротекции

Три брата с FXS

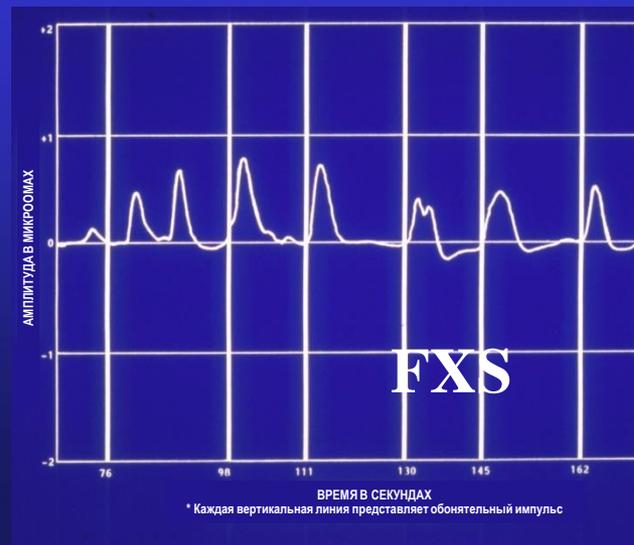
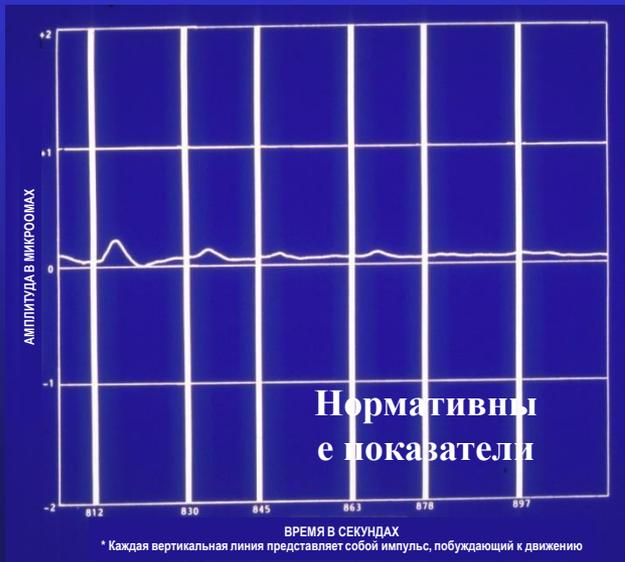


Нарушения сенсорной модуляции при FXS связаны с отсутствием габитуации и дефицитом ГАМК

Увеличенная электродермальная активность на сенсорные стимулы обратно коррелирует с уровнем FMRP

Увеличение симпатической и снижение парасимпатической активности (более выражено при FXS+ASD)

(Miller et al 1999; Roberts et al 2009)

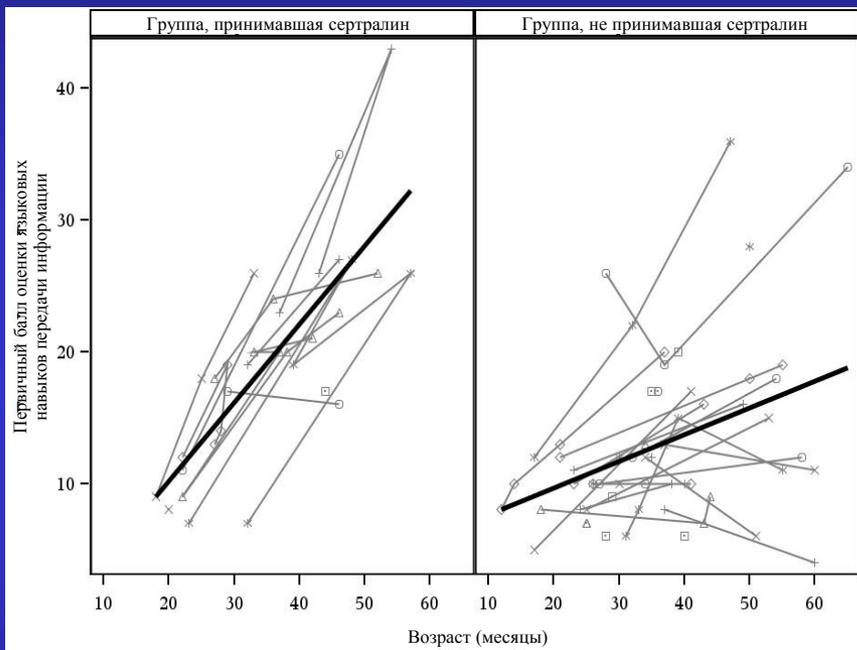


Существующие методы лечения FXS

- Многокомпонентные индивидуальные методики лечения
 - ОТ-, S- и L-терапия, РТ
 - PROMPT-терапии см. www.PROMPTinstitute.com
 - Поведенческие рекомендации: ESDM, АВА, семейное консультирование, акции в соцсетях, образовательные приложения: autism.com
 - По возможности инклюзивный подход, часто с помощью программ обучения на сайтах, например NFXF: www.fragilex.org.
Антиоксиданты: комплекс витаминов С, Е, D, В, включая фолиевую кислоту, В12, омегу-3, зеленый чай, чернику сульфорафан, соки из плодов асаи и граната, витаминные комплексы, НАС
- Стандартные лекарственные средства
 - Стимуляторы (Риталин, Концерта, Аддералл, Фокалин, Квилливант XR) для лечения СДВГ. В качестве альтернативы — клонидин, гуанфацин (Тенекс), Страттера или атипичные антипсихотики (Абилифи, рисперидон)
 - При тревожности или аутизме — СИОЗС (сертралин, флуоксетин)
 - Новые методы лечения направленного действия: метформин и КБД

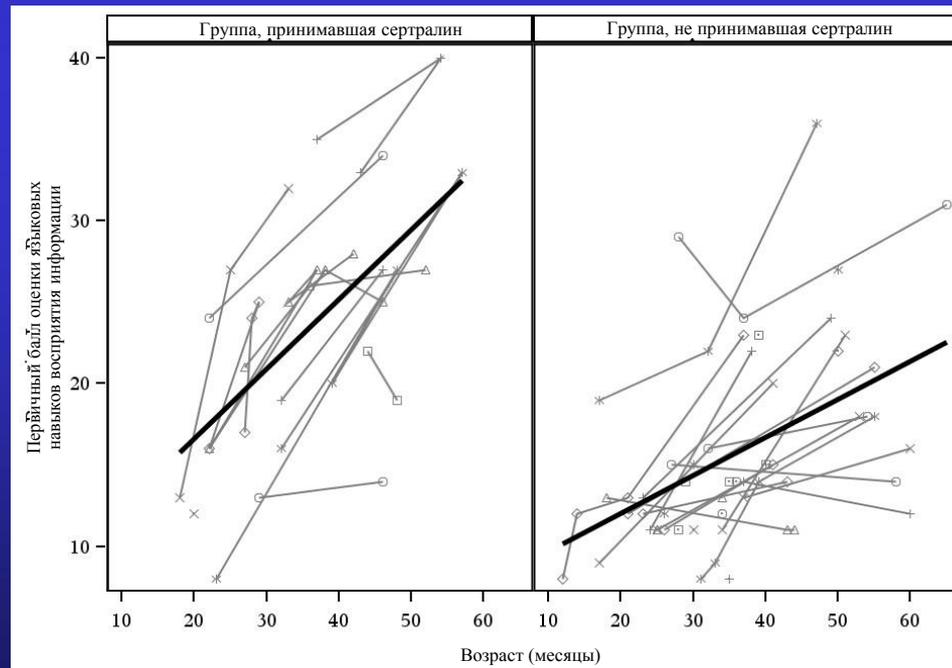
Лечение сертралином при FXS в раннем детстве

Ретроспективное исследование 45 детей в возрасте от 12 до 50 месяцев, 11 из которых получали сертралин: значимые различия в рецептивных и экспрессивных речевых навыках между детьми, получавшими и не получавшими лечение ($p = 0,0001$ и $p = 0,0071$ соответственно)



Языковые навыки передачи информации

Языковые навыки восприятия информации



Контролируемое исследование применения сертралина в низких дозах при FXS, шкалы оценки раннего развития Маллен (MSEL)

(Hess et al 2016 JDBP)

Когнитивное развитие по Т-шкале, суммарный балл* **P = 0,047**

Возрастной эквивалент при оценке визуального восприятия* **P = 0,031**

Возрастной эквивалент при оценке мелкой моторики* **P = 0,005**

Визуальное восприятие по Т-шкале

Стандартный показатель ELC

Сырой балл оценки визуального восприятия* **P = 0,038**

Сырой балл оценки мелкой моторики* **P = 0,008**

Возрастной эквивалентный комбинированный балл* **P = 0,007**

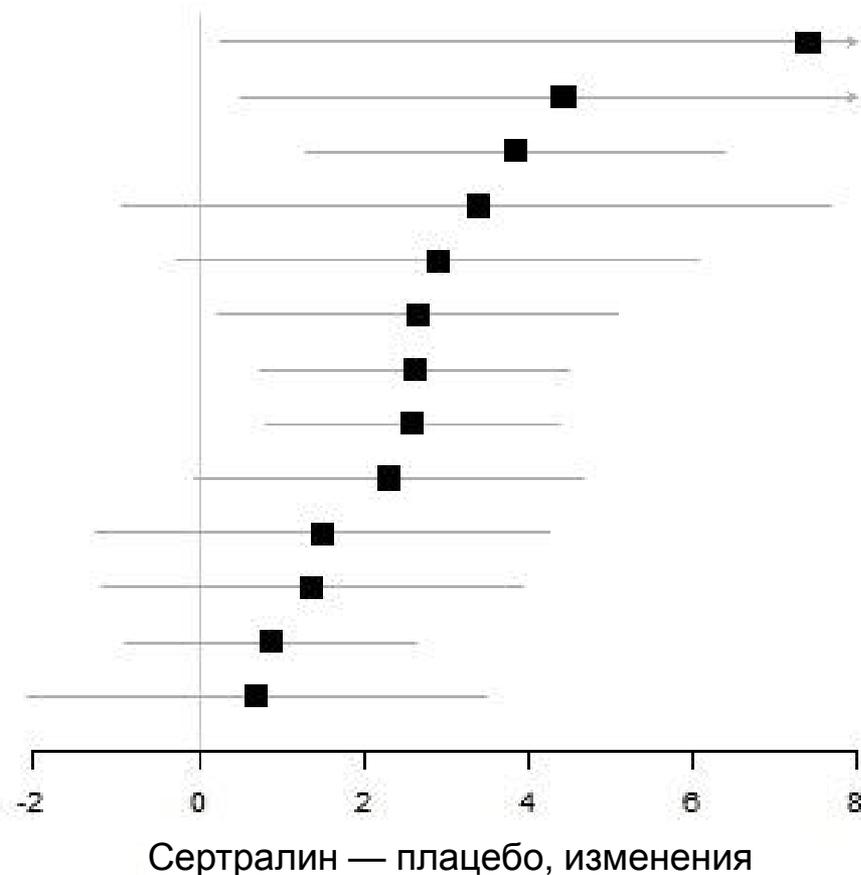
Мелкая моторика по Т-шкале

Навыки рецептивной речи по Т-шкале

Возрастной эквивалент навыков рецептивной речи

Сырой балл навыков рецептивной речи

Возрастной эквивалент навыков экспрессивной речи



Вторичное испытание показало значительное улучшение первичного балла EL у пациентов с РАС, получавших сертралин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (P = 0,029)

Белок FMRP имеет множество функций, и его отсутствие вызывает нарушения регуляции нескольких систем, которые связаны с аутизмом

- Переносит мРНК в синапс
- Контролирует (обычно подавляет) трансляцию многих мРНК, связанных с синаптической пластичностью
- Отсутствие FMRP
 - основные механизмы дисфункции:
 - **слишком большое количество глутамата** (повышение экспрессии mGluR5);
 - **слишком маленькое количество ГАМК** (снижение экспрессии ГАМК-рецепторов);
 - **снижение уровня цАМФ**;
 - нарушение регуляции дофаминовых путей;
 - повышенное повреждение нейронов в результате оксидативного стресса.

AFQ056+ PII у детей 3–6 лет с FXS через NeuroNEXT

Клиническое исследование FX-LEARN

- Исследование влияния AFQ056 на обучение языку маленьких детей с FXS будет проводиться в 14 центрах NeuroNEXT в США
- Изменение парадигмы/создание модели для разработки лекарственной терапии направленного действия при НДЗ — влияние препарата на пластичность
- Решение многих проблем: охват групп детского возраста (3–6 лет), более продолжительное исследование, объективность показателей, мероприятия в области обучения, биомаркеры для целенаправленного действия
- Рандомизация в группы AFQ056 или плацебо — вводный период, когда подбирается оптимальная доза (MTD), добавляется PII, а затем проводится открытое клиническое исследование
- Продление на 8 месяцев AFQ056 для всех участников

Состав группы исследователей: ведущий исследователь Элизабет В-Крэвис (Elizabeth V-Kravis); исследователи: Рэнди Хагерман, Лен Аббедутто (Randi Hagerman, Len Abbeduto); соисполнители: Уолтер Кауфманн, Крэйг Эрикссон, Дэвид Хэссл, Флора Тассоне (Walter Kaufmann, Craig Erickson, David Hessel, Flora Tassone)

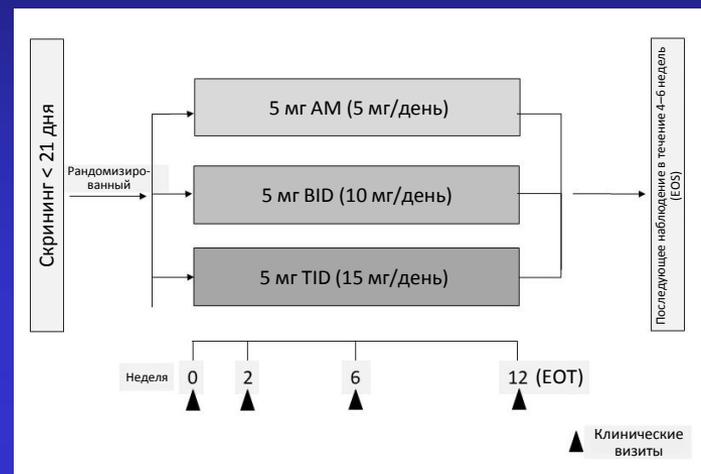


The NEXT Generation of Neurologic Treatments
NIH-Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials

LOG IN

Габоксадол: фаза II исследования РК/PD MIND и ряд других исследовательских центров

- Участники: мужчины с FXS в возрасте 12–22 лет, IQ < 75
 - 3 или менее постоянных препаратов сопутствующего лечения
 - без препаратов ГАМК, без КБД
- Оценка: опросники для оценки поведения, анализы в защищенных лабораториях, KiTAP, RBANS, ERP, актиграфия
 - Отсутствие проблем с безопасностью
 - Данные в опросниках улучшаются, и лучшей считается минимальная доза
- Вероятная субпопуляция респондентов ~ 40 %
- Необходимо плацебо-контролируемое исследование
- Необходим анализ ERP

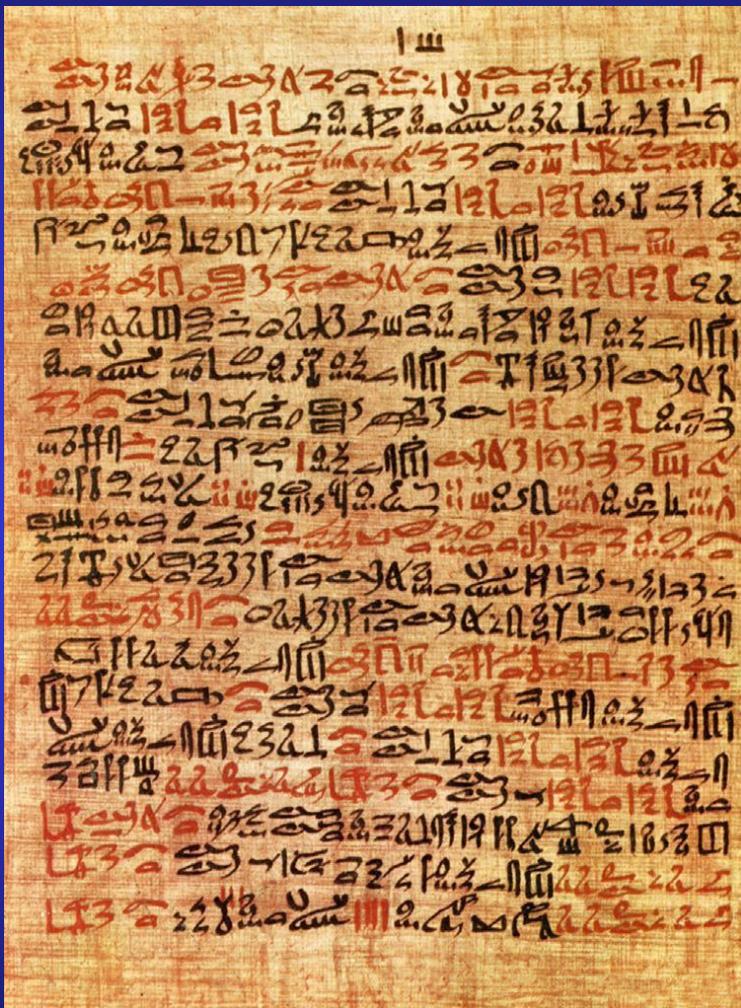


Шкала	Улучшение	P
ABC-возбудимость	20 %	0,03
ABC-гиперактивность	29 %	0,005
ABC-вялость / социальная замкнутость	38 %	0,001
Стереотипное поведение ABC	21 %	0,01
ADAMS, общее значение	22 %	0,004
CGI-S	0,4	0,002

Метформин: глюкофаг (поглощает глюкозу)

- Снижает выработку глюкозы печенью, подавляя глюконеогенез
- Повышает инсулиновое подавление эндогенной глюкозы, вырабатываемой печенью
- Снижает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте
- Активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМРК), глобальный энергетический сенсор в клетках, что снижает выработку глюкозы печенью
- При FXS снижает слишком высокий уровень PI3K/Akt/mTOR, поэтому является методом лечения FXS направленного действия

Метформин (гидрохлорид диметилбигуанида): обнаружен в растениях и использовался фараонами



Папирус Эберса, 1500 г. до н.э.

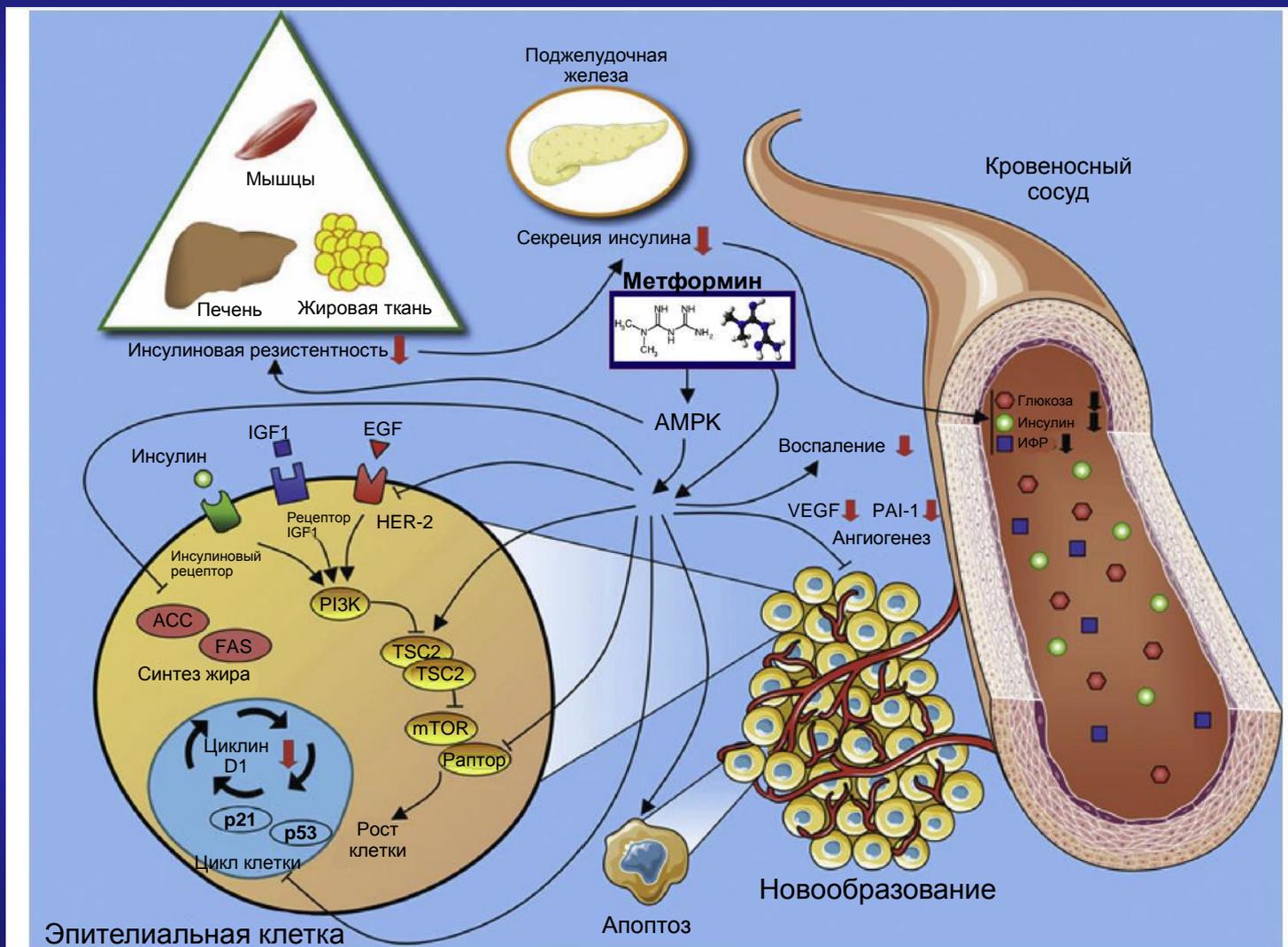


Галега лекарственная или Козлятник
аптечный

Метформин — препарат, используемый для лечения диабета 2-го типа

- Помогает при переедании и ожирении
- Может предотвратить когнитивные нарушения у пациентов с диабетом
- Имеются данные о положительном эффекте у пациентов с фенотипом Прадера-Вилли при FXS (ожирение и гиперфагия), который представлен менее чем у 10 % пациентов с FXS (Du et al 2017)
- На модели *Drosophila* FX: повышенная инсулиновая сигнализация и усиленный сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR; применение метформина понизило его и улучшило циркадный ритм и состояние памяти (Monyak et al 2016)
- Восстанавливает фенотип у нокаутной мыши (Gantois et al 2017, Nature Med)

Метформин эффективен при лечении повышенного АД, а также в профилактике рака и дистрофии сетчатки



Метформин снижает резистентность к инсулину, его секрецию, уровень глюкозы в крови, воспаление и ангиогенез, а также снижает рост и метаболизм клеток, что опосредует его противоопухолевую активность. Эти эффекты регулируются как 5' аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой, так и независимыми механизмами, которые приводят к ингибированию мишени рапамициновой сигнализации.

Контролируемое исследование метформина при FXS

- Возраст пациентов с FXS от 6 до 25 лет, финансируется Фондом Азриэли
- Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование продолжительностью 4 месяца с контролем исходного уровня, во 2-й и 4-й месяцы визиты в MIND или 2 центра в Канаде, затем открытое клиническое наблюдение лечащим врачом
- Начальные и итоговые показатели языковых навыков, NIH-оценка когнитивных функций, оценка показателей поведения, ERP, окулография с применением Tobii eye tracker, молекулярные биомаркеры (MMP9, S6 киназа).

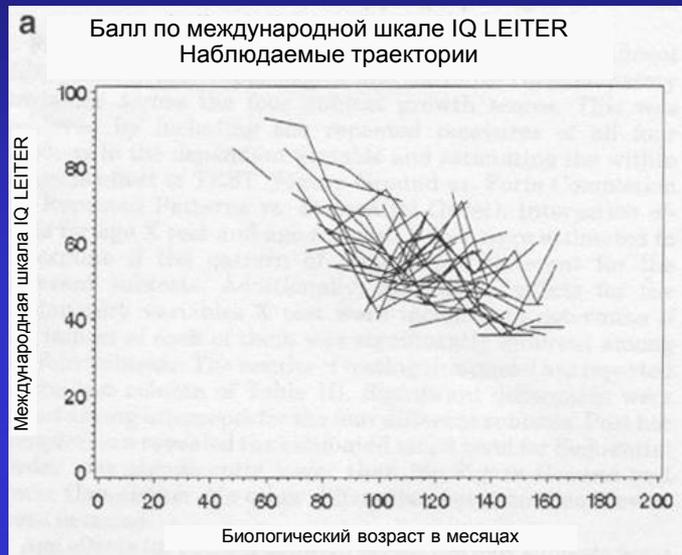
Показатели шкалы Маллен до и после приема метформина и сравнение с развитием FXS без лекарств

Субшкала Маллен*	До приема метформина	После приема метформина	Значение Р
Визуальное восприятие	30 (18–38)	40 (29–40)	0,04
Мелкая моторика	20 (18–26)	25 (21–27)	0,02
Языковые навыки восприятия информации	27 (19–32)	34 (27–36)	0,03
Языковые навыки передачи информации	19 (16–22)	28 (17–48)	0,02
Суммарный балл раннего обучения	61 (54–63)	61 (55–62)	0,5
Глобальный функциональный возраст	30 (21,2–31,2)	34,2 (33,7–35,5)	0,04

* Все значения измерены в медианном интерквартильном интервале.

* Сравнения с 5 наблюдениями.

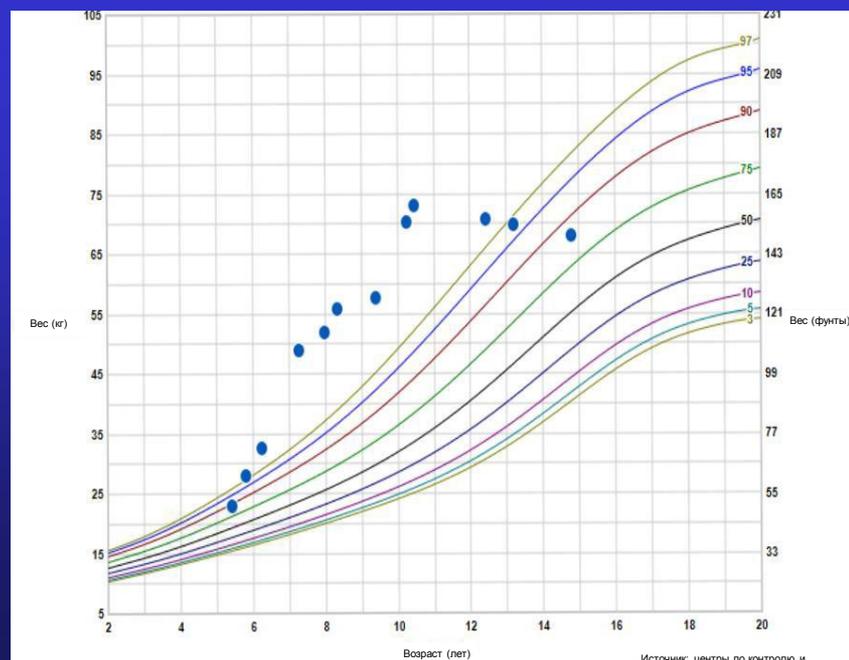
Метформин может обратить вспять снижение IQ и предотвратить макроорхидизм при FXS



Мальчик 12 лет с PWP от FXS лечился метформином в течение 2 лет:
-его вес нормализовался;
-в 14 лет у него была 3-я стадия Таннера с яичками нормального размера.

Метформин в течение 1 года улучшил IQ у 2 взрослых мужчин

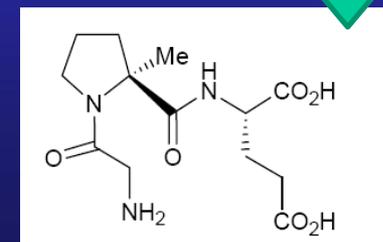
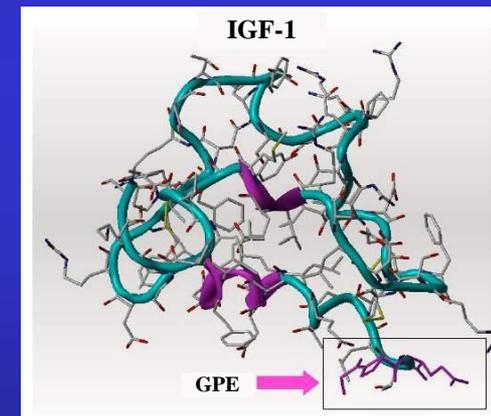
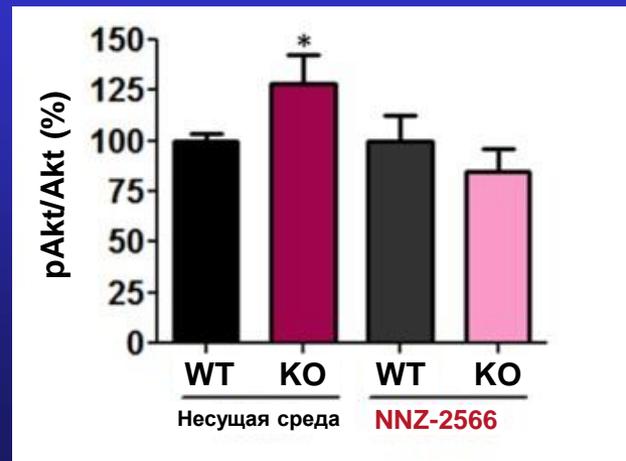
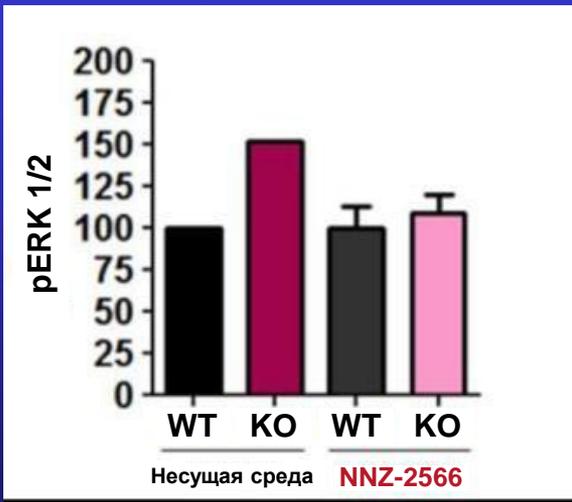
Пациент	Время проведения тестирования	Невербальный IQ-тест	Вербальный IQ-тест	Комплексный IQ-тест
Пациент 1	Исходный уровень	50	61	53
	Последующее наблюдение	52	66	57
Пациент 2	Исходный уровень	47	58	50
	Последующее наблюдение	51		53



NNZ-2566 (Neuren) трофинетид

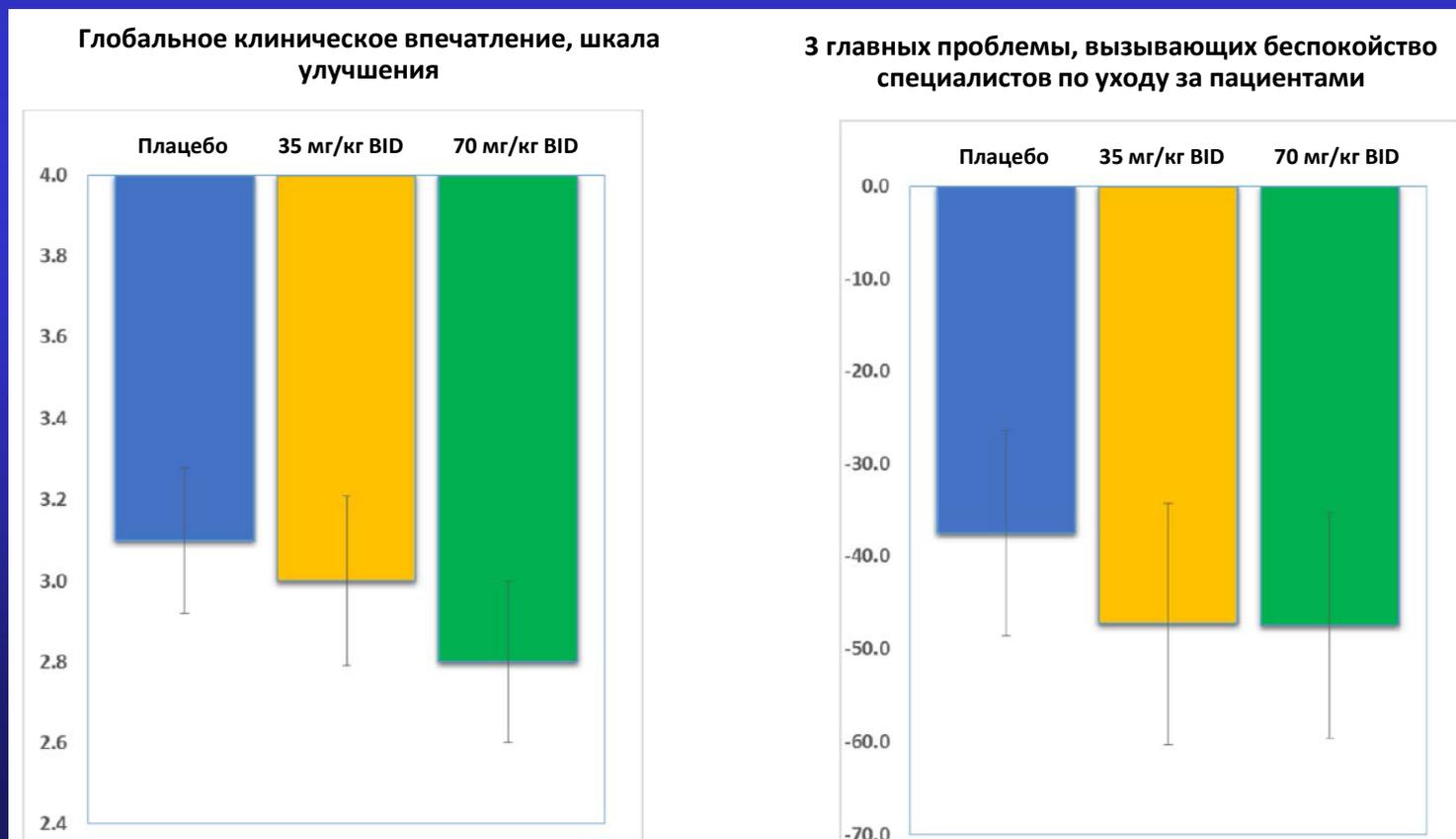
- Аналог гормона роста IGF-1/GPE (глипромат)
- Действует на гиперактивный путь ERK/AKT у мыши с FXS
- ERK/ARK в сигнальном пути для mGluRs / других рецепторов
- Нормализует гиперактивность, социальное поведение, познание, дендритные спины, ERK/AKT, даже размер яичек у мыши с FXS
- Снижает уровень воспаления и цитокинов

Биомаркеры ERK и AKT



Фаза II плацебо-контролируемого исследования Neuren с аналогом IGF1 трофинетида

- Доказана безопасность применения у мужчин 14–40 лет с FXS за 42 дня лечения, проведенного в 5 исследовательских центрах США. Наиболее эффективен в максимальной дозировке



Каннабидиол (КБД)



- Контроль функционирования каннабиноидной системы осуществляется белком FMRP
- Каннабидиол: КБД (но не ТГК), вероятно, будет полезен при РАС, FXS и премутациях, особенно для лечения тревожности, нарушений сна и болей (агонист ГАМК)

Многие семьи сообщают о пользе настоек с КБД для детей с FXS, но настойки изготовлены из КБД и ТГК в определенном соотношении

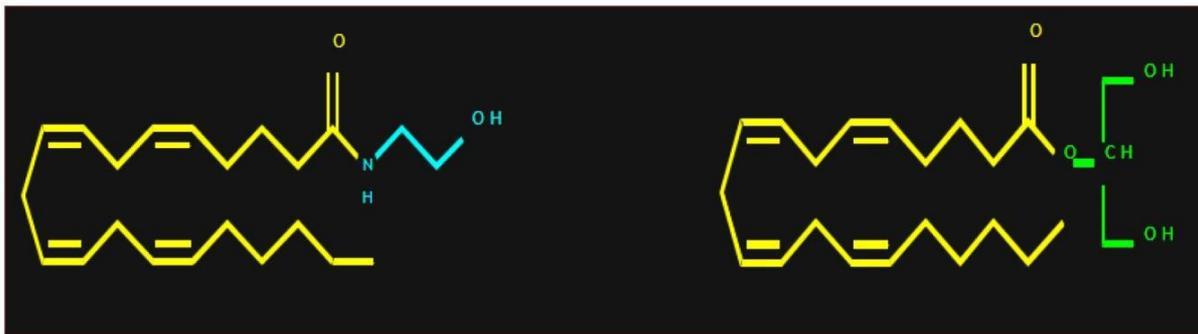
Компания Zynerva производит мазь Zyn002 для местного применения с КБД без ТГК



Доставка



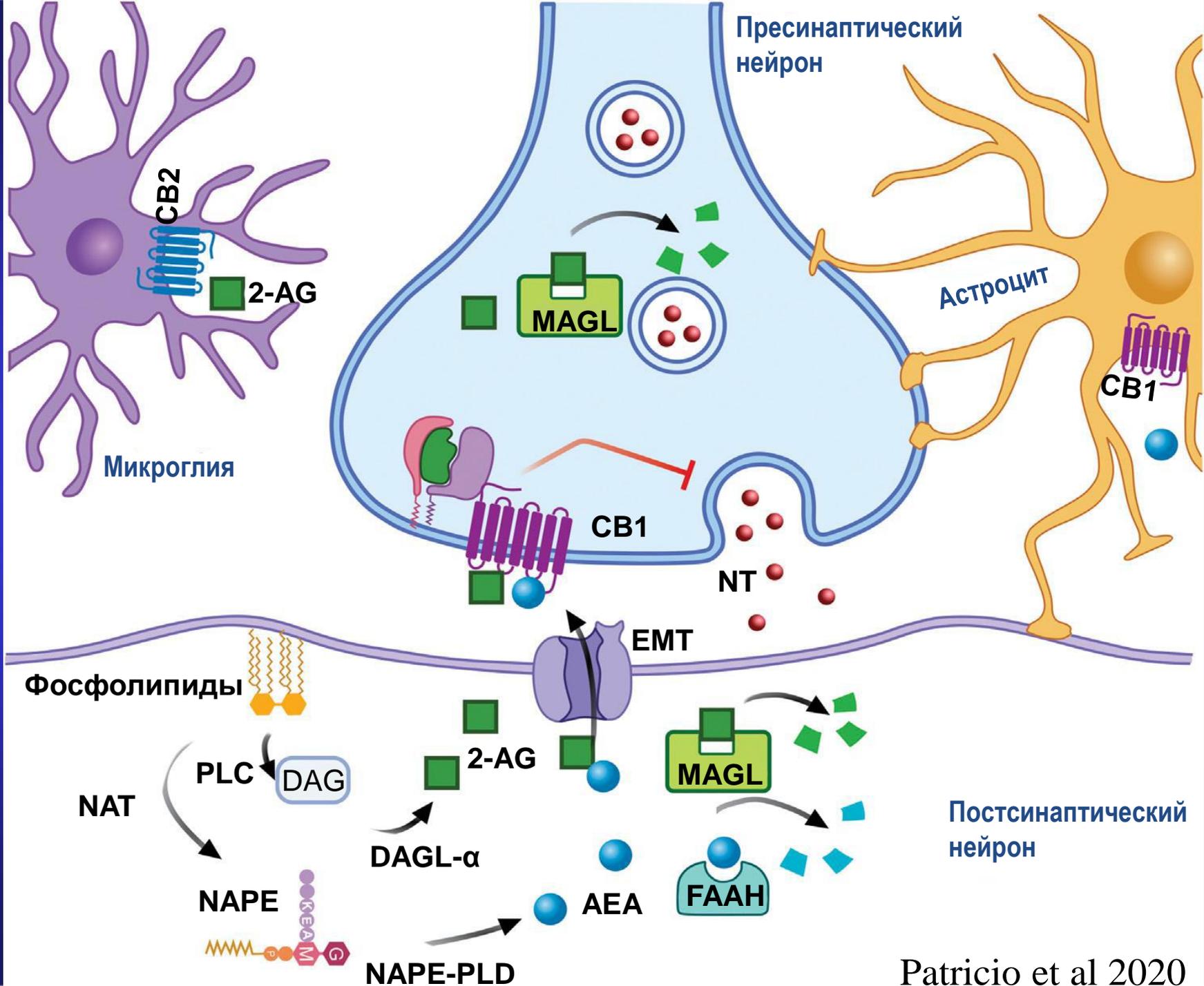
Эндогенные каннабиноиды



N-арахидонилэтаноламид
(анандамид)

2-арахидоноилглицерин
(2-AG)

Эндоканнабиноиды стимулируют каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2



Воздействие КБД (Patricio et al 2020)

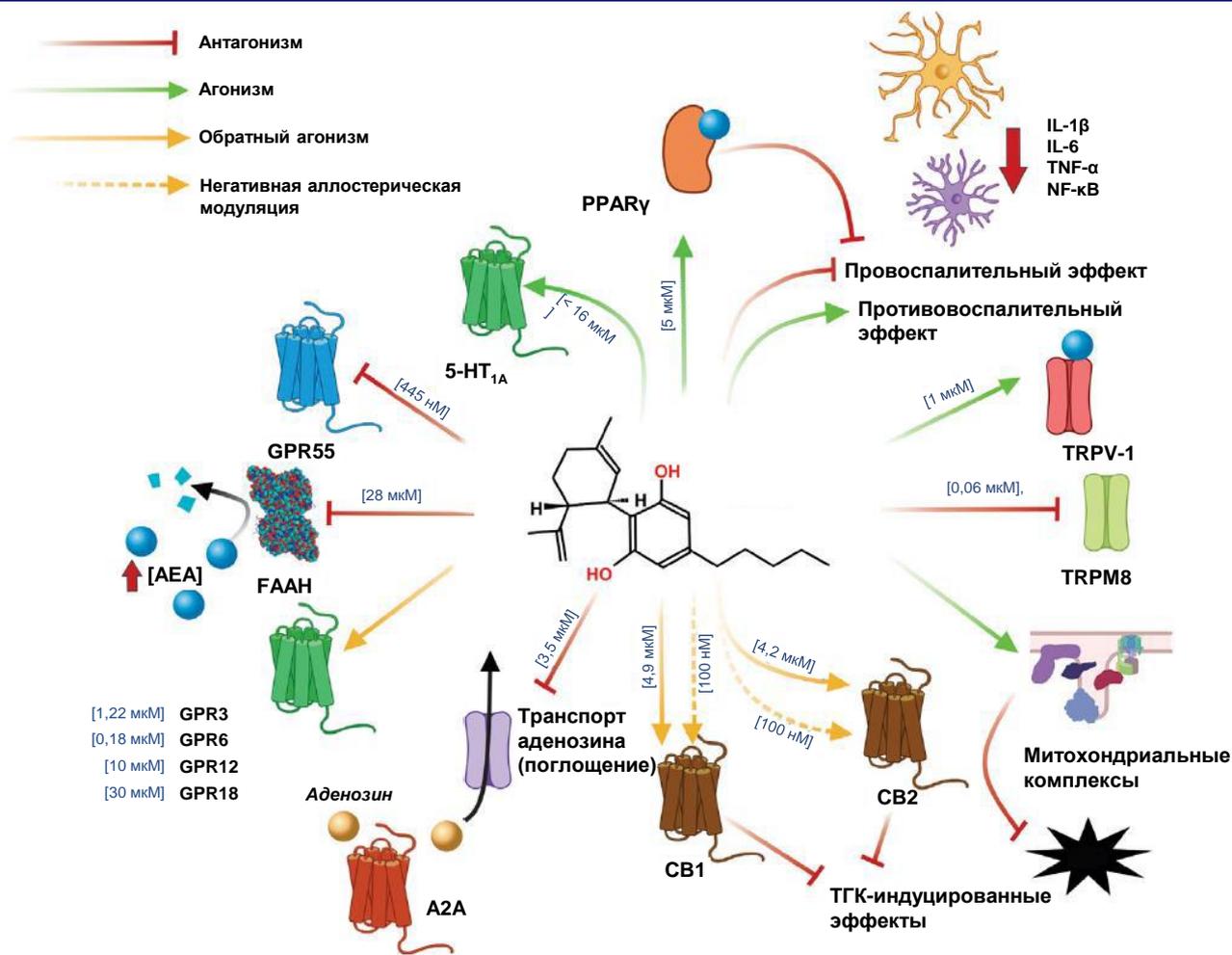


Рисунок 3 | КБД оказывает агонистическое действие на рецепторы PPAR γ , TRPV1, CB1 и CB2, ингибируя фермент, разрушающий АЕА и FAAH, что приводит к увеличению концентрации АЕА и большему взаимодействию с указанными рецепторами. Кроме того, КБД ингибирует GPR55 и TRPM8 и действует как обратный антагонист на рецепторы GPR3, GPR6, GPR12, CB1 и CB2; более того, в CB1 и CB2 он может функционировать как отрицательный аллостерический модулятор, который участвует в блокировании эффектов ТГК. Противовоспалительное действие КБД проявляется в прямом снижении синтеза провоспалительных цитокинов и усилении синтеза противовоспалительных цитокинов. КБД также уменьшает воспаление за счет стимуляции PPAR γ . Часть его антиоксидантных эффектов достигается за счет повышения активности митохондриальных комплексов I, II, II-III и IV. Сокращения: КБД — каннабидиол; PPAR γ — γ -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; TRPV1 — белок транзитного рецепторного потенциала V1; CB1 — каннабиноидный рецептор типа 1; CB2 — каннабиноидный рецептор типа 2; АЕА — анандамид; FAAH — гидролаза амидов жирных кислот; GPR55 — рецептор 55, связанный с белком G.

Исследование CONNECT-FX

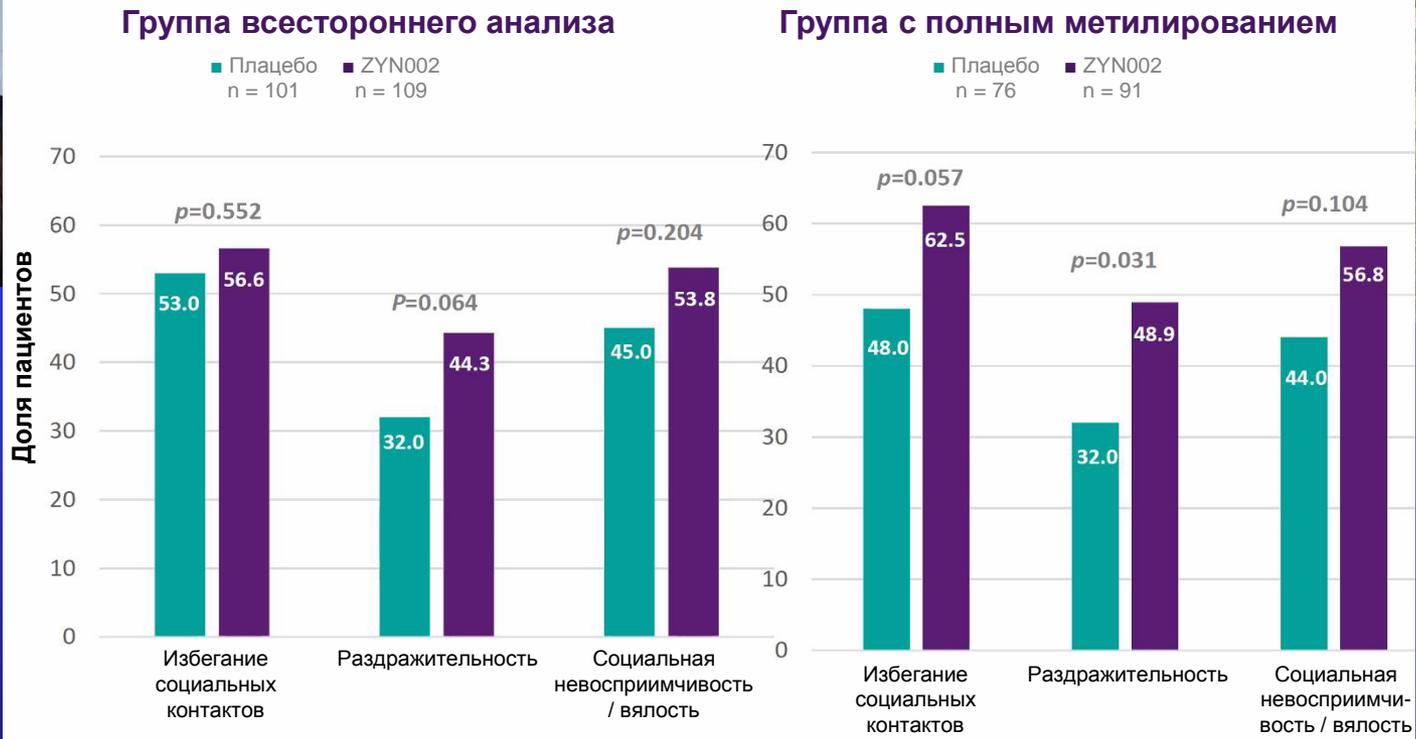
Многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое опорное исследование



Компания Zynerva (гель КБД), контролируемое исследование в ряде центров здесь и в Австралии

CONNECT-FX: клинически значимые изменения

Доля пациентов с улучшением на > 25 % по субшкале ABC-C_{FXS}



по родительской оценочной шкале CGI-I избегания социальных контактов, социального взаимодействия и деструктивного поведения

Открытые клинические исследования BRIGHT препаратов компании Zynerva при лечении РАС

- Дети в возрасте от 3 до 17 лет с РАС
- У 57 % наблюдалось значительное или очень значительное улучшение по CGI-I и отсутствие существенных побочных эффектов

Субшкала ABC-C	Исходный уровень (n = 36)	14 неделя (n = 28)	Средний % улучшений	Значение P
Раздражительность	30,3	18,2	39,1 %	< 0,0001*
Неадекватная речь	7,4	5,2	42,5 %	0,0002*
Стереотипии	12,3	7,9	39,1 %	< 0,0001*
Социальная замкнутость	25,1	16,5	36,4 %	< 0,0001*
Гиперактивность	37,0	23,9	35,6 %	< 0,0001*

Каннабиноиды для лечения эпилепсии

КБД одобрен для лечения синдрома Драве и синдрома Леннокса-Гасто (LGS) Эпидиолекс:
2,5 мг/кг/день до 20 мг/кг/день и пероральный раствор 100 мг/мл

Компания	Препарат	Формула	Этап разработки
GW Pharma	Эпидиолекс (пероральный раствор КБД) ^[a]	Очищенный раствор на основе натурального сырья для перорального применения	Одобен (FDA)
GW Pharma	Оромукозальный спрей Sativex (ТГК и КБД) ^[b]	Очищенный раствор на основе натурального сырья для перорального применения	Одобен (ЕС)
Insys Therapeutics	Пероральный раствор КБД ^[c]	Синтетический пероральный раствор	Завершена фаза II и фаза III, продолжается фаза II и III, назначения орфанного препарата
Zynerba Pharmaceuticals	Трансдермальный гель ZYN002 (КБД) ^[d]	Синтетический гель для трансдермального применения	Данные по фазе IIA и расширенному исследованию представлены на AAN 2018
GW Pharma	GWP42006 (КБДВ) ^[e]	Очищенный раствор на основе натурального сырья для перорального применения	Фаза III исследования продолжается

a. Epidiolex® PI 2018; b. Sativex SmPC 2018; c. ClinicalTrials.gov. NCT03336242; d. Messenheimer JA. et al. AAN 2018. P4.468; e. ClinicalTrials.gov.NCT02365610.

КБД может помочь при нейродегенеративных заболеваниях

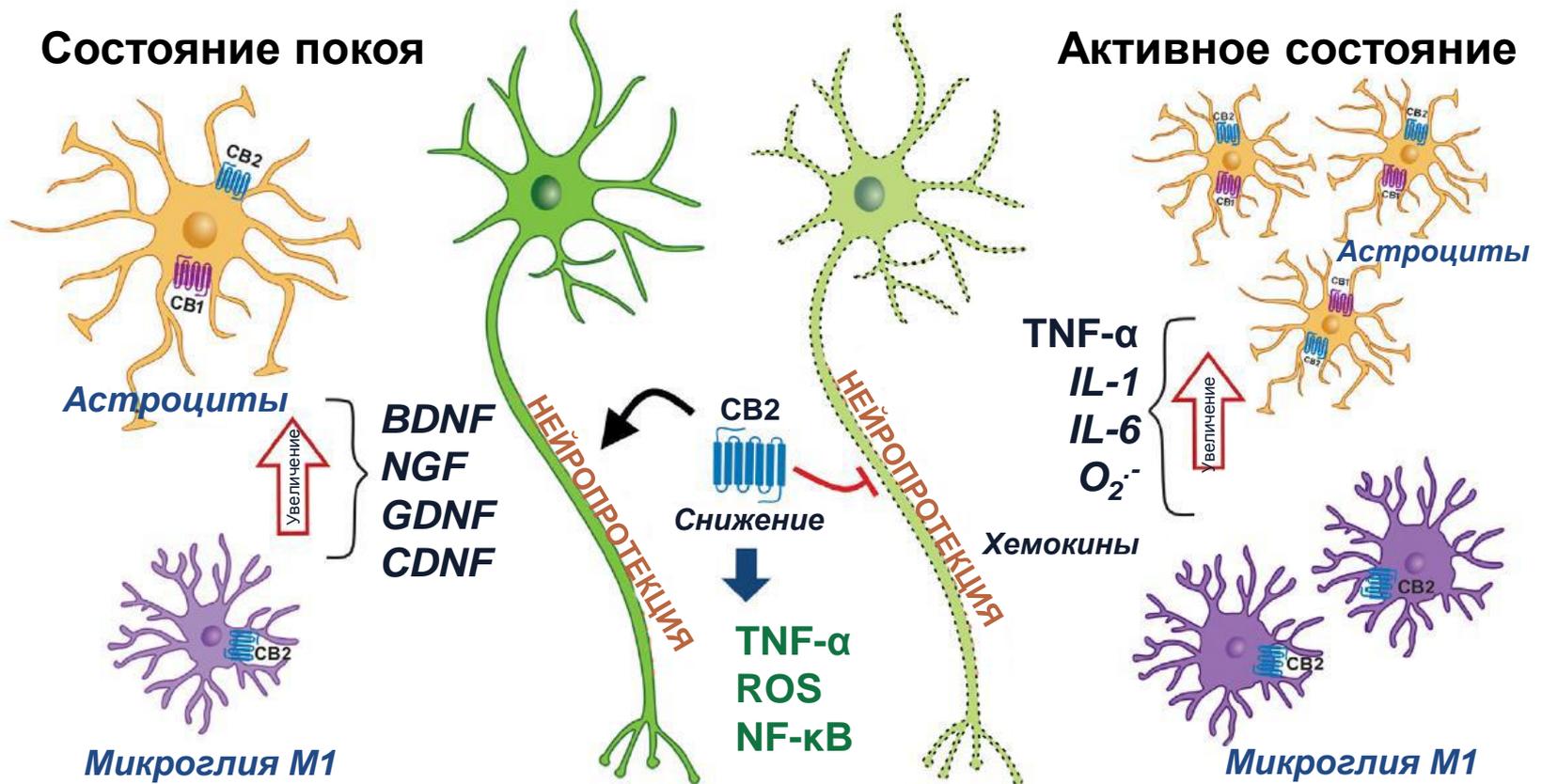


Рисунок 5 | Экспрессия каннабиноидных рецепторов в глиальных клетках и их роль в PD. Фенотипы микроглии и астроцитов схематично представлены при отсутствии воспалительных процессов, а именно в состоянии покоя. Микроглия и астроциты показаны в условиях провоспалительных процессов и в активном состоянии. Активация микроглии и астроцитов способствует и запускает нейровоспаление, которое способствует развитию PD. Активация рецепторов CB1 и CB2 может уменьшить воспаление, наблюдаемое при PD. Сокращения: CB1 — каннабиноидный рецептор типа 1; CB2 — каннабиноидный рецептор типа 2; BDNF — нейротрофический фактор головного мозга; NGF — фактор роста нервной ткани; GDNF — глиальный нейротрофический фактор; CDNF — церебральный дофаминовый нейротрофический фактор; ROS — реактивные формы кислорода; NF-κB — ядерный фактор каппа-B; IL-1 — интерлейкин-1; IL-6 — интерлейкин-1; O₂⁻ — супероксид-анион; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

Фаза II исследования VRN14770 для повышения уровня цАМФ при FXS



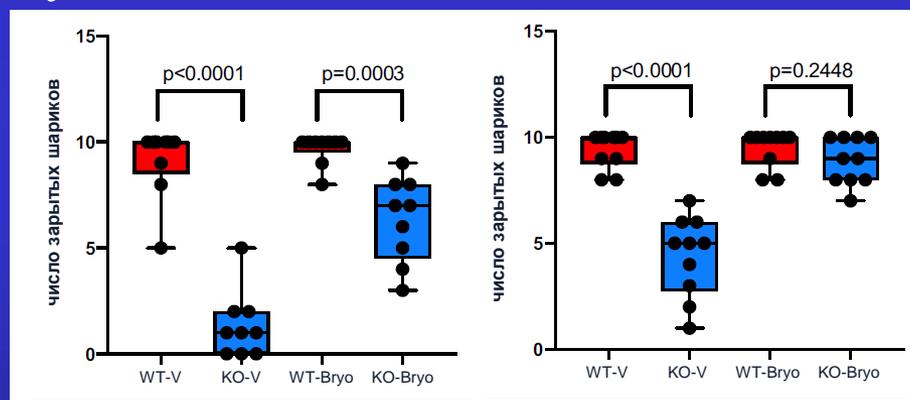
- VRN14770 устраняет основной нейробиологический дефицит, связанный со снижением уровня цАМФ при FXS (NCT03569631)
- Исследование аллостерического ингибитора фосфодиэстеразы 4D (PDE4D), который стимулирует уровень цАМФ, проводилось при участии 30 взрослых пациентов с FXS (18–41 год) в контролируемом перекрестном исследовании с длительностью каждого периода по 12 недель
- Инструментарий NIH показал значительное улучшение в распознавании чтения вслух ($P = 0,0157$), словарном запасе по изображениям ($P = 0,0342$) и комплексном показателе когнитивной кристаллизации ($P = 0,0018$). В ходе оценки воспитателей по критериям VAS показаны положительные результаты по языковым навыкам ($P = 0,0051$) и повседневным функциям ($P = 0,0017$).
- MIND начнет исследования среди детей и взрослых с FXS летом 2021 года

Предстоящие исследования препаратов для FXS и PAC

- Буметанид (Neurochlore) — антагонист НКСС1 (импортер Na-K-Cl каналов), поэтому снижает возбуждающую функцию ГАМК: 3 исследования показывают некоторую эффективность при PAC (Lamonnier et al 2012,2017; Du et al 2015), но еще одно исследование (Sprengers et al 2020) обнаружило пользу только при повторяющемся поведении.
- Компания Allos Pharma приобрела эксклюзивную лицензию на арбаклофен (агонист ГАМК), ожидаются дальнейшие исследования лечения FXS и PAC.
- Дальнейшие испытания КБД компании Zynerba при лечении FXS и PAC
- Анавекс 2-73 при FXS и FXTAS

Предстоящие дальнейшие испытания по лечению FXS

- Бриостатин 1 — активатор протеинкиназы C (PKC alpha), помогает при РАС, восстанавливает когнитивные функции у нокаутных мышей с FXS. 13 недель лучше, чем 5 недель



- Исследование препарата Ханамен, блокирующего избыточный уровень кортизола (гормона стресса) при FXS компанией Actinogen в Австралии. Начинается исследование ХанаFX фазы II у мальчиков-подростков с FXS

Мероприятия в области образования

- Дэвид Хэссл и исследования Cog Med при FXS
- Исследование ловастатина и PILL-интервенции (Angela Thurman et al 2020 JND)
- Мария Диес из Барселоны с приложениями для обучения
- Итоговые мероприятия
 - ELS, ERP и окулография с помощью Tobii облегчают проведение новых исследований лечений



Стволовые клетки и генная терапия — лучше раньше, чем позже

**24–25
сентября
2021 г.**

Целевая аудитория: ученые, исследователи, специалисты по клиническим испытаниям, докторанты и аспиранты

Институт медицинских исследований нарушений нейроразвития (MIND Institute) в медицинском центре

Калифорнийского университета в Дэйвисе, Сакраменто, Калифорния

НЕ ПРОПУСТИТЕ!

Конференция по клеточной и генной терапии нарушений нейроразвития

Основные докладчики



д-р Кристен Бреннанд (Kristen Brennand, Ph.D)



д-р Дэвид Хэмпсон (David R. Hampson, Ph.D)



д-р Элиссон Р. Муотри (Alysson R. Muotri, Ph.D)



д-р Мэтью Портеус (Matthew Porteus, M.D., Ph.D)

**UC DAVIS
HEALTH**

MIND INSTITUTE
and
Stem Cell Program

<https://health.ucdavis.edu/mindinstitute/cellgenetherapy/index.html>

Информация о конференции: blshelton@ucdavis.edu

Институт медицинских исследований
исследований нарушений
нейроразвития (MIND Institute)

Лен Аббедудо (Len Abbeduto)

Кэти Анкустсири (Kathy
Angkustsiri)

Дэвид Хэссл (David Hessler)

Сусан Ривера (Susan Rivera)

Андреа Шнайдер (Andrea
Schneider)

Мэри Джей Ли (Mary Jae Leigh)

Сара Дуфек (Sarah Dufek)

Кристофер Ромни (Christopher
Romney)

Лаура Поттер (Laura Potter)

Сумра Афраз (Sumra Afraz)

Хэйзел Биэг (Hazel Biag)

Ингатрана МакКленнон

(Yingatrana McClennon)

Эллери Сантос (Ellery Santos)

Варда Хак (Warda Haq)

Джасдип Шергилл (Jasdeep
Shergill)

Мария Химена Сальседо (Maria
Jimena Salcedo)

Цзюнь И Ван (Jun Yi Wang)

Норман Брюль (Norman Brule)

Отделение радиологии

Джеймс Брунберг (James
Brunberg)

Отделение неврологии

Лин Чжан (Lin Zhang)

Джон Оличней (John Olichney)

Рикардо Мазелли (Ricardo
Maselli)

Майк Рогавски (Mike Rogawski)

Отделение психиатрии в

Калифорнийском университете
в Сан-Франциско

Андреа Серитан (Andreea
Seritan)

Соавторы

Медицинский центр Калифорнийского
университета в Дэйвисе

Отделение биохимии и молекулярной
медицины

Пол Хагерман (Paul Hagerman)

Флора Тассоне (Flora Tassone)

Гленда Эспиналь (Glenda Espinal)

Отделение реабилитации

Вероника Мартинес-Сердено (Veronica
Martinez-Cerdeno)

Колумбия: Universidad del

Valle: Вильмар Сальдарриага (Wilmar
Saldarriaga)

CES Universidad: Хуан Эстебан (Juan
Esteban)

Филиппины: Энджел Дай (Angel Dy),
Лурдес Танченко (Lourdes Tanchenco),
Жанна Дай (Jeanne Dy), Мелинда Тан
(Melinda Tan)

Центр медицинских наук Университета Колорадо (Денвер)

Николь Тарталья (Nicole Tartaglia) Морин Лихи (Maureen Leehey) Джеймс Григсби (James
Grigsby); Карен Райли (Karen Riley) в

Университете RUSH, Чикаго

Элизабет Берри-Крейвис (Elizabeth Berry-Kravis) Деб Холл (Deb Hall) Кристофер Гетц
(Christopher Goetz)

Университет Latrobe в Мельбурне, Австралия

Данута Лёш (Danuta Loesch)

Канада: Франсуа Болдюк (Francois Bolduc), Университет в Эдмонтоне, провинция Альберта
St Justine Hospital в Квебеке Себастьян Жакмон (Sebastien Jacquemont)

Индонезия: Университет Дипонегоро в Семаранге

Султана Хусейн (Sultana Hussein), Три Инда Винарни (Tri Indah Winarni), Агустини Ютари
(Agustini Utari)

