



MD/EP 3416631 T2 2019.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3416631 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/13 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0027 (22) Data de depozit: 2017.08.11 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17767934.7, 2017.08.11 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3416631, 2019.05.15 (31) Numărul cererii prioritare: 201613829; 201702551; 201705766; 201706867 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.11; 2017.02.16; 2017.04.10; 2017.04.28 (33) Țara cererii prioritare: GB; GB; GB; GB	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 20/2019, 2019.05.15 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 02/2019, 2019.02.28
(71) Solicitant: Intrabio Ltd, GB (72) Inventator: STRUPP Michael, DE (73) Titular: Intrabio Ltd, GB (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Agenți terapeutici pentru bolile neurodegenerative

(57) Rezumat:

1

Dezvaluirea de față se referă la tratarea bolilor neurodegenerative cuprinzând administrarea de acetil-leucina sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia.

2

Revendicări: 18
Figuri: 13

MD/EP 3416631 T2 2019.09.30

(54) Therapeutic agents for neurodegenerative diseases**(57) Abstract:**

The present disclosure provides for treating
neurodegenerative diseases comprising
administering acetyl-leucine or a

pharmaceutically acceptable salt thereof.
Claims: 18
Fig.: 13

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Bolile neurodegenerative sunt cele care afectează neuronii. Procesul degenerativ poate implica pierderea progresivă a structurii neuronale, pierderea progresivă a funcției neuronale sau moartea progresivă a celulelor neuronale. O astfel de neurodegenerare progresivă conduce adesea la dizabilități fizice și deteriorare mentală. Multe boli neurodegenerative sunt extrem de progresive și non-remisive, și există puține tratamente, dacă este cazul, curative.

Deși procesul de neurodegenerare nu este pe deplin înțeles, agenții terapeutici care se dovedesc a fi în general neuroprotectori sunt considerați a fi aplicabili în mod general în bolile neurodegenerative. În plus, multe boli neurodegenerative sunt asociate cu disfuncția lizozomală. Aceasta include atât tulburări neurodegenerative de depozitare lizozomală (LSD), cât și multe alte boli neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer și boala Parkinson, în care au fost sugerate legături cu defectele lizozomale.

WO 2011/151685 descrie utilizarea acetil-DL-leucinei pentru tratamentul bolilor oculare.

Schniepp și colab., *Cerebellum & Ataxias* (2016) 3:8, descriu faptul că acetil-DLleucina a îmbunătățit variația de mers la pacienții cu ataxie cerebeloasă.

Bremova și colab., *Neurology* (2015) 85 (16): 1368-75, descriu că tratamentul cu acetil-DL-leucină a îmbunătățit simptomele ataxice la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C.

Prezenta dezvoltare abordează necesitatea de a dezvolta tratamente îmbunătățite și aplicabile pe scară largă pentru bolile neurodegenerative. În particular, prezenta dezvoltare descrie acetil-leucina pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative la un subiect. Boala neurodegenerativă poate să fie asociată, dar nu în mod necesar, cu disfuncția lizozomală. Prezenta invenție se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă la un subiect care are nevoie de aceasta, în care boala neurodegenerativă este aleasă dintre boala Alzheimer, ALS, MSA-P, MSA-C, demența frontotemporală cu parkinsonism, paralizia supranucleară progresivă, degenerarea corticobazală, nistagmusul cerebelos cu bătaie descendentă, demența cu corpi Lewy și ataxia telangiectazia (boala Louis Barr), și în care acetil-leucina, sau o sare a sa acceptabilă farmaceutic, este administrată de cel puțin două ori pe zi pentru a obține o doză zilnică totală de la aproximativ 0,5 g până la aproximativ 15 g.

Intr-un exemplu de realizare a prezentei dezvoltări, este descrisă acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă la un subiect care are nevoie de aceasta, în care boala neurodegenerativă nu este ataxia cerebelară sau boala Niemann-Pick de tip C.

Intr-un exemplu de realizare a prezentei dezvoltări, este dezvoltată acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative la un subiect care are nevoie de aceasta, în care subiectul este asimptomatic.

Intr-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltări, este descrisă acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în întârzierea debutului unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste conform progresiei tipice a bolii.

Intr-un alt exemplu de realizare, prezenta dezvoltare include acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă la un subiect care are nevoie de aceasta, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetil-leucină persoanei care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

Intr-un exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă descrie acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă în timp, în comparație cu progresia tipică a bolii, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetil-leucină persoanei care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

Intr-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltări, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este descrisă pentru utilizare în inversarea progresiei unei boli

neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă, în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea de cantitate eficientă terapeutic de acetyl-leucina persoanei care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

Intr-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, este descrisă acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru a îmbunătăți, la un subiect care are nevoie de aceasta, un marker biochimic al unei boli neurodegenerative în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetyl-leucina persoanei care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

Intr-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă include acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în reducerea severității unei boli neurodegenerative, sau reducerea severității sau eliminarea unuia sau mai multor simptome existente, asociate cu o boală neurodegenerativă, la un subiect care are nevoie de aceasta, în care boala neurodegenerativă nu este ataxie cerebelară sau Niemann-Pick de tip C.

Intr-un alt exemplu de realizare, prezenta descriere include acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în asigurarea neuroprotecției la un subiect care are, este suspectat de a avea sau, prezintă riscul de a avea o boală neurodegenerativă, în care utilizarea cuprinde administrarea terapeutică a unei cantități eficiente de acetyl-leucina către subiect, pentru o durată aleasă de cel puțin 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

Exemplele de realizare suplimentare ale prezentei dezvoltării includ acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unei tulburări de stocare lizozomale (LSD) la un subiect. Intr-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, este pentru utilizare în asigurarea neuroprotecției la un subiect având o boală neurodegenerativă sau LSD. Intr-un exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, acetyl-leucina este sub formă de racemat, într-un exces enantiomeric al enantiomerului L, sau într-un exces enantiomeric al enantiomerului D. Intr-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, utilizările includ, suplimentar, administrarea acetyl-leucinei într-o doză cuprinsă între 1,5 g și 10 g pe zi. În continuare, într-un exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, utilizările mai includ administrarea acetyl-leucinei pentru o durată de tratament de două săptămâni sau mai mult. De exemplu, utilizările cuprind administrarea acetyl-leucinei, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, înainte de debutul simptomului bolii sau tulburării care trebuie tratată. Totuși, într-un exemplu de realizare suplimentar al prezentei dezvoltării, utilizările mai includ administrarea unei alte terapii sau a unui agent destinat să prevină sau să trateze boala sau tulburarea care trebuie tratată. Intr-un exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, se asigură un kit pentru utilizare în întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau LSD la un subiect, kitul cuprinzând un mijloc pentru diagnosticarea sau prognosticarea unei boli neurodegenerative sau LSD, și acetyl-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia. De exemplu, kitul cuprinde un mijloc pentru diagnosticarea sau prognosticarea unei boli neurodegenerative sau LSD, și acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Intr-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltării, aceasta asigură utilizarea acetyl-leucinei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia ca agent neuroprotector la un subiect care are o boală neurodegenerativă sau LSD. Intr-un alt exemplu de realizare a kiturilor, sau utilizărilor, boala neurodegenerativă este asociată cu defecte în depozitarea lizozomală. Intr-un exemplu de realizare a kiturilor, sau utilizărilor, boala neurodegenerativă este alcoolismul, boala Alexander, boala Alper, boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică (ALS), ataxia-telangiectazia, lipofuscinozele ceroidale neuronale, boala Batten, encefalopatia spongiformă bovină (ESB), boala Canavan, paralizia cerebrală, sindromul Cockayne, degenerarea corticobazală, boala Creutzfeldt-Jakob, degenerarea lombară frontotemporală, boala Huntington, demența asociată cu HIV, boala Kennedy, demența cu corpi Lewy, neuroborelioza, boala Machado-Joseph, atrofia sistemică multiplă, scleroza multiplă, deficiența multiplă de sulfatază, mucopolizidozele, narcolepsia, boala Niemann Pick, boala Parkinson, boala Pick, boala Pompe, scleroza laterală primară, boala prionică, paralizia supranucleară progresivă, boala Refsum, boala Schilder, degenerarea combinată subacută a măduvei spinării, secundare la anemia pernicioasă, boala Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten, ataxia spinocerebelară, atrofia musculară spinală, boala Steele-Richardson-Olszewski sau Tabes dorsalis. Intr-un alt exemplu de realizare a kiturilor sau utilizărilor, LSD este Niemann-Pick de Tip C (defect NPC1 și / sau NPC2), sindromul Smith-Lemli-Opitz (SLOS), o eroare congenitală a sintezei colesterolului, boala Tangier, boala Pelizaeus-Merzbacher, lipofuscinoză ceroidă neuronală, glicosfingolipidoză primară, boala Farber

sau deficiența multiplă a sulfatazei. De exemplu, în kituri sau utilizări, glicosfingolipidoza primară este boala Gaucher, boala Fabry, gangliozidoza GM1, gangliozidoza GM2, boala Krabbe sau leucodistrofia metacromatică (MLD). Tot de exemplu, în kituri sau utilizări LSD este NPC, boala Tay-Sachs, boala Sandhoff, gangliozidoza GM1, boala Fabry, mucopolizaharidoza neurodegenerativă, MPS I, MPS IH, MPS IS, MPS II, MPS III, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS HID, MPS, IV, MPS IV A, MPS IV B, MPS VI, MPS VII, MPS IX, o boală cu implicare lizozomală secundară, SLOS sau boala Tangier. Într-o altă variantă de realizare a kiturilor sau utilizărilor, boala neurodegenerativă este ataxie cerebelară, boala Niemann Pick, parkinsonism, boala Gaucher neuronopatică, boala Sandhoff, sindromul Louis-Barr, boala Alzheimer, boala Parkinson, atrofia sistemică multiplă, demența fronto-temporală sau sindromul Parkinson la nivelul inferior al corpului. Tot într-un alt exemplu de realizare a kiturilor sau a utilizărilor, boala neurodegenerativă este boala Niemann Pick, Niemann Pick de tip C, Niemann Pick de tip A, boala Tay-Sachs, boala Sandhoff, scleroza laterală amiotrofică (ALS), atrofia multisistemică de tip cerebelar (MSA-C), demența fronto-temporală cu parkinsonism, sindromul de degenerare corticobazală, paralizia supranucleară progresivă sau nistagmusul cerebelos cu bătaie descendentă. Într-un exemplu de realizare a kiturilor sau a utilizărilor, LSD este boala Niemann Pick, Niemann Pick de tip C, Niemann Pick de tip A, boala Tay-Sachs, boala Sandhoff sau mucopolizaharidoza de tip II.

Scurtă descriere a figurilor

Figura 1 prezintă fotografiile ale șoarecilor *Npc1^{-/-}* tratați (Figura 1A) și netratați (Figura 1B) la vârsta de nouă săptămâni.

Figurile 2A și 2B prezintă datele privind greutatea pentru șoarecii *Npc1^{-/-}* în comparație cu șoarecii (*Npc1^{+/+}*) de tip sălbatic, cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină din momentul înțărării.

Figurile 3A - 3G arată datele de analiză a mersului pentru șoarecii *Npc1^{-/-}* în comparație cu șoarecii (*Npc1^{+/+}*) de tip sălbatic, cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină din momentul înțărării. De exemplu, datele de susținere pe diagonală, cadența și secvența pasului sunt prezentate în Figurile 3A - 3C, respectiv. Figurile 3D și 3E prezintă datele privind etichetele frontale (FP) (media de poziție și ciclul pasului în panoul D; ciclul de sarcină din panoul E). Figurile 3F și 3G prezintă datele referitoare la etichetele posterioare (HP) (media de poziție și ciclul pasului în panoul F; ciclul de sarcină din panoul G). Figurile 4A - 4H prezintă datele de analiză a funcționării motorii pentru șoarecii *Npc1^{-/-}*, în comparație cu șoarecii (*Npc1^{+/+}*) de tip sălbatic, cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină din momentul înțărării. Statul centrat pe etichete din față, activitatea, numărul de stat pe etichete din față și mersul înainte și înapoi (FR) sunt prezentate în Figurile 4A - 4D, respectiv. Timpul activ, timpul mobil, timpul de stat pe etichete din față și numărarea manuală a statului pe etichete din față sunt prezentate în Figurile 4E - 4H, respectiv.

Figura 5 arată că tratamentul cu acetil-DL-leucină (0,1 g / kg de la vârsta de 3 săptămâni) este asociat cu o creștere mică, dar semnificativă statistic, a duratei de viață a șoarecelui *Npc1^{-/-}*.

Figurile 6A și 6B prezintă reducerea volumului lizozomal în celule NPC non-neuronale după tratamentul cu acetil-DL-leucină. Figurile 6C-6H prezintă efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină asupra volumului lizozomal în fibroblastele pacientului cu NPA, MLII, MPS IIIB, Aspartilglucozaminurie, MLIIIA și, respectiv, MPS VII.

Figura 7A prezintă curba de supraviețuire care reprezintă mortalitatea la șoarecii de tip sălbatic netratați sau tratați cu acetil-leucină, și șoarecii cu Sandhoff. Figura 7B prezintă scorurile de trecere a barei pentru șoarecii de model Sandhoff tratați cu acetil-leucină și cei netratați. Figura 7C prezintă timpul în ciclul pasului pentru șoarecii Sandhoff tratați cu acetil-leucină și cei netratați, evaluați la vârsta de 12 săptămâni.

Figurile 8A-8C prezintă efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină asupra nivelurilor de glicosfingolipide (GSL) în fibroblastele pacientului cu gangliozidoză GM2 (boala TaySachs, boala Sandhoff și varianta AB a bolii Tay-Sachs).

Figura 9 prezintă o matrice de analiză a mersului pentru un pacient de sex masculin în vârstă de 75 de ani diagnosticat cu sindrom de degenerare corticobazală, înainte și în timpul tratamentului cu acetil-leucină, în care mai puține zone roz în matrice indică o îmbunătățire, comparativ cu înainte de tratament.

Figurile 10A și 10B prezintă efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină, în timp, asupra scorului general al severității clinice (SSC) și asupra scorului anual total de creștere a severității (ASIS), respectiv, la zece pacienți cu NPC.

Figurile 11A-11J prezintă efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină, în timp, asupra subscorurilor SSC pentru fiecare dintre cei zece pacienți cu NPC.

Figurile 12A și 12B prezintă efectul tratării șoarecilor *NPC1^{-/-}* de tip sălbatic cu acetil-DL-leucină asupra nivelurilor de fragmente C-terminale ale proteinei amiloid precursoră (APP-CTF-uri) și concentrațiilor conjugatului proteic 1A / 1B-lanț ușor 3fosfatidiletanolamină (LC3-II) asociat cu microtubulii.

Figurile 13A-13C arată că, după tratamentul cu acetil-DL-leucină, un pacient care a fost diagnosticat cu sindrom de nystagmus cu bătaie descendentă ar putea suprima parțial nistagmusul prin fixare vizuală.

Descriere

5 Acetil-leucina sub formă de racemat (acetil-DL-leucină) și sărurile acesteia sunt eficiente în tratamentul vertijului de diferite origini, în special vertijul Meniere și vertijul de origine inflamator (nevrită vestibulară) sau toxică. De exemplu, acetil-leucina este comercializată de Pierre Fabre Medicament sub formă de racemat ca medicament antivertij sub denumirea de Tanganil®. Rezultatele clinice ale Tanganil® raportate de diverși autori demonstrează o
10 îmbunătățire a simptomelor de vertij în mai mult de 95% dintre cazuri, inclusiv dispariția atacurilor de vertij.

Acetil-DL-leucina a fost utilizată în Franța pentru a trata vertijul acut din 1957 și are un profil de siguranță excelent, dar siguranța sa pe termen lung în utilizarea cronică nu a fost determinată. În ciuda numeroaselor ipoteze, inclusiv stabilizarea potențialului membranei,
15 modurile sale de acțiune farmacologice și electrofiziologice rămân neclare. (Vibert și colab. (2001) Eur J Neurosci; 13 (4): 735-48; Ferber-Viart și colab. (2009) Audiol Neurotol; 14 (1): 17-25). Un studiu FDG-μPET la un model de șobolan al unei labirintectomii unilaterale acute (Zwergal și colab. (2016) Brain Struct Funct; 221 (1): 159-70) a arătat un efect semnificativ al unui enantiomer L, N-acetil-L-leucină, asupra compensării posturale prin activarea vestibulo-cerebelului și
20 dezactivarea talamusului posterolateral (Gunther și colab. (2015) PLoS One; 10 (3): e0120891). Ameliorarea simptomatică a ataxiei cerebeloase utilizând acetil-DL-leucină a fost demonstrată într-o serie de cazuri cu pacienți cerebeloizi (Strupp și colab. (2013) J Neurol; 260 (10): 255661). O altă serie de cazuri nu a găsit beneficii (Pelz și colab. (2015) J Neurol; 262 (5): 1373-5). Analiza cantitativă a mersului a arătat că acetil-DL-leucina a îmbunătățit variabilitatea temporală a
25 mersului la pacienții cu ataxie cerebeloasă (Schniepp și colab. (2015) Cerebellum; 3:8). Într-un studiu de o lună care a implicat 12 pacienți cu Niemann-Pick de tip C (NPC), s-a demonstrat o îmbunătățire simptomatică a ataxiei (Bremova și colab. (2015) Neurology; 85 (16): 1368-75). Mai mult, un studiu PET la pacienții cu ataxie cărora li s-a administrat acetil-DL-leucină a demonstrat un metabolism crescut la nivelul mezencefalului și trunchiului cerebral inferior la respondenți
30 (Becker-Bense și colab. (2015) Abstract EAN).

Acetil-leucina, cu toate acestea, nu este cunoscută pentru a trata bolile neurodegenerative care, în general, progresează de-a lungul anilor până la decenii. Prezenta descriere arată în mod
surprinzător că acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi utilizată în
35 tratarea unei boli neurodegenerative la un subiect care are nevoie de aceasta, de exemplu, prin întârzierea inițierii unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome de boală neurodegenerativă care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste în funcție de progresia tipică a bolii, și / sau prin întârzierea sau inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative, cum ar fi pe durată îndelungată, în comparație
40 cu progresia tipică a bolii. Aceste utilizări exemplare conform prezentei dezvăluiri, precum și altele descrise aici, au fost în totalitate neașteptate, deoarece astfel de beneficii nu au fost observate și nu ar fi putut fi deduse din cunoștințele din stadiul tehnicii. După cum reiese din Exemple, care demonstrează eficacitatea față de o gamă largă de boli neurodegenerative, inventatorii cred că acetil-leucina acționează ca agent neuroprotector și, astfel, inhibă neurodegenerarea care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste. În plus, numeroase boli neurodegenerative sunt asociate cu defecte în
45 depozitarea lizozomală, iar disfuncția lizozomală, cum ar fi nivelurile aberant de ridicate de depozitare lizozomală, poate fi o cauză a disfuncției neuronale și a decesului. După cum reiese din Exemple, dar fără a fi dorit să fie legați de o teorie specifică, inventatorii prezentei au constatat, *printre altele*, că acetil-leucina poate îmbunătăți disfuncția celulară (de exemplu, prin reducerea volumelor lizozomale față de valorile de control) și asigură neuroprotecția.

50 În consecință, prezenta dezvăluire furnizează acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative la un subiect care are nevoie de aceasta.

Un „subiect”, așa cum este utilizat aici, poate fi un vertebrat, mamifer sau animal domestic. Astfel, compozițiile conform descrierii pot fi utilizate pentru a trata orice mamifer, de
55 exemplu animale (de exemplu, un cal, o vacă, o oaie sau un porc), animale de companie (de exemplu o pisică, un câine, un iepure sau un cobai), un animal de laborator (de exemplu, un șoarece sau șobolan), sau pot fi utilizate în alte aplicații veterinare. Într-un exemplu de realizare, subiectul este o ființă umană.

„Boala neurodegenerativă”, așa cum este utilizată aici, se referă la orice afecțiune care
60 afectează neuronii și implică pierderea progresivă a structurii neuronale, pierderea progresivă a funcției neuronale sau moartea progresivă a celulelor neuronale. Așa cum se utilizează aici,

formele singulare „un”, „o” și articolul hotărât la singular includ referința la plural. Termenii „aproximativ” și „circa” înseamnă aproape același cu un număr sau o valoare la care se face referire, incluzând un grad acceptabil de eroare pentru cantitatea măsurată, având în vedere natura sau precizia măsurărilor.

5 Așa cum se utilizează aici, termenii „aproximativ” și „circa” ar trebui să fie în general înțeleși drept cuprinzând $\pm 20\%$ dintr-o anumită cantitate, frecvență sau valoare. Cantitățile numerice indicate aici sunt aproximative, dacă nu se specifică altfel, ceea ce înseamnă că termenul „aproximativ” sau „circa” poate fi dedus atunci când nu este specificat în mod expres altceva.

10 Termenii „a administra”, „administrare” sau „administrand” așa cum se utilizează aici se referă la (1) furnizarea, administrarea, dozarea și / sau prescrierea de către un medic sau agentul său autorizat, sau sub îndrumarea acestuia, a unei compoziții conform dezvoltării, și (2) introducerea, luarea sau consumarea de către pacient sau persoana în sine a unei compoziții conform dezvoltării.

15 Referințele la „acetil-leucină” cuprind în întregime sărurile acceptabile farmaceutice ale acesteia, chiar dacă nu sunt explicit menționate.

Acetil-leucina poate fi în formă racemică, ceea ce înseamnă că respectiv compusul conține aproximativ cantități egale de enantiomeri. În mod alternativ, acesta poate fi prezent într-un exces enantiomeric fie de enantiomer L, fie de enantiomer D. Acetil-leucina poate fi într-o singură formă enantiomerică fie a enantiomerului L, fie a enantiomerului D. Într-un exemplu de 20 realizare, forma enantiomerică unică este enantiomerul L. Formele racemice și enantiomere pot fi obținute în conformitate cu procedurile cunoscute din domeniu.

O „sare acceptabilă farmaceutică”, așa cum este menționată aici, este orice preparat de sare care este adecvat pentru utilizare într-o aplicație farmaceutică. Sărurile acceptabile farmaceutice includ, dar nu sunt limitate la săruri de amine, cum ar fi N,N'-dibenziletildiamină, clorprocaină, 25 colină, amoniac, dietanolamină și alte hidroxialchilamine, etildiamină, N-metilglucamină, procaină, N-benzilfenetilamină, 1para-cloro-benzil-2-pirolidin-1'-ilmetilbenzimidazol, dietilamină și alte alchilamine, piperazină, tris(hidroximetil)aminometan și altele asemenea; săruri de metale alcaline, cum ar fi litiu, potasiu, sodiu și altele asemenea; săruri de metale alcalino-pământoase, cum ar fi bariu, calciu, magneziu și altele asemenea; săruri de metale de tranziție, cum ar fi zinc, 30 aluminiu și altele asemenea; alte săruri metalice, cum ar fi fosfat acid de sodiu, fosfat disodic și altele asemenea; acizi minerali, cum ar fi clorhidrați, sulfati și alții asemenea; și săruri ale acizilor organici, cum ar fi acetați, lactați, malați, tartrați, citrați, ascorbați, succinați, butirati, valerați, fumarati și alții asemenea.

Acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia, poate fi formulată și 35 administrată unui subiect conform cunoștințelor din domeniu. De exemplu, acetilleucina, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia, poate fi formulată ca o compoziție farmaceutică. Compoziția farmaceutică poate cuprinde acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia și un purtător acceptabil farmaceutic. Referirea la compoziția farmaceutică cuprinde agentul activ singur sau sub forma unei compoziții farmaceutice.

40 Compoziția farmaceutică poate lua oricare dintre un număr de forme diferite, depinzând, în special, de modul în care urmează să fie utilizată. Astfel, de exemplu, poate fi sub formă de pulbere, tabletă, capsulă, lichid, unguent, cremă, gel, hidrogel, aerosol, pulverizare, soluție micelară, plasture transdermic, suspensie lipozomică sau orice altă formă adecvată care poate fi administrată la o persoană sau la un animal care are nevoie de tratament.

45 Un „purtător acceptabil farmaceutic”, așa cum este menționat aici, este orice compus cunoscut sau combinație de compuși cunoscuți care sunt cunoscuți de specialiștii în domeniu ca fiind utili în formularea compozițiilor farmaceutice. Se va aprecia că purtătorul din compoziția farmaceutică trebuie să fie unul care este tolerat de către subiectul cărui se administrează.

50 Într-un exemplu de realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un solid și compoziția poate fi sub formă de pulbere sau tabletă. Un purtător acceptabil farmaceutic solid poate include, dar fără a se limita la una sau mai multe substanțe care pot acționa și ca agenți de aromatizare, tampoane, lubrifianți, stabilizatori, solubilizanți, agenți de suspendare, agenți de umectare, emulgatori, coloranți, umpluturi, agenți de alunecare, adjuvanți de comprimare, lianți inerti, îndulcitori, conservanți, coloranți, agenți de acoperire sau agenți de dezintegrare a tabletelor. 55 Purtătorul poate fi, de asemenea, un material de încapsulare. În pulberi, purtătorul poate fi un solid fin divizat, care este în amestec cu agenții activi fin divizați conform invenției. În tablete, agentul activ poate fi amestecat cu un purtător care are proprietățile de comprimare necesare în proporții adecvate, și compactat în forma și la dimensiunea dorită. Pulberile și tabletele pot conține, de exemplu, până la 99% din agenții activi. Purtătorii solizi adecvați includ, de exemplu, fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, zaharuri, lactoză, dextrină, amidon, gelatină, celuloză, 60 polivinilpirolidină, ceruri cu punct de topire scăzut și rășini schimbătoare de ioni. Într-un alt

exemplu de realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un gel și compoziția poate fi sub formă de cremă sau ceva asemănător.

Purtătorul poate include, dar fără a se limita la unul sau mai mulți excipienți sau diluanți. Exemple de astfel de excipienți sunt gelatină, gumă arabică, lactoză, celuloză microcristalină, amidon, amidon glicolat de sodiu, fosfat acid de calciu, stearat de magneziu, talc, dioxid de siliciu coloidal și altele asemenea.

Intr-un alt exemplu de realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un lichid. Intr-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este sub forma unei soluții. Purtătorii lichizi se utilizează în prepararea de soluții, suspensii, emulsii, siropuri, elixiruri și compoziții sub presiune. Acetil-leucina poate fi dizolvată sau suspendată într-un purtător lichid acceptabil farmaceutic cum ar fi apă, un solvent organic, un amestec din ambele, sau uleiuri sau grăsimi acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Purtătorul lichid poate conține alți aditivi farmaceutici adecvați, cum ar fi solubilizatori, emulgatori, tamponi, conservanți, îndulcitori, agenți aromatizanți, agenți de suspendare, agenți de îngroșare, coloranți, reglatori de vâscozitate, stabilizatori sau osmo-reglatori. Exemple adecvate de purtători lichizi pentru administrare orală și parenterală includ apă (parțial conținând aditivi ca mai sus, de exemplu, derivați de celuloză, cum ar fi soluție de carboximetil celuloză de sodiu), alcoolii (incluzând alcoolii monohidrici și alcoolii polihidrici, de exemplu, glicoli) și derivații lor, și uleiuri (de exemplu, ulei de nucă de cocos fracționat și ulei de arahide). Pentru administrarea parenterală, purtătorul poate fi, de asemenea, un ester uleios cum ar fi oleatul de etil și miristatul de izopropil. Purtătorii lichizi sterili sunt utili în compoziții sterile sub formă lichidă pentru administrare parenterală. Purtătorul lichid pentru compozițiile sub presiune poate fi o hidrocarbură halogenată sau un alt agent de propulsie acceptabil farmaceutic.

Compozițiile farmaceutice lichide, care sunt soluții sau suspensii sterile, pot fi utilizate, de exemplu, prin injectare intramusculară, intratecală, epidurală, intraperitoneală, intravenoasă și, în mod particular, subcutanată. Agentul activ poate fi preparat ca o compoziție solidă sterilă care poate fi dizolvată sau suspendată la momentul administrării utilizând apă sterilă, soluție salină sau alt mediu steril injectabil adecvat.

Compozițiile pot fi administrate pe cale orală sub formă de soluție sterilă sau suspensie conținând alți soluți sau agenți de suspendare (de exemplu, soluție salină sau glucoză suficientă pentru a face soluția izotonică), săruri biliare, acacia, gelatină, monoleat de sorbitan, polisorbitat 80 (oleat esteri de sorbitol și anhidridele sale copolimerizate cu oxid de etilenă) și altele asemenea. Compozițiile pot fi de asemenea administrate pe cale orală fie sub formă de compoziție lichidă, fie solidă. Compozițiile adecvate pentru administrare orală includ forme solide, cum ar fi pilule, capsule, granule, tablete și pulberi, și forme lichide, cum ar fi soluții, siropuri, elixiruri și suspensii. Formele utile pentru administrarea parenterală includ soluții, emulsii și suspensii sterile.

Acetil-leucina și compozițiile care o conțin pot fi administrate în mod alternativ prin inhalare (de exemplu, intranasal). Compozițiile pot fi formulate, de asemenea, pentru utilizare locală. De exemplu, cremele sau unguentele pot fi aplicate pe piele.

Acetil-leucina poate fi incorporată într-un dispozitiv cu eliberare lentă sau întârziată. Astfel de dispozitive pot fi inserate, de exemplu, pe sau sub piele, iar medicamentul poate fi eliberat în săptămâni sau chiar luni. Astfel de dispozitive pot fi avantajoase atunci când este necesar tratamentul pe termen lung cu acetil-leucină utilizat conform prezentei descrieri, și care, în mod normal, ar necesita administrare frecventă (de exemplu, cel puțin o administrare zilnică).

Intr-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este sub forma unei tablete. În tablete, agentul activ poate fi amestecat cu un vehicul, cum ar fi un purtător acceptabil farmaceutic, având proprietățile de comprimare necesare în proporții adecvate și compactat în forma și de mărimea dorită. Tabletele pot conține până la 99% din greutate agenți activi.

De exemplu, acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate fi furnizată într-o formă de dozare solidă adecvată pentru administrare orală, în special sub forma unei tablete.

Compozițiile farmaceutice sub formă solidă de dozare orală, cum ar fi tabletele, pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmaciei. Compozițiile farmaceutice sunt preparate de obicei prin amestecarea acetil-leucinei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, cu purtători acceptabili farmaceutici convenționali. O tabletă poate fi formulată așa cum este cunoscut în domeniu. Tanganil®, de exemplu, include amidon de grau, amidon de porumb (păpușoi) pregelatinizat, carbonat de calciu și stearat de magneziu ca excipienți. Aceiași excipienți sau unii asemănători, de exemplu, pot fi utilizați în prezenta dezvoltare.

Compoziția fiecărei tablete de 700 mg Tanganil® este următoarea: 500 mg acetil-DL-leucină, 88 mg amidon de grau, 88 mg amidon de porumb pregelatinizat, 13 mg carbonat de calciu și 11 mg stearat de magneziu. Aceleași tablete, de exemplu, pot fi utilizate în prezenta dezvoltare.

Prezenta dezvoltare descrie acetyl-leucina, incluzand compozitiile si utilizările acesteia, pentru tratarea unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative, la un subiect care are nevoie de aceasta. Persoana care are nevoie de aceasta poate avea un marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar al unei boli neurodegenerative. De exemplu, markerul unei boli neurodegenerative poate fi un marker celular. Persoana care are nevoie de aceasta poate fi diagnosticată ca avand o boala neurodegenerativă. De exemplu, subiectul poate fi diagnosticat cu o boala neurodegenerativă conform unui marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar. Persoana care are nevoie de aceasta poate fi suspectată că are sau, prezintă un risc de a avea o boala neurodegenerativă. De exemplu, subiectul poate avea o predispozitie genetica la o boala neurodegenerativă (de exemplu, subiectul poate avea unul sau mai multi membri ai familiei cu o boala neurodegenerativă). Persoana care are nevoie de aceasta poate fi simptomatică (adică, are unul sau mai multe simptome asociate cu o boala neurodegenerativă). Subiectul care are nevoie de aceasta poate fi asimptomatic. Trebuie să se înțeleagă că termenii „simptomatic” și „asimptomatic” sunt utilizați în ceea ce privește simptomele unei boli neurodegenerative. Subiecții care au un marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar al unei boli neurodegenerative, cum ar fi subiecții care au fost diagnosticați cu o boala neurodegenerativă pe baza unui marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar, dar care nu au alte simptome ale bolii, sunt incluse în sfera de aplicare de „asimptomatic” în scopul prezentei dezvoltării.

Așa cum se utilizează aici, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” și altele asemenea se referă la întârzierea debutului unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste în conformitate cu progresia tipică a bolii, reducerea severității unei boli neurodegenerative sau reducerea severității sau eliminarea unuia sau mai multor simptome existente asociate cu o boala neurodegenerativă, întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative, în timp, în comparație cu progresia tipică a bolii, și / sau inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative în timp. „Tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se poate referi, de asemenea, la îmbunătățirea unui marker biochimic al unei boli neurodegenerative.

Așa cum se utilizează aici, „progresia tipică a bolii”, „progresia bolii care ar fi de obicei de așteptat” și altele asemenea se referă la progresia tipică sau așteptată a unei boli neurodegenerative, a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boala neurodegenerativă, sau la un marker biochimic al unei boli neurodegenerative dacă subiectul a fost netratat. Progresia tipică sau așteptată a bolii poate fi bazată, de exemplu, pe o scală, un indice, un punctaj sau un scor cunoscut, sau alt test adecvat pentru evaluarea progresiei unei boli neurodegenerative, a unuia sau a mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative, sau a unui marker biochimic al unei boli neurodegenerative, cum ar fi cei descriși ca exemple aici. Scala, indicele, punctajul sau scorul, sau alt test adecvat pot corespunde progresiei globale a bolii sau progresiei unuia sau a mai multor simptome asociate bolii. De exemplu, progresia tipică sau așteptată a bolii poate fi bazată pe debutul așteptat sau tipic, sau pe severitatea bolii neurodegenerative, sau pe un simptom sau un cumul de simptome asociate cu boala neurodegenerativă. Progresia tipică sau așteptată a bolii poate fi determinată de la subiect la subiect sau poate fi bazată pe ceea ce este observat de obicei sau, este experimentat de un grup de subiecți afectați de boala neurodegenerativă, cum ar fi o populație sau o subpopulație a subiecților. Subpopulațiile pot include, de exemplu, subpopulații de același sex, de aceeași vârstă sau de vârstă apropiată, cu același moment de debut sau un moment de debut similar al unuia sau mai multor simptome etc.

Intr-un exemplu de realizare, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se referă la întârzierea debutului unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste în funcție de progresia tipică a bolii. Așa cum este utilizat aici, „întârzierea debutului unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” și altele asemenea se referă la creșterea timpului până la declanșare, sau la prevenirea declanșării bolii neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale bolii neurodegenerative. De exemplu, debutul poate fi întârziat când timpul pentru manifestarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative durează cu cel puțin 5% mai mult decât cel observat în funcție de progresia tipică a bolii. Mai mult, de exemplu, se observă o creștere în timp de cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60% cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% sau cel puțin 100%. Intr-un exemplu de realizare, subiectul este asimptomatic.

Administrarea acetil-leucinei poate fi inițiată în momentul în care subiectul este asimptomatic pentru întârzierea debutului unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste, în funcție de progresia tipică a bolii. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este asimptomatic. Administrarea acetil-leucinei poate fi inițiată în momentul în care subiectul prezintă anumite simptome pentru a întârzia debutul unuia sau mai multor simptome suplimentare ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste, în funcție de progresia tipică a bolii. Persoana care are nevoie de aceasta poate continua să primească tratament cu acetil-leucină în conformitate cu duratele descrise aici. Într-un exemplu de realizare, tratamentul previne apariția unuia sau mai multor simptome ale bolii neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste, în funcție de progresia tipică a bolii.

Într-un exemplu de realizare, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se referă la reducerea severității unei boli neurodegenerative sau la reducerea severității sau eliminarea unuia sau mai multor simptome existente asociate cu o boală neurodegenerativă. Severitatea unei boli neurodegenerative sau a simptomului / simptomelor existente poate fi evaluată utilizând o scală, un indice, o clasificare sau un scor cunoscut, cum ar fi cele descrise ca exemple de aici, sau un alt test adecvat pentru evaluarea severității. De exemplu, scala, indicele, clasificarea, scorul sau alt test adecvat pot corespunde severității globale a bolii sau severității unuia sau mai multor simptome asociate bolii. Într-o variantă de realizare, tratamentul îmbunătățește o astfel de evaluare de la o valoare sau un grad caracteristic unui pacient asimptomatic la o valoare sau un grad caracteristic unui pacient non-simptomatic.

Într-un exemplu de realizare, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se referă la întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative, sau la unul sau mai multe simptome asociate cu o boală neurodegenerativă, în timp, în comparație cu progresia tipică a bolii sau inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă, în timp. Timpul în care tratamentul întârzie sau își inversează progresia poate coincide cu durata tratamentului descris aici. Tratamentul poate întârzia sau inversa progresia, de exemplu, pe o durată de aproximativ șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte săptămâni sau mai mult, sau aproximativ două luni sau mai mult. Tratamentul poate întârzia sau inversa progresia, de exemplu, pe o durată de aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult, sau aproximativ șase luni sau mai mult. Poate întârzia sau inversa progresia, de exemplu, pe o durată de aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2 ani sau mai mult, aproximativ 3 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani sau mai mult, sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Tratamentul poate întârzia sau inversa progresia bolii neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu boala neurodegenerativă pe parcursul vieții pacientului.

Într-un exemplu de realizare, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se referă la întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative, sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative în timp, în comparație cu progresia tipică a bolii. Așa cum este utilizat aici, „întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă în timp” și altele asemenea se referă la încetinirea și / sau stoparea progresiei bolii sau a unuia sau mai multor simptome ale bolii (de exemplu, încetinirea și / sau oprirea agravării sau creșterii severității bolii, sau a unuia sau mai multor simptome ale bolii) în timp. Progresia bolii poate fi determinată, de exemplu, utilizând o scală, un indice, o clasificare sau un scor cunoscut, cum ar fi cele descrise ca exemple aici, sau un alt test adecvat pentru evaluarea progresiei. De exemplu, scala, indicele, clasificarea, scorul sau alt test adecvat pot corespunde progresiei globale a bolii sau progresiei unuia sau mai multor simptome asociate bolii. Într-un exemplu de realizare, „întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă” înseamnă că valoarea severității unei boli a subiectului (de exemplu, severitatea globală sau severitatea unuia sau mai multor simptome) determinată de o scală, un indice, o clasificare, un scor etc., sau alt test adecvat pentru evaluarea severității, nu crește în mod semnificativ (de exemplu, cel puțin rămâne în mod substanțial constant). Într-un exemplu de realizare, „întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” înseamnă prevenirea subiectului de a atinge o valoare de severitate sau, creșterea timpului necesar unui subiect pentru a atinge (de exemplu, scăderea ratei de schimbare a gravității în creștere), o valoare de severitate în funcție de o scală cunoscută, de un indice, de o clasificare, de un scor etc., sau de alt test adecvat, pentru evaluarea progresiei, în

comparație cu o valoare corespunzătoare progresiei tipice a bolii. De exemplu, se poate spune că progresia este întârziată atunci când timpul de atingere a valorii de severitate durează cu cel puțin 5% mai mult decât cel observat în funcție de progresia tipică a bolii. Mai mult, de exemplu, se observă o creștere în timp de cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, la cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% sau cel puțin 100%. Timpul în care tratamentul întârzie progresia unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative poate coincide cu durata tratamentului descris aici. Într-un exemplu de realizare, tratamentul întârzie progresia timp de cel puțin aproximativ trei luni, cel puțin aproximativ patru luni, cel puțin aproximativ cinci luni, sau cel puțin aproximativ șase luni. Tratamentul poate întârzi progresia timp de cel puțin 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, cel puțin aproximativ 3 ani, cel puțin aproximativ 4 ani, cel puțin aproximativ 5 ani, sau cel puțin aproximativ 10 ani. Tratamentul poate întârzi progresia pe parcursul vieții pacientului.

Într-un exemplu de realizare, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se referă la inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative în timp. Așa cum este utilizat aici, „inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative în timp” și altele asemenea se referă la oprirea progresiei și la reducerea severității bolii sau a unuia sau mai multor simptome ale bolii în timp. Progresia și severitatea bolii pot fi determinate, de exemplu, utilizând o scală cunoscută, un indice, o clasificare sau un scor, cum ar fi cele descrise ca exemple aici, sau un alt test adecvat pentru evaluarea progresiei și severității. De exemplu, scala, indicele, clasificarea, scorul sau alt test adecvat pot corespunde progresiei și gravității globale a bolii, sau progresiei și severității unuia sau mai multor simptome asociate cu boala. Într-un exemplu de realizare, „inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative în timp” înseamnă că valoarea de severitate a bolii unui subiect (de exemplu, severitatea globală sau severitatea unuia sau mai multor simptome) determinată de o scală cunoscută, un indice, o clasificare, un scor etc., sau un alt test adecvat, pentru evaluarea severității, se îmbunătățește în timp (adică, arată o reducere a severității în timp). Timpul în care tratamentul inversează progresia unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative poate coincide cu durata tratamentului descris aici. Într-un exemplu de realizare, tratamentul inversează progresia timp de cel puțin aproximativ trei luni, cel puțin aproximativ patru luni, cel puțin aproximativ cinci luni, sau cel puțin aproximativ șase luni. Într-un alt exemplu de realizare, tratamentul inversează progresia timp de cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, cel puțin aproximativ 3 ani, cel puțin aproximativ 4 ani, cel puțin aproximativ 5 ani, sau cel puțin aproximativ 10 ani. Tratamentul poate inversa progresia pe toată durata de viață a pacientului.

Într-un exemplu de realizare, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” se referă la îmbunătățirea în subiect a unui marker biochimic al unei boli neurodegenerative (de exemplu, niveluri crescute ale metabolitului (metaboliților) de stocare sau schimbări biochimice secundare rezultate din stocarea primară). Un marker biochimic este un semnal al activității bolii și poate furniza indicii continue privind severitatea bolii și progresia în timp. Într-un exemplu de realizare, markerul biochimic este îmbunătățit în vederea unei valori de control. Într-un exemplu de realizare, markerul biochimic este ales dintre volumul lizozomal crescut, nivelurile crescute ale glicosfingolipidelor (GSL), niveluri crescute ale conjugatului proteic1A/1B - cu lanț ușor - 3-fosfatidiletanolamină (LC3-II) asociat cu microtubulii, și niveluri crescute de fragment C-terminal al proteinei precursoră amiloid (APP-CTF). Într-un exemplu de realizare, markerul biochimic reprezintă un volum lizozomal crescut și tratamentul reduce volumul lizozomal la subiect. Într-un exemplu de realizare, markerul biochimic reprezintă niveluri crescute al glicosfingolipidelor (GSL) și tratamentul reduce nivelurile de GSL la subiect. Într-un exemplu de realizare, markerul biochimic reprezintă niveluri crescute ale conjugatului proteic1A/1B - cu lanț ușor - 3-fosfatidiletanolamină (LC3-II) asociat cu microtubulii și tratamentul reduce nivelurile de LC3-II la subiect. Într-un exemplu de realizare, markerul biochimic este un nivel crescut al fragmentului C-terminal al proteinei precursoră de amiloid (APP-CTF) și tratamentul reduce nivelurile de APP-CTF la subiect. Într-un exemplu de realizare, tratamentul îmbunătățește un marker biochimic în timp. De exemplu, într-un exemplu de realizare, îmbunătățirea unui marker biochimic în timp înseamnă că tratamentul îmbunătățește în timp un marker biochimic spre o valoare de control, previne progresia unui marker biochimic în timp și / sau întârzie progresia markerului biochimic în timp, în comparație cu progresia tipică a bolii. Timpul în care tratamentul îmbunătățește un marker biochimic poate coincide cu durata tratamentului așa cum este descris aici. Într-un exemplu de realizare, tratamentul îmbunătățește un marker biochimic timp de cel puțin aproximativ trei luni, cel puțin aproximativ patru luni, cel puțin

aproximativ cinci luni, sau cel puțin aproximativ șase luni. Tratamentul poate îmbunătăți un marker biochimic timp de cel puțin 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, cel puțin aproximativ 3 ani, cel puțin aproximativ 4 ani, cel puțin aproximativ 5 ani, sau cel puțin aproximativ 10 ani. Tratamentul poate îmbunătăți markerul biochimic pe durata de viață a pacientului.

5 Un „simptom” al unei boli neurodegenerative include orice manifestare clinică sau de laborator asociată cu o boală neurodegenerativă, și nu se limitează la ceea ce subiectul poate simți sau observa. Simptomele descrise aici includ, dar nu sunt limitate la simptomele neurologice și simptomele psihiatrice. Exemple de simptome neurologice includ ataxie, alte tulburări de mișcare, cum ar fi hipochinezie, rigiditate musculară, tremor sau distonie, tulburări motorii oculare centrale
10 cum ar fi sacada supranucleară verticală și orizontală / paralizia de tip privire fixă, și deficite neuropsihologice, cum ar fi demența. Exemple de simptome psihiatrice includ depresia, afecțiuni comportamentale sau psihoze. Debutul simptomelor poate varia de la naștere până la maturitate.

Progresia unei boli neurodegenerative în timp sau prin tratament poate fi monitorizată, de exemplu, utilizând unul sau mai multe teste cunoscute la două sau mai multe momente de timp, și
15 comparând rezultatele. Progresia și / sau severitatea bolii pot fi evaluate, de exemplu, utilizând Scala pentru evaluare și clasificare a ataxiei (SARA), Indicele funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI), Scala de evaluare internațională a ataxiei cooperative (ICARS), Scala de evaluare succintă a ataxiei (BARS), Scala de evaluare a dizabilității modificată (mDRS), EuroQol 5Q-5D-5L (EQ5D-5L), scala analogică vizuală (VAS), teste neuropsihologice, precum Scala de
20 inteligență Wechsler pentru adulți - revizuită (WAIS-R), Scala de inteligență Wechsler pentru copii-IV (WISC-IV), Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA), precum și scale utilizate în tulburările de mișcare, cum ar fi Scala de evaluare unificată a Parkinsonului (UPRS) sau Scala de evaluare unificată a atrofiei sistemice multiple (UMSARS), sau alte teste adecvate. Pentru anumite
25 LSD-uri, cum ar fi NPC, s-au dezvoltat și validat anumite scoruri în ultimele decenii, cum ar fi scorul clinic de severitate (SSC) și scorul anual de creștere a severității (ASIS) (a se vedea Yanjanin și colab., "Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, Type C," *Am J Med Genet Partea B* 153B: 132-140) și Scala de invaliditate NP-C cu 6
30 domenii modificată (scor mDRS). De exemplu, severitatea unui pacient cu NPC poate fi cuantificată prin atribuirea unui SSC care evaluează diferiți parametri ai bolii (capacitate de a se deplasa, convulsii, mișcări ale ochilor etc.) și dă fiecărui parametru un scor din 5. Un scor mai mare este egal cu o severitate mai mare. ASIS cuantifică rata anuală de schimbare în SSC, calculată prin împărțirea de SSC la vârsta pacientului. În acest sens, anumite scoruri în aceste teste sunt caracteristice pacienților cu boli neurodegenerative simptomatice și evidențiază evoluția și /
sau severitatea bolii.

35 Astfel, „tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative”, de exemplu, poate fi asimilată obținerii unei evaluări îmbunătățite, cum ar fi cele descrise aici, a unui scor SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, SSC, UPRS, UMSARS și / sau MoCA, sau a rezultatului unui alt test adecvat pentru caracterizarea unui pacient cu boală neurodegenerativă. De exemplu, într-un exemplu de
40 realizare, „reducerea severității unei boli neurodegenerative sau reducerea severității sau eliminarea unuia sau mai multor simptome existente ale unei boli neurodegenerative” înseamnă îmbunătățirea unui scor SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, SSC, UPRS, UMSARS și / sau MoCA sau a unui rezultat al unui alt test adecvat pentru evaluarea severității, cum ar fi îmbunătățirea scorului sau rezultatului de la o valoare de severitate
45 caracteristică unui subiect simptomatic la o valoare caracteristică unui subiect non-simptomatic. Într-un alt exemplu de realizare, „întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative” înseamnă că scorul SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, SSC, UPRS, UMSARS și / sau MoCA, sau rezultatul unui alt test adecvat pentru evaluarea progresiei nu crește în mod
50 semnificativ (de exemplu, cel puțin rămâne în mod substanțial constant). Într-un alt exemplu de realizare, „întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă” înseamnă prevenirea ca scorul SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, SSC, UPRS, UMSARS și / sau MoCA, sau ca un rezultat al unui alt test adecvat pentru evaluarea progresiei să atingă o valoare, sau creșterea
55 timpului până la atingerea unei valori comparate cu cea a progresiei tipice a bolii. Într-un alt exemplu de realizare, „întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative în timp” înseamnă că scorul SARA, SCAFI, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, SSC și / sau un scor MoCA ale unui subiect sau rezultatul unui alt test adecvat pentru evaluarea progresiei se îmbunătățește în timp (adică, arată o
60 reducere a severității în timp).

De exemplu, pentru a evalua starea neurologică globală, mDRS, poate fi aplicată o scală cu patru domenii (capacitatea de a se deplasa, capacitatea de manipulare, limbajul și înghițirea). Funcția cerebelară poate fi evaluată utilizând SARA, o scală de evaluare clinică de 8 puncte (mersul, postura, șezutul, vorbirea, funcția motorie fină și tactismul; interval 0-40, unde 0 este cea mai bună stare neurologică și 40 cea mai rea) și SCAFI, cuprinzând timpul de mers pe jos pe distanța de 8 m (8MW, efectuat prin faptul că pacienții au mers pe jos, de două ori, cât mai repede posibil de la o linie la alta, cu excepția întoarcerii), Testul cu 9 știfturi și găuri / 9-Hole-Peg-Test (9HPT) și numărul de repetări „PATA” timp de 10 s. Deteriorarea subiectivă și calitatea vieții pot fi evaluate utilizând chestionarul EQ-5D-5L și VAS. Pentru a evalua funcția motorie oculară, poate fi utilizată video-oculografia tridimensională (EyeSeeCam) pentru a măsura viteza de varf a sacadelor (deplasare rapidă a ochiului între puncte de fixare), beneficiul de urmărire constantă, viteza de fază lentă de varf a nistagmusului evocat de privirea fixă (funcția de menținere a privirii), viteza de fază lentă de varf a nistagmusului optocinetic și beneficiul de reflex vestibulo-ocular orizontal. Pentru evaluarea stării cognitive, pot fi utilizate WAIS-R sau WISC-IV și MoCA, evaluând diferite domenii cognitive, inclusiv atenția și concentrarea, funcțiile executive, memoria, limbajul, abilitățile vizual-constructive, gândirea conceptuală, calculele și orientarea cu un maxim 30 de puncte și un scor de limitare de 26. Persoana calificată va ști cum să efectueze aceste teste și altele.

Acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pot fi administrate, de exemplu, la o doză cuprinsă între aproximativ 500 mg și aproximativ 15 g pe zi, sau în intervalul de la aproximativ 500 mg până la aproximativ 10 g pe zi, cum ar fi variind de la aproximativ 1,5 g până la aproximativ 10 g pe zi, opțional pe cale orală, ca solid, sau pe cale orală, ca lichid. Acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată, de exemplu, într-o doză conformă cu cea de Tanganil®, care este prescris la adulți într-o doză de 1,5 g până la 2 g pe zi, 3-4 comprimate în două doze, dimineața și seara.

Dacă se administrează un enantiomer, dozele pot fi reduse corespunzător. De exemplu, dacă se administrează numai acetil-L-leucină sau numai acetil-D-leucină, doza poate varia de la aproximativ 250 mg la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 250 mg la aproximativ 10 g pe zi, sau de la aproximativ 250 mg până la aproximativ 5 g pe zi, cum ar fi de la aproximativ 0,75 g până la aproximativ 5 g pe zi.

Intr-un exemplu de realizare, doza administrată variază de la aproximativ 1 g până la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 1 g până la aproximativ 10 g pe zi, sau de la aproximativ 1,5 g la aproximativ 7 g pe zi. Aceasta poate fi de la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 g până la aproximativ 15 g pe zi. Aceasta poate fi de la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau 9 g până la aproximativ 10 g pe zi. Aceasta poate fi mai mult de 1,5 g pe zi, dar mai puțin de 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 sau 5 g pe zi. Intr-un exemplu de realizare, doza variază de la aproximativ 4 g la aproximativ 6 g pe zi.

Intr-un exemplu de realizare, doza variază de la aproximativ 4 g până la aproximativ 5 g pe zi. Intr-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 4,5 g pe zi. Intr-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 5 g pe zi. Intr-un exemplu de realizare, aceste doze sunt administrate într-o formă de dozare orală solidă, în special tablete. Intr-un alt exemplu de realizare, aceste doze sunt pentru acetil-leucină când aceasta este în forma sa racemică. Dozele pentru acetil-leucină, atunci când este prezent un exces enantiomeric, pot fi mai mici decât cele enumerate aici, de exemplu, în jur de 50% mai mici. Intervalele de dozare menționate mai sus, atunci când sunt înjumătățite, sunt incluse, de asemenea, în mod explicit în prezenta dezvăluire.

Doza zilnică totală poate fi împărțită în mai multe administrări, adică administrarea poate să apară de două sau mai multe ori pe zi pentru a atinge doza zilnică totală. Ca exemplu, numărul necesar de tablete pentru a furniza doza zilnică totală de acetil-leucină poate fi împărțit în două administrări (de exemplu, dimineața și seara), sau trei administrări (de exemplu, dimineața, la pranz și seara). Fiecare doză poate fi administrată în mod adecvat cu sau, fără alimente. De exemplu, acetil-leucina poate fi dozată cu aproximativ 1 sau aproximativ 2 ore înainte de mese, cum ar fi cel puțin aproximativ 20 minute, cel puțin aproximativ 30 minute, cel puțin aproximativ 40 minute sau cel puțin aproximativ o oră înainte de mese, sau poate să fie dozată cu aproximativ 1, aproximativ 2 sau aproximativ 3 ore după mese, cum ar fi cu așteptare de cel puțin aproximativ 20 de minute, cel puțin aproximativ 30 minute, cel puțin o oră, cel puțin aproximativ 1,5 ore, cel puțin aproximativ 2 ore sau cel puțin aproximativ 2,5 ore după mese. De exemplu, o doză zilnică totală de 4,5 g acetil-DL-leucină poate fi administrată ca trei comprimate de Tanganil® (sau echivalente) înainte, cu, sau după micul dejun, alte trei comprimate înainte, cu, sau după masa de pranz, și alte trei comprimate înainte, cu, sau după cină.

Administrarea acetil-leucinei în conformitate cu prezenta dezvăluire poate fi inițiată înainte sau după ce un subiect este găsit ca având un marker genetic, biochimic sau alt marker

identificabil similar al unei boli neurodegenerative, cum ar fi, in cazul primului, atunci cand subiectul este suspectat că are sau, prezintă riscul de a avea o boală neurodegenerativă. Administrarea poate fi inițiată la sau, in jurul unui moment in care se constată că un subiect are un marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar al unei boli neurodegenerative. In
 5 mod similar, administrarea poate fi inițiată inainte, la, sau in jurul perioadei de timp, sau după ce un subiect este diagnosticat cu o boală neurodegenerativă, cum ar fi inainte, la, sau in jurul perioadei, sau după ce un subiect este găsit ca avand un marker genetic, biochimic sau altul marker identificabil similar al unei boli neurodegenerative. Administrarea acetil-leucinei poate fi inițiată atunci cand subiectul este simptomatic sau asimptomatic. In particular, unul dintre avantajele
 10 tratamentului cu acetil-leucină, conform prezentei dezvăluiri, este că administrarea de acetil-leucină poate fi inițiată încă din momentul in care se constată că un subiect are un marker genetic și / sau biochimic de boală neurodegenerativă, dar inainte ca subiectul să prezinte simptome ale bolii neurodegenerative (altul decat markerul genetic și / sau biochimic, adică subiectul este asimptomatic), sau inainte ca subiectul să prezinte unul sau mai multe simptome considerate
 15 semne distinctive ale bolii. Tratamentul poate intarzia debutul bolii neurodegenerative, sau unul sau mai multe simptome asociate bolii neurodegenerative, așa cum este descris aici. Tratamentul poate fi continuat, de asemenea, pentru o durată descrisă aici.

Așa cum s-a discutat aici, un avantaj al tratamentului cu acetil-leucină, conform prezentei dezvăluiri, este acela că acetil-leucina poate fi administrată pe o perioadă lungă de timp, spre
 20 exemplu, pentru intarzierea sau chiar inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multe simptome ale unei boli neurodegenerative la un subiect, in comparație cu progresia tipică a bolii. Durata tratamentului poate fi, de exemplu, de aproximativ șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte săptămâni sau mai
 25 mult, sau aproximativ două luni sau mai mult. Intr-un exemplu de realizare, este de aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult, sau aproximativ șase luni sau mai mult. Durata tratamentului poate fi de aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani sau mai mult, sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Durata tratamentului poate fi durata de viață a
 30 pacientului.

In invenție sunt avute in vedere și incluse oricare dintre și toate combinațiile de formă de dozare, cantitate de doză, schemă de dozare și durată a tratamentului. Intr-un exemplu de realizare, doza este de la aproximativ 4 g până la aproximativ 10 g pe zi, administrată in una, două sau trei
 35 administrări pe zi, pentru o durată de tratament de aproximativ două luni sau mai mult. Intr-un alt exemplu de realizare, doza este mai mare de 4 g, dar nu mai mult de 5 g pe zi, administrată in una, două sau trei administrări pe zi, pentru o durată de tratament de aproximativ șase luni sau mai mult. Forma de dozare poate fi o formă solidă de dozare orală, in special tablete.

Compoziția farmaceutică poate fi utilizată ca o monoterapie (de exemplu, utilizarea agentului activ singur) pentru tratarea unei boli neurodegenerative la un subiect. In mod alternativ,
 40 compoziția farmaceutică poate fi utilizată ca adjuvant sau, in combinație cu alte terapii cunoscute, de exemplu, pentru tratarea unei boli neurodegenerative la un subiect.

Boala neurodegenerativă poate să fie asociată, dar nu neapărat, cu disfuncție lizozomală (de exemplu, defect de stocare lizozomală). Bolile neurodegenerative, conform prezentei dezvăluiri, care nu sunt asociate cu disfuncția lizozomală includ, dar nu se limitează la boala
 45 Alexander, boala Alper, paralizia cerebrală, sindromul Cockayne, degenerarea corticobazală, demența asociată cu HIV, boala Kennedy, neuroborelioza, scleroza laterală primară, boala Refsum, boala Schilder, degenerarea combinată subacută a măduvei spinării, secundare la anemia pernicioasă, neuropatia motorie și senzorială ereditară cu dominație proximală, sindromul Wobbly Hedgehog (WHS), atrofia musculară progresivă (atrofia musculară Duchenne-Aran), paralizia bulbară progresivă, paralizia pseudobulbară, tulburările neurocognitive asociate cu HIV (HAND), Parkinsonismul vascular, sindromul Parkinson la nivelul inferior al corpului, nistagmusul cerebelos și ataxia cerebeloasă, care include ataxia spinocerebelară (SCA) 4, ataxia spinocerebelară (SCA) 5 (ataxia Lincoln), ataxia spinocerebelară (SCA) 8, ataxia spinocerebelară (SCA) 10, ataxia spinocerebelară (SCA) 11, ataxia spinocerebelară (SCA) 12, ataxia
 50 spinocerebelară (SCA) 13, ataxia spinocerebelară (SCA) 14, ataxia spinocerebelară (SCA) 15/16, ataxia spinocerebelară (SCA) 18 (neuropatie senzorială / motorie cu ataxie), ataxia spinocerebelară (SCA) 19/22, ataxia spinocerebelară (SCA) 20, ataxia spinocerebelară (SCA) 21, ataxia spinocerebelară (SCA) 23, ataxia spinocerebelară (SCA) 25, ataxia spinocerebelară (SCA) 26, ataxia spinocerebelară (SCA) 27, ataxia spinocerebelară (SCA) 29, ataxia spinocerebelară (SCA)
 55 30, ataxia spinocerebelară (SCA) 31, ataxia spinocerebelară (SCA) 32, ataxia spinocerebelară (SCA) 35, ataxia spinocerebelară (SCA) 36, ataxia episodică (EA) 1, ataxia episodică (EA) 2,

ataxia episodică (EA) 3, ataxia episodică (EA) 4, ataxia episodică (EA) 5, ataxia episodică (EA) 6, ataxia episodică (EA) 7, ataxia spinocerebelară (SCA) 28, ataxia spinocerebelară (SCA) 24 (ataxie spinocerebelară autozomal recesivă de tip 4 (SCAR4); ataxia spinocerebelară cu intruziuni sacadice), Tabes dorsalis, ataxia cu apraxie oculomotorie de tip 1 (AOA1), ataxia cu apraxie oculomotorie de tip 2 (AOA2), ataxia cu apraxia oculomotorie de tip 4 (AOA4), ataxia spinocerebelară autozomal recesivă de tip 10 (SCAR 10), sindrom de ataxie recesivă mitocondrială (MIRAS), ataxia senzorială cu miopatie epileptică miclonică (MEMSA), oftalmopareza disartrială cu neuropatie senzorială ataxică (SANDO), ataxia spinocerebelară cu debut infantil, paraplegia spastică ereditară 7 (HSP gena SPG7), miopatia mitocondrială, encefalopatia, lactacidoza, sindromul de infarct (MELAS), epilepsia mioclonică cu fibre roșii neregulate (MERRF), slăbiciune musculară neurogenă, ataxie și retinită pigmentoasă (NARP), Kearns-Sayre (KSS), sindrom de ataxie / tremor Fragil X (FXTAS), sindromul artelor, ataxia spinocerebelară 1 legată de X, ataxia spinocerebelară 2 legată de X, ataxia spinocerebelară 3 legată de X, ataxia spinocerebelară 4 legată de X sau ataxia spinocerebelară 5 legată de X, retardul mintal sindromic legat de X de tip Christianson, anemia sideroblastică legată de X, ataxia cerebelară idiopatică cu debut tarziu, ataxia sporadică cu debut adult de etiologie necunoscută (SAOA) și sindromul de ataxie cerebeloasă, neuropatie, areflexie vestibulară (CANVAS). Într-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă care nu este asociată cu disfuncția lizozomală este degenerarea corticobazală, SCA 28 și AOA4.

Așa cum s-a menționat mai sus, multe boli neurodegenerative sunt asociate cu disfuncția lizozomală, care include atât tulburări de depozitare lizozomale neurodegenerative (LSD), cât și multe alte afecțiuni neurodegenerative în care au fost sugerate legături cu defectele lizozomale. *Vezi, de exemplu*, Boman și colab., *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 6, nr. 2, pag. 307-315 (mai 2016); Makioka și colab.,

Neuroreport, 23 (5): 270-276 (martie 2012); Orr și colab., *Alzheimer's Research & Therapy*, 5:53 (Oct. 2013); Barlow și colab., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 18; 97 (2): 8716 (2000).

Într-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este asociată cu disfuncție lizozomală (de exemplu, defect de stocare lizozomală). Bolile neurodegenerative, în conformitate cu prezenta dezvoltării, asociate cu disfuncția lizozomală includ, dar nu sunt limitate la alcoolism, boala Alzheimer, scleroză laterală amiotrofică (ALS), boala Canavan, degenerare lobară frontotemporală, boala Huntington, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă (MSA-P / MSA-C), scleroză multiplă, narcolepsie, boala Parkinson, sindromul Smith Lemli Opitz (SLOS) (eroare congenitală a sintezei colesterolului), boala Tangier, boala PelizaeusMerzbacher, boala Pick, demență frontotemporală și parkinsonism legat de cromozomul 17, boli prionice, inclusiv scrapie, encefalopatie transmisibilă de la nură, boală cașectizantă cronică, encefalopatie spongiformă bovină (BSE), encefalopatie spongiformă felină, encefalopatie ungară exotică, kuru, boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker și insomnie familială fatală, paralizie supranucleară progresivă, atrofie musculară vertebrală, LSD-uri neurodegenerative și ataxie cerebelară, care include ataxia spinocerebelară (SCA) 1, ataxia spinocerebelară (SCA) 2, ataxia spinocerebelară (SCA) 3 (boala Machado-Joseph), ataxia spinocerebelară (SCA) 6, ataxia spinocerebelară (SCA) 7, ataxia spinocerebelară (SCA) 17, atrofie dentatorubral-pallidoluiziană, ataxie spastică autozomală recesivă

Charlevoix-Saguenay (ARSACS), ataxia cerebelară autozomală recesivă de tip 1 (Ataxia recesivă Beauce (RAB), mutația SYNE-i), ataxie cerebelară autozomală recesivă de tip 2 (ataxie spinocerebelară autozomală recesivă 9, SCAR9), ataxie cu deficit de vitamina E (AVED), ataxi-telangiectazie (boala Louis Barr), ataxie Freidreich (FRDA) și ataxia cu deficiență de coenzima Q10. Într-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă asociată cu disfuncția lizozomală este aleasă dintre alcoolism, boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică (ALS), boala Canavan, degenerarea lobară frontotemporală, boala Huntington, atrofia sistemică multiplă (MSA-P / MSA-C) scleroza, narcolepsia, boala Parkinson, sindromul Smith Lemli Opitz (SLOS) (eroare congenitală a sintezei colesterolului), boala Tangier, boala Pelizaeus-Merzbacher, boala Pick, demența frontotemporală, demența frontotemporală cu parkinsonism, bolile prionice, paralizia supranucleară progresivă și atrofie musculară spinală. Într-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă asociată cu disfuncția lizozomală este aleasă dintre ALS, MSA-P, MSA-C, demența frontotemporală cu parkinsonism, paralizia supranucleară progresivă, SCA 28, SCA 1 și boala Alzheimer.

LSD-urile neurodegenerative sunt caracterizate prin acumularea de macromolecule nedigerate sau parțial digerate, care duc la disfuncții celulare și neurodegenerare, adesea progresive, ducând la dizabilități fizice și / sau deteriorări mentale. Acestea tind să apară în primii câțiva ani de viață, iar progresia severă duce la spitalizare frecventă. Dacă sunt lăsate netratate, pacienții mor adesea la adolescență. Pacienții cu debut adult au fost de asemenea descriși. LSD-

urile neurodegenerative, conform prezentei dezvăluiri, includ, dar nu se limitează la lipofuscinozele ceroidale neuronale (Tipurile 1-10), boala Gaucher de tip 2/3 (neuronopatică), boala Krabbe, deficiența multiplă de sulfatază, mucopolidoze, inclusiv mucopolidoza I, mucopolidoza II și mucopolidoza IV, boala Niemann-Pick de tip A, boala Niemann-Pick de tip B, boala Niemann-Pick de tip C, boala Pompe cu debut infantil, boala Pompe cu debut tarziu, boala Tay-Sachs, boala Sandhoff, boala Farber, galactosialidoza, boala Fabry, boala Schindler, gangliozidoza GM1, gangliozidoza GM2, leucodistrofia metacromatică (MLD), mucopolizaharidoze, incluzând MPS IH, MPS IS, MPS IH-S, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS IIID, și MPS VII, beta-manozidoza, aspartilglucozaminuria, fucozidoza, boala Salla, boala de depozitare a acidului sialic liber infantilă (ISSD) și boala Danon. Intr-un exemplu de realizare, LSD neurodegenerativ este ales dintre NPC, NPA, mucopolidoză II, MPS IIIB, aspartilglucozaminurie, mucopolidoză IIIA, MPS VII, boala Sandhoff, boala Tay-Sachs, varianta AB a bolii Tay-Sachs și gangliozidoza GM1. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă nu este aleasă dintre LSD neurodegenerative.

Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este o boală neuronală motorie. Intr-un exemplu de realizare, boala neuronală motorie este aleasă dintre scleroza laterală primară, atrofia musculară progresivă, paralizia bulbară progresivă, paralizia pseudobulbară, ALS, boala Alzheimer, boala Canavan, degenerarea lobară frontotemporală, boala Huntington, scleroza multiplă, narcolepsia, boala Parkinson, boala Pelizaeus - Merzbacher și atrofia musculară spinală.

Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este ataxie cerebelară. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Niemann-Pick. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este Niemann-Pick tip C. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este Niemann-Pick tip A. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este parkinsonismul. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Gaucher neuronopatică. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Tay-Sachs. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Sandhoff. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Fabry. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este gangliozidoza GM1. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este sindromul Louis-Barr. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Alzheimer. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este boala Parkinson. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este o atrofie sistemică multiplă. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este atrofie sistemică multiplă de tip C (MSA-C). Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este atrofie sistemică multiplă de tip P (MSA-P). Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este demența fronto-temporală. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este demența fronto-temporală cu parkinsonism. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este sindromul Parkinson la nivelul inferior al corpului. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este scleroza laterală amiotrofică (ALS). Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este sindromul de degenerare corticobazală. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este paralizia supranucleară progresivă. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este nistagmusul cerebelar cu bătaie descendentă. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este SCA 28. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este ataxie-telangiectazie. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este SCA 1. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este AOA4.

Simptomele majore ale bolii Parkinson includ rigiditate, tremor și mișcări lente. Există alte boli în care aceste simptome sunt predominante. Aceste boli, și PD în sine, intră sub termenul-umbrelă de Parkinsonism. PD poate fi numit parkinsonism primar. Alte exemple de parkinsonism includ: atrofia sistemică multiplă; paralizia supranucleară progresivă; hidrocefalie cu presiune normală; și parkinsonismul vascular sau arteriosclerotic. Aceste boli care pot fi clasificate ca parkinsonism, dar nu sunt PD, pot fi denumite și „Sindroame Parkinson-Plus”. Spre deosebire de pacienții cu PD, persoanele cu sindroame parkinson-plus nu răspund la L-Dopa. Termenul „parkinsonism” așa cum este utilizat aici poate să se refere la un sindrom motor al cărui principale simptome sunt tremor în repaus, rigiditate, încetinire a mișcării și instabilitate posturală. Sindroamele parkinsonice pot fi împărțite în patru subtipuri, în funcție de originea lor: primar sau idiopatic; secundar sau dobândit; parkinsonism ereditar; și sindroame Parkinson plus sau degenerare sistemică multiplă.

Intr-un exemplu de realizare, parkinsonismul este un sindrom Parkinson plus sau o degenerare sistemică multiplă.

Intr-un exemplu de realizare, parkinsonismul este parkinsonismul vascular (arteriosclerotic), Parkinsonismul la nivelul inferior al corpului, atrofia sistemică multiplă cu parkinsonism predominant (MSA-P), atrofia sistemică multiplă cu caracteristici cerebeloase

(MSCA-C; atrofia olivopontocerebelară sporadică (OPCA)) - sindromul Shy-Drager, paralizia supranucleară progresivă (sindrom Steele-Richardson-Olszewski), demența cu corpi Lewy, boala Pick sau demența frontotemporală și parkinsonismul legat de cromozomul 17.

Afecțiunile Niemann-Pick sunt un grup eterogen de LSD-uri autozomale recesive.

5 Caracteristicile celulare comune includ depozitarea anormală a sfingomielinei (SM) în celulele fagocitare mononucleare și țesuturile parenchimale, precum și (hepato)splenomegalia. Dintre cele trei subgrupe principale ale bolii Niemann-Pick (NP), NPC (clasificată anterior ca NPC și NPD, și considerată acum ca fiind o singură boală) este clasificată ca LSD neuroviscerală letală cauzată de acumularea indusă de transportul anormal de colesterol

10 intracelular a colesterolului ne-esterificat în endozomul tardiv / compartimentele lizozomale. În afara SNC, caracteristicile celulare ale NPC includ acumularea anormală de colesterol ne-esterificat și alte lipide (de exemplu, GSL) în endozomul tardiv / compartimentele lizozomale. În schimb, nu există o creștere a nivelului net de colesterol în SNC (deși are o distribuție modificată), dar există niveluri ridicate de GSL. Neurodegenerarea progresivă este caracterizată în mod special prin degenerarea secvențială a neuronilor GABAergici Purkinje din cerebel, care merg în paralel

15 cu debutul și progresia ataxiei cerebeloase și cu alte aspecte ale disfuncțiilor neurologice observate în cursul NPC. Studiile genetice au arătat că boala NPC este cauzată de mutații fie în genele *Npc1*, fie *Npc2*. Legătura mecanică precisă dintre aceste două gene rămâne necunoscută, iar rolurile funcționale ale acestor proteine rămân enigmatice. NPC1 codifică o proteină cu extensie multimembranară a membranei limitatoare a endozomului tardiv / lizozomului, în timp ce NPC2 este o proteină solubilă de legare la colesterol a lizozomului. Când NPC1 este inactivat, sfingozina este prima lipidă care trebuie depozitată, sugerând că NPC1 joacă un rol în transportul sfingozinei din lizozom, unde este generată în mod normal ca parte a catabolismului sfingolipidic. Sfingozina crescută, la rândul său, cauzează un defect de intrare a calciului în depozitele acide, rezultând o

25 eliberare foarte redusă a calciului din acest compartiment. Acest lucru previne apoi fuziunea endozom tardiv - lizozom, care este un proces dependent de calciu, și determină acumularea secundară a lipidelor (colesterol, sfingomielină și glicosfingolipide) care sunt încărcături în tranzit prin calea endocitară tardivă. Alte consecințe secundare ale inhibării funcției NPC1 includ endocitoza defectuoasă și eșecul de a curăța vacuolele autofagice. S-a demonstrat că respectiv

30 calea celulară NPC1 / NPC2 este vizată de micobacterii patogene pentru a-și promova supraviețuirea în endozomii tardii.

Modelul de șoarece cu NPC împărtășește o serie de caracteristici patologice, de exemplu, cu boala Alzheimer (AD). Conținutul de conjugat proteic 1A/1B-cu lanț ușor 3fosfatidiletanolamină (LC3-II) asociat cu microtubulii a fost raportat anterior ca fiind crescut la

35 șoarecele cu NPC. LC3-II este un marker al formării autofagozomilor, iar nivelurile crescute de LC3-II pot reflecta clearance-ul depreciat al vacuolelor autofagice. Se formează autofagozomi, dar aceștia nu se elimină. Autofagia este afectată în AD, iar creierul cu AD prezintă valori crescute de LC3-II. În plus, proteina precursor amiloid (APP) este molecula precursor a cărei proteoliză generează beta amiloid (Aβ). Plăcile Aβ sunt un semn distinctiv al creierului cu AD și au fost propuse a fi un factor cauzal în patologia bolii. Fragmentele C-terminale ale proteinei precursor de amiloid (APPCTF-uri), care sunt un intermediar în proteoliza de APP la Aβ, se acumulează în creierul cu AD și se acumulează progresiv în creierul șoarecilor cu NPC1.

Boala Tay-Sachs este o afecțiune ereditară fatală a metabolismului lipidic caracterizată în special în țesutul SNC din cauza deficienței izozimei A a βhexosaminidazei. Mutațiile din gena HEXA, care codifică subunitatea α a βhexosaminidazei, determină deficiența izozimelor A. Tay-Sachs este un prototip al unui grup de tulburări, gangliozidozele GM2, caracterizate prin degradarea defectuoasă a gangliozidelor GM2. Gangliozida GM2 (gangliozida monosialilată 2) se

45 acumulează în neuroni începând din viața fetală.

Boala Sandhoff rezultă din deficiența izozimelor A și B (bazice) ale βhexosaminidazei.

50 Mutațiile din gena HEXB, care codifică subunitatea β a βhexosaminidazei determină deficiența izozimei B.

GM1 gangliozidoza este cauzată de o deficiență a β-galactozidazei, ceea ce duce la stocarea lizozomală a gangliozidei GM1 (gangliozidă monosialilată 1).

Boala Fabry este cauzată de o deficiență a α-galactozidazei, ceea ce duce la stocarea

55 lizozomală a trihexozidului de ceramidă.

Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă nu este ataxie cerebelară. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă nu este boala Niemann Pick. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă nu este boala Niemann Pick de tip C. Intr-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă nu este ataxie cerebelară sau boală Niemann Pick (de exemplu, boala Niemann Pick de tip C). Intr-un exemplu de realizare, acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia tratează pierderea în greutate, deteriorarea mersului și / sau

60

deteriorarea funcției motorii asociate cu boala Niemann-Pick (de exemplu, Niemann-Pick de tip C sau A) sau mucopolididoza tip II. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea sau, elimina sau întârzia, sau inversa progresia pierderii în greutate, a deteriorării mersului și / sau deteriorării funcției motrice asociate cu boala Niemann-Pick (de exemplu, Niemann-Pick de tip C sau A) sau mucopolididoza de tip II. Intr-un exemplu de realizare, pierderea în greutate, deteriorarea mersului și / sau deteriorarea funcției motorii sunt asociate cu Niemann-Pick de tip A sau mucopolididoză tip II.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, tratează deteriorarea mersului, deteriorarea funcției motorii și / sau mobilitatea redusă asociată cu boala Sandhoff. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia deteriorării mersului, deteriorarea funcției motorii și / sau mobilitatea redusă asociată cu boala Sandhoffs .

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia tratează coordonarea redusă, tremorul, mobilitatea redusă, afectarea cognitivă și / sau deteriorarea mersului asociate cu boala Tay-Sachs. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresul coordonării reduse, a tremorului, mobilității reduse, afectării cognitive și / sau deteriorării mersului asociate cu boala Tay-Sachs.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia tratează deteriorarea vorbirii (de exemplu, fluența exprimării și / sau modularea vocii), deteriorarea mersului, mobilitatea redusă, funcțiile reduse de înghițire și / sau pareza asociată cu afecțiunea de scleroză laterală amiotrofică (ALS). De exemplu, acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia deteriorării vorbirii (de exemplu, fluența exprimării și / sau modularea vocii); deteriorarea mersului, mobilitatea redusă, funcțiile reduse de înghițire și / sau pareza asociată cu ALS. Intr-un alt exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia tratează calitatea redusă a somnului asociată cu ALS. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia unei calități reduse a somnului asociate cu ALS.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, tratează deteriorarea vorbirii, deteriorarea mersului și / sau creșterea tendinței la căderi asociate cu atrofia multisistemică de tip cerebelar (MSA-C). De exemplu, acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia deteriorării vorbirii, deteriorarea mersului și / sau creșterea tendinței la căderi asociate cu MSA-C.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, tratează deteriorarea mersului, tendința crescută la căderi și / sau deteriorarea vorbirii asociate cu demența fronto-temporală cu parkinsonism. De exemplu, acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia deteriorării mersului, tendința crescută la căderi și / sau deteriorarea vorbirii asociate cu demența frontotemporală cu parkinsonism.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, tratează o tendință crescută la căderi și / sau deteriorarea mersului asociată cu sindromul de degenerare corticobazică. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia unei tendințe crescute de cădere și / sau deteriorare a mersului asociată cu sindromul de degenerare corticobazală.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, tratează deteriorarea mersului asociată cu paralizia supranucleară progresivă. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia deteriorării mersului asociată cu paralizia supranucleară progresivă.

Intr-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, tratează oscilopsia, deteriorarea orientării spațiale, deteriorarea acuității vizuale și / sau creșterea de balans postural asociat cu nistagmusul cerebelos cu bătaie descendentă. De exemplu, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina sau întârzia, sau inversa progresia oscilopsiei, deteriorarea orientării spațiale, deteriorarea acuității vizuale și / sau creșterea de balans postural asociat cu nistagmusul cerebelos cu bătaie descendentă.

Se asigură, de asemenea, o utilizare pentru tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative la un subiect care are nevoie de

aceasta, utilizarea cuprinzand administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia către subiect.

O „cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic” a unui agent este orice cantitate care, atunci când este administrată unui subiect, reprezintă cantitatea de agent necesară pentru producerea efectului dorit, care, pentru prezenta dezvoltare, poate fi unul terapeutic și / sau profilactic. Doza poate fi determinată în funcție de diverși parametri, cum ar fi forma specifică de acetyl-leucina utilizată; vârsta, greutatea și starea pacientului care trebuie tratat; tipul bolii; calea de administrare; și regimul necesar. Un medic va putea determina calea de administrare și doza necesară pentru un anumit pacient. De exemplu, o doză zilnică poate fi de la aproximativ 10 până la aproximativ 225 mg per kg, de la aproximativ 10 până la aproximativ 150 mg pe kg, sau de la aproximativ 10 până la aproximativ 100 mg pe kg de greutate corporală.

De asemenea, este descris un kit pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative la un subiect, cuprinzând un mijloc pentru diagnosticarea sau prognosticarea bolii / afecțiunii, și acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Mijloacele de diagnosticare sau de prognostic al unei boli neurodegenerative pot include un agent de legare specific, o probă, un primer, o pereche sau o combinație de primeri, o enzimă sau un anticorp, incluzând un fragment de anticorp capabil să detecteze sau să ajute la detectarea unei boli neurodegenerative, așa cum s-a definit aici. Kitul poate cuprinde LysoTracker®, care este un marker fluorescent și este disponibil comercial atât de la Invitrogen, cât și de la Lonza. LysoTracker® poate fi albastru, albastru-alb, galben, verde sau roșu.

Kitul conține, de asemenea, acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, așa cum este definită aici. Kitul mai poate conțineampoane sau soluții apoase. Kitul mai poate cuprinde instrucțiuni pentru utilizarea acetyl-leucinei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia într-o utilizare a invenției.

Intr-un alt exemplu de realizare, este descrisă acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizarea în asigurarea neuroprotecției la un subiect care are nevoie de aceasta (de exemplu, un subiect care are, este suspectat de a avea sau, prezintă risc de a avea o boală neurodegenerativă).

„Neuroprotecția” și termenii înrudiți așa cum se utilizează aici, se referă la prevenirea, încetinirea și / sau inversarea progresiei neurodegenerării, incluzând, dar fără a se limita la pierderea progresivă a structurii neuronale, pierderea progresivă a funcției neuronale și / sau moartea neuronală progresivă. Asigurarea neuroprotecției poate duce la întârzierea debutului unei boli neurodegenerative sau a unui sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste în funcție de progresia tipică a bolii, reducerea severității unei boli neurodegenerative sau, reducerea severității sau eliminarea unui sau mai multor simptome existente asociate cu o boală neurodegenerativă, întârzierea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unui sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative, în timp, în comparație cu progresia tipică a bolii și / sau inversarea progresiei unei boli neurodegenerative sau a unui sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative, în timp. Perioada în care este asigurată neuroprotecția poate coincide cu durata tratamentului descris aici. Tratamentul poate furniza neuroprotecție, de exemplu, pe o durată de aproximativ șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte săptămâni sau mai mult, sau aproximativ două luni sau mai mult. Tratamentul poate furniza neuroprotecție, de exemplu, pe o durată de aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult, sau aproximativ șase luni sau mai mult. Acesta poate furniza neuroprotecție pe o durată de aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2 ani sau mai mult, aproximativ 3 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani sau mai mult, sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Tratamentul poate oferi neuroprotecție pe toată durata vieții pacientului.

Intr-un alt exemplu de realizare, o utilizare pentru asigurarea neuroprotecției la un subiect care are nevoie de aceasta (de exemplu, un subiect care are, este suspectat de a avea sau, care prezintă risc de a avea o boală neurodegenerativă) cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetyl-leucina sau sare a acesteia, către subiect.

De asemenea, este descris un kit pentru utilizare în asigurarea neuroprotecției la un subiect care are nevoie de aceasta (de exemplu, un subiect care are, este suspectat de a avea sau, prezintă risc de a avea o boală neurodegenerativă), kitul cuprinzând un mijloc de diagnosticare sau prognosticare a bolii / afecțiunii, și acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Prezenta dezvoltare mai include utilizarea acetyl-leucinei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia ca agent neuroprotector la un subiect care are nevoie de acesta (de exemplu, un subiect care are, este suspectat că are, sau prezintă risc de a avea o boală neurodegenerativă).

Toate caracteristicile descrise aici (inclusiv orice revendicări, rezumate și desene însoțitoare), și / sau toate etapele oricărei metode astfel dezvăluite pot fi combinate cu oricare dintre aspectele de mai sus, în orice combinație, cu excepția combinațiilor în care cel puțin o parte din astfel de caracteristici și / sau etape se exclud reciproc.

5 **Exemple**

Invenția va fi acum explicată mai detaliat în următoarele exemple, care demonstrează utilitatea acetil-leucinei în tratarea unei boli neurodegenerative la un subiect și asigurarea neuroprotecției în respectivul subiect.

Exemplul 1 Metode de studiu pe șoarece *in vivo*

10 **Modelul de șoarece**

Acest studiu a făcut uz de un model autentic de șoarece cu NPC, șoarecele *Npc1^{-/-}* (BALB / cNctr-*Npc1^{tm1N/J}*), care este nul pentru proteina *NPC1* și prezintă toate semnele distinctive ale bolii clinice (Loftus, 1997).

15 Această tulpină mutantă a apărut spontan și are o durată de viață cuprinsă între 10-14 săptămâni și, prin urmare, are un curs de boală mai acut decât majoritatea pacienților. Șoarecele mutant a fost exploatat cu succes, nu numai pentru determinarea ontogenezei bolii și a mecanismelor patogene care stau la baza ei, dar și pentru evaluarea terapierilor experimentale. Analizele care utilizează acești șoareci au fost efectuate la toate nivelele animal, celular și molecular (Baudry, 2003; Smith, 2009; Cologna, 2014; Cologna, 2012). Acesta reprezintă modelul animal de NPC cel mai intens studiat.

20 Înainte de vârsta de aproximativ 4-5 săptămâni șoarecii *Npc1^{-/-}* nu au nici o indicație comportamentală perceptibilă a bolii care să îi distingă de cei de tip sălbatic. Primele indicii ale deficitelor comportamentale, cum ar fi tremorul și mersul ataxic, apar în săptămânile 5-6; în săptămânile 7-8, defectele în coordonarea motorie devin mai evidente și în 9-10 săptămâni ataxia este avansată și însoțită de o pierdere crescută de greutate și de o stare proastă a blănii, deoarece hrănirea și băutul devin dificile (punct final uman aplicat) (Smith, 2009).

25 Codescendenți de genul sălbatic (*Npc1^{+/+}*) au fost utilizați ca martori.

Protocol de tratament

30 Un grup de șoareci *Npc1^{-/-}* și un grup de șoareci *Npc1^{+/+}* au fost tratați cu 0,1 g / kg acetil-DL-leucină, furnizată în amestec în hrana de șoarece, de la înțarcare (varsta de trei săptămâni). Grupuri separate de șoareci *Npc1^{-/-}* și *Npc1^{+/+}* au fost lăsate netratate, ca martori.

Starea blănii

Starea blănii la șoarecii *Npc1^{-/-}*, cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină, a fost comparat prin observarea simplă a șoarecilor la vârsta de nouă săptămâni. **Date privind greutatea**

35 Animalele au fost cântărite de două ori pe săptămână. S-a calculat greutatea medie (mediană) la toți șoarecii din fiecare grup și s-a comparat. **Analiza mersului**

Analiza mersului a fost efectuată pe șoareci la vârsta de opt săptămâni utilizând un sistem CatWalk® 15.0 conform instrucțiunilor producătorului (Noldus, Nottingham, Marea Britanie). Cinci runde au fost înregistrate per animal.

40 Parametrii CatWalk® măsurați au fost:

Medie de stat în picioare: durată medie (duratele medii) a labei în contact cu placa de sticlă;

Ciclul pasului: durată (duratele) între două contacte consecutive ale aceleiași labe;

Ciclul de sarcină: procentul de timp cat labele intră în contact cu placa, comparativ cu timpul pentru a finaliza un ciclu de pas;

45 Etapa de pășire (AB): procentul de timp petrecut în mersul de model alternant LF-RH-RF-LH (LF: față stanga; RH: spate dreapta; RF: față dreapta; LH: spate stanga)

Cadență: pas per secundă într-un test;

Susținere pe diagonală: procentaj de timp cu contact simultan al labelor în diagonală cu placa de sticlă (RF & LH sau RH & LF).

50 **Analiza funcției motorii**

Analiza funcției motorii a fost efectuată pe șoareci la vârsta de opt și nouă săptămâni utilizând un Monitor de activitate în câmp deschis / Open Field Activity Monitor în conformitate cu instrucțiunile producătorului (Linton Instruments, Amlogger Software). Fiecare șoarece a fost plasat într-o cușcă de plastic cu așternut și a fost analizat timp de cinci minute. Statul pe labele din spate a fost numărat manual.

55 Parametrii măsurați ai funcției motorii au fost:

Statul centrat pe labele din spate: șoarecii care stau pe labele din spate fără susținere;

Statul pe labele din spate: șoarecii care stau pe labele din spate cu și fără susținere de pereții cuștilor;

60 Activitate: mișcarea regulată a animalului, inclusiv plimbări;

Număr de deplasări din față în spate (FR): deplasarea animalului din față în spatele cuștii;

Timp activ: durata (s / min) a activității, indiferent de mișcare;

Timp mobil: durata (s / min) a mobilității;

Timp de stat pe etichete din spate: durata oricărui stat pe etichete din spate.

Rezultate

5 **Starea blănii**

Figura 1 B prezintă un codescendent *Npc1^{-/-}* de aceeași vârstă, netratat. S-a observat că șoarecii *Npc1^{-/-}* au o stare proastă a blănii la vârsta de nouă săptămâni, deoarece hrănirea și băutul au devenit dificile (a se vedea Figura 1B).

10 In contrast total, Figura 1A arată un șoarece *Npc1^{-/-}* tratat cu acil-DL-leucina din momentul înțărării. Șoarecii *Npc1^{-/-}* tratați cu acil-DL-leucina au avut o blană netedă și lucioasă, care amintea de codescendenții de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) (a se vedea Figura 1A).

Date privind greutatea

15 Așa cum se poate vedea în Figura 2A, șoarecii de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) s-au îngrășat progresiv pe durata studiului, adică de la vârsta de trei săptămâni la 10 săptămâni. Mai mult, Figura 2A prezintă greutatea medie pe grup de șoareci în fiecare moment în timp (*Npc1^{-/-}* netratat, $n = 1$; *Npc1^{-/-}* acil-DL-leucina 0,1 g / kg, $n = 3$; *Npc1^{+/+}* netratat, $n = 3$; *Npc1^{+/+}* acil-DL-leucina 0,1 g / kg, $n = 2$).

Tratamentul cu acil-DL-leucina nu a avut un efect semnificativ asupra acestui câștig în greutate.

20 Șoarecii *Npc1^{-/-}* au luat inițial în greutate, în mare măsură în același mod ca și martorii *Npc1^{+/+}*. Însă șoarecii *Npc1^{-/-}* au început apoi să piardă în greutate de la vârsta de șase săptămâni. La sfârșitul studiului (vârsta de 10 săptămâni), șoarecii au cântărit aproape la fel de puțin ca la vârsta de doar patru săptămâni.

25 Tratamentul cu acil-DL-leucina a întârziat aceste simptome de scădere în greutate cu două săptămâni, în comparație cu grupul netratat.

O comparație a modificărilor de greutate la șoarecii *Npc1^{-/-}*, cu și fără tratament cu acil-DL-leucina, este prezentat în Figura 2B. În particular, Figura 2B prezintă schimbarea în greutate (%) pe grup de șoareci în fiecare moment în timp, numai pentru șoarecii *Npc1^{-/-}*. Din această figură este evident efectul benefic al tratamentului cu acil-DL-leucina în întârzierea pierderii în greutate.

30 **Analiza mersului**

Rezultatele analizei de mers sunt arătate în Figura 3. Susținerea pe diagonală, cadența și secvența pasului sunt prezentate în Figurile 3A-3C, respectiv. Figurile 3D și 3E prezintă datele privind etichete frontale (FP) (medie de stat în picioare și ciclul pasului în Figura 3D, ciclul de sarcină în Figura 3E). Figurile 3F și 3G prezintă datele privind laba posterioară (HP) (medie de stat în picioare și ciclul pasului în Figura 3F, ciclul de sarcină în Figura 3G). Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SEM. $n = 3$ pentru *Npc1^{+/+}* netratat, $n = 2$ pentru *Npc1^{+/+}* tratat, $n = 1$ pentru *Npc1^{-/-}* netratat (prin urmare nu s-a efectuat o analiză statistică), $n = 3$ pentru *Npc1^{-/-}* tratat.

40 Prima bară din fiecare grafic prezintă proprietățile de mers ale șoarecilor de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*).

A doua bară din fiecare grafic prezintă proprietățile de mers ale șoarecilor de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) tratați cu acil-DL-leucina. Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește proprietățile de mers între acești șoareci și cei care nu au fost tratați. A treia bară din fiecare grafic prezintă proprietățile de mers ale unui șoarece

45 *Npc1^{-/-}*. În ansamblu, acest șoarece a arătat un mers slab, în comparație cu șoarecii *Npc1^{+/+}*. Șoarecele a petrecut extrem de puțin timp, dacă a făcut-o, în susținere pe diagonală (Figura 3A) sau secvență de pas (Figura 3C), iar funcția labei posterioare în poziția de stat în picioare (Figura 3F) și ciclul de sarcină (Figura 3G) au fost, de asemenea, drastic frânate.

50 Cea de-a patra bară din fiecare grafic arată proprietățile de mers ale șoarecilor *Npc1^{-/-}* tratați cu acil-DL-leucina. Acești șoareci au demonstrat un mers semnificativ îmbunătățit în comparație cu codescendenții lor netratați. De fapt, au arătat proprietăți de mers similare cu șoarecii *Npc1^{+/+}*.

Analiza funcției motorii

55 Analiza la vârsta de opt săptămâni nu a evidențiat nici o diferență în ceea ce privește proprietățile funcției motorii între șoarecii *Npc1^{-/-}* și cei de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) (datele nu sunt prezentate).

Cu toate acestea, până la vârsta de nouă săptămâni, au apărut defecte în coordonarea motorie.

60 Rezultatele analizei funcției motorii la nouă săptămâni sunt prezentate în Figura 4. Statul centrat pe etichete din spate, activitatea, statul pe etichete din spate și numărul deplasărilor față-spate (FR) sunt prezentate în Figurile 4A-4D, respectiv. Timpul activ, timpul mobil, timpul de stat pe

labele din spate și numărarea manuală a statului pe labele din spate sunt prezentate în Figurile 4E - 4H, respectiv. Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SEM. $n = 3$ pentru $Npc1^{+/+}$ netratat, $n = 2$ pentru $Npc1^{+/+}$ tratat, $n = 1$ pentru $Npc1^{-/-}$ netratat (prin urmare nu s-a efectuat o analiză statistică), $n = 3$ pentru $Npc1^{-/-}$ tratat.

5 Prima bară din fiecare grafic prezintă proprietățile funcției motorii a șoarecilor de tip sălbatic ($Npc1^{+/+}$).

A doua bară din fiecare grafic prezintă proprietățile funcției motorii a șoarecilor de tip sălbatic ($Npc1^{+/+}$) tratați cu acetyl-DL-leucină. Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește proprietățile funcției motorii între acești șoareci și cei care nu au fost tratați.

10 A treia bară din fiecare grafic prezintă proprietățile funcției motorii a unui șoarece $Npc1^{-/-}$. În ansamblu, acest șoarece a arătat o funcționare motorie slabă, în comparație cu șoarecii $Npc1^{+/+}$. Șoarecele a petrecut extrem de puțin timp, dacă a făcut-o, în stat pe labele din spate (panoul H), în special pe picioarele posterioare nesuținute (panoul A).

15 A patra bară din fiecare grafic prezintă proprietățile funcției motorii la șoareci $Npc1^{-/-}$ tratați cu acetyl-DL-leucină. Acești șoareci au demonstrat o funcție motorie îmbunătățită în mod semnificativ, în comparație cu codescendenții lor netratați. De fapt, au arătat proprietăți similare ale funcției motorii cu șoarecii $Npc1^{+/+}$.

Durata de viață

20 De asemenea, s-a observat că tratamentul șoarecelui $Npc1^{-/-}$ cu acetyl-DLleucină (0,1 g / kg de la vârsta de 3 săptămâni) este asociat cu o creștere semnificativă statistic a duratei de viață (Figura 5). Aceste date indică în plus efectul acetyl-leucinei în întârzierea apariției bolii.

Concluzie

25 În timp ce șoarecii $Npc1^{-/-}$ au avut o indicație peceptibilă de boală care îi distinge de codescendenții de tip sălbatic de la vârsta de 5-6 săptămâni, codescendenții $Npc1^{-/-}$ tratați cu acetyl-DL-leucină de la înțarcare nu au prezentat astfel de simptome până la două sau mai multe săptămâni mai târziu. Tratarea șoarecilor $Npc1^{-/-}$ cu acetyl-DLleucina a întârziat debutul și progresia simptomelor NPC și a prezentat dovezi de neuroprotecție.

30 Este rezonabil să se aștepte ca, deoarece acetyl-DL-leucina a oferit neuroprotecția generală, rezultatele observate pentru NPC vor fi de asemenea observate în alte afecțiuni neurodegenerative și afecțiunii neurodegenerative care sunt asociate cu defecte ale stocării lizozomale.

Exemplul 2

Metode

35 O linie de celule fibroblaste de la un pacient cu NPC a fost tratată timp de 3 zile cu 1 mM de N-acetyl-DL-leucină și volumul lizozomal relativ a fost cuantificat prin LysoTracker, un colorant fluorescent care se acumulează în organele acide. Creșterea fluorescenței LysoTracker indică o creștere a măririi și / sau numărului lizozomal și este un semn distinctiv al celulelor NPC.

40 În plus, fibroblastele derivate din pacienții cu Niemann-Pick A (NPA), mucopolizoză de tip II (MLII), pacienți cu mucopolizaharidoză de tip IIIB (MPS IIIB), aspartilglucozaminurie, mucopolizoză de tip IIIA (MLIIIA) și pacienți cu mucopolizaharidoză de tip VII (MPS VII) au fost tratate cu acetyl-DL-leucină (1 mM) timp de 6 zile, și volumul lizozomal a fost cuantificat prin LysoTracker.

Rezultate

45 Tratatamentul fibroblastelor derivate de la un pacient cu NPC de severitate clinică ușoară cu 1 mM N-acetyl-DL-leucină a fost asociat cu o scădere semnificativă a fluorescenței LysoTracker, indicând volumul lizozomal redus în timp (Figura 6A). Aceste constatări s-au replicat în fibroblaste obținute de la alți pacienți cu NPC de severitate clinică variabilă, care au fost tratați cu 1 mM N-acetyl-DL-leucină timp de 72 ore (Figura 6B).

50 Fibroblastele derivate din pacienții cu NPA și MLII, MPS IIIB,

Aspartilglucozaminurie, MLIIIA și MPS VII au fost observate ca având niveluri ridicate de fluorescență LysoTracker față de controalele de tip sălbatic asociate vârstei (Figurile 6C-6H). Acest lucru indică un lizozom expandat care apare ca urmare a stocării lipidelor, în comparație cu fibroblastele de la persoane sănătoase. Tratatamentul cu acetyl-leucină a fost asociat cu o reducere semnificativă statistic a fluorescenței LysoTracker față de nivelul de control în fibroblaste NPA, și MLII și MPS IIIB, comparativ cu fibroblastele NPA și MLII netratate, respectiv cu fibroblastele MPS IIIB (Figurile 6C-6E), și a fost asociat cu o tendință de reducere a fluorescenței LysoTracker spre nivelul de control în fibroblastele din aspartilglucozaminurie, MLIIIA și MPS VII, comparativ cu fibroblastele netratate din aspartilglucozaminurie, MLIIIA și MPS VII, respectiv (Figurile 6F-6H). Reducerea fluorescenței LysoTracker a indicat o scădere a volumului lizozomal

(Figurile 6C-6H și 6D). Datele prezentate în Figurile 6A-6D prezintă rezultatele după 6 zile de tratament pentru fiecare linie celulară, respectiv cu 1 mM acetyl-leucină, cu volumul lizozomal exprimat ca schimbare de n ori față de fibroblastele de tip sălbatic netratate. Asteriscurile (* / ***) indică o valoare p de (<0,05 / 0,001) față de fibroblastele de boală netratată.

5 Concluzie

Tratamentul cu N-acetyl-DL-leucină a fost asociat cu rectificarea stocării lizozomale perturbate prin reducerea volumului lizozomal și, prin urmare, acetyl-leucina a corectat direct un fenotip al acestor tulburări de stocare lizozomale. Aceste boli reprezintă diferite clase de LSD și, prin urmare, aceste rezultate susțin în continuare utilitatea efectului acetyl-leucinei împotriva unei game largi de tulburări de stocare lizozomală.

10 Exemplul 3

Boala Sandhoff este o tulburare care poate rezulta din moștenirea autozomală recesivă a mutațiilor în gena HEXB, care codifică subunitatea beta a beta-hexosaminidazei. Ca urmare a acestui fapt, ganglioza GM2 nu este degradată și se acumulează în lizozomi în celulele sistemului nervos central (SNC) și periferic.

Acest studiu a făcut uz de un model de șoarece cu boală Sandhoff *Hexb*^{-/-}, așa cum este descris în Jeyakumar și colab. (Jeyakumar, M. și colab. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6388-6393).

Șoareci de genul sălbatic (*Hexb*^{+/+}) au fost utilizați ca martori. **Durata de viață**

Tratamentul cu acetyl-DL-leucină a fost asociat cu o creștere statistic semnificativă a duratei de viață a șoarecelui Sandhoff (Figura 7A). În Figura 7A, șoarecii tratați cu acetyl-leucină au fost tratați cu 0,1 g / kg acetyl-leucină de la vârsta de 3 săptămâni. Asteriscurile (*) indică o valoare p de < 0,05 față de șoarecii Sandhoff netratați. Datele reprezintă medii de n = 6 șoareci pe grup. Fără tratament, timpul median de supraviețuire al șoarecilor Sandhoff a fost de 112 zile. Tratamentul cu acetyl-leucină (0,1 g / kg greutate corporală de la vârsta de 3 săptămâni) a crescut durata de viață mediană la 120 zile. **Funcția motorie**

Tratamentul șoarecilor Sandhoff cu acetyl-leucină a dat naștere la îmbunătățiri ale funcției motorii, așa cum este indicat de studiile de traversare pe bară și de ciclu al pasului.

30 Testul de traversare pe bară

Testul de traversare pe bară este o metodă de evaluare a funcției motorii la șoareci în care șoarecele este plasat agățat cu membrele din față de centrul unei bare orizontale. Un șoarece de tip sălbatic cu funcție motorie normală va fi capabil să-și cupleze membrele posterioare și, astfel, să se mute la una dintre platforme de la oricare capăt al barei și, în acest mod, va finaliza testul.

Un șoarece Sandhoff netratat este capabil să finalizeze testul până la vârsta de aproximativ 11 săptămâni. După acest punct, funcția motorie și mobilitatea / cuplarea membrilor posterioare s-au deteriorat până la punctul în care șoarecele nu poate finaliza testul și va cădea de pe bară pe suprafața captușită de dedesubt.

Tratamentul modelului de șoarece Sandhoff cu acetyl-DL-leucină (0,1 g / kg greutate corporală de la vârsta de 3 săptămâni) a fost asociat cu o funcționare motorie îmbunătățită și mobilitate / cuplare îmbunătățită a membrilor din spate, așa cum s-a evaluat prin testul de traversare a barei (Figura 7B). În Figura 7 B, tratamentul cu acetyl-leucină la 0,1 g / kg greutate corporală a fost asigurat de la vârsta de 3 săptămâni. Șoarecele Sandhoff tratat cu acetyl-leucină și-a păstrat capacitatea de a finaliza testul până la vârsta de 13 săptămâni (inclusiv). Datele prezentate sunt media a șase șoareci pe grup. Șoarecii Sandhoff tratați au păstrat capacitatea de a efectua testul până la vârsta de 13 săptămâni (inclusiv). **Ciclul de pas**

Ciclul de pas este durata de timp luată în timpul locomotiei cu un membru, din momentul în care acesta părăsește solul până când membrul părăsește solul următoarea dată.

Timpul ciclului de pas a fost evaluat la vârsta de 12 săptămâni la șoarecii de model Sandhoff tratați cu acetyl-leucină și cei netratați. Tratamentul cu acetyl-leucină a reprezentat 0,1 g / kg acetyl-leucină în greutate corporală de la vârsta de 3 săptămâni. Tratamentul modelului de șoarece Sandhoff cu acetyl-leucină a fost asociat cu un timp de ciclu de pas cu laba din față semnificativ mai rapid ($p < 0,05$ față de șoarecele SH netratat), un timp de ciclu de pas cu laba din spate mai rapid ($p < 0,01$ față de șoarecele SH netratat) și un timp de ciclu de pas intermediar semnificativ mai rapid ($p < 0,001$ față de șoarecele SH netratat) (Figura 7C). În Figura 7C, tratamentul cu acetyl-leucină de 0,1 g / kg greutate corporală a fost furnizat de la vârsta de 3 săptămâni. Ciclul de pas cu laba din față se referă la membrele frontale ale șoarecelui, ciclul de pas cu laba din spate, la membrele din spate ale șoarecelui, iar ciclul mediu al pasului ia în considerare toate membrele șoarecelui. Asteriscurile (* / ** / ***) indică valori p de <<0,05 / 0,01 / 0,001 față de șoarecele Sandhoff netratat. Datele prezentate sunt media $\pm$ Stdev (deviația standard).

Astfel, tratamentul cu acetyl-leucină a fost asociat cu un ciclu de pas mai rapid în modelul de șoarece Sandhoff, ceea ce poate indica o îmbunătățire a funcției motorii.

Concluzii

Aceste studii demonstrează că tratamentul cu acetyl-leucina al unui model de șoarece Sandhoff poate determina îmbunătățiri ale funcției motorii, după cum au fost evaluate prin două experimente independente, precum și o creștere semnificativă a duratei de viață.

Exemplul 4

Gangliozidozele GM2 reprezintă un grup de tulburări de stocare lizozomală care apar din defecte ale activității β -hexosaminidazei. Grupul cuprinde boala Tay-Sachs, boala Sandhoff și varianta AB a bolii Tay-Sachs.

Fibroblastele derivate din pacienți cu GM2 (boala Tay-Sachs, boala Sandhoff și varianta AB a bolii Tay-Sachs) și martori sănătoși au fost tratați cu acetyl-DL-leucina (1 mM timp de 6 zile) înainte de extracția și cuantificarea de glicosfingolipide (GSL) prin intermediul cromatografiei lichide de înaltă performanță (HPLC).

În absența tratamentului, fibroblastele derivate din toate cele 3 varietăți de gangliozidoză GM2 au demonstrat niveluri ridicate ale GSL în comparație cu martorii de tip sălbatic netratați. În toate cele 3 cazuri, tratamentul cu acetyl-DL-leucina (1 mM timp de 6 zile) a fost asociat cu o reducere a stocării de GSL. În cazul bolii Tay-Sachs, această scădere a fost statistic semnificativă ($p < 0,05$). În cazul bolii Sandhoff și al variantei AB a bolii Tay-Sachs, a existat o tendință spre scăderea nivelurilor de GSL asociate cu tratamentul. Datele prezentate în Figurile 8A-8C prezintă rezultatele tratamentului pentru fiecare linie celulară, respectiv cu niveluri de GSL ajustate pentru conținutul de proteine și exprimate ca schimbare de n ori față de nivelurile fibroblastelor de tip sălbatic netratate.

Exemplul 5**Pacientul 1**

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 28 de ani care a fost diagnosticat genetic cu boala Tay-Sachs și care a prezentat disartrofonie, tremor, ataxie de postură și mers, parapareză și atrofii musculare. În special, pacientul nu putea să stea în picioare sau să meargă, ci doar să facă doar cate un pas cu susținere puternică și avea instabilitate posturală distinctă, tulburare de mișcare oculară, disfație și dizartrie și o ușoară afectarea funcției cognitive. Primele simptome au fost observate la vârsta de 16 ani.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat scorul pe Scala pentru evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 15,5 / 40. În plus, rezultatele reieșite din analiza Indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): 21,6 s

Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 48,3 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 44,9 s

Testul Word MW PATA: 20

Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA): 18 /30

De asemenea, pacientul a fost înregistrat video, pentru o comparație ulterioară. În ziua următoare acestei examinări, pacientul a început tratamentul cu acetyl-leucina, la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână.

După o lună și, respectiv, patru luni, pacientul a fost reexaminat în timpul tratamentului continuu. După o lună, pacientul și-a îmbunătățit abilitățile motorii fine și a redus tremurul mainii, de exemplu, în timp ce mănâncă sau bea. Mersul pe jos nu a fost schimbat semnificativ. După patru luni, pacientul era în stare stabilă, cu o funcție cognitivă ușor îmbunătățită, dar prezenta deteriorare a posturii, a mersului și a funcției motorii fine. Scorurile SARA ale pacientului și rezultatele din analizele SCAFI ale pacientului sunt prezentate mai jos, comparativ cu valoarea inițială. **Tabelul 1.** Parametrii evaluării pacientului

	Inițial	După o lună cu acetyl-DL-leucina	După 4 luni cu acetyl-DL-leucina
SARA	15,5/40	15,5/40	17/40
8MWT	21,6 sec	7 sec	25,49 sec
9HPTD	48,3 sec	45,9 sec	48,67 sec
9HPTND	44,9 sec	40,1 sec	47,09 sec
PATA	20	22	21

MoCA	18/30	21/30	22/30
------	-------	-------	-------

Per total, pacientul a prezentat o ameliorare a simptomelor după tratamentul cu acetil-leucină. **Pacientul 2**

Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie de 32 de ani care a fost diagnosticată genetic cu boala Tay-Sachs și care a prezentat ataxie de postură și mers, insuficiență motorie fină, parapareză a extremităților inferioare și atrofii musculare. În special, mersul pe jos nu era posibil fără sprijin, iar pacienta suferea de disfagie și tulburări de vorbire, tulburări de mișcare oculară și afecțiune ușoară a funcției cognitive. Primele simptome au fost observate la vârsta de 7 ani.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientei a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 10,5 / 40. În plus, rezultatele din analiza Indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

Testul de mers pe jos de 8 metri (8MW): 12,5 s

Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 21,5 s

Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 35,5 s

Testul Word MW PATA: 18

Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA): 21 /30

De asemenea, pacienta a fost înregistrată video, pentru o comparație ulterioară. În ziua examinării, pacienta a început tratamentul cu acetil-leucină la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână.

După o lună, pacienta a fost reexaminată în timp ce a continuat tratamentul și a prezentat o dicție ameliorată, o stabilitate posturală îmbunătățită și o funcție cognitivă îmbunătățită. Poziția și mersul au fost posibile fără sprijin. Scorul SARA al pacientei și rezultatele obținute în urma analizei SCAFI a pacientei sunt prezentate mai jos, comparativ cu valoarea inițială. **Masa 2.** Parametrii evaluării pacientei

	Inițial	După o lună cu acetil-DL-leucină
SARA	10,5/40	5/40
8MWT	12,5 sec	9,55 sec
9HPTD	21,5 sec	34,97 sec
9HPTND	35,5 sec	39,34 sec
PATA	18	17
MoCA	21/30	25/30

Pacientul 3

Pacientul din acest studiu de caz a fost o persoană de sex masculin în vârstă de 8 ani care a fost diagnosticat genetic cu boala Tay-Sachs și care a avut crampe epileptice (tonic-clonic, aproximativ 10 secunde, auto-limitare) aproape în fiecare zi înainte de adormire, tulburări de mișcare oculară, anartrie, probleme distincte în funcția cognitivă și de concentrare (examinarea neurologică nu a fost posibilă), nu putea să stea în picioare sau să meargă singur și era foarte limitat în activitățile zilnice (mancatul, spălatul sau îmbrăcatul nu au fost posibile de unul singur). Primele simptome au fost observate la vârsta de 9 luni.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat un scor pe Scala pentru evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 36/40, un scor mRDS de 18/24, o scală vizuală EQ-5D-5L de 50 și o valoare 8MWT de 18,1 (numai cu susținere puternică).

Pacientul a început tratamentul cu acetil-leucină la o doză de 1,5 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 3 g pe zi pentru a doua săptămână.

După o lună, pacientul a fost reexaminat în timpul tratamentului continuu și a prezentat o creștere a abilităților motorii fine (a reușit să apuce lucruri mici), motivație sporită (încercând mai des să meargă singur), stabilitate posturală ameliorată, un mers și o poziție îmbunătățite, și a putut să pronunțe cuvinte unice. SARA, mRDS, scala vizuală EQ-5D-5L și scorurile 8MWT sunt prezentate mai jos, comparativ cu valoarea inițială.

Tabelul 3. Parametrii evaluării pacientului

	Inițial	După o lună pe acetil-DL-leucină
SARA	36/40	33/40

mRDS	18/24	16/24
Scala vizuală EQ-5D-5L	50	60
8MWT	18,1 (numai cu susținere puternică)	11,75 (cu susținere de un braț)

Exemplul 6

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 13 ani care a fost diagnosticat genetic cu gangliozidoză GM1 și care nu putea să stea în picioare sau să meargă singur, era foarte limitat în activitățile zilnice (mancatul, spălatul, îmbrăcatul de unul singur nu erau posibile), și care prezenta tulburări de mișcare oculară, anartrie și probleme distincte în funcția cognitivă și de concentrare (examinarea neurologică nu a fost posibilă). Primele simptome au fost observate la vârsta de 2 ani.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat un scor pe Scala pentru evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 35/40, un scor mRDS de 15 și o scală vizuală EQ-5D-5L de 50.

Pacientul a început tratamentul cu acetyl-leucina la o doză de 1,5 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 3 g pe zi pentru a doua săptămână.

După o lună, pacientul a fost reexaminat în timpul tratamentului continuu și a prezentat o stare generală stabilă, mers ameliorat (mai fluent) și postură stabilă în poziție naturală. Scorurile pentru SARA, mRDS și scala vizuală EQ-5D-5L ale pacientului sunt prezentate mai jos, comparativ cu valoarea inițială. **Tabelul 4.** Parametrii evaluării pacientului

	Inițial	După o lună pe acetyl-DL-leucina
SARA	35/40	35/40
mRDS	15	16
Scala vizuală EQ-5D-5L	50	60

Exemplul 7**Pacientul 1**

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 73 de ani care anterior a fost diagnosticat cu scleroză amiotrofică laterală (ALS).

Simptomatologia pacientului a fost caracterizată prin disartrie progredientă (vorire nazală și neclară) și slăbiciune a dorsiflexorului drept, cu cădere din picioare drept consecință, pe parcursul ultimilor trei ani.

Din punct de vedere clinic, pacientul a prezentat un discurs bulbar, o pareză de 3/5 la dorsiflexorul piciorului drept și cu ridicarea degetului mare de la picior, reflexe generalizate exagerate și creștere a tonusului spastic al membrului inferior drept. EMG a prezentat activitate spontană, iar cMRT nu a prezentat nicio patologie.

Pacientul a început tratamentul cu Riluzol în jurul diagnosticării cu ALS. Cu toate acestea, simptomatologia clinică a rămas neschimbată.

Pacientul a început apoi tratamentul cu acetyl-DL-leucina, la o doză de 3 grame pe zi pentru prima săptămână, apoi o doză de 5 grame pe zi pentru a doua săptămână. Rezultatele au fost documentate prin video.

După 15 zile de tratament, a fost efectuat un examen medical în care pacientul a raportat o îmbunătățire semnificativă a vorbirii. Pacientul a putut să vorbească mai fluent și a fost capabil să-și moduleze vocea mai bine, în comparație cu premedicația (care a fost documentată prin video).

După încă alte 20 de zile, a fost efectuat un alt examen medical în care pacientul a raportat o îmbunătățire suplimentară a vorbirii. În plus, pacientul a raportat ameliorarea mersului. Pareza dorsiflexorului de la piciorul drept și, în consecință, căderea din picioare s-a îmbunătățit simțitor și nu a putut fi detectată din punct de vedere clinic. În plus, pacientul a raportat o îmbunătățire a somnului: adormire mult mai rapidă, somn mai îndelungat și resimțindu-se în mod clar mai odihnit dimineața.

Pacientul a continuat tratamentul timp de aproximativ 30 de zile. La aproximativ 7 zile după ce pacientul a oprit tratamentul, a fost efectuat un examen medical în care pacientul nu a raportat nicio îmbunătățire subiectivă de vorbire sau a parezei dorsiflexorului drept. Somnul s-a deteriorat, de asemenea. După aproximativ 1-2 săptămâni suplimentare fără tratament cu acetyl-leucina, pacientul a raportat deteriorarea vorbirii. Pacientul a reluat tratamentul la acel moment și, aproximativ două luni mai târziu, a raportat o

simptomatologie stabilă. Comparativ cu momentul în care tratamentul cu acetil-leucină a fost inițiat inițial, s-a putut observa o ușoară deteriorare a vorbirii.

Deoarece pacientul nu a observat nici o îmbunătățire a vorbirii, pacientul a cerut să se oprească medicația. Aproximativ 2-3 săptămâni mai târziu, pacientul a raportat din nou deteriorarea vorbirii după întreruperea tratamentului cu acetil-DL-leucină. Pacientul a reluat tratamentul și a raportat simptomatologie îmbunătățită, în special vorbirea.

Per total, pacientul a prezentat o ameliorare a simptomelor după tratamentul cu acetil-leucină. **Pacientul 2**

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 74 de ani, care anterior fusese diagnosticat cu ALS.

Simptomatologia pacientului a fost caracterizată prin dizartrie progredientă (vorbire nazală și neclară) și disfagie concomitentă, și slăbiciune în timpul mersului pe parcursul a mai mult de un an, și o pareză a membrului superior stâng timp de aproximativ patru luni. EMG a prezentat o activitate polifazică generalizată și o afectare neurogenică cronică în segmentul bulbar, cervical și lombar.

Examinarea clinică a pacientului a evidențiat dizartrie severă, hipomotilitate la nivelul limbii, 2/5-3/5 pareză a brațului stâng, cu afectarea abilităților motorii fine, reflexe și fasciculări exagerate generalizate. Medicația cu Riluzol a fost început cu o lună mai devreme.

Pacientul a început tratamentul cu acetil-DL-leucină, la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, apoi o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână.

După aproximativ 2 luni, pacientul a fost reexaminat și a raportat deteriorarea progresivă a funcției motorii stângii, dar o îmbunătățire discretă a mersului pe jos. În plus, funcțiile de înghițire au rămas stabile.

Pacientul 3

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 66 de ani care fusese anterior diagnosticat cu ALS.

Simptomatologia pacientului a fost caracterizată prin slăbiciune și atrofie progresivă a ambelor extremități superioare proximale, ușoară afectare a abilităților motorii fine și fasciculări generalizate și crampe. EMG a arătat o activitate spontană patologică și o schimbare neurogenică cronică, MRT a creierului și coloanei cervicale nu au prezentat nici o patologie. S-a început medicația cu Riluzol.

Aproximativ două luni mai târziu, un examen clinic a arătat o pareză de 3/5 până la 4/5 a ambilor umeri și a brațelor în zona proximală și o încetinire a abilității motorii fine, fasciculări generalizate și reflexe normale. Pacientul a început tratamentul cu acetil-DL-leucină, la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, apoi o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână.

După o lună, pacientul nu a raportat ameliorarea simptomatologiei, fără ameliorarea forței musculare a membrelor superioare. Medicamentul cu acetil-DL-leucină a fost suspendat și pacientul a fost rugat să raporteze agravarea simptomatologiei.

Pacientul 4

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat de 66 de ani care fusese diagnosticat cu ALS. Simptomatologia pacientului a fost caracterizată prin slăbiciune progresivă și atrofie a ambelor extremități superioare proximale, ușoară afectare a abilităților motorii fine și fasciculări generalizate și crampe. EMG a prezentat o activitate patologică spontană și schimbări neurogene cronice. MRT a creierului și a coloanei cervicale nu prezintă nici o patologie. S-a început tratamentul cu riluzol.

Un examen clinic a arătat o pareză de 3/5 până la 4/5 a ambilor umeri și a brațelor din zona proximală, o încetinire a abilității motorii fine, fasciculări generalizate și reflexe normale, și un scor ALS-FRS de 44/48.

Pacientul a început tratamentul cu acetil-DL-leucină, la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, apoi o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână.

După aproximativ o lună, pacientul a raportat o îmbunătățire subiectivă a disfagiei și o mai mică hipersalivare. Rudele sale au raportat o expresie facială îmbunătățită și mai importantă. Slăbiciunea membrelor a rămas neschimbată. Terapia a fost suspendată și, după 10 zile, pacientul a raportat agravarea simptomatologiei, în special deteriorarea subiectivă a disfagiei și a hipersalivației. Pacientul a reluat tratamentul continuu.

Pacientul a fost reevaluat aproximativ 8 săptămâni mai târziu și simptomatologia a rămas stabilă. Scorul pacientului ALS-FRS a fost de 43/48. Comparativ cu simptomatologia din timpul diagnosticului, a existat doar o ușoară progresie a slăbiciunii mersului și a membrelor superioare.

Exemplul 8

Tratamentul cu acetil-leucină a demonstrat că dă naștere îmbunătățirilor la 3 pacienți diagnosticați cu atrofie multisistemică de tip cerebelar (MSA-C).

Pacientul 1

Pacientul 1 în acest studiu de caz a fost o femeie cu vârsta de 50 de ani care a prezentat ataxie progresivă cu probleme de vorbire și probleme de mers pe jos în ultimii trei ani.

5 Examinarea clinică a pacientei a evidențiat semne motorii oculare cerebelare centrale, disartrofonie moderată, ataxie ușoară a membrelor și ataxie moderată a posturii și a mersului. Mai mult, RMN-il pacientei a arătat atrofia cerebelului și a trunchiului cerebral, în special a arcului și mezencefalului. Pacienta a fost diagnosticată în consecință ca având MSA-C.

Pacienta a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina, la o doză de 5 g pe zi (2 g după trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masă de seară).

10 După o săptămână de tratament, pacienta a prezentat deja o îmbunătățire semnificativă a vorbirii.

Pacientul 2

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat de 77 de ani care a fost diagnosticat cu MSA-C.

15 Simptomatologia pacientului a fost caracterizată de dificultăți progresive ale mersului pe jos și mers nesigur, cu o tendință de cădere (pacientul a căzut de aproximativ 10 ori pe lună). Pacientul prezenta amețeli, sindrom hipocinetic rigid, mișcări oculare sacadice, dismetrie în testul de coordonare și disfuncție autonomă, de exemplu disfuncție erectilă, hipotensiune ortostatică și golire incompletă de vezică pe parcursul ultimilor patru ani.

20 Înainte de începerea tratamentului, simptomele pacientului au rămas neschimbate cel puțin o perioadă de trei luni.

Pacientul a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina la o doză de 3 grame pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de până la 5 grame pe zi.

25 După 3 săptămâni de tratament, s-a efectuat o altă examinare. Pacientul și soția lui au raportat o îmbunătățire semnificativă a mersului: pacientul merge pe jos mai sigur și căderea s-a oprit complet. În plus, amețelile trăite de pacient s-au îmbunătățit substanțial.

Pacientul a fost instruit să oprească medicamentul și, după o săptămână, pacientul a raportat o deteriorare a mersului și amețeli. Pacientul a raportat o stare de mers mai nesigură, cu o tendință puternică de a cădea.

30 Pacientul a fost apoi instruit să repornească medicamentul, care a continuat timp de încă 40 de zile și apoi s-a oprit din nou. În timpul examinării clinice, la 7 zile după oprirea tratamentului, pacientul a confirmat deteriorarea progresivă a mersului și amețeli la două zile după oprirea tratamentului, și o tendință foarte puternică de cădere la 5 zile după oprirea tratamentului. Pacientul a revenit ulterior la tratament continuu.

Pacientul 3

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat de 76 de ani care fusese diagnosticat cu MSA-C oligosimptomatic.

Simptomatologia pacientului a fost caracterizată de dificultăți progresive la mers pe jos și mers nesigur (fără căderi), precum și amețeli.

40 Din punct de vedere clinic, pacientul a prezentat mișcări oculare sacadice și dismetrie la testele de coordonare. cMRI a arătat o atrofie a mezencefalului, iar FDGPET cerebral a prezentat un metabolism redus al striatului și cerebelului. Rezultatele testului posturografic al pacientului au fost patologice, cu o tendință ridicată de a cădea. Înainte de începerea tratamentului, simptomatologia clinică a pacientului a rămas neschimbată pe o perioadă de cel puțin un an.

45 A fost efectuată analiza mersului, care a ilustrat un mers atactic, viteză redusă și lățime mai mare a traseului, în comparație cu intervalul normal și fluctuațiile mersului. Pacientul a început apoi tratamentul cu acetyl-DL-leucina la o doză de 3 grame pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 5 grame pe zi pentru a doua săptămână. După o lună de tratament, s-a efectuat o nouă examinare. Analiza mersului a arătat o îmbunătățire a vitezei de mers și reducerea lățimii traseului și a fluctuațiilor de mers.

50 **Tabelul 5.** Parametrii de analiză a mersului.

	La scurt timp după începerea tratamentului	După 27 de zile de tratament	Interval normal (± SD)
Viteză (cm / sec)	72	106	110,81(18,33)
	La scurt timp după începerea tratamentului	După 27 de zile de tratament	Interval normal (± SD)
Viteză max. (cm / sec)	183	208	158,30 (22,66)

Cadență (pași / minut)	101	113	109,19 (12,75)
Lățimea traseului (cm)	16,8	14,6	9,06 (1,94)
Lungimea ciclului de pas (cm)	87	113	121,81 (11,52)
Postură dublă (%)	32,5	27,3	20,73 (2,55)
Coeficient de variație (temporal)	3,3	3,1	1,94 (0,85)
Evaluare funcțională a mersului	21/30	20/30	24,9 (3,6)

Pacientul a fost instruit să oprească medicamentul și a raportat o deteriorare progresivă a mersului și amețeli la aproximativ două până la trei săptămâni după oprirea tratamentului.

- 5 Pacientul a revenit ulterior la tratament continuu, iar simptomatologia s-a îmbunătățit. Tratamentul a fost suspendat din nou și pacientul a fost evaluat după trei săptămâni. Pacientul a raportat deteriorarea simptomelor, în special amețeli. Analiza mersului a arătat o lărgime crescută a mersului, comparabilă cu starea anterioară terapiei:

Tabelul 6. Parametrii de analiză a mersului.

	După 20 de zile de re-suspendare a tratamentului
Viteză (cm / sec)	106
Viteză max (cm / sec)	197
Cadență (pași / minut)	112
Lățimea traseului (cm)	17,5
Lungimea ciclului de pas (cm)	115
Postură dublă (%)	27,1
Coeficient de variație (temporal)	2,5
Evaluare funcțională a mersului	22/30

Exemplul 9

- 10 Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 59 de ani, cu schimbare de personalitate progresivă, caracterizat prin apatie, letargie și indiferență. În plus, pacientul a prezentat un sindrom hipocinetico-rigid, în principal pe partea din stânga, cu afectarea abilităților motorii fine și reducerea rezonanței brațului stâng. Mai mult, pacientul a prezentat tulburări de bradicinezie generalizată și de mers cu pași mici și 2-3 căderi pe lună. Pacientul prezintă, de asemenea, deficiențe de vorbire și deficit cognitiv în ceea ce privește încetinirea psihomotorie și
- 15 fluentă redusă a limbajului semantic.

Pacientul a fost diagnosticat cu demență frontotemporală cu parkinsonism, și Datscan a evidențiat o reducere a receptorilor de dopamină care susțin diagnosticul. FDG-PET cerebral a arătat un metabolism redus în principal frontal.

- 20 Pacientul a prezentat puține îmbunătățiri în timpul tratamentului cu L-Dopa și Ropinirol. Pacientul a început tratamentul cu acetyl-DL-leucine, la o doză de 3 grame pe zi timp de o săptămână, apoi o doză de 5 grame pe zi timp de 4 săptămâni.

După aproximativ o lună de tratament cu acetyl-leucine, medicația a fost oprită și pacientul a fost reexaminat 13 zile mai târziu.

- 25 Pacientul și soția și fiica acestuia au raportat o îmbunătățire semnificativă a mersului în timpul tratamentului cu acetyl-leucine și, în plus, căderea pacientului s-a oprit. Pacientul a prezentat, de asemenea, o îmbunătățire a vorbirii, care a fost mai puțin afectată, mai inteligibilă și subiectiv mult mai controlată. După întreruperea tratamentului, simptomele s-au înrăutățit.

Exemplul 10

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 75 de ani, cu tulburare progresivă de mers nesigur și amețeli care au dus la căderi pe spate. În plus, pacientul a prezentat un sindrom hipocinetico-rigid în principal pe partea din stânga, cu apraxie și fenomen de membru străin.

- 5 Pacientul a fost diagnosticat cu sindrom corticobazic. Datscan a relevat o reducere a receptorilor dopaminergici și RMN-ul a arătat un motorcortex atrofic al emisferei drepte care susține diagnosticul.

Pacientul nu a prezentat nicio îmbunătățire în timpul tratamentului cu L-Dopa.

- 10 Pacientul a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina, la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, apoi la 5 g pe zi. Analiza mersului a fost efectuată înainte de începerea tratamentului.

După 20 de zile de tratament cu acetyl-leucina, pacientul a fost reexaminat. A fost observată o ameliorare a simptomelor de amețeli și o reducere semnificativă a frecvenței căderilor.

Tabelul 7. Parametrii de analiză a mersului.

	Înainte de tratament	După 20 de zile de tratament	Media ($\pm$ SD)
Viteză (cm / sec)	63	92	110,81 (18,33)
Viteza max. (cm / sec)	131	152	158,30 (22,66)
Cadență (pași / minut)	90	106	109,19 (12,75)
Lățimea traseului (cm)	12,1	12,3	9,06 (1,94)
Lungimea ciclului de pas (cm)	84	104	121,81 (11,52)
Postură dublă (%)	29,8	26,6	20,73 (2,55)
Coefficient de variație (temporal)	3,9	3,4	1,94 (0,85)
Evaluare funcțională a mersului	13/30	18/30	24,9 (3,6)

- 15 A existat o îmbunătățire obiectivă a parametrilor de analiză a mersului, de exemplu de viteză, viteză maximă, cadență și postură dublă redusă (Tabelul 2 și Figura 9).

După 8 săptămâni de tratament cu acetyl-leucina, medicația a fost oprită și pacientul a fost reexaminat după 6 zile.

- 20 Pacientul a raportat o creștere a simptomelor de amețeli la două zile după suspendarea tratamentului (senzația de a fi beat). Pacientul a revenit ulterior la tratament continuu.

Exemplul 11

Pacientul 1

- 25 Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie de 76 de ani cu amețeli, care aveau loc în principal în timpul mersului pe jos. Nu au fost raportate căderi. Pacienta a prezentat, de asemenea, tulburare de mers cu pași mici și bradicinezie generalizată și paralizie vertebrală cu afectare a abilităților motorii fine.

Pacienta a fost diagnosticată cu paralizie supranucleară progresivă. Datscan a dezvăluit o reducere a receptorilor dopaminergici și FDG-PET cerebral a arătat un metabolism redus în principal frontal, susținând diagnosticul.

- 30 Pacienta a prezentat o ameliorare redusă în timpul tratamentului cu L-Dopa. Pacienta a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina, la o doză de 3 g pe zi timp de o săptămână, apoi cu o doză de 5 g pe zi timp de 4 săptămâni. După 27 zile de tratament cu acetyl-leucina, medicația a fost oprită și pacienta a fost reexaminată 60 de zile mai târziu.

- 35 Pacienta a raportat o reducere semnificativă a amețelii și ușoară îmbunătățire a mersului în timpul tratamentului cu acetyl-leucina. După întreruperea tratamentului, simptomele s-au înrăutățit.

Pacienta a fost reexaminată cu aproximativ două luni mai târziu și a raportat o simptomatologie stabilă a paraliziei supranucleare progresive; nu a existat o progresie clinică. Scorul PSPRS a rămas stabil, iar reducerea amețelii a fost încă semnificativă.

- 40 **Pacientul 2**

Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie în vârstă de 66 de ani cu sindrom simetric hipocinetico-rigid, tulburare de mers cu pași nesiguri și mici (tendință puternică de cădere) și paralizie vertebrală cu afectare a abilităților motorii fine. Pacienta a fost diagnosticată cu paralizie supranucleară progresivă. Datscan a dezvăluit o reducere a receptorilor dopaminergici și

FDG-PET cerebral a arătat un metabolism redus în principal frontal, susținând diagnosticul. Nu a existat un răspuns la levodopa.

- Pacienta a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina, la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, apoi la 5 g pe zi. Analiza mersului a fost efectuată înainte de începerea tratamentului. După 17 zile de tratament, medicamentul a fost oprit și pacienta a fost reexaminată după 4 zile. Pacienta nu a raportat o îmbunătățire semnificativă a mersului sau sindromului hipocinetetic rigid.

Tabelul 8. Parametrii de analiză a mersului.

-	Înainte tratament de	După 17 zile de tratament	Valori normale ($\pm$ SD)
Viteză (cm / sec)	51	68	119,12 (17,27)
Viteză max. (cm / sec)	123	98	176,78 (19,10)
Cadență (pași / minut)	93	99	113,06 (10,38)
Lățimea traseului (cm)	10,3	9,3	9,49 (3,56)
Lungimea ciclului de pas (cm)	66	82	126,71 (13,06)
Postură dublă (%)	34,5	28,6	20,35 (3,21)
-	Înainte tratament de	După 17 zile de tratament	Valori normale ($\pm$ SD)
Coeficient de variație (temporal)	8,5	6,6	1,76 (0,73)
Evaluare funcțională a mersului	15/30	15/30	27,1(2,3)

Pacienta a fost reevaluată aproximativ două luni mai târziu și nu a raportat nici o deteriorare a simptomelor după întreruperea medicației.

10 Pacientul 3

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 56 de ani, cu sindrom hipocinetetic-rigid simetric, nesigur și cu antecedente de căderi și paralizie vertebrală cu afectare a abilităților motorii fine. Pacientul a fost diagnosticat cu paralizie supranucleară progresivă. Datscan a dezvăluit o reducere a receptorilor dopaminergici și FDG-PET cerebral a prezentat un metabolism frontomesial și parietotemporal redus, susținând diagnosticul. Nu a existat un răspuns la levodopa.

- Pacientul a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina, la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, apoi la 5 g pe zi. Analiza mersului a fost efectuată înainte de începerea tratamentului. După 17 zile de tratament, medicamentul a fost oprit și pacientul a fost reexaminat după 4 zile. Pacientul nu a raportat o îmbunătățire semnificativă a mersului sau sindromului hipocinetetic rigid.

Tabelul 9. Parametrii de analiză a mersului.

-	Înainte de tratament	După 17 zile de tratament	Valori normale ($\pm$ SD)
Viteză (cm / sec)	103	120	125,34 (20,66)
Viteză max. (cm / sec)	163	194	180,07 (26,57)
Cadență (pași / minut)	106	112	115,27 (12,02)
Lățimea traseului (cm)	15,5	15,1	9,12 (2,97)
Lungimea ciclului de pas (cm)	118	129	130,34 (13,01)
Postură dublă (%)	25,8	24,3	19,65 (2,75)
Coeficient de variație (temporal)	3,6	3,1	1,77 (1,04)
Evaluare funcțională a mersului	28/30	27/30	28,4 (1,6)

Pacientul a fost reevaluat aproximativ două luni mai târziu și nu a raportat nici o deteriorare a simptomelor după întreruperea medicației.

Pacientul 4

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 76 de ani, cu tulburare de mers progredientă, pași nesiguri și mici (tendință puternică de cădere), camptocormie, sacade lente și hipometrice, blefarospasm și afectare a abilităților motorii fine. Pacientul a fost diagnosticat cu paralizie supranucleară progresivă. RMN a arătat o atrofie discretă a creierului mijlociu (semn Mickey Mouse). A existat un răspuns slab la levodopa.

Pacientul a început tratamentul cu acetyl-DL-leucine, la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, apoi la 5 g pe zi. Analiza mersului a fost efectuată înainte de începerea tratamentului. După trei săptămâni de tratament, medicamentul a fost oprit și pacientul a fost reexaminat. Pacientul a raportat mersul cu o siguranță subiectivă crescută și cu o frecvență redusă a căderilor. Analiza mersului a arătat îmbunătățirea mersului având viteză, viteză maximă și lungime a ciclului de pas crescute și reducerea lățimii traseului, a poziției duble și a coeficientului de variație.

Tabelul 10. Parametrii de analiză a mersului.

	Înainte tratament	De 3 săptămâni de tratament	Valori normale ($\pm$ SD)
Viteză (cm / sec)	39	65	110,81 (18,33)
Viteză max. (cm / sec)	70	93	158,30 (22,66)
Cadență (pași / minut)	109	125	109,19 (12,75)
Lățimea traseului (cm)	15,4	13,6	9,06 (1,94)
Lungimea ciclului de pas (cm)	43	63	121,81 (11,52)
Postură dublă (%)	45,4	36	20,73 (2,55)
Coeficient de variație (temporal)	8,2	6,8	1,94 (0,85)
Evaluare funcțională a mersului		14/30	24,9 (3,6)

După trei luni fără medicamente, pacientul a raportat o evoluție a sindromului hipocinetico-rigid. Mersul s-a îmbunătățit, cu căderi mai frecvente.

Exemplul 12

Pacientul 1

Pacientul din acest studiu de caz a fost un inginer de sex masculin în vârstă de 42 de ani care a suferit de amețeli și dezechilibru postural timp de aproape un an.

Pacientul a fost diagnosticat cu nistagmus cu bătaie descendentă: pacientul a fost sever afectat de vedere încețoșată (oscilopsie) din cauza nistagmusului și a întâmpinat dificultăți la citire și scriere. Acuitatea vizuală a pacientului a fost: dreapta 0,75, stanga 0,67, binocular 0,83, iar nistagmusul cu bătaie descendentă a fost documentat prin video-oculografie. Pacientul a prezentat, de asemenea, o legănare sporită a corpului, documentată de posturografie.

Tratamentul cu 4-aminopiridină (Fampyra, 10 mg de două ori pe zi) timp de patru săptămâni nu a dat naștere nici unui beneficiu.

Pacientul a început tratamentul cu acetyl-DL-leucine, la o doză de 3 g pe zi (1 g după trezire, 1 g înainte de prânz și 1 g înainte de masa de seară) timp de o săptămână, apoi o doză de 5 gram pe zi (2 g după trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară).

După 10 zile, pacientul a raportat un beneficiu semnificativ și că efectul s-a dezvoltat lent. Pacientul a continuat cu această doză de tratament și nu au rezultat efecte secundare. O suspendare temporară a medicamentelor a dus la o deteriorare considerabilă.

Pacientul a fost reexaminat la aproximativ 14 săptămâni după începerea tratamentului cu acetyl-leucine, timp în care pacientul a raportat că este foarte mulțumit de beneficiu. Citirea și scrierea pacientului au fost mult mai bune, datorită oscilopsiei reduse: imaginea mediului înconjurător vizual a fost stabilă. Pacientul a fost capabil să suprimă nistagmusul prin fixare vizuală. În plus, orientarea spațială a pacientului a fost îmbunătățită.

Examinarea clinică efectuată de doi examinatori independenți a evidențiat o reducere a nistagmusului, iar video-oculografia a arătat că pacientul putea suprima nistagmusul prin fixare vizuală. Acuitatea vizuală a pacientului a fost: dreapta 0,83, stanga 1,0, binocular 1.

Posturografia a demonstrat o reducere a balansului postural.

În ansamblu, acest studiu de caz demonstrează ameliorarea simptomelor pacientului pentru această indicație.

Pacientul 2

Pacientul din acest studiu de caz a fost diagnosticat cu nistagmus cu bătaie descendentă. Pacientul a prezentat dezechilibru postural și amețeli. Pacientul nu a beneficiat de Fampyra®.

Pacientul a început să ia acetil-DL-leucină (3 g / zi pentru prima săptămână, 5 g / zi după aceea) și a prezentat ulterior îmbunătățirea mersului, cu abilitatea de a merge pe distanțe mult mai mari (o oră) și vigilență îmbunătățită. De asemenea, nistagmusul cu bătaie descendentă al pacientului a fost îmbunătățit (documentat prin videooculografie). Pacientul a putut suprima parțial nistagmusul prin fixare vizuală, evaluat cu ajutorul unui centru țintă (punct prezentat în centrul unui afișaj timp de 30 de secunde, Figura 13A) și în întuneric complet, folosind ochelari acoperiți cu ochelari laterali (ca de cal) speciali timp de 45 de secunde (Figura 13B). Rezultatele (mediana vitezei de fază lentă, SPV) au fost următoarele: Centrul țintă-orizontal: $-0,02^\circ / s$, vertical: $2,41^\circ / s$; Întuneric complet-orizontal: $0,05^\circ / s$, vertical: $3,27^\circ / s$ (Figura 13C). Pacientul a reușit să minimizeze mișcările oculare în timpul fixării, așa cum se arată în Figura 13A.

Analiza mersului a arătat o creștere a vitezei auto-selectate de la 56 la 85 cm / sec și o viteză maximă de mers de la 122 la 155 cm / sec. Medicamentul a fost apoi suspendat.

La aproximativ o lună după întreruperea tratamentului cu acetil-DL-leucină, simptomatologia pacientului s-a înrăutățit. Analiza mersului a arătat o scădere a vitezei auto-selectate de la 85 la 72 cm / sec și o viteză maximă de mers de la 155 la 113 cm / sec.

Exemplul 13

Pacientul 1

Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie în vârstă de 70 de ani, cu sindrom hipocinetetic-rigid în partea dreaptă și tremor, antecolis, căderi frecvente, disfuncție ortostatică și incontinență de impuls.

Pacienta a fost diagnosticat cu atrofie multiplă de tip Parkinson (MSA-P). Datscan a arătat o reducere a receptorilor dopaminergici în principal pe partea stângă, iar FDG-PET cerebral a prezentat un metabolism în principal parieto-occipital redus. A existat un răspuns discret la Levodopa (100/25 mg 3 x pe zi).

Pacienta a început să ia acetil-DL-leucină (3 g / zi pentru prima săptămână, 5 g / zi după aceea). După 3 săptămâni pe acetil-DL-leucină, pacienta a fost evaluată și nu a fost raportată o îmbunătățire semnificativă a mersului, reducere a căderilor sau îmbunătățire a sindromului hipocinetetic rigid. Medicația a fost oprită.

6 săptămâni mai târziu, pacienta nu a raportat deteriorarea simptomelor după întreruperea tratamentului.

Pacientul 2

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 78 de ani diagnosticat cu atrofie multiplă de tip Parkinson (MSA-P). Simptomatologia pacientului a fost caracterizată de un sindrom hipocinetetic-rigid progresiv, disfuncție ortostatică și amețeli consecutive și tulburări de echilibru. Pacientul a prezentat mișcări oculare sacadice și rigoare simetrică a ambelor membre superioare. Balansarea pe o bandă imaginată a fost asociată cu nesiguranță și pierderea echilibrului. FDG-PET cerebral a arătat un metabolism redus atât al cortexului parietal, cât și occipital, sugestiv pentru demența cu corpi Lewy.

Pacientul a început tratamentul cu acetil-DL-leucină, la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, apoi la 5 g pe zi. Pacientul a fost examinat înainte de inițierea tratamentului și a prezentat simptomatologia clinică descrisă mai sus, cu mers și amețeli foarte pronunțate.

După o lună de tratament, medicamentul a fost oprit și pacientul a fost evaluat. Pacientul a raportat o îmbunătățire subiectivă a amețelii și examinarea clinică a arătat o îmbunătățire a echilibrului pe o bandă imaginată, pe care pacientul l-a efectuat fără dificultăți, comparativ cu examinarea prealabilă. A fost efectuată o analiză a mersului. După o lună fără medicamente, pacientul a raportat o simptomatologie stabilă. Nu s-a raportat agravarea amețelii sau a nesiguranței mersului. S-a efectuat o analiză a mersului.

După două luni fără medicație, s-a efectuat o analiză a mersului și s-a arătat o reducere a vitezei de mers, o reducere a lungimii pasului și o agravare a scorului FGA. Pacientul a raportat o agravare a simptomatologiei generale, incluzând slăbirea progresivă a picioarelor și creșterea nesiguranței mersului. **Tabelul 11.** Parametrii de analiză a mersului.

	După o lună de tratament	După 1 lună fără tratament	După 2 luni fără tratament	Valori normale ($\pm$ SD)
Viteză (cm / sec)	109	114	94	110,81 (18,33)

Viteză max. (cm / sec)	214	196	177	158,30 (22,66)
Cadență (pași / minut)	109	109	106	109,19 (12,75)
Lățimea traseului (cm)	3,8	2,3	3,4	9,06 (1,94)
Lungimea ciclului de pas (cm)	120	126	107	121,81 (11,52)
Postură dublă (%)	25,6	22,5	26,7	20,73 (2,55)
Coeficient de variație (temporal)	2,7	1,7	2,1	1,94 (0,85)
Evaluare funcțională a mersului	24/30	25/30	22/30	24,9(3,6)

Pacientul 3

5 Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 78 de ani diagnosticat cu atrofie multiplă de tip Parkinson (MSA-P). Simptomatologia pacientului a fost caracterizată de sindrom hipocinetico-rigid progresiv, incontinență urinară, disfuncție cognitivă incipientă și tulburare de mers cu pași mici și 2-3 căderi pe lună. Deficitele cognitive s-au caracterizat prin incetinirea psihomotorică și confuzia mentală intermitentă. Datscan a relevat o reducere a receptorilor dopaminergici, care au susținut diagnosticul. FDG-PET cerebral a prezentat un metabolism redus în principal striatal. Terapia cu Levodopa a fost suspendată din cauza efectelor secundare.

10 Pacientul a început tratamentul cu acetyl-L-leucine, la o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, apoi la 5 g pe zi. Pacientul evaluat după o lună pe acetyl-L-leucine. Soția pacientului a raportat o îmbunătățire semnificativă a funcției cognitive. Episoadele de confuzie mentală au dispărut complet. Structura cognitivă a pacientului a părut mult mai clară și mai exactă. Nu a existat nici o îmbunătățire a funcției de mers. Soția pacientului a susținut continuarea tratamentului.

15

Exemplul 14

20 Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat în vârstă de 45 de ani diagnosticat cu ataxie spinocerebelară 28 (SCA 28). Testarea genetică a prezentat o variantă patogenă cunoscută în AFG3L2. Simptomatologia pacientului a fost caracterizată de sindromul cerebelos progresiv de la vârsta de 30 de ani, caracterizat printr-un discurs neclar, mers instabil, tulburare de echilibru și amețeli. Tatăl și bunica pacientului au suferit de o simptomatologie similară. Pacientul a prezentat mișcări oculare sacadice și dismetrie în testele de coordonare, mers ataxic, discurs nedeșluit, reflexe exagerate ale membrelor inferioare, spasticitate a membrelor inferioare și semn pozitiv Babinski pe partea din stanga. cMRI a arătat o atrofie marcată a cerebelului.

25 Pacientul a început tratamentul cu acetyl-L-leucine la o doză de 5 g pe zi. A fost efectuată o analiză de mers înainte de începerea tratamentului. După aproximativ o lună de tratament, medicamentul a fost oprit și pacientul a fost evaluat. Pacientul a raportat o ameliorare a simptomatologiei, în special amețeli reduse (aproape dispărute) și un mers mai stabil. Pacientul a raportat că nu mai merge ca un robot și că putea să urce pe scări fără a folosi balustradele. A fost efectuată o analiză de mers,

30 care a evidențiat o îmbunătățire a parametrilor. **Tabelul 12.** Parametrii de analiză a mersului.

	Înainte tratament	de	După tratament timp de o lună	Valorile standard ($\pm$ SD)
Viteza auto-selectată (cm / sec)	101		118	126,61 (21,43)
Viteza maximă (cm / sec)	188		201	182,94 (25,37)
Cadența (pași / minut)	100		105	115,52 (9,36)
Lățimea traseului (cm)	14,5		11,7	9,43 (2,27)

Lungimea ciclului de pas (cm)	122	135	131,55 (17,98)
Postură dublă (%)	24,9	23,8	18,76 (3,46)
Coeficient de variație (temporal)	4,1	2,1	1,88 (0,79)
Evaluare funcțională a mersului	24/30	23/30	28,9 (1,5)

Exemplul 15

Pacienții 1 și 2

Pacienții din acest studiu de caz au fost două surori de sex feminin, de 24 de ani (Pacienta 1) și de 19 ani (Pacienta 2), respectiv. Pacientele suferă de ataxietelangiectazie.

- 5 Pacienta 1 a prezentat etape de dezvoltare intarziata. Pacienta nu a mers până la vârsta de 2 ani și a prezentat semne și simptome de ataxie cerebeloasă, crize convulsive, împreună cu hipertonie generalizată distală pronunțată și telangiectazie la ochi, urechi și piept. Diagnosticul a fost stabilit la vârsta de 9 ani. Funcția motorie oculară al pacientei 1 a arătat un nistagmus cu bătaie descendentă cu diminuare a vederii pe direcția înainte, și vedere spre stanga mai mult decât spre dreapta, nistagmus spre în sus cu menținerea privirii, urmărire ușor sacadică pe verticală și orizontală, și sacade hipometrice pe orizontală și verticală, cu motilitate limitată pe direcția în sus.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientei 1 a indicat un scor pe Scala pentru evaluarea și clasificarea ataxiei (SARA) de 22/40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

- 15 Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): 21,8 s
 Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 90,2 s
 Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 125,8 s
 Testul Word MW PATA: 12,5
 Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 99 Rezultatele video-oculografiei au fost:

20 **Tabelul 13. Parametrii video-oculografiei.**

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii	Orizontal	Vertical
Centru	0,54	6,9
Vpravo	-1,16	6,2
VI'avo	12,2	12,6
Nadol	-0,14	6,9
Nahor	-0,39	5,95

Pacienta 1 a început tratamentul cu acetyl-DL-leucină (5 g / zi) după examinare. După o lună de tratament, pacienta a fost reevaluată. Îngrijitorii au raportat o îmbunătățire a vorbirii și a mersului. Pacienta în sine nu a perceput nicio schimbare. Examinarea a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 15-5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

- 25 Testul de mers pe jos de 8 metri (8MW): 18,5 s
 Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 77,9 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 101,3 s
 Testul Word MW PATA: 13
 30 Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 85 Rezultatele video-oculografiei au fost:

Tabelul 14. Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii	Orizontal	Vertical
Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii	Orizontal	Vertical
Centru	0,4	4,77

Dreapta	-0,95	4,83
Stanga	8,2	8,85
Jos	-0,44	5,29
Sus	0,72	2,67

Subseturile SARA și SCAFI ale pacientei 1 s-au îmbunătățit după tratament, iar video-oculografia a arătat o îmbunătățire semnificativă a stabilității de fixare și scăderea intensității nistagmusului cu bătaie descendentă.

- 5 Pacienta 2 a prezentat etape de dezvoltare intarziat, sechele la varsta de 1 an, hipotonie generalizată, contracții la extremitățile inferioare cu picior echinovar bilateral, areflexie, leucemie limfoblastică acută la varsta de 3 ani, splină ușor mărită, hipercolesterolemie, anemie microcitică hipocromatică, nevi pigmentar și vitiligo. Primele simptome au fost observate de către părinții pacienților la varsta de 15 luni. Funcția motorie oculară al pacientei 2 a arătat convulsii de undă pătratică, nistagmus spre stanga mai mult decat spre dreapta cu componentă verticală, nistagmus
- 10 cu bătaie descendentă, urmărire ușor sacadică, paralizie vizuală pe direcție în sus mai mare decat pe direcție în jos, și convergență deteriorată.

- Inainte de inceperea tratamentului, examinarea pacientei 2 a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 28,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:
- 15 Testul de mers pe jos de 8 metri (8MW): nu il poate efectua fără suport
Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 300 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 299,2 s
Testul Word PAT: 13.5
- 20 Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 45 Rezultatele video-oculografiei au fost:
Tabelul 15. Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii	Orizontal	Vertical
Centru	-2	6,18
Dreapta	-3,97	7,6
Stanga	-0,24	9,49
Jos	-2,86	5,58
Sus	-1,11	4,97

- Pacienta 2 a inceput tratamentul cu acetil-DL-leucină (5 g / zi) după examinare. După o lună de tratament, pacienta a fost reevaluată. Ingrijitorii au raportat o îmbunătățire a funcției motorii fine, a tremurului mainii și a vorbirii. Pacienta in sine nu a perceput nici un beneficiu. Examenul a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 23,5 / 40.
- 25 Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:
Testul de mers pe jos de 8 metri (8MW): nu il poate efectua fără suport
Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 300 s
Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 300 s
Testul Word MW PATA: 14
- 30 Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 80 Rezultatele video-oculografiei au fost:
Tabelul 16. Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii	Orizontal	Vertical
Centru	-1,45	5,6
Dreapta	-3,45	6,56
Stanga	3,58	7
Jos	-2,5	4,69

Sus	-0,51	3,15
-----	-------	------

Video-oculografia a evidențiat o îmbunătățire a stabilității de fixare și o îmbunătățire semnificativă a intensității nistagmusului cu bătaie descendentă la pacienta 2. **Pacientul 3**

Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie de 19 ani care suferă de ataxietelangiectazie din copilărie, având:

- 5 Dezvoltare motorie întârziată, semne și simptome ale ataxiei cerebeloase, hipotonie axială pronunțată cu hipertonie acrală, contracții severe ale picioarelor cu deformații ortopedice bilaterale de picior echinovar și transversoplanus bilateral și, astfel, cu limitare la scaunul cu roțile, disdiadocchineză și areflexia extremităților inferioare cu percepție proprioceptivă scăzută; și
- 10 Limfom non-Hodgkin, polimorfism MTHFR (C677T), limfangiom al buzei inferioare, colecistolitiază, cardiomiopatie dilatată, nevi pigmentari, cifoscolioză toraco-lombară și teleangiectazie scleroasă la ambii ochi.

- 15 Funcția motorie oculară a pacientei a prezentat nistagmus cu menținere a privirii la dreapta și la stanga, mișcări oculare sacadice, sacade lente în toate direcțiile, în special orizontal, reflexe vestibulo-oculare patologice, cu sacade corective de captare și supresie de fixare vizuală patologică a reflexului vestibulo-ocular.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientei a indicat un scor de 23/40 pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA). Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

- 20 Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): imposibil de realizat
Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 150 s Testele MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 161,6 s
Testul Word MW PATA: 14
Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 80 Rezultatele video-oculografiei au fost:

Tabelul 17. Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii [° / s]	Orizontal	Vertical
Centru	3	-1,5
Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii [° / s]	Orizontal	Vertical
Dreapta	-0,4	-1
Stanga	7,3	2,5
Jos	2,4	-0,2

- 25 Pacienta a început tratamentul cu acetil-DL-leucină (5 g / zi) la aproximativ șase luni de la examinare. După puțin peste 7 luni de tratament, pacienta a fost reevaluată. Îngrijitorii și pacienta au raportat ameliorarea generală a stării de bine, fără o specificare mai clară. Examenul a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 21,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

- 30 Test mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): imposibil de realizat
Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 124,5s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 147,5 s
Testul Word MW PATA: 10
Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 80 Rezultatele video-oculografiei au fost:

35 **Tabelul 18.** Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii [° / s]	Orizontal	Vertical
Centru	-0,1	0,4
Dreapta	-4,2	1,7
Stanga	1,7	0,1
Jos	-0,6	1,2

Pacienta a prezentat o ușoară îmbunătățire a testelor SARA și SCAFI subset 9HPT și o îmbunătățire semnificativă a stabilității de fixare și scădere a intensității nistagmusului cu menținere a vederii în toate pozițiile.

Pacientul 4

- 5 Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie de 15 ani care suferă de ataxietelangiectazie de la vârsta de 4 ani. De la vârsta de 7 ani, pacienta a prezentat semne și
 10 simptome severe de ataxie cerebeloasă, insuficiență motorie fină, hipotonie musculară cu areflexie, atrofie musculară și flexie plantară cu contracții discrete. Pacienta era limitată la scaun cu roțile, dar putea să meargă cu sprijin constant. Pacienta a prezentat anemie hemolitică severă, hipogammaglobulinemie, telangiectazie la nivelul sclerelor și toracelui, sindrom secundar Cushing datorat aportului de corticosteroizi și a fost suspectată de a avea limfom non-Hodgkin la nivelul SNC.

- 15 Funcția oculară a pacientei a arătat o deviație lentă a ochilor pe direcție în sus, nistagmus cu bătaie spre stanga în poziția centrală, nistagmus cu menținere a privirii în toate direcțiile, orizontal, cu componentă de bătaie descendentă, tresărire cu mișcarea bruscă a capului.

- Inainte de începerea tratamentului, examinarea pacientei a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 23,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

- 20 Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): imposibil de realizat
 Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 124,5 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 52,3 s

Testul Word MW PATA: 14

Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 70 Rezultatele video-oculografiei au fost:

Tabelul 19. Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii [° / s]	Orizontal	Vertical
Centru	-0,6	1,76
Dreapta	3,7	-0,1
Stanga	-6	0,6
Jos	5,7	2,7

- 25 Pacienta a început tratamentul cu acetil-DL-leucină (5 g / zi) după examinare. După puțin peste 1 lună de tratament, pacienta a fost reevaluată. Pacienta și mama ei au raportat o îmbunătățire a scrierii de mână, în special datorită scăderii tremurului mainii și a funcției motorii fine. Pacienta a raportat, de asemenea, că băutul a fost mai ușor și nu mai avea nevoie de pai. Membrii familiei au descris îmbunătățirea mersului, cu o stabilitate crescută și necesitând un
 30 suport mai redus. Examenul a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 18,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

- Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): imposibil de realizat

- Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 93,5 s

- 35 Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 101,7 s

Testul MW Word PATA: 15.5

Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 70 Rezultatele video-oculografiei au fost:

Tabelul 20. Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă a nistagmusului cu menținere a privirii [° / s]	Orizontal	Vertical
Centru	-0,2	4,8
Dreapta	-1	0,3
Stanga	-0,8	1,9
Jos	-0,7	-2,3

- 40 Pacienta a prezentat o îmbunătățire a testului SARA și SCAFI subset 9HPT a mainii dominante. Video-oculografia a arătat o îmbunătățire generală a stabilității de fixare și scădere a intensității nistagmusului spontan și de menținere a privirii în toate pozițiile.

Pacientul 5

Pacientul din acest studiu de caz a fost un băiat de 10 ani care suferă de ataxietelangiectazie din copilăria sa timpurie, având:

- 5 Dezvoltare psihomotorie întârziată, mers pe jos instabil la 14 luni cu incidență crescută a căderilor, semne și simptome severe de ataxie cerebeloasă, dizartrie și dislalie, insuficiență motorie ușoară, tremor de cap non-frecvent, tempo psihomotor lent, hipotonie cu atrofie musculară și hiporeflexie, anteflexia capului
- 10 cu cifoză în zona toracică, picior transversoplan, scapulae allatae, parasomnia cu pavor nocturnus și autism; și
- Imunosupresie semnificativă, telangiectazie pe palatul moale, sclere, incontinență și habitus astenic.

- 15 Pacientul era limitat la un scaun cu roțile, dar a reușit să facă câțiva pași cu sprijin constant puternic. Funcția motorie oculară a pacientului a prezentat apraxie oculară cu anteflexie accentuată a capului, mișcare a capului și a ochiului „în bloc” atunci când se uită la dreapta și la stanga, paralizie vertebrală cu sacade verticale lente și urmărire ușor sacadică, sacadă orizontală lentă spre stanga, paralizie sacadică la dreapta, motilitate oculară limitată, în special pe verticală, și instabilitate de fixare în toate pozițiile.

- 20 Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat scorul pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 24,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): nu poate merge fără suport constant

Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 102,7 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 116,8 s

Testul Word MW PATA: 6

- 25 Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 90 Rezultatele video-oculografiei au fost: **Tabelul 21.** Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă (SPV) a nistagmusului de fixare și menținere a privirii, [° / s]		
	Orizontal	Vertical
Centru	0,96	1,53
Dreapta	0,21	2
Stanga	2,1	3,64
Jos	0,71	3,91
Sus	0,31	1,69

- 30 Pacientul a început tratamentul cu acetyl-L-leucine (5 g / zi) după examinare. După aproximativ o lună de tratament, pacientul a fost reevaluat. Mama pacientului a descris o îmbunătățire semnificativă a stabilității mersului; înainte de terapie, el cădea în mod constant pe spate și trebuia să fie parțial „transportat”. Cu medicație, el a fost în stare să meargă doar ținându-se de mana îngrijitorului.

- 35 Funcția motorie fină, intensitatea tremorului mâinii și susținerea corpului au fost îmbunătățite. Îmbunătățirea funcției motorii fine a fost reflectată în activitățile zilnice, cum ar fi mâncatul și băutul în mod independent. Pacientul a câștigat 1,5 kg și a avut un apetit mai bun. Examenul a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 20,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:

Testul de mers pe jos de 8 metri (8MW): nu poate merge fără suport

Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 103,6 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 88,8 s Testul cu Word MW PATA: 7.5

- 40 Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 80 Rezultatele video-oculografiei au fost: **Tabelul 22.** Parametrii video-oculografiei.

Viteza de fază lentă (SPV) a nistagmusului de fixare și menținere a privirii, [° / s]		
	Orizontal	Vertical
Centru	0,79	3,54

Dreapta	1,17	2,36
Stanga	1,22	2,53
Jos	0,62	1,08
Sus	0,33	1,71

5 După aproape 7 luni de tratament, pacientul a fost din nou reevaluat. Mama pacientului a descris un mers semnificativ mai stabil; această constatare a rămas constantă de la prima evaluare după tratament. Pacientul și-a îmbunătățit concentrarea și vorbirea. Pacientul putea să stea singur și, în general, era mai independent în activitățile zilnice. Pacientul a câștigat încă 3 kg, cu un apetit îmbunătățit și a prezentat o ameliorare a rezistenței.

10 Examenul a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 17,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:
Testul mediu de mers pe jos de 8 metri (8MW): 15,3 s (ținut de mână)
Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 92,4 s Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 98,3 s
Testul Word MW PATA: 11
Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 100

15 Pacientul a fost reevaluat după puțin mai mult de un an de tratament și a prezentat o îmbunătățire a interacțiunii sociale, a activității și a agilității. Părinții pacienților au raportat ameliorarea incontinenței. Pacientul a dezvoltat o durere localizată frontal care apărea în mod repetat, cu vărsături dimineața. Pe baza istoricului familial, s-a suspectat că durerea localizată se poate datora migrenei infantile.

20 Examenul a indicat un scor pe Scala de evaluare și clasificare a ataxiei (SARA) de 16,5 / 40. Rezultatele din analiza indicelui funcțional de ataxie spinocerebelară (SCAFI) au fost:
Testul de mers pe jos de 8 metri (8MW): 13,9 s (capabil să meargă singur, ținut de mână de mamă)
Testul MW cu 9 știfturi și găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 95,6 s
Testul MW cu 9 știfturi și găuri non-dominant (9HPTND): 127,6 s
Testul Word MW PATA: 14,5
Scală vizuală analogică (evaluată de pacient): 95

25 La tratamentul cu acetil-DL-leucină, pacientul a prezentat subteste SARA și SCAFI îmbunătățite, o calitate crescută a vieții, o stabilitate generală îmbunătățită de fixare și o scădere a intensității nistagmusului spontan și menținere a privirii, mai ales în plan vertical (după 1 lună).

Pacientul 6

30 Pacientul din acest studiu de caz a fost o persoană de sex feminin de 10 ani suferind de ataxie-telangiectazie, care avea mers și postură ataxică, tulburare a funcțiilor motorii fine cu tremor de mână, disfagie și tulburări de vorbire, tulburări de mișcare oculară și probleme cu funcția cognitivă și concentrarea. Primele simptome au fost observate la vârsta de un an.

35 După examinarea inițială, pacienta a început tratamentul cu acetil-DL-leucină la 1,5 g / zi pentru prima săptămână și la 3 g / zi pentru a doua săptămână. Pacienta a fost evaluată după o lună și, respectiv, șase luni de tratament. După o lună de tratament, pacienta a prezentat o creștere a abilităților motorii fine, cu un tremor redus al mainii, o stabilitate posturală mai bună și mers mai bun, o dicție ameliorată și o încredere sporită în sine. După șase luni de tratament, pacienta a prezentat stare generală stabilă, un mers și o poziție stabilă și scriere de mână îmbunătățită. Totuși pacienta suferea de anxietate, fapt care ar fi de așteptat să influențeze negativ răspunsul.

40 Scorurile SARA și SCAFI ale pacientei la fiecare evaluare sunt prezentate mai jos.

Tabelul 23. Parametrii evaluării pacientei.

	Inițial	După o lună de tratament cu acetil-DL-leucină	După șase luni de tratament cu acetil-DL-leucină
SARA	11/40	8,5/40	11/40
8MWT	8,95 sec	8,45 sec	7,53 sec
9HPTD	85,38 sec	81,95 sec	136,27 sec

9HPTND	71,2 sec	70,39 sec	80,32 sec
PATA	14,5	15,5	13

Exemplul 16

Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie cu vârsta de 60 de ani care a fost diagnosticată genetic cu ataxie spinocerebelară (SCA) 1. Înainte de tratament, pacienta avea probleme severe cu vorbirea și înghițirea, tremor al ambelor brațe, spasticitate și ataxie moderată de postură și mers. Pacienta avea, de asemenea, probleme de somn.

După trei săptămâni de medicație cu acetil-DL-leucină (5 g / zi), toate simptomele s-au îmbunătățit semnificativ, după cum s-a demonstrat în continuare prin examinarea clinică, incluzând spasticitatea și afectarea funcției motorii oculare.

Trei luni mai târziu, medicamentul a fost oprit. După două săptămâni, intensitatea semnelor și simptomelor a fost aceeași ca și înainte de terapie. Tratamentul a început din nou, iar pacienta a rămas cu și, continuă tratamentul după mai bine de doi ani, la aceeași doză, fără efecte secundare.

Fiica pacientei a raportat o progresie considerabilă a bolii în timp, cu un efect simptomatic persistent, dar a observat, anecdotic, că există o eficacitate simptomatică pe termen lung datorată tratamentului.

Exemplul 17

Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie de 70 de ani, cu mers nesigur și căderi frecvente, halucinații vizuale nocturne, tulburări de somn REM. Pacienta a prezentat sindrom hipocinetico-rigid simetric, cu afectarea abilităților motorii fine și fluctuații în atenție și conștientizare.

Pacienta a fost diagnosticată cu demență cu corpi Lewy. FDG-PET cerebral a prezentat o disfuncție sinaptică în lobul parietal și occipital, și DATscan a arătat o degenerare a transportorului dopaminergic presinaptic, susținând diagnosticul. Tratamentul cu Levodopa 100 mg 4 ori pe zi și Quetiapin 25 mg pe timp de noapte a îmbunătățit simptomatologia.

Pacientei a început să i se administreze acetil-leucină (3 g / zi timp de o săptămână, 5 g / zi după aceea) și a fost evaluată după patru săptămâni. Pacienta a raportat o oboseală crescută și o deteriorare a echilibrului și a vorbirii. Medicamentul a fost redus la 3 g / zi, iar pacienta a fost instruită să oprească medicamentul aproximativ două săptămâni mai târziu.

Pacienta a fost reevaluată la aproximativ o lună după întreruperea tratamentului și nu a raportat ameliorarea simptomatologiei cu doza scăzută, și nici o deteriorare a simptomelor după întreruperea tratamentului. **Tabelul 24.** Parametrii mersului.

-	După 1 săptămână pe acetil-DL-leucină	După 4 săptămâni pe acetil-DL-leucină	Valoare normală (± SD)
Viteză (cm / sec)	55	56	119,12 (17,27)
Viteză max. (cm / sec)	92	74	176,78 (19,10)
Cadență (pași / minut)	81	85	113,06 (10,38)
Lățimea traseului (cm)	4,6	6,7	9,49 (3,56)
Lungimea ciclului de pas (cm)	81	79	126,71 (13,06)
Postură dublă (%)	36,1	38,7	20,35 (3,21)
Coeфициent de variație (temporal)	9,1	8,8	1,76 (0,73)

Evaluare funcțională a mersului		11/30	27,1 (2,3)
---------------------------------	--	-------	------------

Exemplul 18

In acest studiu de caz, patru pacienți (frați de sex masculin) au suferit de, și au fost mai tarziu diagnosticați cu ataxie cu apraxie oculomotorie de tip 4. Cei trei frați mai mari aveau 12, 11 și, respectiv, 10 ani, la momentul debutului bolii. Înainte de începerea tratamentului cu acetyl-DL-leucina, până la vârsta de 15/16 ani, cei trei frați mai în vârstă au mers cu un substituent, așa cum a declarat mama pacienților. Frații mai în vârstă au început tratamentul cu acetyl-leucina la vârste de 25, 23 ani, respectiv 19 ani, și au fost tratați timp de aproximativ patru ani. Nu sunt disponibile date clinice pe termen lung pentru acești trei pacienți.

Cel mai tânăr frate avea 11 ani la momentul debutului. El a început tratamentul cu acetyl-DL-leucina la vârsta de 13 ani. În timpul tratamentului, cel mai tânăr frate nu a mers cu un substituent până la vârsta de aproape 18 ani, așa cum a declarat mama pacientului. Mama pacientului a declarat, de asemenea, că cel mai tânăr frate și-a îmbunătățit abilitățile motorii fine și vorbirea la fiecare vârstă, comparativ cu frații săi mai mari. Nu există date clinice pe termen lung pentru cel mai tânăr frate.

Exemplul 19

Severitatea NPC a pacientului poate fi cuantificată prin atribuirea unui scor clinic de severitate (SSC), care evaluează diverși parametri ai bolii și dă fiecărui parametru un scor din 5 (scor mai mare = severitate mai mare). A se vedea Yanjanin și colab., "Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, Type C," Am J Med Genet, Partea B 153B: 132-140. La un pacient netratat, se poate anticipa în mod tipic modul în care SSC se va schimba de-a lungul timpului la un individ, deoarece progresia bolii pare a fi liniară. De exemplu, dacă pacientul A se mută de la un SSC de 8 la un SSC de 12 între luna 0 și luna 12, se poate anticipa că până în luna 36, pacientul va avea un SSC de 20. Scorul anual de creștere a severității (ASIS) măsoară rata anuală de schimbare a SSC, calculată prin împărțirea de SSC al unui pacient la vârsta pacientului. De exemplu, dacă pacientul B netratat a avut un SSC de 8 la vârsta de doi ani, ASIS-ul pacientului ar fi 4. În fiecare an pacientul ar trebui să progreseze cu 4 puncte SSC, astfel încât, la 4 ani, SSC ar fi 16. Dacă intervenția terapeutică a încetinit sau a stopat progresia bolii, s-ar aștepta ca pacientul să aibă un scor ASIS mai mic după o astfel de terapie decât la momentul inițial.

Zece pacienți NPC au fost tratați cu acetyl-leucina la 4,5 g / zi pe perioade lungi de timp. S-a determinat SSC-ul la momentul inițial, și la diferite momente de timp, referitor la mișcarea ochilor, capacitatea de a se deplasa, vorbire, înghițire, abilități motorii fine, cunoaștere, memorie și convulsii. Un SSC global a fost calculat la momentul inițial și la fiecare astfel de moment în timp prin adăugarea valorilor SSC individuale pentru fiecare parametru (mișcare oculară, capacitate de a se deplasa, etc.). Numărul de zile după inițierea terapiei la care a fost evaluat SSC a fost diferit pentru fiecare pacient, așa cum se arată în Tabelul 25.

Tabelul 25. Zile după inițierea administrării acetyl-leucinei la care s-a evaluat SSC

ID pacient	Inițial (zile)	Momentul 2 (zile)	Momentul 3 (zile)	Momentul 4 (zile)
1	0	126	231	
2	0	119	200	297
3	0	91	240	
4	0	107	196	
5	0	78	238	414
6	0	184	238	414
7	0	81	165	
8	0	90	217	
ID pacient	Inițial (zile)	Momentul 2 (zile)	Momentul 3 (zile)	Momentul 4 (zile)

9	0	400	644	
10	0	83		

Tabelele 26-34 de mai jos arată fiecare SSC referitor la toate, mișcare oculară, capacitate de a se deplasa, vorbire, înghițire, abilități motorii fine, cogniție, memorie și, respectiv, convulsii.

Tabelul 26. SSC global.

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	11	11	10	
2	33	33	33	33
3	13	12	11	
4	13	13	10	
5	12	12	12	12
6	21	23	21	21
7	19	19	19	
8	13	12	11	
9	22	22	21	
10	14	11		

5 **Tabelul 27.** SSC pentru mișcarea ochilor.

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	3	3	3	
2	3	3	3	3
3	3	3	3	
4	2	2	2	
5	3	3	3	3
6	3	3	3	3
7	3	3	3	
8	3	3	2	
9	3	3	3	
10	3	3		

Tabelul 28. SSC al capacității de a se deplasa

Scorul severității clinice (SSC)				

ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	2	2	1	
2	5	5	5	5
3	1	1	1	
4	2	2	1	
5	1	1	1	1
6	2	4	2	2
7	2	2	2	
8	1	1	1	
9	2	2	2	
10	2	2		

Tabelul 29. SSC pentru vorbire

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	1	1	1	
2	2	2	2	2
3	1	1	1	
4	2	2	1	
5	1	1	1	1
6	2	2	2	2
7	1	1	1	
8	1	1	1	
9	2	2	2	
10	1	1		

Tabelul 30. SSC pentru înghițire.

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	0	0	0	
2	4	4	4	4
3	2	2	2	
4	2	2	2	

5	2	2	2	2
Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
6	3	3	3	3
7	3	3	3	
8	2	2	2	
9	3	3	3	
10	2	2		

Tabelul 31. SSC pentru abilități motorii fine.

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	1	1	1	
2	5	5	5	5
3	2	1	1	
4	1	1	1	
5	1	1	1	1
6	4	4	4	4
7	2	2	2	
8	2	1	1	
9	4	4	4	
10	1	1		

Tabelul 32. SSC pentru cunoaștere.

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	3	3	3	
2	5	5	5	5
3	3	3	3	
4	3	3	3	
5	3	3	3	3
6	4	4	4	4
7	4	4	4	

8	3	3	3	
9	4	4	4	
10	3	2		

Tabelul 33. SSC pentru memorie

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	1	1	1	
2	4	4	4	4
3	1	1	0	
4	1	1	0	
5	1	1	1	1
6	3	3	3	3
7	4	4	4	
8	1	1	1	
9	4	4	3	
10	2	0		

Tabelul 34. SSC pentru crize

Scorul severității clinice (SSC)				
ID pacient	Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1	0	0	0	
2	5	5	5	5
3	0	0	0	
4	0	0	0	
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	
8	0	0	0	
9	0	0	0	
10	0	0		

ASIS la momentul inițial și la fiecare moment în timp a fost calculat utilizând SSC și vârsta fiecărui pacient în momentul evaluării. ASIS global pentru fiecare pacient la fiecare moment în timp este prezentat mai jos în Tabelul 35.

Tabelul 35. ASIS global.

Scorurile anuale de creștere a severității (ASIS)			
Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
0,381371618	0,376864272	0,339262493	
Scorurile anuale de creștere a severității (ASIS)			
Inițial	Momentul 2	Momentul 3	Momentul 4
1,94125463	1,904748736	1,880675612	1,852636028
0,65	0,592617631	0,53250497	
0,481909063	0,476731928	0,363469002	
0,433188377	0,429874461	0,423232908	0,416160273
0,561964246	0,607297766	0,552333117	0,545420607
0,536675431	0,533334614	0,529913714	
0,486750384	0,445200609	0,402903129	
0,738624874	0,71243018	0,665646967	
0,595597228	0,406038403		

După cum se arată în Tabelul 26 și Figura 10A, nici unul din cei zece pacienți nu a prezentat o creștere generală a SSC pe parcursul experimentului. Pacientul 6 a prezentat o creștere a SSC între momentul inițial și momentul 2, dar a revenit la valoarea inițială în momentul 3 și a rămas acolo la momentul 4. Patru dintre cei zece pacienți (pacienții 2, 5, 6 și 7) au avut un SSC constant în cursul experimentului, indicând faptul că boala nu a progresat la aceste persoane. Șase dintre cei zece pacienți (pacienții 1, 3, 4, 8, 9 și 10) au prezentat o reducere a SSC pe parcursul experimentului, indicând faptul că boala nu a progresat și, de fapt, a devenit mai puțin severă. S-au observat îmbunătățiri în diferitele sub-scoruri: Pacientul 1: capacitate de a se deplasa; Pacientul 3: abilități motorii fine; Pacientul 4: capacitate de a se deplasa și vorbire; Pacientul 8: mișcarea ochilor și abilități motorii fine; Pacientul 9: memorie; Pacientul 10: cunoaștere. Datele prezentate în Figurile 11A-11J prezintă sub-scorurile SSC pentru fiecare pacient, respectiv, sub forma unui grafic de bare.

După cum se arată în Tabelul 35 și Figurile 10B, toți cei zece pacienți au prezentat o reducere de ASIS în timpul tratamentului, comparativ cu ASIS la momentul inițial. La pacienții 2, 5, 6 și 7, SSC a rămas aceeași în timp ce vârsta a crescut, ceea ce a dus la o micșorare a lui ASIS. La pacienții 1, 3, 4, 8, 9 și 10, reducerea de ASIS a fost mai mare datorită scăderii de SSC odată ce vârsta a crescut.

Exemplul 20

Modelul la șoarece al bolii Niemann-Pick de tip C (NPC) prezintă un număr de trăsături patologice cu boala Alzheimer (AD) așa cum este descris aici. Șoarecii NPC1^{-/-} de tip sălbatic au fost tratați cu acetil-DL-leucină (0,1 g / kg greutate corporală zilnic) de la vârsta de 3 săptămâni. Șoarecii au fost sacrificați la vârsta de 8 săptămâni. Nivelurile de fragmente C-terminale ale proteinei precursor de amiloid (APP-CTF-uri) au fost evaluate comparativ cu nivelurile totale ale proteinei precursor de amiloid (APP) din cerebel pentru șoareci NPC1^{-/-} de tip sălbatic netratați și șoareci NPC1^{-/-} de tip sălbatic tratați cu AL. Nivelurile de conjugat proteic 1A/1B -cu lanț ușor 3-fosfatidiletanolamină (LC3-II) asociat cu microtubulii au fost evaluate, de asemenea, comparativ cu nivelurile de control al încărcării cu tubulină pentru șoareci NPC1^{-/-} de tip sălbatic netratați și șoareci NPC1^{-/-} de tip sălbatic tratați cu AL.

Datele APP-CTF sunt prezentate în Figura 12A. Datele au replicat acumularea notată anterior de APP-CTF din creierul șoarecilor cu NPC1. Tratamentul cu acetyl-DLleucină a fost asociat cu scăderea de APP-CTF-uri.

- 5 Datele LC3-II sunt prezentate în Figura 12B. Datele au replicat acumularea de LC3-II menționată anterior în creierul șoarecilor cu NPC1. Tratamentul cu acetyl-DLleucină a fost asociat cu scăderea de LC3-II, indicând o restaurare parțială a fluxului autofagic.

Concluzie

Tratamentul cu acetyl-leucină a fost asociat cu o îmbunătățire a patologiei AD în creierul șoarecilor cu NPC1.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ROMAN SCHNIEPP ET AL: "Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia-a case series", CEREbellum & ATAXIAS, vol. 3, 12 April 2016 (2016-04-12), page 8, XP55390569, DOI: 10.1186/s40673-016-0046-2
- WO-A1-2011/151685
- TATIANA BREMOVA ET AL: "Acetyl-DL-leucine in Niemann-Pick type C: A case series", NEUROLOGY, vol. 85, no. 16, 20 October 2015 (2015-10-20), pages 1368-1375, XP55390576, US ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/WNL.0000000000002041

(57) Revendicări:

1. Acetyl-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă la un subiect care are nevoie de aceasta, în care boala neurodegenerativă este aleasă dintre boala Alzheimer, ALS, MSA-P, MSA-C, demență frontotemporală cu parkinsonism, paralizie supranucleară progresivă, degenerare corticobazală, nistagmus cerebelar cu bătaie descendentă, demență cu corpi Lewy și ataxie-telangiectazie (boala Louis Barr), și în care acetyl-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, este administrată cel puțin de două ori pe zi pentru a atinge o doză zilnică totală de la aproximativ 0,5 g până la aproximativ 15 g.

2. Acetyl-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, în care subiectul este asimptomatic.

3. Acetyl-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 2, în care s-a constatat că subiectul prezintă un marker genetic și / sau biochimic al bolii neurodegenerative.

4. Acetyl-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, pentru întârzierea debutului unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome ale unei boli neurodegenerative care, altfel, ar fi de așteptat să se manifeste în conformitate cu progresia tipică a bolii.

5. Acetyl-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetyl-leucină la subiectul care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

6. Acetyl-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, pentru a întârzi progresia unei boli neurodegenerative sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă, în timp, comparativ cu progresia tipică a bolii, în care utilizarea constă în administrarea terapeutică a unei cantități eficiente de acetyl-leucină la subiectul care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

- 7.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, pentru a inversa progresia unei boli neurodegenerative sau a unui sau mai multor simptome asociate cu o boală neurodegenerativă, în timp, în care utilizarea constă în administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetil-leucină la subiectul care necesită aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.
- 8.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, pentru a îmbunătăți, la un subiect care are nevoie de aceasta, un marker biochimic al unei boli neurodegenerative, în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetil-leucină la persoana care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă de cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.
- 9.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 8, în care markerul biochimic este volumul lizozomal crescut.
- 10.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care utilizarea cuprinde inițierea administrării unei cantități eficiente terapeutic de acetil-leucină la subiectul care are nevoie de aceasta, când subiectul este asimptomatic.
- 11.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 10, în care administrarea inițială are loc după ce subiectul a fost găsit ca având un marker genetic și / sau biochimic al bolii neurodegenerative.
- 12.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetil-leucină la persoana care are nevoie de aceasta, pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.
- 13.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-12, în care acetil-leucina este acetil-DL-leucină.
- 14.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-12, în care acetil-leucina are un exces enantiomeric de enantiomer L sau enantiomer D.
- 15.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care utilizarea constă în administrarea acetil-leucinei la subiectul care are nevoie de aceasta, într-o cantitate cu efect terapeutic de la aproximativ 0,5 g până la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 1 g până la aproximativ 10 g pe zi, de la aproximativ 1,5 g până la aproximativ 7 g pe zi, de la aproximativ 4 g până la aproximativ 6 g pe zi, sau de la aproximativ 4 g până la aproximativ 5 g pe zi.
- 16.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 5-12, în care cantitatea eficientă terapeutic de acetil-leucină este de la aproximativ 0,5 g până la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 1 g până la aproximativ 10 g pe zi, de la aproximativ 1,5 g până la aproximativ 7 g pe zi, de la aproximativ 4 g până la aproximativ 6 g pe zi, sau de la aproximativ 4 g până la aproximativ 5 g pe zi.
- 17.** Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, pentru a reduce severitatea unei boli neurodegenerative sau pentru a reduce severitatea sau, a elimina unul sau mai multe simptome existente, asociate cu o boală neurodegenerativă, la un subiect care are nevoie de aceasta.

18. Acetil-leucină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, pentru a furniza neuroprotecție la un subiect care are suspiciune de a avea sau, prezintă riscul de a avea o boală neurodegenerativă, în care utilizarea constă în administrarea unei cantități eficiente terapeutice de acetyl - leucină la subiect, pentru o durată aleasă de cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

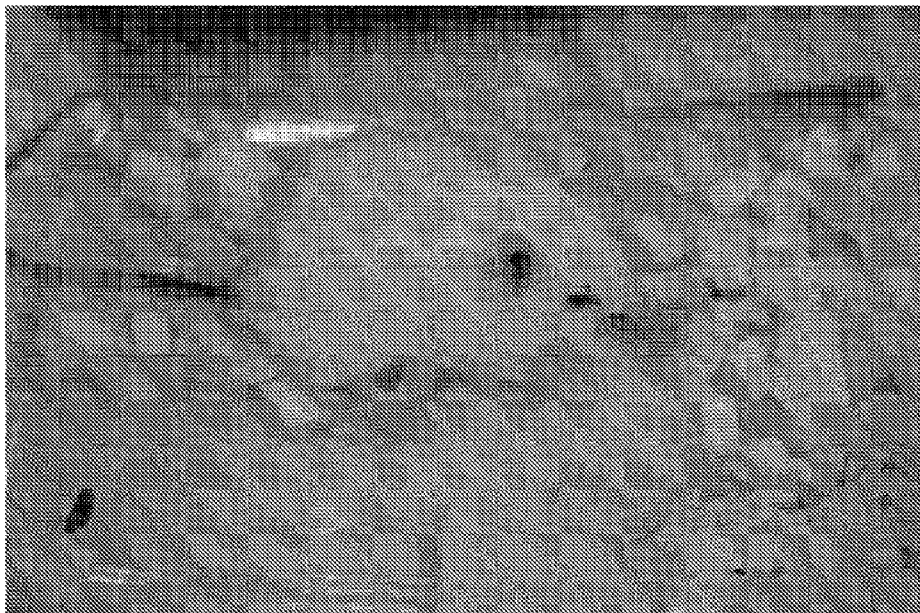


FIG. 1A

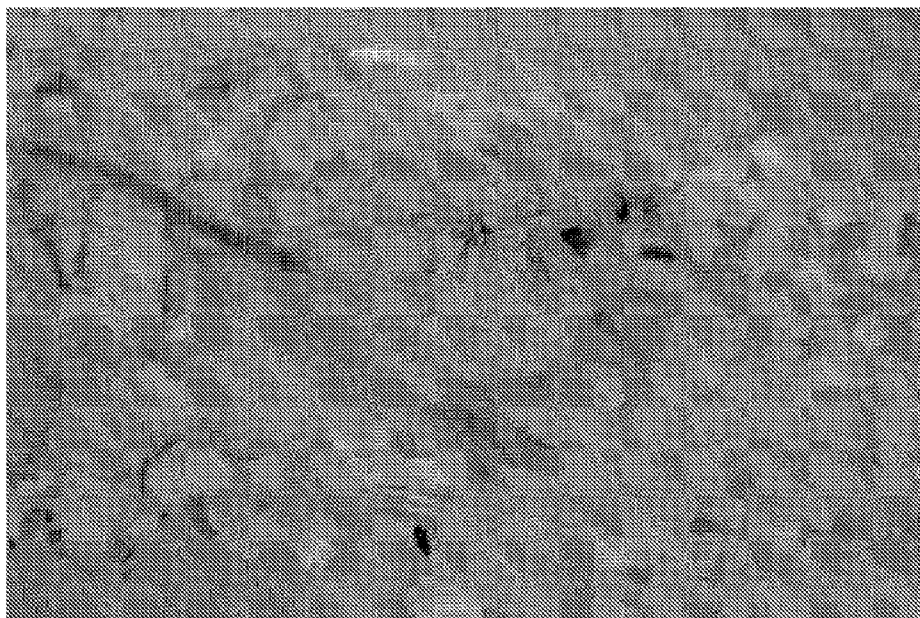
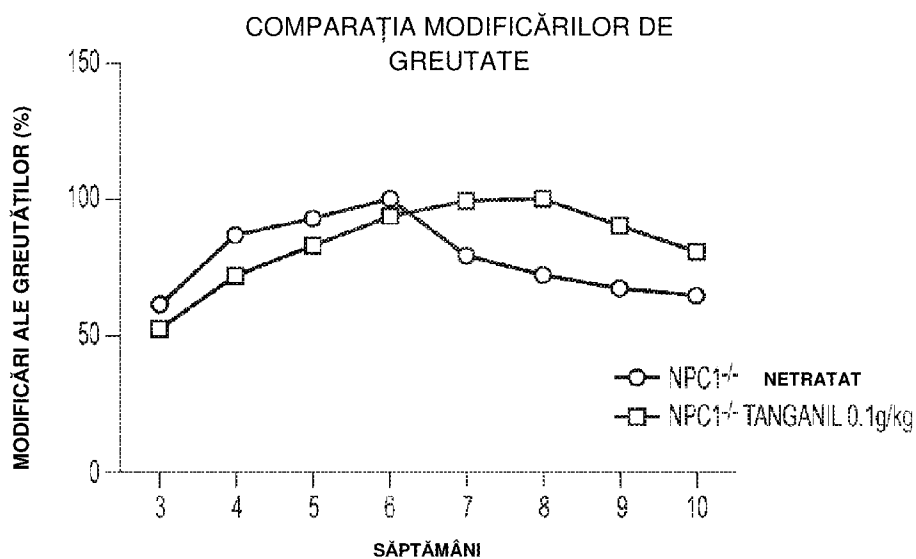
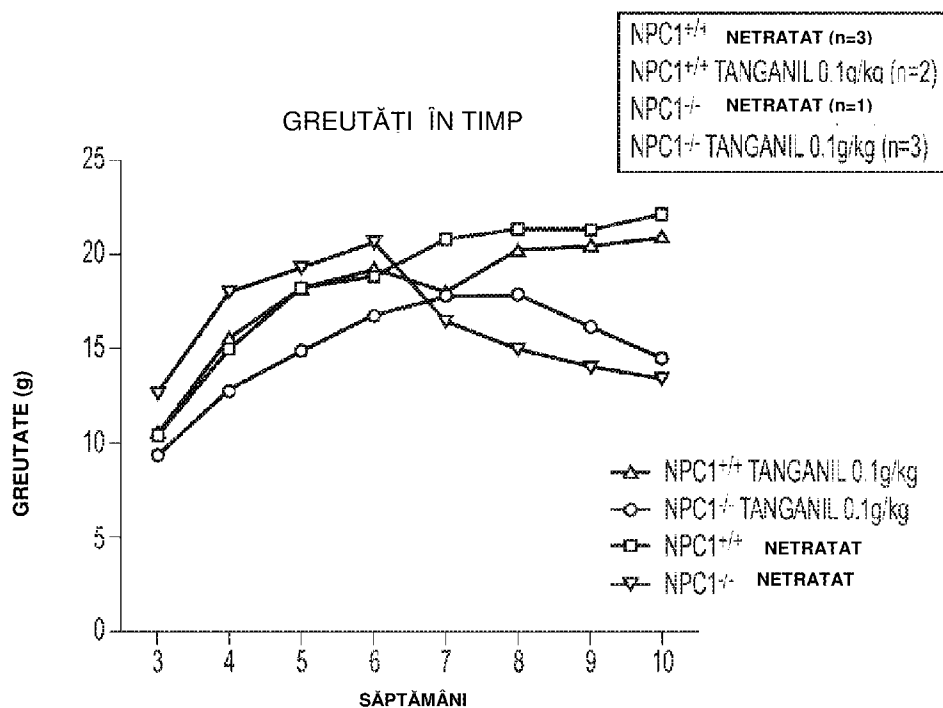


FIG. 1B



NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
 NPC1^{+/+} TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
 NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
 NPC1^{-/-} TANGANIL 0.1g/kg (n=3)

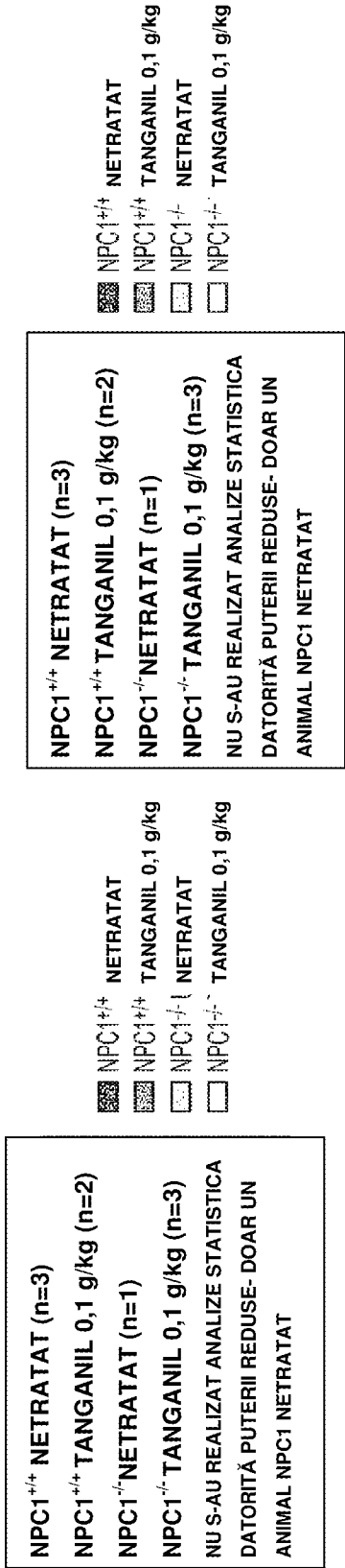


FIG. 3A

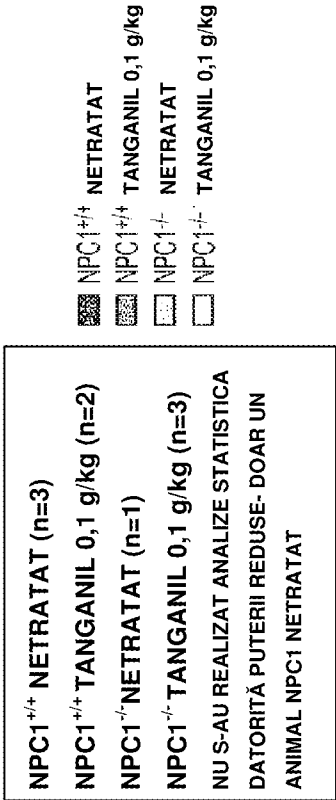


FIG. 3B

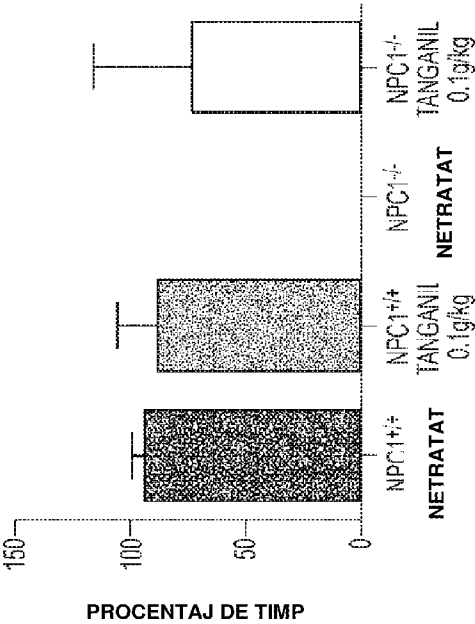
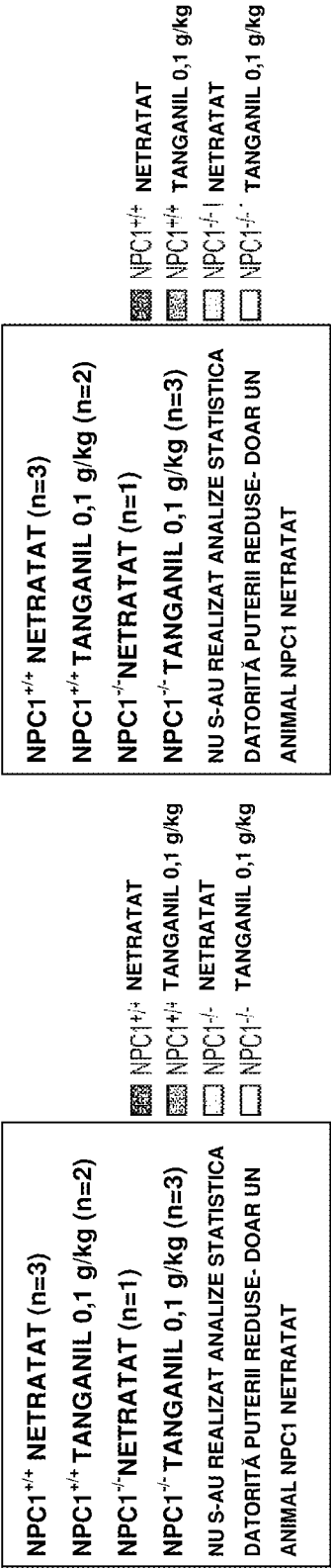


FIG. 3C

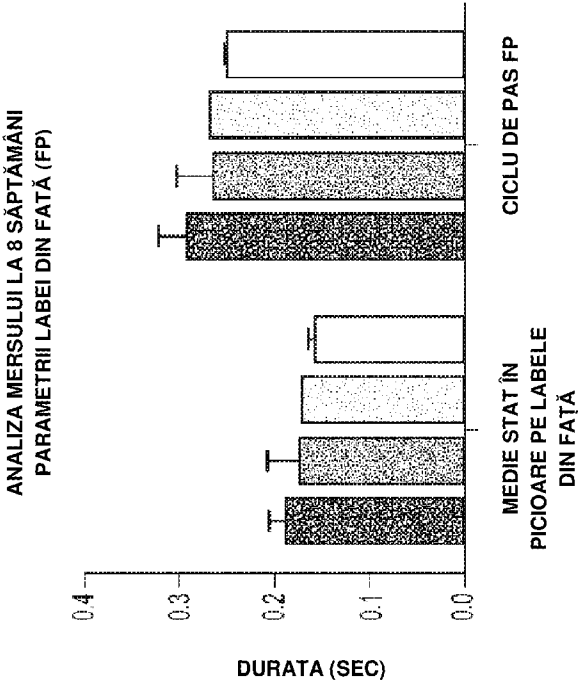


FIG. 3D

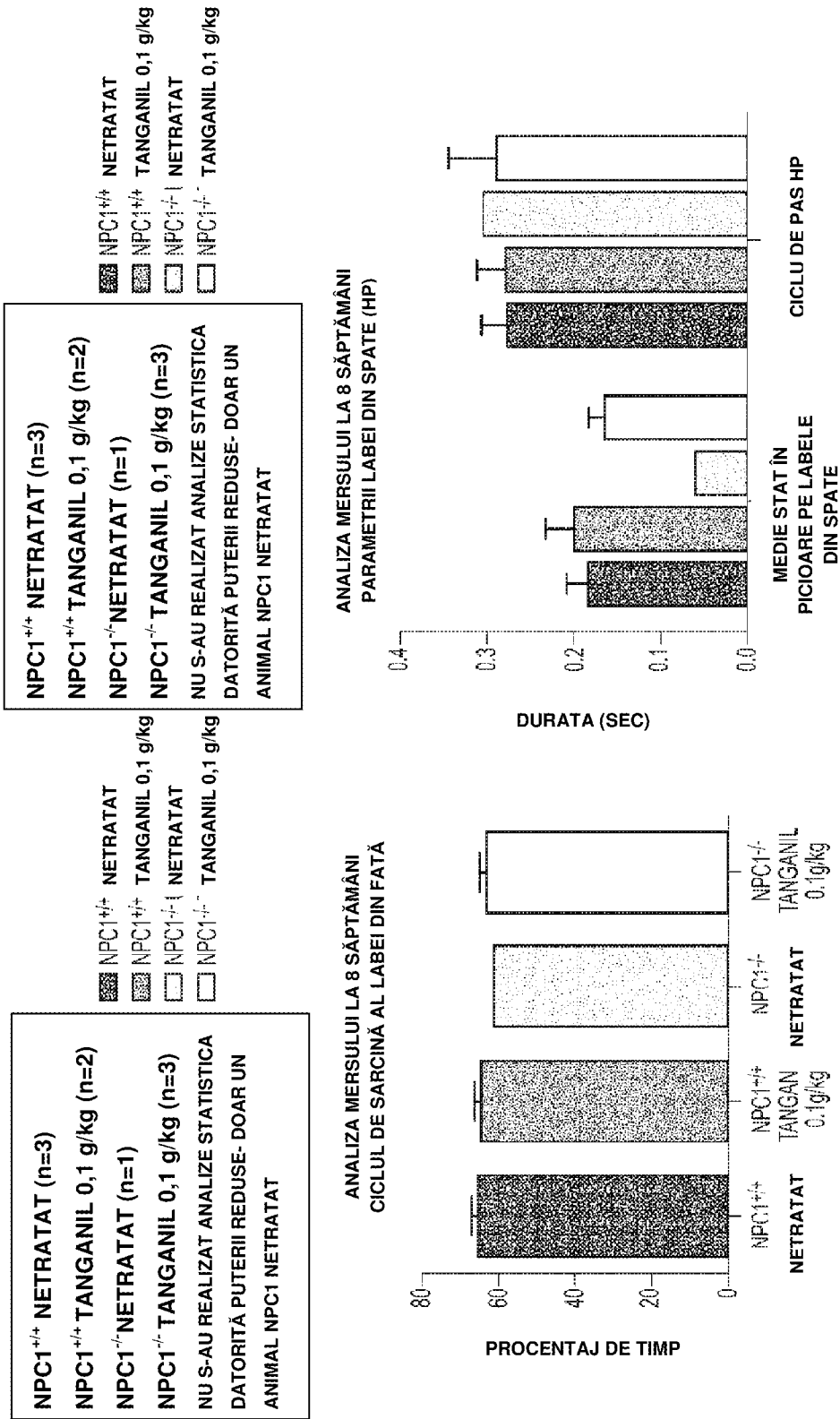


FIG. 3E

FIG. 3F

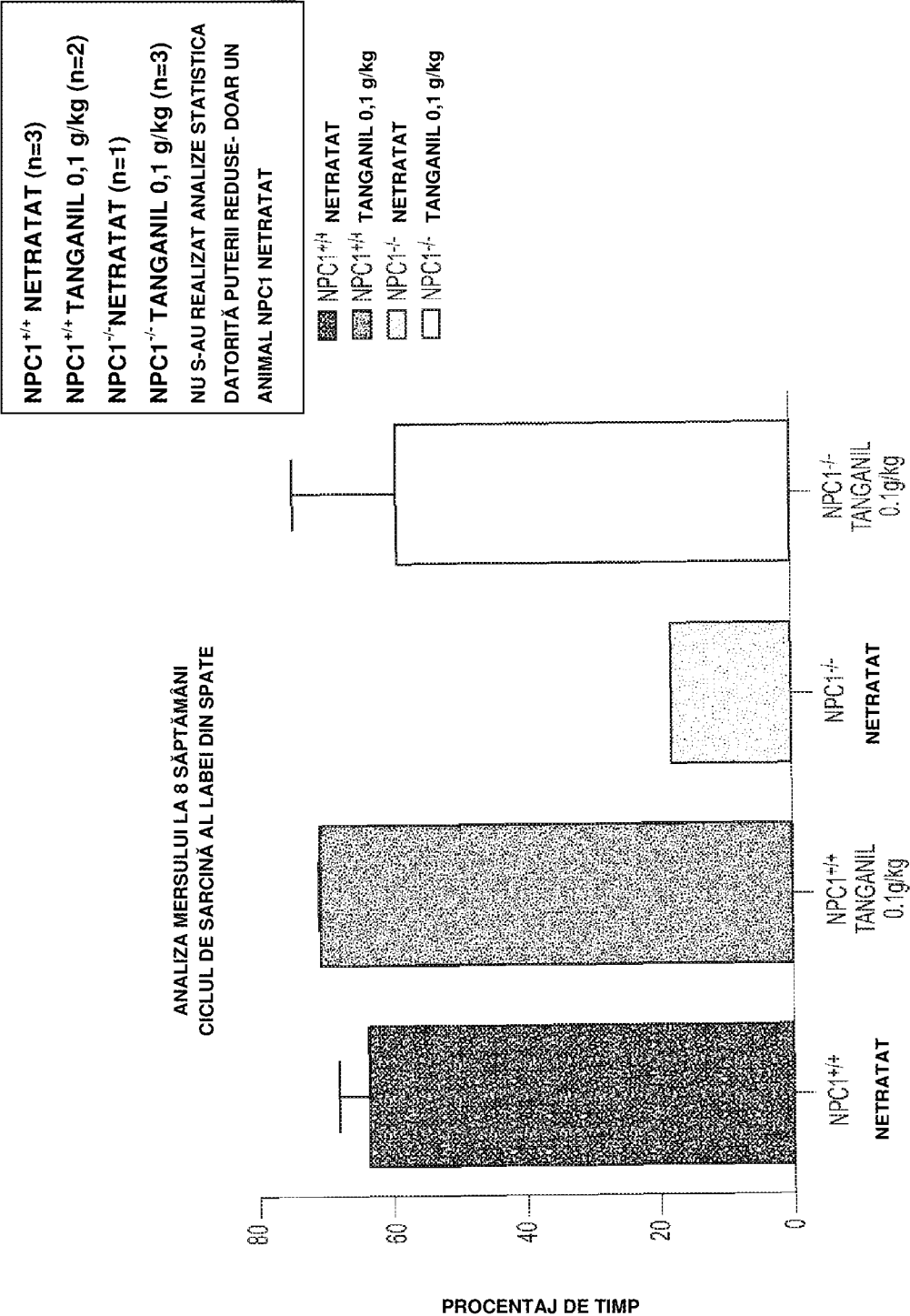


FIG. 3G

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE- DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMĂNI
STATUL CENTRAT PE LABELE DIN SPATE

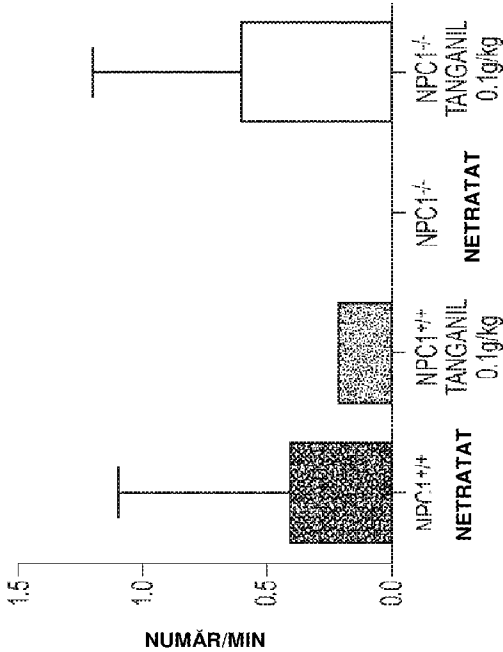


FIG. 4A

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE- DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMĂNI
ACTIVITATE

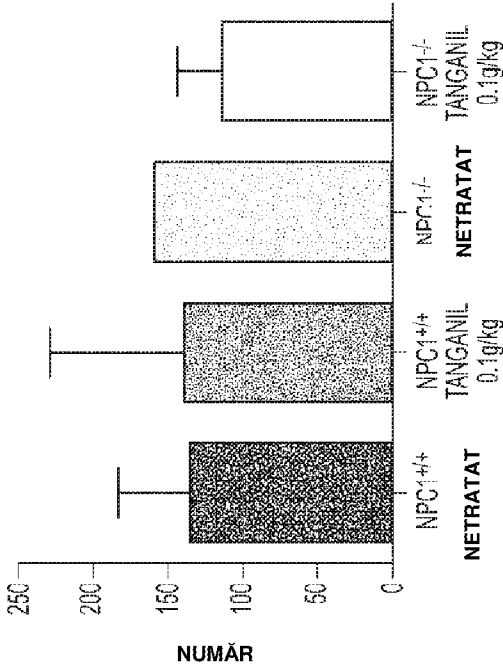


FIG. 4B

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE - DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMĂNI
NUMĂR DE DEPLASĂRI DIN FAȚĂ ÎN SPATE

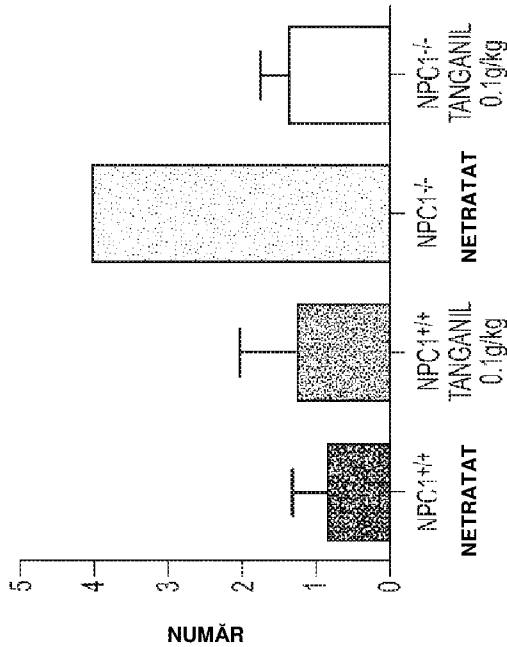


FIG. 4D

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE - DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMĂNI
STAT PE LABELE DIN SPATE

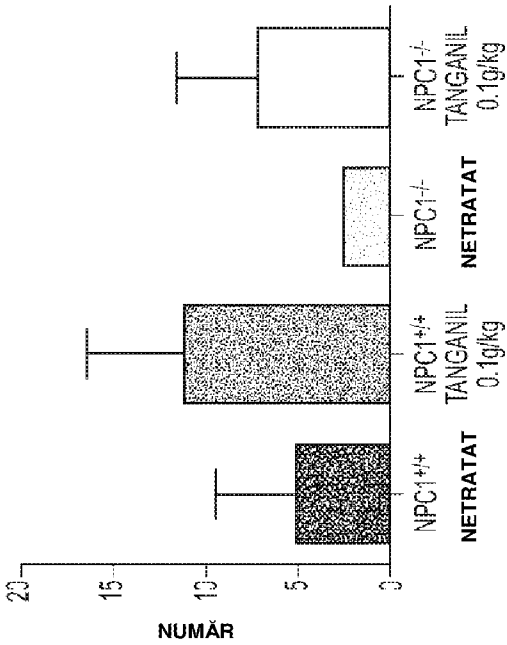


FIG. 4C

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE - DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMÂNI
TIMP (I) ACTIV (I)

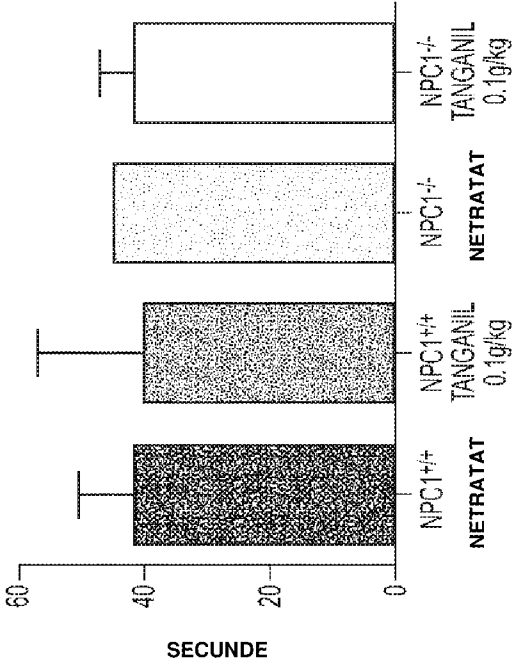


FIG. 4E

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE - DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMÂNI
TIMP (I) MOBIL (I)

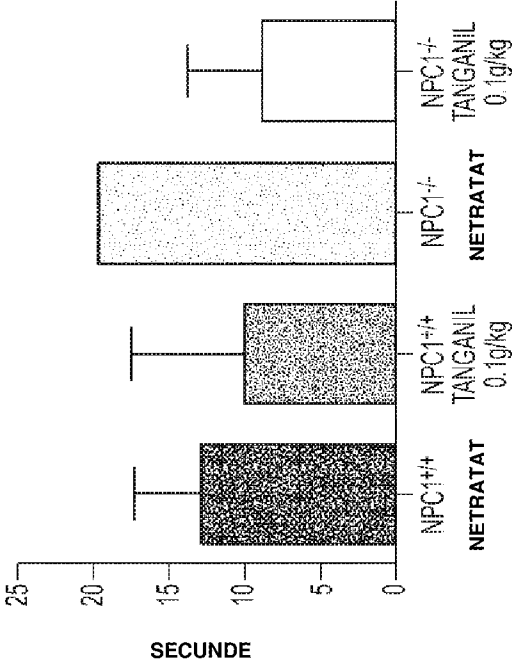


FIG. 4F

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE - DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMĂNI
NUMĂRARE TOTALĂ MANUALĂ DE STAT PE LABELE
DIN SPATE

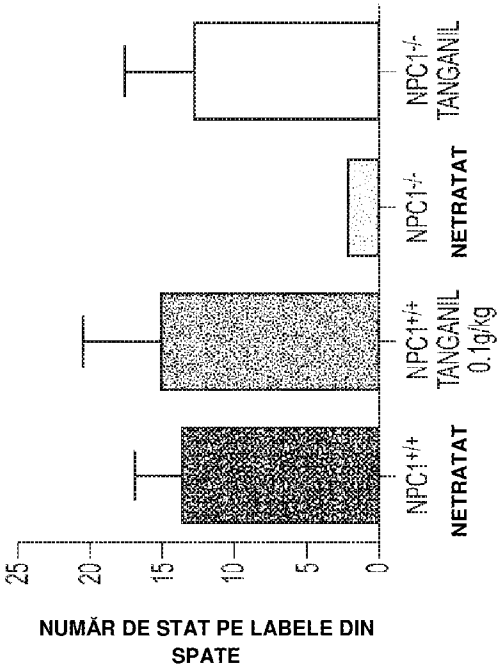


FIG. 4H

NPC1^{+/+} NETRATAT (n=3)
NPC1^{+/+} TANGANIL 0,1 g/kg (n=2)
NPC1^{-/-} NETRATAT (n=1)
NPC1^{-/-} TANGANIL 0,1 g/kg (n=3)
NU S-AU REALIZAT ANALIZE STATISTICA
DATORITĂ PUTERII REDUSE - DOAR UN
ANIMAL NPC1 NETRATAT

ANALIZA FUNCȚIEI MOTORII LA 9 SĂPTĂMĂNI
TIMP (I) DE STAT PE LABELE DIN SPATE

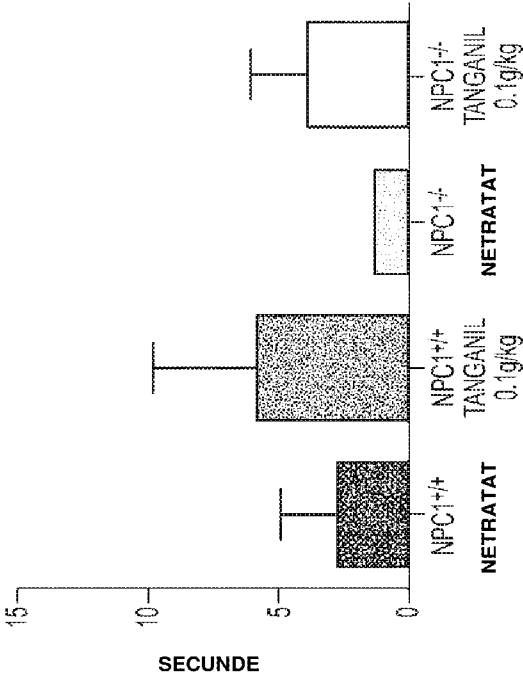
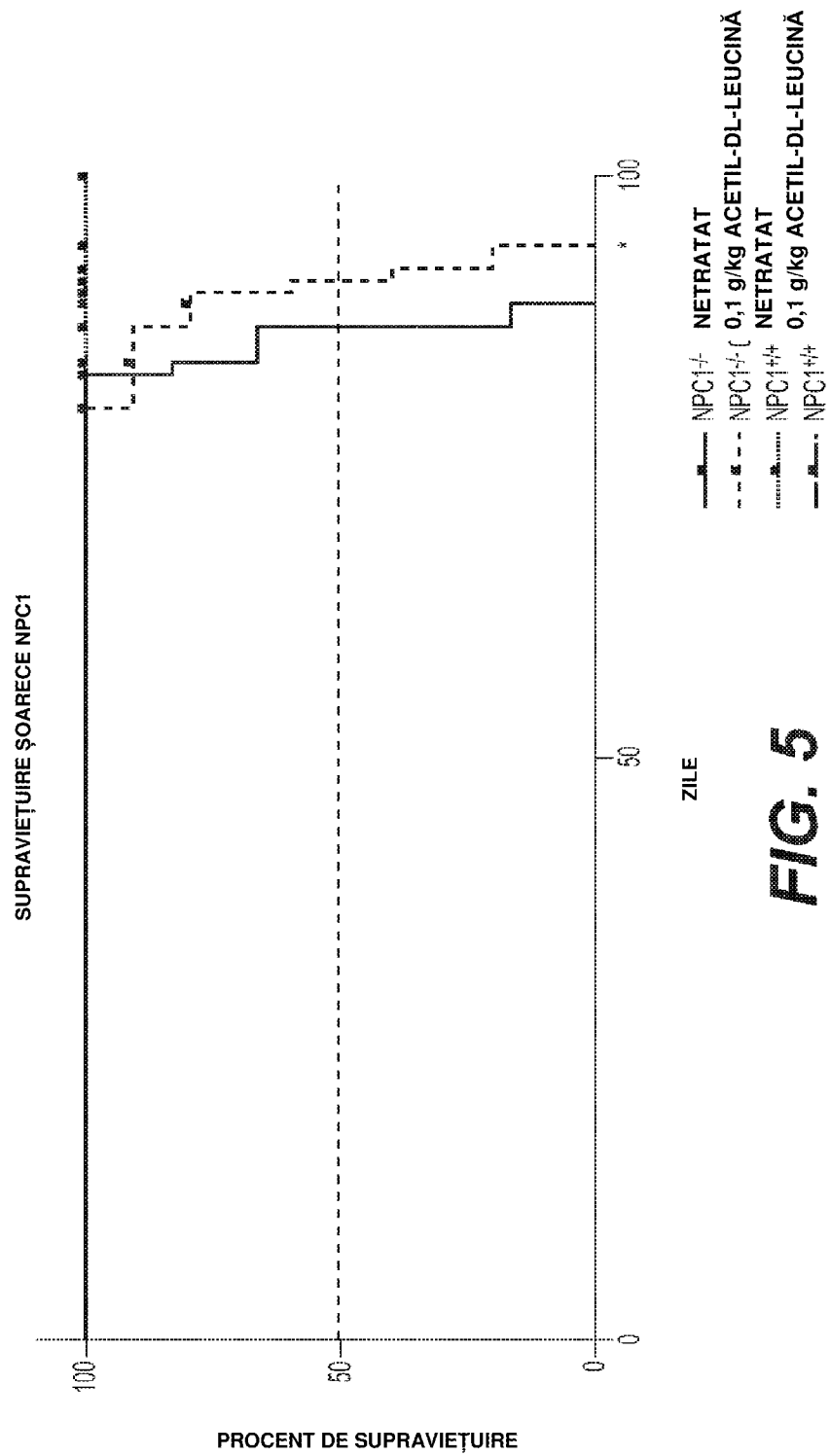
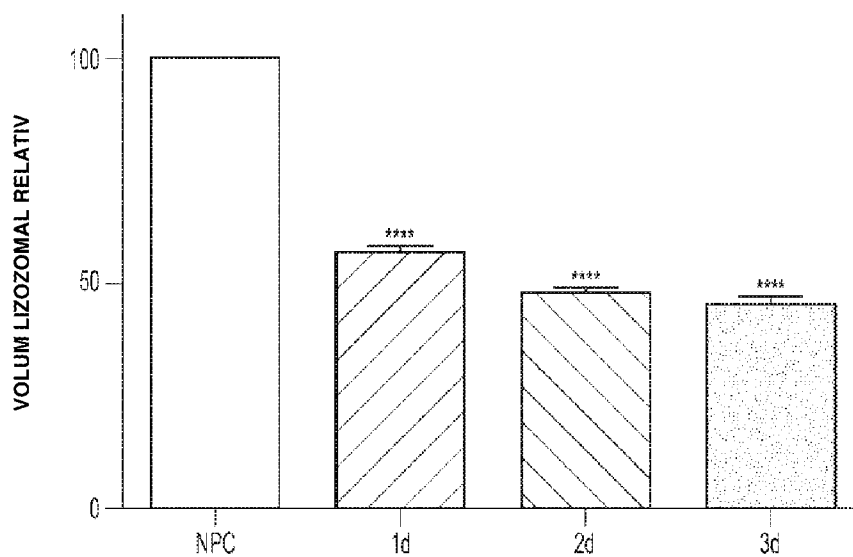
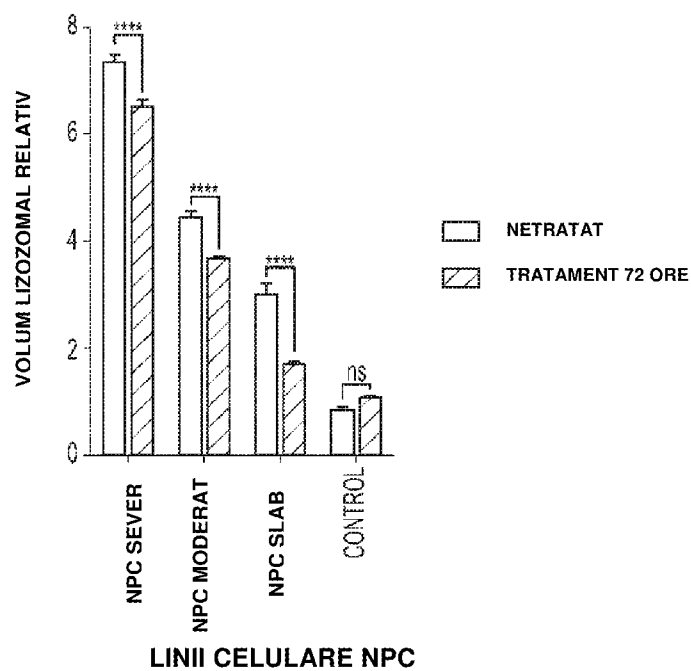


FIG. 4G



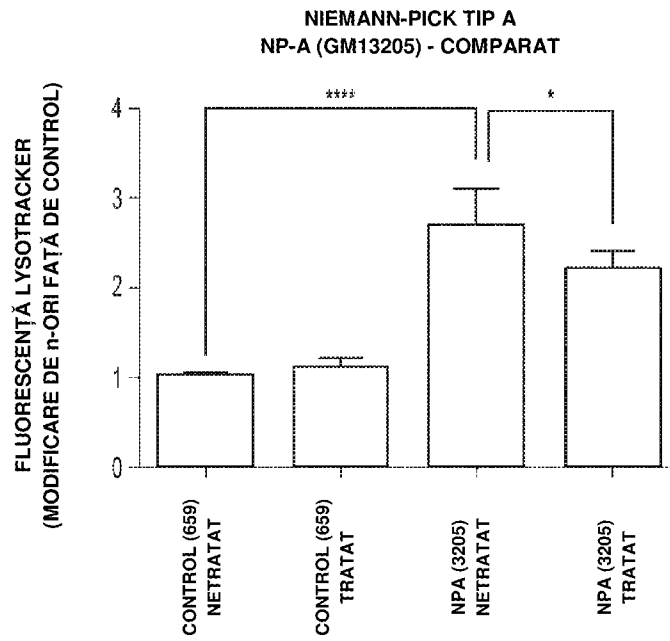
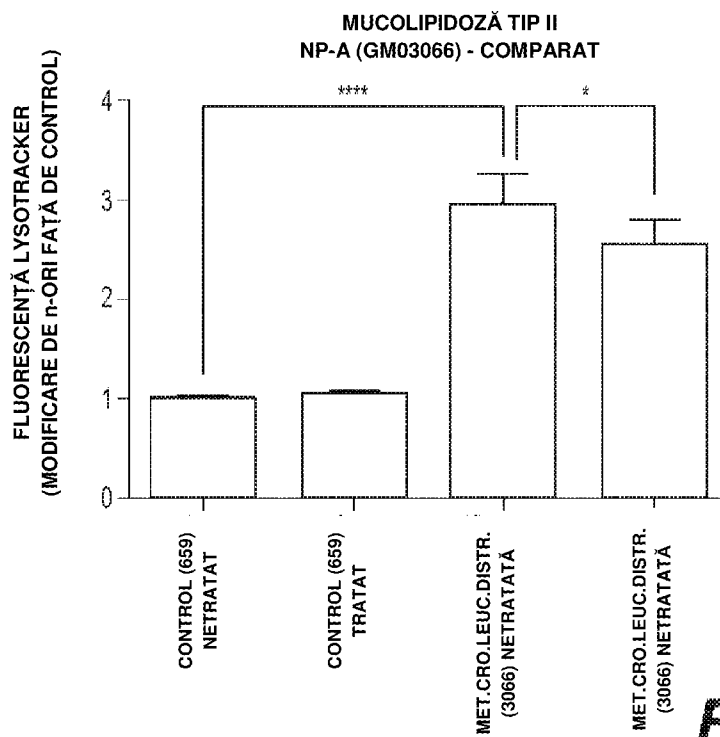
**FIG. 6A**

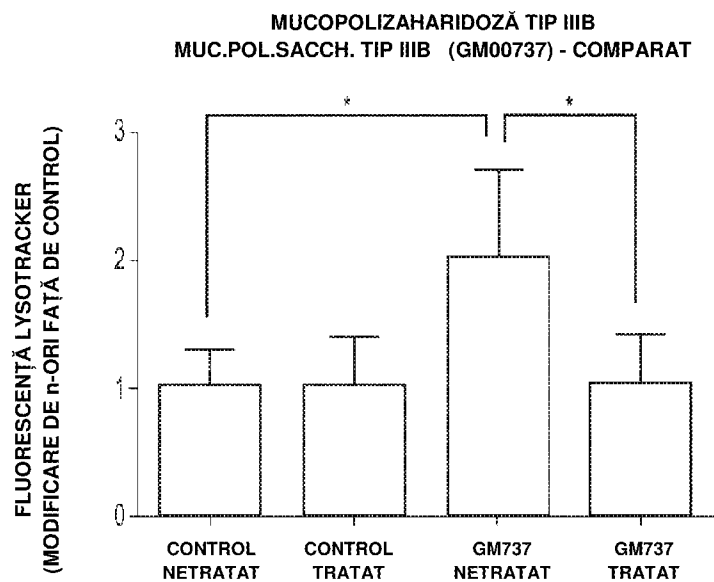
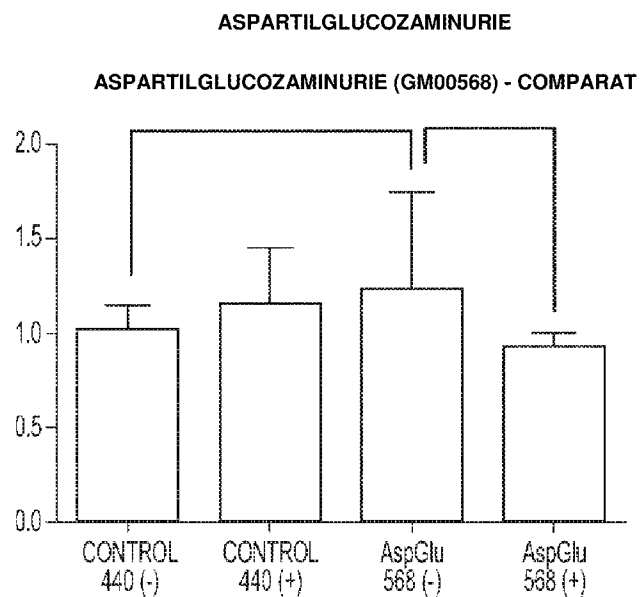
TRATAMENT CU 1mM ACETIL-DL-LEUCINĂ 72 ORE ÎN
FIBROBLASTE NPC

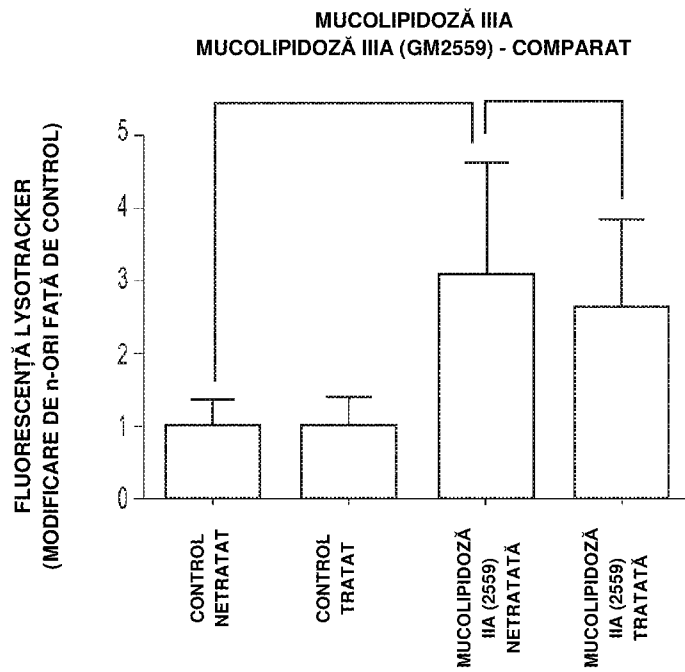


LINII CELULARE NPC

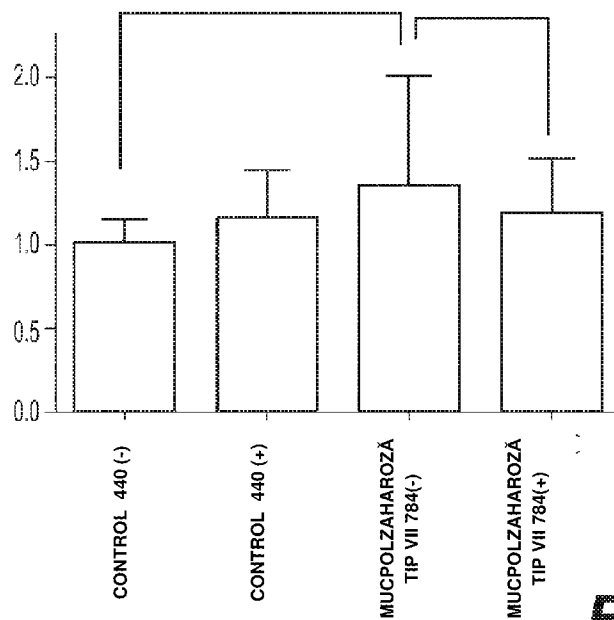
FIG. 6B

**FIG. 6C****FIG. 6D**

**FIG. 6E****FIG. 6F**

**FIG. 6G**

MUCOPOLIZAHARIDOZĂ TIP VII
MUCOPOLIZAHARIDOZĂ TIP VII (GM02784) - COMPARAT

**FIG. 6H**

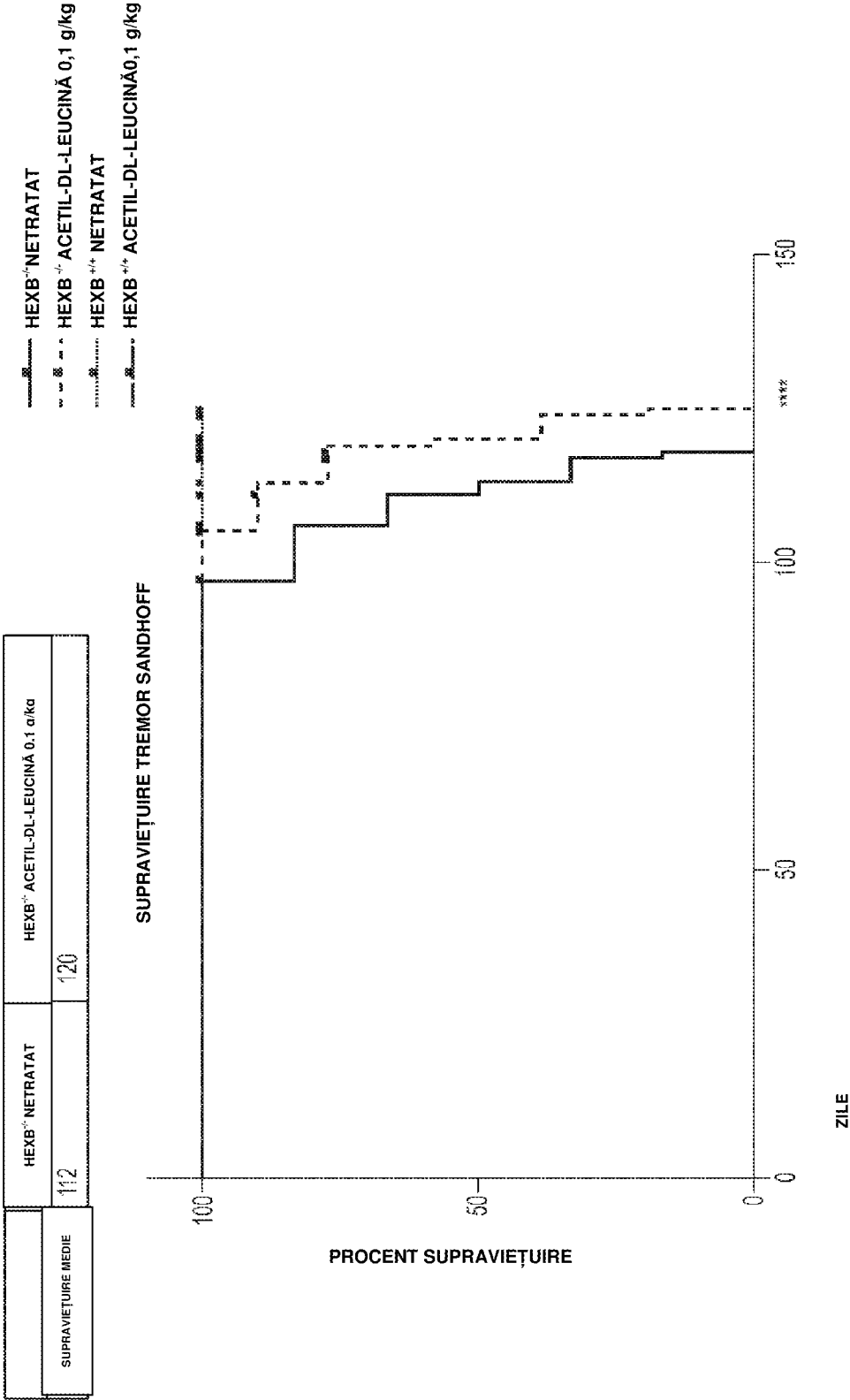


FIG. 7A

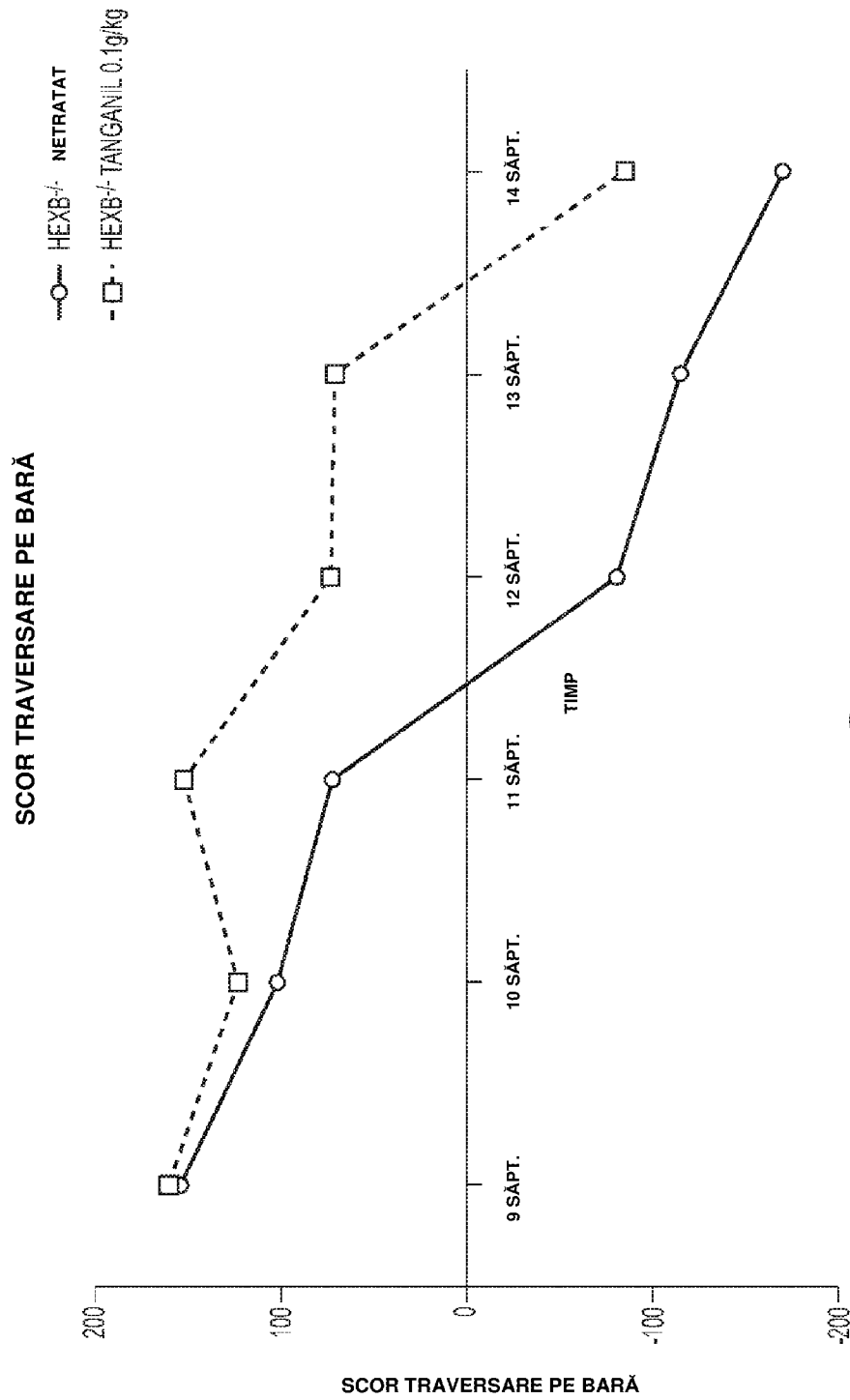
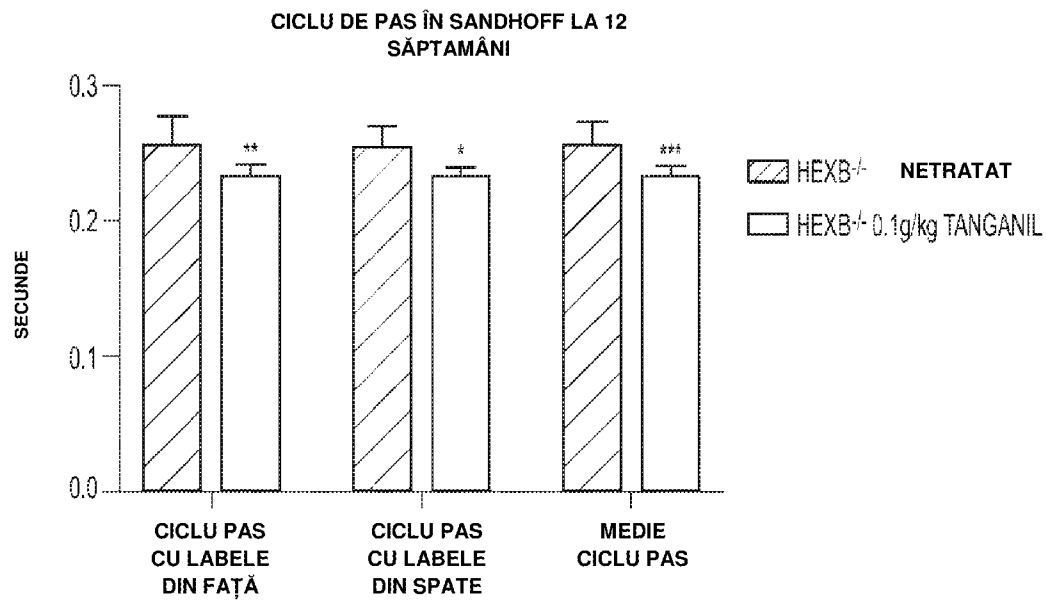
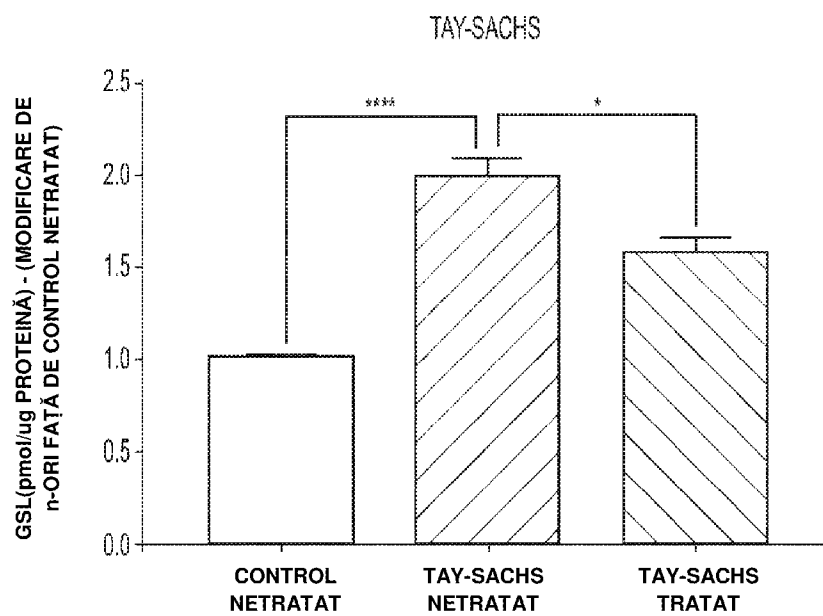
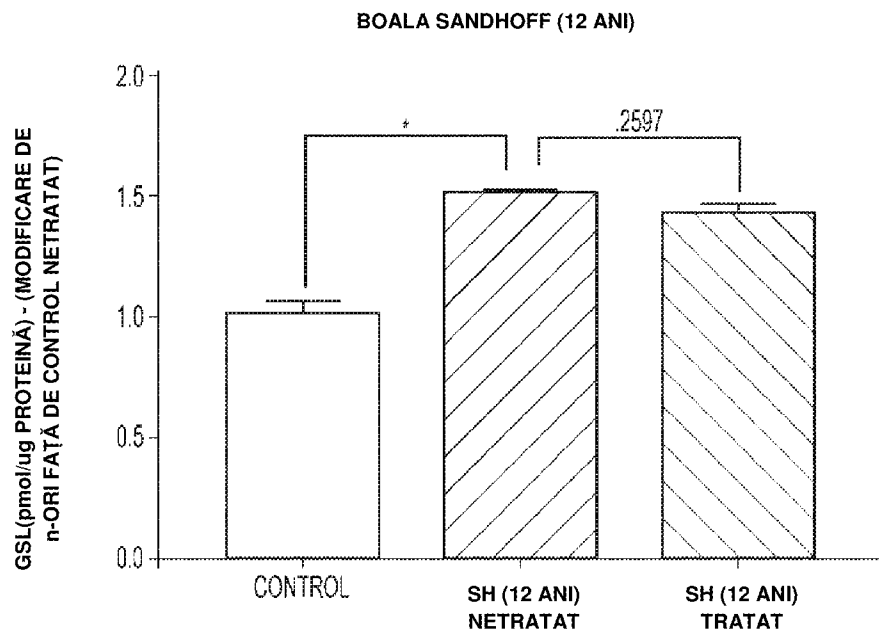
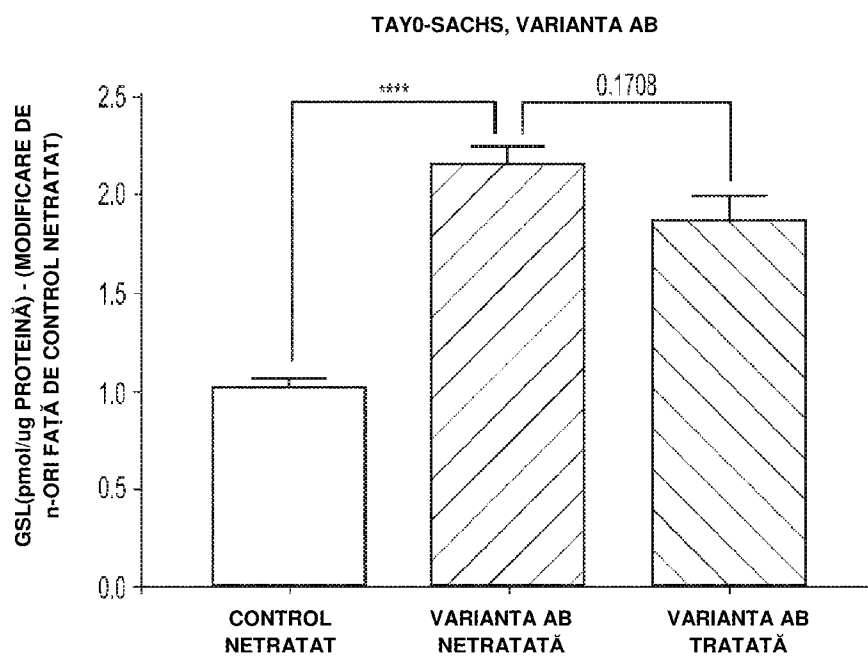


FIG. 7B

**FIG. 7C****FIG. 8A**

**FIG. 8B****FIG. 8C**

ALBASTRU ROZ

$< -3SD$  
 $< -2SD$  
 $< -1SD$  

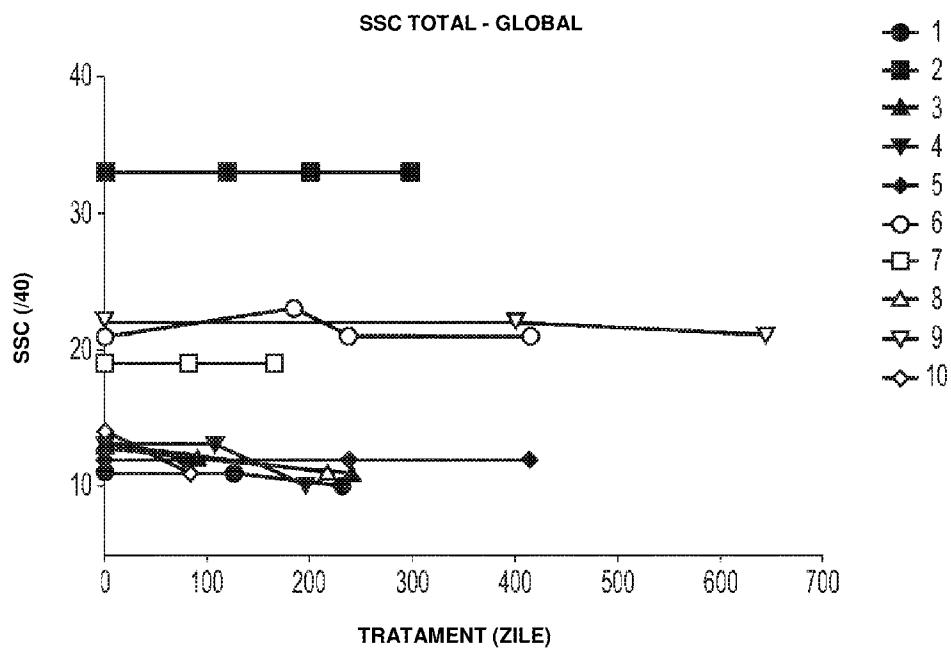
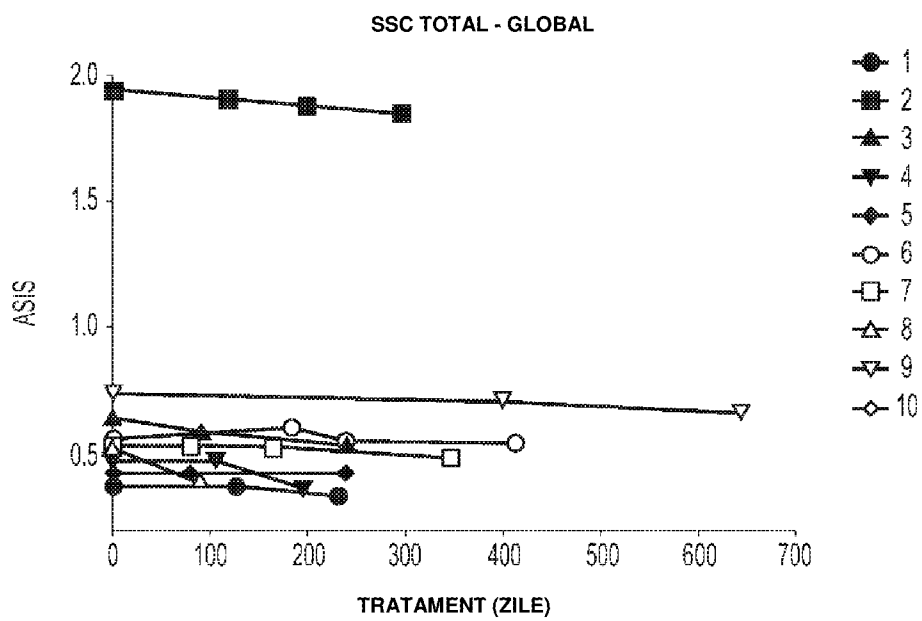
75 ANI I FENOTIP: NESPECIFICAT I DIAGNOSTIC: NESPECIFICAT

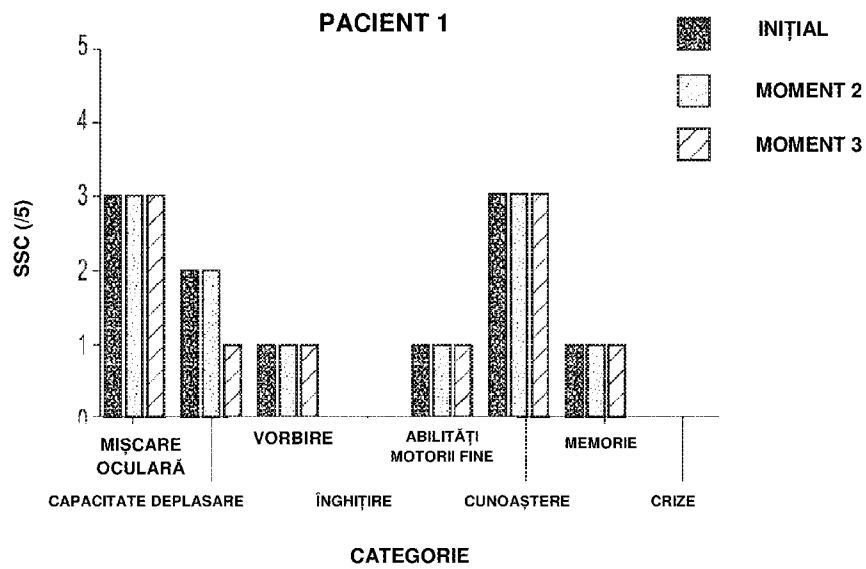
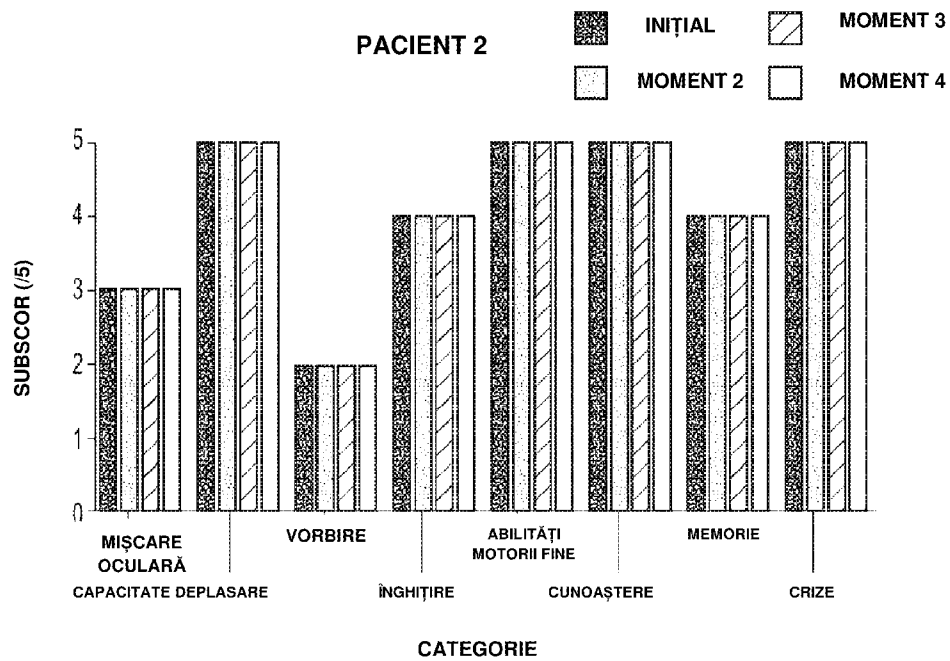
PS	-1.4	-18.0	-3.3	-33.4	29.9	-15.4	-15.1	1.5	2.1	18.8	18.4	-8.1	-3.6	-5.2	2.3	3.3	14.0	27.3	-8.0	61.8	39.4	84.6	20.4
SS	-20.7	-27.1	-11.1	-49.9	52.0	-16.5	-16.1	7.8	7.9	17.7	17.3	-8.6	-3.9	4.8	2.1	-36.2	-31.1	-8.4	-0.5	55.2	34.1	199.7	79.7
MS	1.9	-7.8	5.8	-29.4	27.6	-12.6	-13.2	-6.9	-6.3	16.2	12.4	-3.4	-3.6	2.3	2.4	16.9	-3.8	47.0	52.3	0.5	30.7	-61.3	1.6
HR	-12.1	-40.8	-18.2	-37.0	38.1	-27.3	-26.9	20.5	20.7	30.2	30.0	-8.6	-8.4	5.6	5.3	29.0	-39.6	-2.6	-7.5	93.7	53.6	19.3	11.5
EC	-11.3	-38.3	-20.5	8.2	9.9	-22.7	-22.5	24.2	24.0	21.4	22.1	-6.9	-9.0	4.2	5.4	-32.0	-38.7	-41.4	-30.1	4.2	7.7	1.7	9.4
DTC	-6.5	-29.8	-8.0	22.7	28.5	-23.6	-22.4	5.9	7.3	23.8	21.8	-8.3	-6.6	5.2	4.1	-27.7	-24.5	-92.2	69.2	30.1	16.6	83.7	53.7
DTS	-12.5	-40.0	-15.2	-36.7	38.2	-29.0	-28.4	14.2	15.3	39.6	38.8	-11.0	-10.4	7.3	6.7	-26.8	223.3	9.7	6.0	28.1	27.4	3.4	49.0
DTM	-8.6	-37.9	-16.7	21.0	24.6	-25.6	-25.1	18.4	18.5	27.3	27.4	-8.8	-8.2	5.6	5.2	-13.8	14.1	71.7	48.1	49.0	37.3	16.2	50.0
FAP																							
VITEZĂ (cm/s)																							
CADENȚĂ (PAȘI/MIN)																							
BoS _L (cm)																							
BoS _R (cm)																							
SLen _L (cm)																							
SLen _R (cm)																							
STIMP _L (S)																							
STIMP _R (S)																							
DSUPP _L (%)																							
DSUPP _R (%)																							
BALANS _L (%)																							
BALANS _R (%)																							
POSTURA _L (%)																							
POSTURA _R (%)																							
BoS CV _L (%)																							
BoS CV _R (%)																							
SLen CV _L (%)																							
SLen CV _R (%)																							
STIMP CV _L (%)																							
STIMP CV _R (%)																							
MERS _{ASIM} (%)																							
FAZA _{SINC} (%)																							

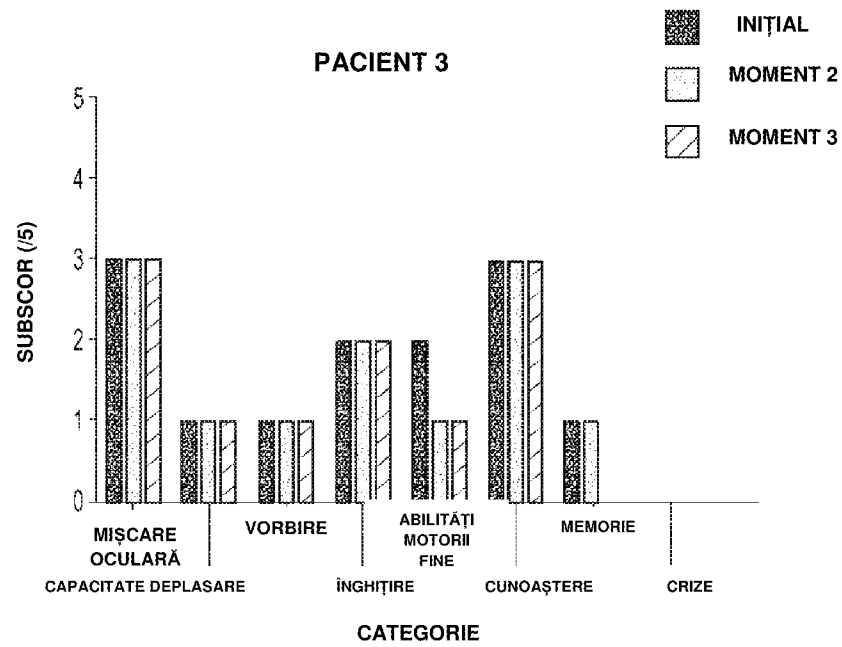
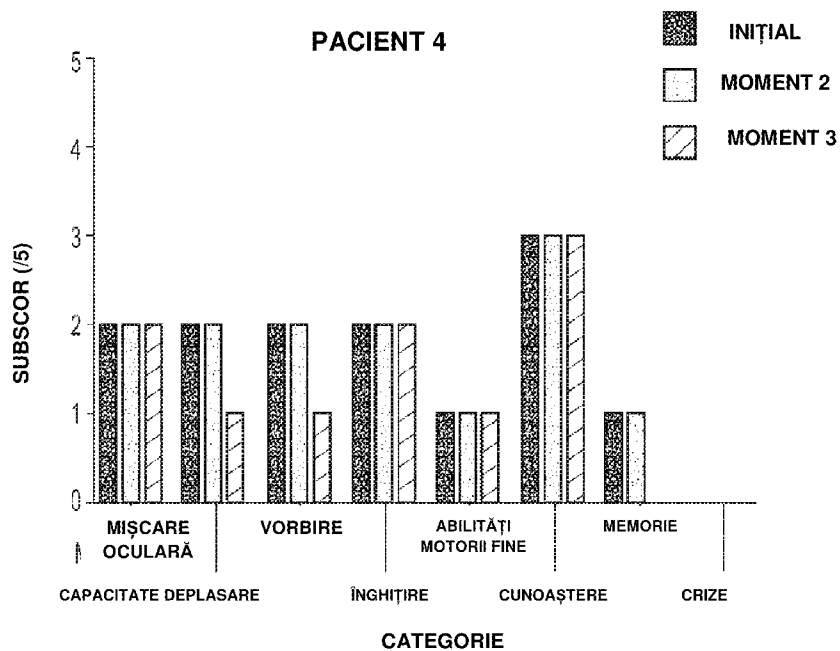
FIG. 9 (CONT.)

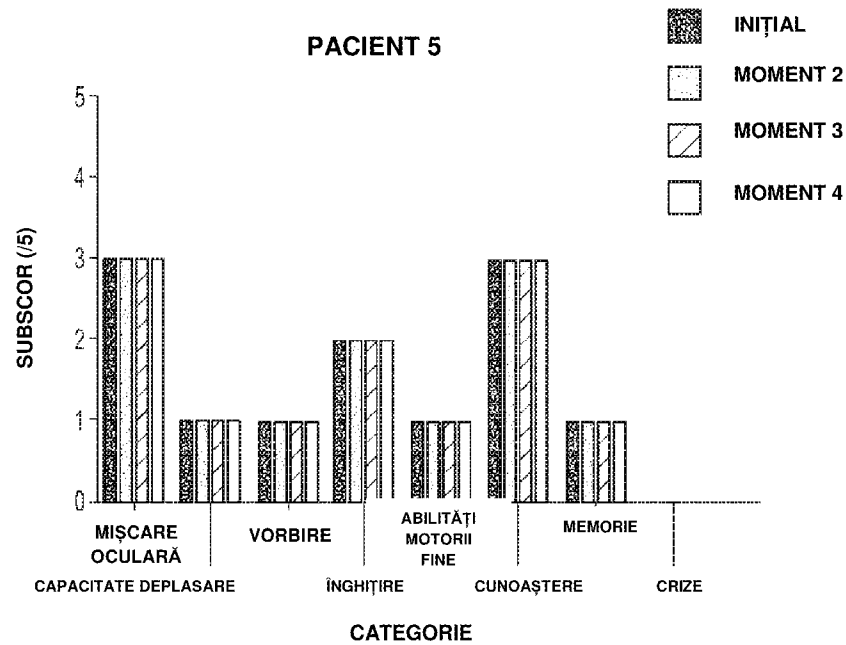
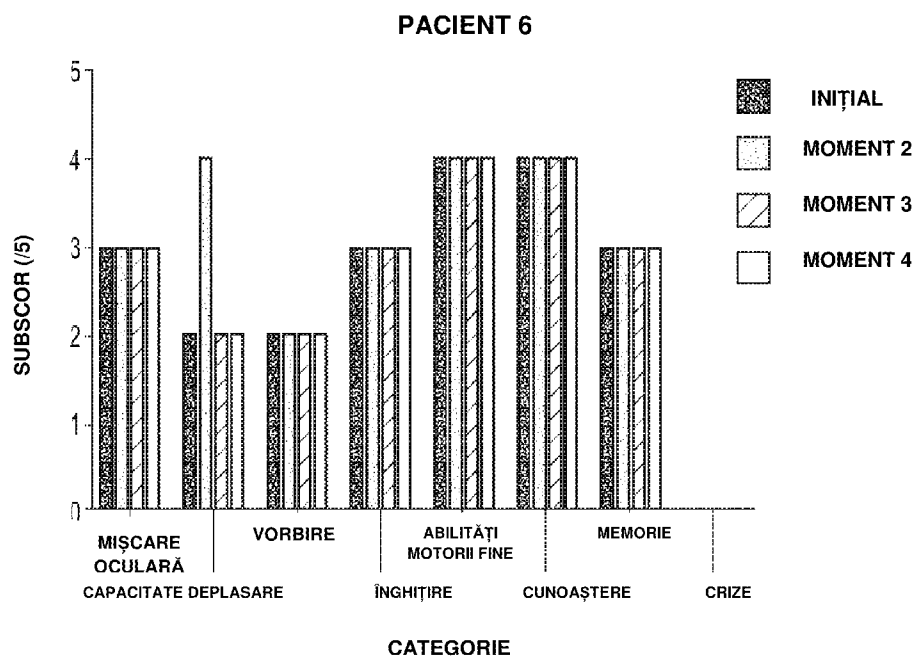
ÎNAINTE DE TRATAMENT		ALBASTRU ROZ																						
		< > 3SD							< > 2SD							< > 1SD								
PS	-15.8	-43.4	-17.7	31.3	27.6	-31.3	-30.8	-20.4	-20.2	-33.2	-34.2	-12.7	-7.6	-8.1	-4.9	-25.8	41.1	81.6	59.9	86.8	54.7	-153.7	67.4	
SS	-21.4	-32.5	-12.5	50.3	52.5	22.4	-21.2	9.6	9.6	29.2	29.9	-13.0	-11.6	-7.1	6.3	-50.2	-47.4	90.8	73.2	-147.2	99.2	11.0	73.8	
MS	-16.0	-20.5	-7.2	42.8	45.5	-14.3	-14.1	7.2	7.2	26.5	24.3	-5.4	-6.2	-3.8	-4.4	-63.5	-48.2	78.2	79.7	-46.8	-27.8	-13.7	-16.9	
HR	-26.9	-51.7	-25.8	46.7	46.5	-34.5	-33.4	33.5	37.8	41.0	47.3	-14.9	-11.9	9.6	7.5	-13.7	-52.0	122.7	11.7	161.7	250.3	20.3	168.6	
EC	-11.6	-34.8	-14.1	20.4	22.0	-24.0	-24.1	15.4	14.9	21.4	21.1	-3.8	-10.1	2.3	-6.1	-39.1	-27.1	27.4	43.6	26.5	15.3	19.4	45.1	
DTC	-31.2	-51.4	-23.0	26.9	26.4	-37.1	-36.9	28.1	28.4	65.5	64.5	-20.5	-11.0	12.9	-6.9	-44.4	4.6	272.7	279.4	353.9	231.9	-159.3	324.3	
DIS	-11.1	-37.9	-14.4	16.2	17.5	-27.4	-26.9	14.0	13.9	34.2	34.6	-10.6	-9.0	-7.0	-5.8	-16.7	184.3	21.3	23.9	33.2	7.9	-16.8	11.6	
DTM	-3.9	-30.0	-12.6	14.2	16.8	-19.7	-19.3	13.3	13.5	19.4	19.4	-4.9	-6.5	3.1	-4.2	-42.6	7.7	11.4	6.0	2.2	-10.5	-28.9	-13.2	
		FAP	VITEZĂ (cm/s)	CADENȚĂ (PAȘI/MIN)	BoS _L (cm)	BoS _R (cm)	SLen _L (cm)	SLen _R (cm)	STIMP _L (S)	STIMP _R (S)	DSUPP _L (%)	DSUPP _R (%)	BALANS _L (%)	BALANS _R (%)	POSTURA _L (%)	POSTURA _R (%)	BoS CV _L (%)	BoS CV _R (%)	SLen CV _L (%)	SLen CV _R (%)	STIMP CV _L (%)	STIMP CV _R (%)	MERS _{ASIM} (%)	FAZA _{SINC} (%)

FIG. 9

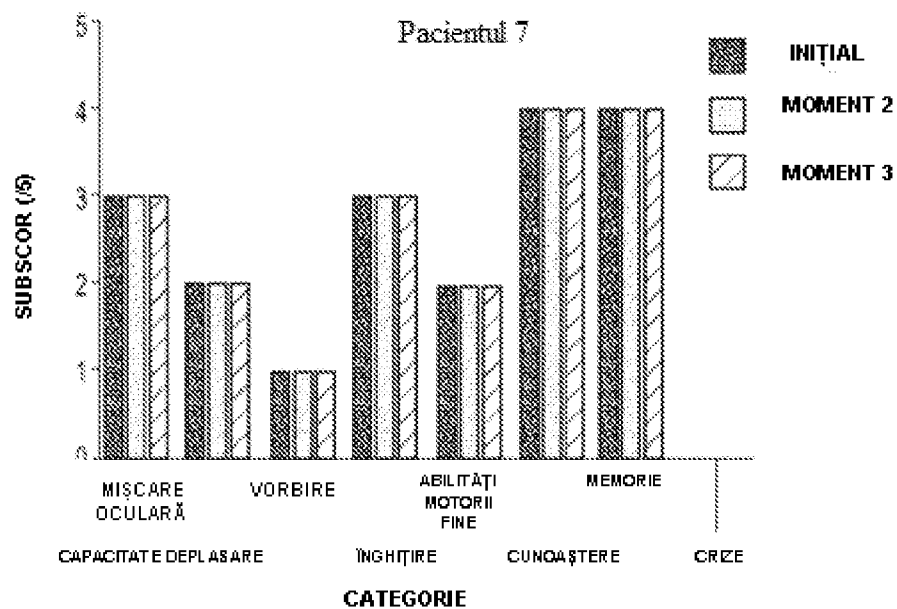
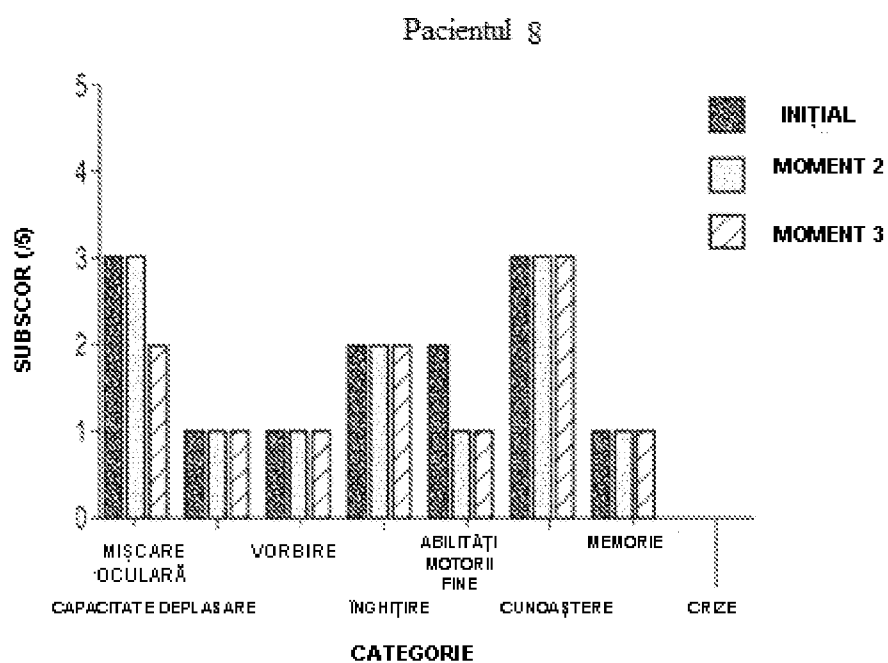
**FIG. 10A****FIG. 10B**

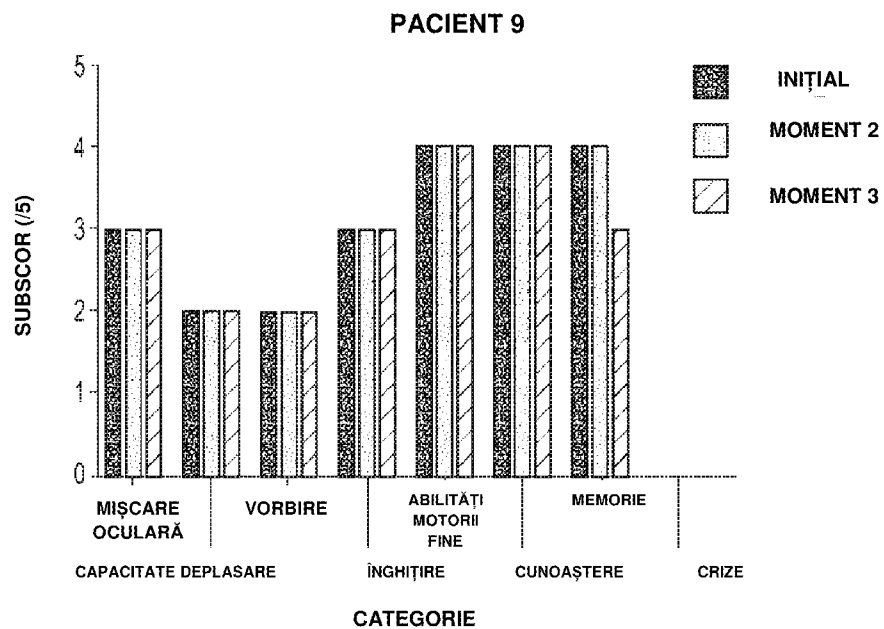
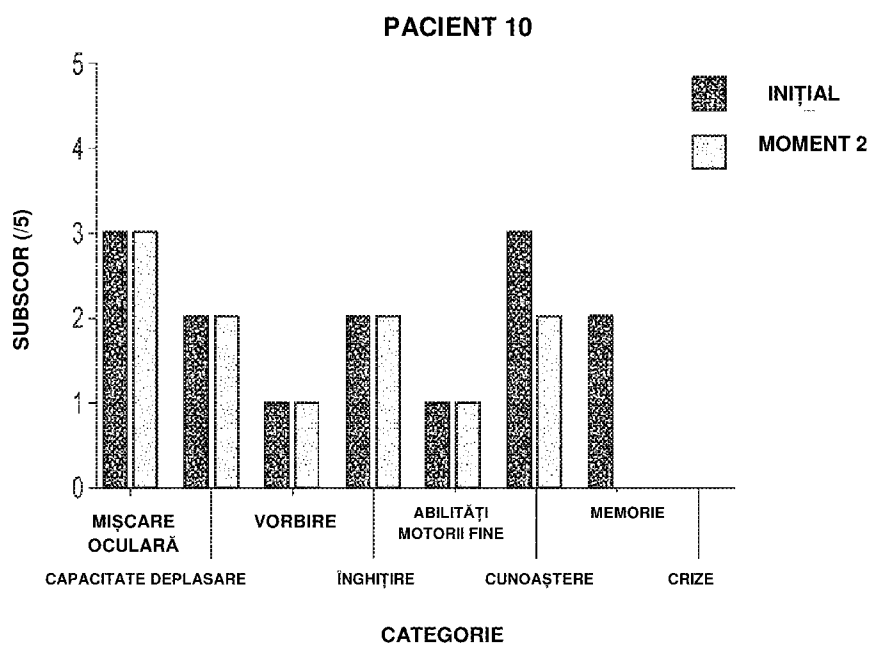
**FIG. 11A****FIG. 11B**

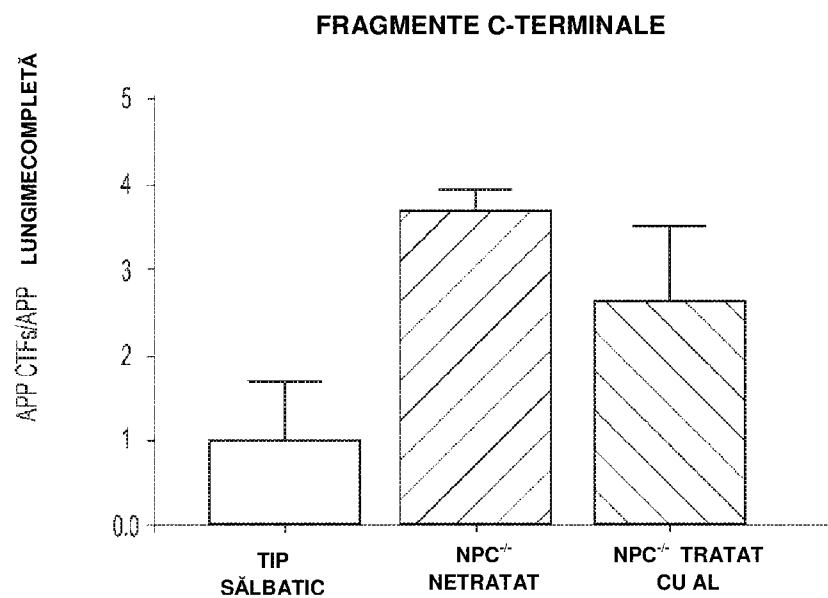
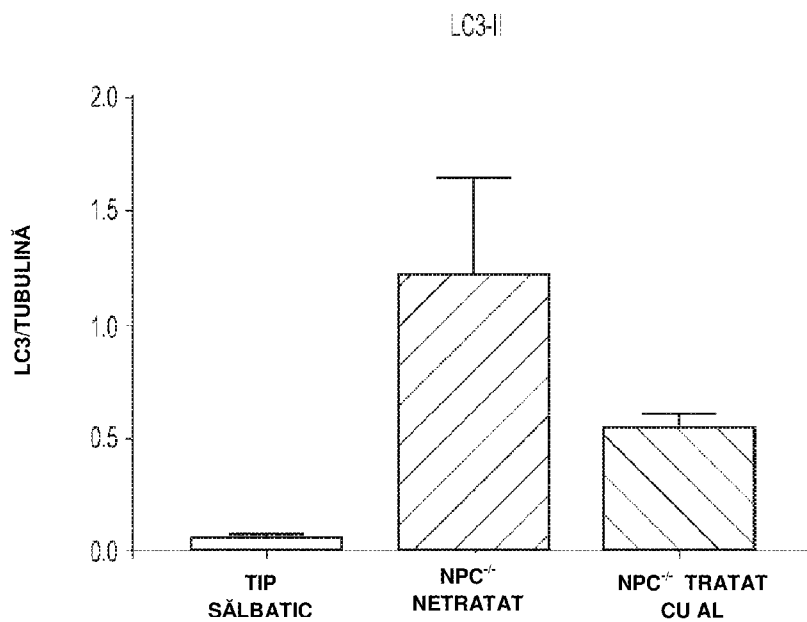
**FIG. 11C****FIG. 11D**

**FIG. 11E****FIG. 11F**

76

**FIG. 11G****FIG. 11H**

**FIG. 11I****FIG. 11J**

**FIG. 12A****FIG. 12B**

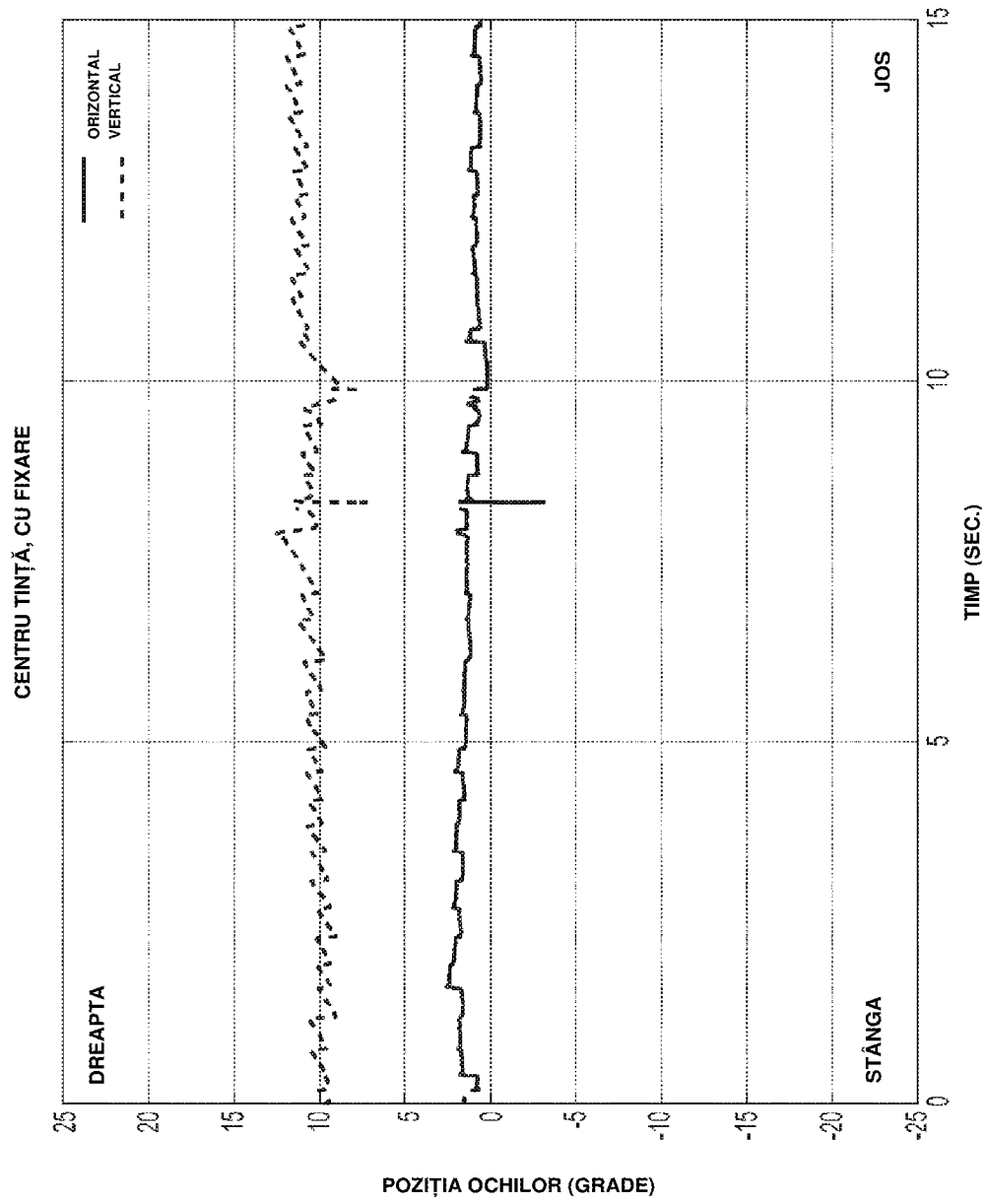
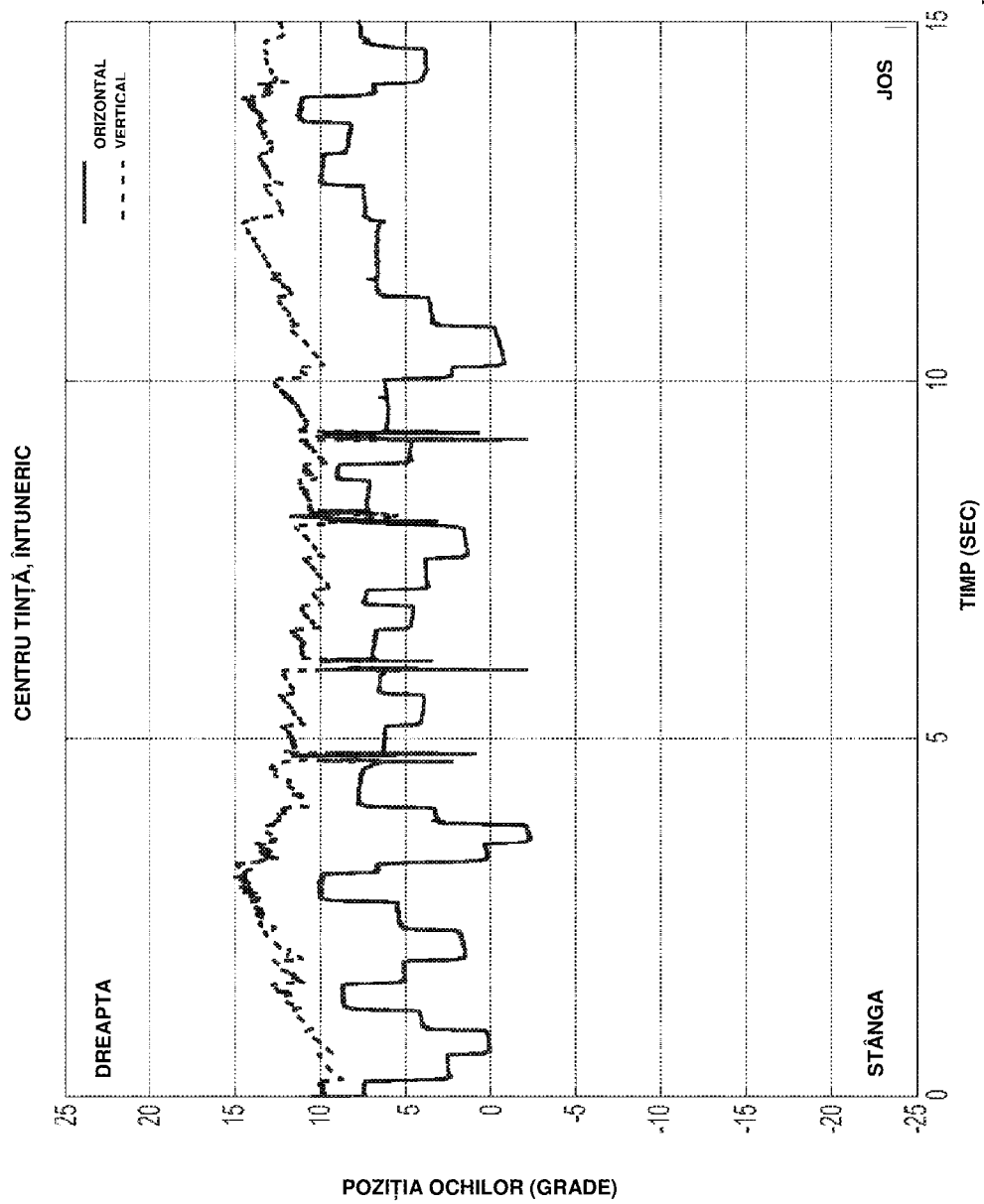


FIG. 13A

**FIG. 13B**

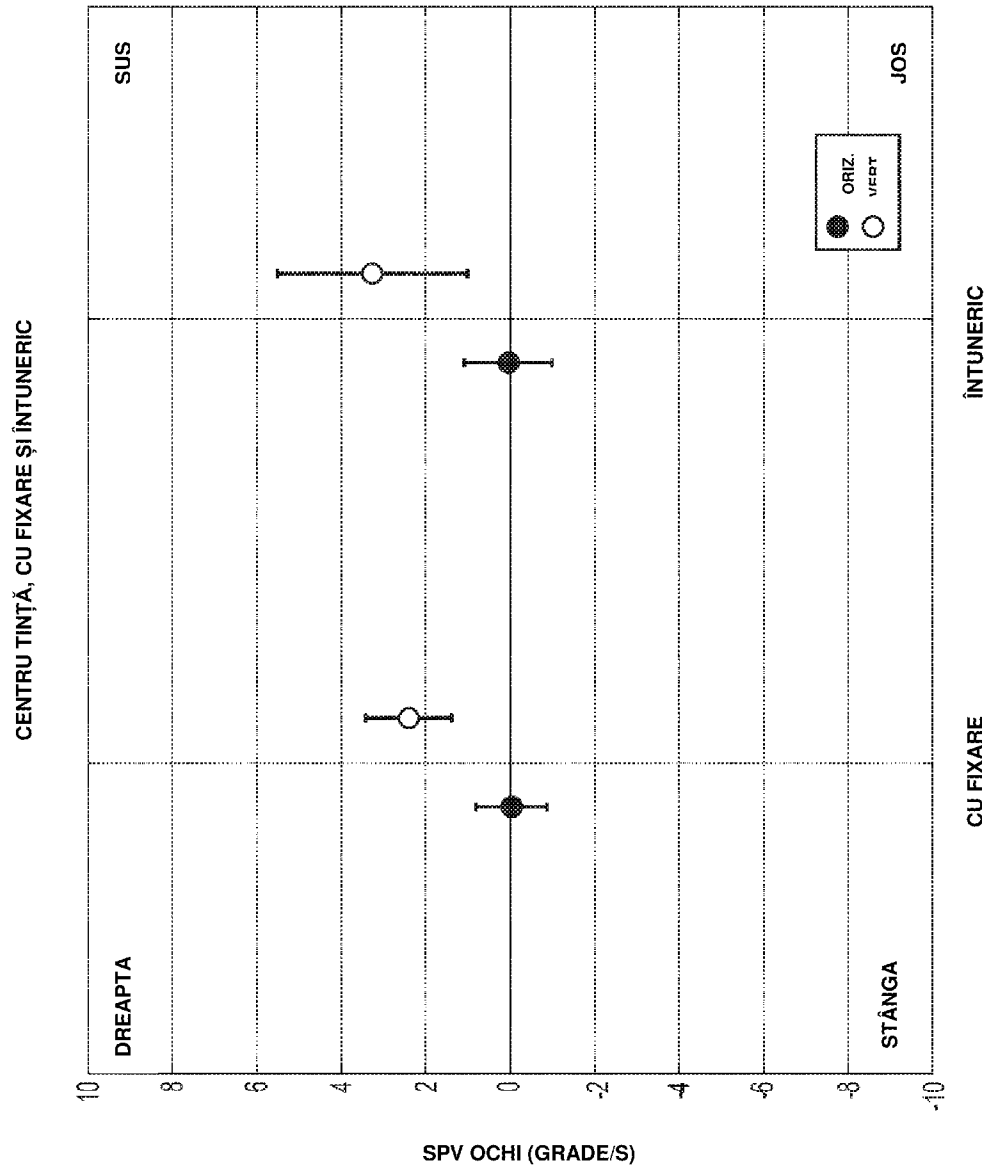


FIG. 13C