Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona. Prostym językiem.
Napisane przez naukowców. Dla globalnej społeczności HD.

Inhibitor KMO poprawia żywotność myszy z chorobą Huntingtona

Pozytywne wyniki testów 'inhibitora KMO' na myszach z chorobą Huntingtona

Napisany przez Dr Ed Wild lipiec 13, 2011
Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski
Po raz pierwszy opublikowany czerwiec 02, 2011

Enzym zwany KMO, który zmienia równowagę szkodliwych i ochronnych substancji chemicznych w mózgu, był przedmiotem badań od kilku lat. Teraz, w naukowym czasopiśmie Cell, zostały opublikowane pierwsze pozytywne wyniki leku hamującego KMO. HDBuzz analizuje…

Quin and Kyna - klasyczna opowieść o walce dobra ze złem

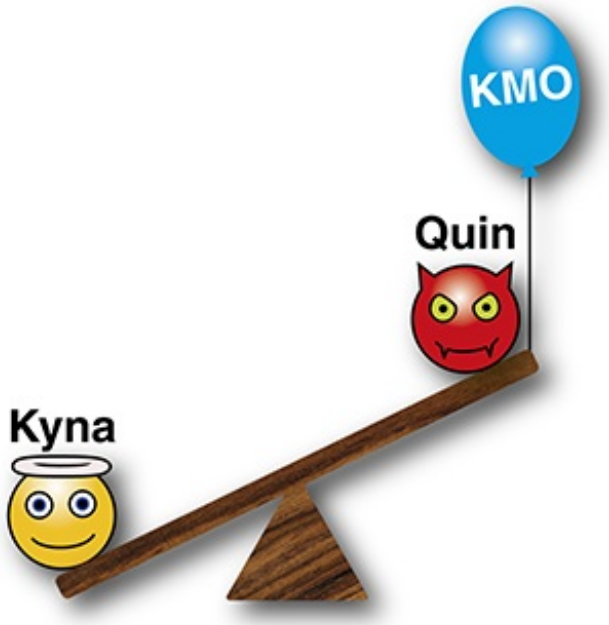
Historia KMO rozpoczęła się w 1983 roku, dziesięć lat przed odkryciem genu powodującego chorobę Huntingtona. Dr Robbie Schwarcz zauważył, że wstrzyknięcie toksyny o nazwie quinolinic acid lub **Quin** do mózgów myszy, prowadzi do powstawania uszkodzeń podobnych do tych z mózgów pacjentów HD. Quin powoduje uszkodzenia przez nadmierną stymulację neuronów aż do ich śmierci - co określa się **śmiercią ekscytotoksyczną**.

Quin nie jest po prostu trucizną ze słoiczka - w rzeczywistości jest produkowany w sposób naturalny w mózgu, jako produkt uboczny rozkładu białek. Kilka różnych ‘maszyn chemicznych’ zwanych enzymami, rozkłada białka w serii kolejnych etapów, jak na linii demontażowej. Kilka kroków

przed etapem produkcji Quin, pojawia się enzym, któremu oświęcony jest niniejszy tekst: kynurenine mono-oxygenase - dla przyjaciół **KMO**.

Aktywność KMO określa, gdzie przebiega granica rozpadu białek. Jeśli KMO jest bardziej aktywny, trujący Quin jest produkowany. Jeśli KMO jest mniej aktywny w zamian jest produkowany kynurenic acid lub **Kyna**.

Efekty działania Kyna są przeciwnością działania Quin - Kyna rzeczywiście chroni mózg przed uszkodzeniami spowodowanymi przez związki chemiczne takie jak Quin.



Enzym KMO określa balans między szkodliwymi cząsteczkami Quin i ochronnymi Kyna. Czy blokowanie KMO przyczyni się do przywrócenia zdrowszej równowagi?

Reasumując - Kyna to ‘dobry glina’ a Quin jest szkodliwy. KMO przechyla równowagę w kierunku większej produkcji Quin i mniejszej produkcji Kyna. Tak więc, obniżenie aktywności KMO może być jednym ze sposobów ochrony neuronów przed uszkodzeniami ekscytotoksycznymi.

Czy KMO jest zaangażowany w chorobę Huntingtona?

KMO brzmi poważnie, ale czy istnieje jakikolwiek dowód na to, że rzeczywiście jest zaangażowany w chorobę Huntingtona? Cóż, tak. W 2005 roku grupa naukowców pod kierownictwem **dr Pawła Muchowskiego** badała komórki drożdży z genetyczną mutacją HD i stwierdziła, że wyłączenie genu KMO chroniło komórki przed szkodliwymi dla zdrowia skutkami mutacji.

Znaczenie KMO w chorobie Huntingtona zostało wzmocnione w tym tygodniu, kiedy zespół **dr Flavio Giorgini** z Leicester University ogłosił, że potwierdził podobne efekty działania KMO u muszkek-owocówek z HD.

Tymczasem pomiary wykazały, że poziomy Quin w mózgach pacjentów HD są wyjątkowo wysokie, podczas gdy poziomy Kyna są niskie - a taka sytuacja może spowodować ekscytotoksyczne uszkodzenia, chyba że równowaga może być przywrócona.

Lek

Zespół Muchowskiego na University of California, San Francisco, postanowił stworzyć lek, który zablokowuje lub ‘zahamuje’ KMO, mając nadzieję, że będzie on chronił neurony. Wyniki pięcioletnich działań Muchowskiego zostały właśnie opublikowane w naukowym czasopiśmie Cell.

Lek hamujący KMO był wówczas dostępny - nazywa się Ro 61-8048, ale będziemy posługiwać się nazwą **Ro-61**. Muchowski wiedział, że Ro-61 będzie rozkładany w organizmie zbyt szybko, więc zabrał się do modyfikacji Ro-61 do nowej cząsteczki, która mogłyby dłużej pozostawać w organizmie. Nazwał nowy lek **JM6** i miał nadzieję, że ciało przekształci go stopniowo do aktywnego inhibitora KMO, Ro-61.

Badanie

Zespół Muchowskiego zdecydował testować JM6 w genetycznym mysim modelu choroby Huntingtona, zwanym **myszami R6/2**. Myszy R6/2 wykazują objawy szybko, zaledwie po około miesiącu i giną zazwyczaj po 3-4 miesiącach.

Gdy myszom podawano w żywności JM6, ich długość życia znacznie wzrosła. Połowa nieleczonych myszy padła w ciągu 13 tygodni, podczas gdy u zwierząt leczonych JM6 trwało to dwa tygodnie dłużej - 15% poprawa.

Zespół Muchowskiego następnie przebadał pod mikroskopem mózgi myszy, którym podawano JM6. Co zaskakujące, nie stwierdzili zmian gromadzenia się zmutowanego białka huntingtyny. Niezależnie od tego dwie istotne różnice były widoczne: po pierwsze, połączenia między neuronami - zwane synapsami - zdawały się być zdrowsze, a po drugie, było mniej dowodów aktywacji komórek odpornościowych mózgu, zwanych mikroglejem.

> Wydaje się, że JM6 może chronić mózg myszy HD - nietypową, okrężną drogą

Za kulisami: jak i dlaczego?

Zawsze ważne jest, aby zajrzeć za kulisy pozytywnego wyniku i dowiedzieć się **jak** lek działa i **dlaczego** daje takie efekty. Zespół Muchowskiego to zrobił, wyniki były dość zaskakujące.

Gdy myszom podawano pojedynczą dawkę JM6, poziom leku we krwi rósł zgodnie z oczekiwaniami. Poziom Ro-61 we krwi, w wyniku konwersji JM6 do Ro-61 w organizmie, również rósł. Zaskakujące było to, że żaden z leków nie dotarł do mózgu - obydwie cząsteczki zostały zablokowane przez barierę krew-mózg, tarczę ochronną, która zapobiega przechodzeniu wielu cząsteczek z krwi do mózgu.

Ale jeśli lek nie dociera do mózgu, jak może powodować poprawę mózgu widoczną pod mikroskopem u myszy leczonych JM6?

Mając na uwadze, że wiele tych samych chemicznych ścieżek znajduje się wewnątrz mózgu i poza nim, Muchowski zastanawiał się, czy lek mógł hamować KMO w białych krwinkach, powodując produkcję substancji chemicznej o nazwie **kynurenine**, która jest podobna do Kyna - “dobrego faceta ”, który chroni mózg.

Wiemy, że kynurenine mogą przekraczać barierę krew-mózg, a kiedy są już mózgu, są konwertowane na Kyna. Czy to w ten sposób lek chroni mózg?

Aby zweryfikować tę tezę, zespół wykonał kilka dodatkowych badań, używając techniki mikrodializy. Mikrodializa pozwala naukowcom na pomiar poziomów substancji chemicznych w żyjącym mózgu.

Korzystając z mikrodializy, Muchowski potwierdził, że poziom Kyna w mózgu gwałtownie wzrosł po wstrzyknięciu JM6 do krwi, i że Kyna pochodziła z przemiany kynurenine w mózgu.

Czas na kolejne podsumowanie

Wydaje się więc, że JM6 może chronić mózg myszy HD, ale dość okrężną drogą. Najpierw JM6 we krwi jest konwertowany do Ro-16, a następnie Ro-16 hamuje KMO w komórkach krwi, powodując produkcję kynurenine. Kynurenine następnie przechodzi przez barierę krew-mózg do mózgu, gdzie w końcu jest przekształcana na Kyna.

Komplikując rzecz jeszcze bardziej, Muchowski wskazuje w swoim artykule, że Kyna może chronić mózg na kilka różnych sposobów - przed zmianą elektrycznej i chemicznej sygnalizacji, powstrzymując układ odpornościowy mózgu lub poprawiając produkcję energii wewnątrz komórek.

JM6 także na chorobę Alzheimera?

Ponieważ zmiany równowagi między Kyna i Quin są również obserwowane w chorobie Alzheimera, Muchowski postanowił przetestować JM6 w genetycznym mysim modelu choroby Alzheimera - z pozytywnym skutkiem.

Podobnie jak u myszy HD, JM6 nie wpływał na tworzenie się szkodliwych białek, ale zapobiegł uszkodzeniu synaps. W testach labiryntowych myszy z chorobą Alzheimera leczone JM6 były lepsze od nieleczonych. Po raz

kolejny poprawę odnotowano przy równoczesnym wzroście poziomu Kyna w mózgu.

Jest nadzieja, że inhibitory KMO mogą być w stanie chronić komórki przed uszkodzeniem wynikającym z nadmiernej elektrycznej lub chemicznej stymulacji – znanej jako śmierć ekscytotoksyczna

Zdecydowanie dobra wiadomość

Niezależnie od tego, jak to patrzeć, to ekscytujące badanie, które potwierdza, że inhibitory KMO - nowa klasa leków na HD - mogą chronić przed niektórymi szkodami powstającymi w chorobie Huntingtona. Poprawa przeżycia wykazana u myszy R6/2 to zdecydowanie dobra wiadomość.

Muchowski wierzy, że w stosunkowo krótkim czasie JM6 będą odpowiednie do testowania w badaniach klinicznych na ludziach. Pozytywne wyniki z próby na myszach z chorobą Alzheimera mogą zwiększyć szansę, że lek będzie dalej szybko rozwijany.

I niezależnie od tego, czy JM6 stanie się skutecznym leczeniem dostępnym dla pacjentów, pomysł, że może on zmienić chorobę w mózgu, działając na komórki poza mózgiem, stanowi powód zmiany naszego myślenia o tym, jakie/które leki mogą być kandydatami na leki w HD. Bycie niezdolnym do przekroczenia bariery krew-mózg nie musi oznaczać zakończenia badania skuteczności leku, jak do tej pory sądziliśmy.

Gdzie tkwi haczyk?

Dobre wiadomości jak ta, powinny być świętowane. Jednocześnie, HDBuzz uważa, że zdrowo jest być zawsze nieco sceptycznym. Pacjenci HD i ich rodziny dobrze znają doniesienia o interesujących odkryciach,

które nie przekładają się na leczenie. To początki inhibitorów KMO - więc jakie są możliwe pułapki?

Jednym z zastrzeżeń jest to, że myszy HD leczone JM6 żyły dłużej, ale nie wykazały żadnej poprawy objawów. Może to wynikać z tego, że u myszy R6/2 mamy do czynienia z bardzo szybko postępującą chorobą. Ale trudno przewidzieć co może być obserwowane u pacjentów HD - czy oni też będą żyli dłużej po podaniu JM6? I czy poczują się lepiej i będą lepiej funkcjonować? W chwili obecnej po prostu nie wiemy.

Inną rzeczą wartą rozważania jest bardzo pośredni sposób działania JM6. Istnieje wiele kroków pomiędzy połknięciem leku a ochronnym działaniem Kyna. To może mieć swoje zalety - jak wskazuje Muchowski, może czynić lek bardziej bezpiecznym poprzez niwelowanie efektów jego działania. Z drugiej strony, każdy dodatkowy krok może być czymś, co u ludzi może nie działać tak dobrze.

Jedynym sposobem na rozstrzygnięcie tych kwestii jest sprawdzenie JM6 na ludziach. Opracowanie, rekrutacja chętnych i uruchomienie badania klinicznego potrwa kilka lat. W międzyczasie powinniśmy być w stanie uzyskać więcej informacji z badania leku w innych zwierzęcych modelach HD.

Słowo końcowe

Czekaliśmy jakiś czas na wyniki tego badania inhibitora KMO i niniejsze pozytywne sprawozdanie, opublikowane w poważnym czasopiśmie, daje duży impuls do pracy Muchowskiemu i innym naukowcom pracującym nad KMO. Możecie być pewni, że wkrótce będzie więcej wiadomości na temat KMO i HDBuzz będzie je śledził, aby przekazać Wam szczegóły tych doniesień.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

Słownik

neurony komórki mózgu, które przechowują i przekazują informacje

KMO kynurenine mono-oxygenase - enzym, który reguluje bilans szkodliwych chemikaliów oraz chroni cząsteczki powstające w wyniku rozpadu białek

© HDBuzz 2011-2015. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólna Licencja Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .
HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net
Wygenerowano październik 07, 2015 — Pobrany z http://pl.hdbuzz.net/032