

## Wyciszanie genu w HD: jeszcze bajka

Czy wyciszanie genu HD jest tak ekscytujące jak się wydaje i co może przynieść w przyszłości?



Napisany przez [Dr Ed Wild](#)

czerwiec 15, 2011

Zredagowany przez [Dr Jeff Carroll](#)

Przetłumaczony przez [Arkadiusz Szatkowski](#)

Po raz pierwszy opublikowany marzec 22, 2011

**W**yciszenie genu oznacza użycie specjalnie zaprojektowanych cząsteczek “do wyłączenia” wiadomości, która sprawia, że komórki wytwarzają szkodliwe białko - huntingtynę. Elementarz wyciszania genów HDBuzz wyjaśnia techniki, dotychczasowe rezultaty i wyzwania na przyszłość.

Wielu czytelników prosiło, aby napisać artykuł na temat “wyciszania genu” - znanego również jako “wyciszanie huntingtyny”. Ten obszar badań wywołuje wiele emocji. Zainteresowanie wielu osób tym tematem wywołała wspólna notatka prasowa Lundbeck i Uniwersytetu w Massachusetts, informująca o współpracy w zakresie badań mających na celu rozwój interferencji RNA (RNAi) i terapii na HD.

Więc, czym jest wyciszanie genu? Jak to działa i jak mogą na tym skorzystać chorzy na Huntingtona?



*Wielu badaczy uważa, że wyciszanie genów jest naszą najlepszą szansą na stworzenie skutecznej terapii na HD w niedalekiej przyszłości*

## Geny, wiadomości i białka

**Białka** to cząsteczki, które działają jak małe maszyny, przeprowadzają najbardziej użyteczne prace w komórkach - takie jak reakcje chemiczne, przesyłanie wiadomości i tak dalej. Każde z białek zbudowane jest przy użyciu zestawu instrukcji nazywanych genem. **Geny** są fragmentami DNA i znajdują się w centrum sterowania komórki, jądrze komórkowym.

Geny nie są wykorzystywane do wytwarzania białek wprost. Komórka używa sekwencji DNA genu jako szablonu do stworzenia 'molekuły wiadomości' nazywanej 'postańcem RNA' lub 'mRNA'. Cząsteczka wiadomości mRNA jest następnie wykorzystywana do informowania komórki jakie elementy należy złożyć, aby stworzyć białko.

Przypomnę, DNA jest używane jako szablon do tworzenia wiadomości mRNA. Cząsteczka Wiadomości jest następnie wykorzystana do budowy cząsteczek białka.

Choroba Huntingtona jest spowodowana przez pojedynczy nieprawidłowy gen - gen, który nakazuje komórkom produkcję białka zwanego **huntingtyna**. Każda komórka ma dwie kopie każdego genu. Większość osób z chorobą Huntingtona, lub tych, którzy będą rozwijać HD później, ma jeden 'prawidłowy' gen i jeden ze zbyt wieloma powtórzeniami sekwencji 'CAG'. Ten 'błąd zapisu' skutkuje 'zmutowanym' białkiem, zachowującym się inaczej od normalnego, uszkodzeniem komórek i wywołaniem objawów choroby Huntingtona.

Może słyszeliście określenie '**naturalny**' - to, co naukowcy nazywają nie zmutowanym, lub 'normalnym' genem i białkiem.

## Wyciszanie genu huntingtyny

Skoro wada genu jest przyczyną wszystkich problemów w HD, dlaczego się go nie pozbyć i nie zastąpić go zdrowym genem? Niestety to raczej niewykonalne, ponieważ komórki mają skuteczne sposoby ochrony DNA przed uszkodzeniem lub zmianą.

Z drugiej strony, Cząsteczka wiadomości mRNA, unosi się w komórce, i tak długo jak tam jest, będzie na bieżąco wykorzystywana do tworzenia większej liczby cząsteczek białka. Gdybyśmy mogli nakazać komórce zignorowanie wiadomości, szkodliwe białko by nie powstawało. To właśnie kryje się pod pojęciem '**wyciszenia genu**'. Chodzi o to, że naukowcy mogą stworzyć lek, który w rzeczywistości jest specjalnie zaprojektowaną cząsteczką wiadomości, która przylega do wiadomości huntingtyny i nakazuje komórkom pozbyć się tej wiadomości.

Wyciszanie genu brzmi zbyt dobrze aby było prawdziwe, ale tak nie jest. W 1998 roku dwaj naukowcy (zdobywcy Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny) wypracowali sposób wyłączania pojedynczych genów. Nazywali tę technikę interferencją RNA (RNAi).

Wyciszanie genów jest teraz standardową techniką stosowaną przez naukowców do badania, jak pracują organizmy, jak choroby powodują uszkodzenia, jak również w opracowywaniu metod leczenia. Jeden lek wyciszający gen (Vitravene, stosowany w leczeniu infekcji wirusowych oka) jest dopuszczony do stosowania u pacjentów, a tuzin innych jest aktualnie w trakcie testów.

Jeśli to takie proste, mielibyśmy już tabletki tłumiące gen choroby Huntingtona, więc gdzie tkwi haczyk? Cóż, jak każda nowa technika, jest skazana na wyzwania, trudności i nieoczekiwane przeszkody po drodze.

## Wyzwanie pierwsze: dostanie się do mózgu

Jednym z głównych problemów jest dostarczenie tłumiących molekuł w miejsce, gdzie są potrzebne. W chorobie Huntingtona śmierć komórek mózgu (neuronów) jest poważnym problemem, więc musimy dostarczyć cząsteczki tłumiące do komórek mózgu.

„Kilka różnych grup badaczy informuje o sukcesach w obniżaniu produkcji huntingtyny w zwierzęcych modelach choroby ”

Pierwszą przeszkodą jest dostarczenie leku do mózgu. Mózg posiada naturalną tarczę ochronną, aby zapobiec wprowadzeniu do niego szkodliwych substancji z krwi. Ogólnie rzecz biorąc to dla nas dobre, ponieważ chroni mózg. Naukowców HD przyprawia jednak o ból głowy, ponieważ sprawia, że znacznie trudniej jest dostarczyć lek do mózgu niż powiedzmy wątroby czy nerek.

Jest więc mało prawdopodobne, że proste tabletki lub zastrzyk będą odpowiednie do walki z chorobą Huntingtona za pomocą wyciszenia genu. Jednym ze sposobów obejścia tego problemu jest użycie pomp i małych rurek do infuzji leku tłumiącego bezpośrednio do mózgu lub płynu, który go otacza (płynu mózgowo-rdzeniowego lub CSF). Brzmi to dość skomplikowanie i nie ma wątpliwości, że wszczepienie pompy lub rurek do układu nerwowego jest poważną sprawą. W praktyce podobne systemy są już wykorzystywane do dostarczania leków w innych chorobach, takich jak stwardnienie rozsiane (MS) i rak mózgu. Leki dostarczane w ten sposób mają bardzo dobre wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

## Wyzwanie drugie: dystrybucja

Kiedy lek jest w układzie nerwowym, problem jego dystrybucji nadal pozostaje nie rozwiązany. Mózg jest kulą gęstej tkanki, co sprawia, że rozprzestrzenianie się molekuł wyciszających jest trudne. Ponadto leczenie wymaga dostania się molekuł do wewnątrz komórek - krążenie między komórkami nie wystarczy.

Naukowcy używają różnych metod do przełamania tego problemu. Laureaci Nagrody Nobla użyli cząsteczek interferencji RNA (RNAi) do wyłączania genów. Cząsteczki te są bardzo podobne do cząsteczek wytwarzanych naturalnie przez komórki. Wadą jest to, że nie mają tendencji do rozprzestrzeniania się w mózgu i nie są zbyt dobre w przenikaniu do komórek.

Dlatego badacze RNAi zazwyczaj wykorzystują bardzo cienkie rurki, umieszczone w substancji mózgu, skierowane do najbardziej dotkniętych regionów, podłączone do pomp wykorzystujących ciśnienie do rozpowszechniania leków. Innym rozwiązaniem jest umożliwienie cząsteczkom RNAi "przejażdżki" wewnątrz nieaktywnych wirusów, ekspertów w rozprzestrzenianiu się po mózgu i wprowadzaniu materiału do komórek.

Kolejnym podejściem jest wypróbowanie innych cząsteczek, być może lepszych w rozprzestrzenianiu się i przenikaniu do wnętrza komórek. Antisense oligonucleotides (ASOS) są podobne do cząsteczek RNAi ale są nieco prostsze i nie są naturalnie wytwarzane przez komórki. Zasada jest taka sama - trzymać się cząsteczki wiadomości mRNA i uniemożliwiać ich użycie do budowy białka przez komórkę.

ASOS wydają się znacznie lepiej rozprzestrzeniać po mózgu i mogą dość łatwo wnikać w komórki. Wydają się mieć również znacznie dłuższy czas przetrwania wewnątrz komórki - co może być dobre lub złe, w zależności od tego, jak dobrze wykonują swoją pracę.

Która technika wyciszania genów jest lepsza? Po prostu nie wiemy, więc aby zobaczyć co jest najlepsze, prace nad RNAi i ASOS trwają w tym samym czasie.

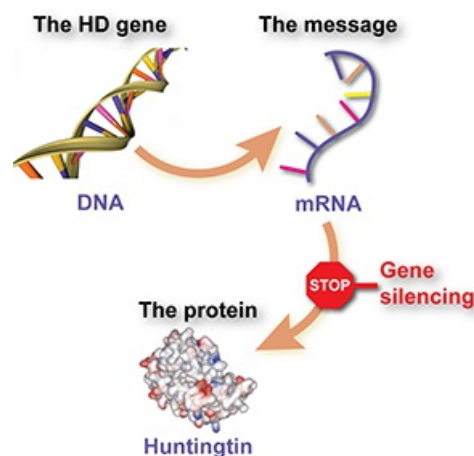
## Wyzwanie trzecie: wyłączenie genu

Kluczowym sprawdzianem leczenia poprzez wyciszanie genu, jest możliwość pomyślnego wyłączenia genu. Jak dotąd, badania na zwierzęcych modelach HD zdecydowanie sugerują, że można to osiągnąć zarówno terapią RNAi i ASO.

W 2005 roku zespół naukowców kierowany przez Bev Davidson w Iowa wstrzyknął cząsteczki RNAi do mózgowi myszy HD, i osiągnął 85% redukcję wiadomości huntingtyny. Od tego czasu różne grupy badaczy donoszą o sukcesach w obniżaniu produkcji huntingtyny przy użyciu różnych cząsteczek, w tym RNAi i ASO. Najnowsze badania sugerują, że korzyści płynące z nawet krótkiego wlewu utrzymują się przez dość długi okres.

## Wyzwanie czwarte: wybór właściwego celu

Poszukiwacze leku wolą rozpoznawać problemy z wyprzedzeniem, a nie czekać aż się pojawią. Jednym z potencjalnych problemów związanych z wyciszaniem genów jest wpływ tego rodzaju terapii na naturalną wersję huntingtyny.



*Wyciszanie genów redukuje produkcję białka poprzez zapobieganie wykorzystywaniu wiadomości mRNA przez komórki*

Wiemy, że całkowity brak huntingtyny jest niebezpieczny. Myszy bez jakiegokolwiek kopii genu umierają jeszcze przed urodzeniem. Tak więc podstawowe pytanie brzmi czy obniżenie zmutowanej huntingtyny, potrzebne do leczenia choroby, może powodować (lub powoduje) obniżenie naturalnej huntingtyny, które jest niebezpieczne?

W tej chwili nie wiemy. Niektórzy badacze uważają, że tylko niewielkie zmniejszenie ilości zmutowanej huntingtyny wystarczy, aby dać komórkom możliwość odbudowania strat, więc nie musimy martwić się o szkodliwe skutki nieznacznego obniżenia ilości naturalnego białka. Inni wierzą, że musimy opracować leki, które wyłączą tylko zmutowane białko. To nazywa się wyciszeniem poszczególnych alleli - allelem nazywamy każdą z dwóch kopii genu.

Wyciszanie pojedynczych alleli brzmi bardzo rozsądne - jeśli możemy wziąć za cel zmutowany gen, to dlaczego nie? Wadą jest konieczność wycelowania tylko w jedną kopię genu. Trzeba patrzeć w DNA każdego pacjenta w celu znalezienia pojedynczych różnic pomiędzy dwoma allelami. Na szczęście różnice te są wspólne, ale nadal trzeba pewnie kilku różnych leków, aby dostarczyć celowanego leczenia dla tak wielu pacjentów, jak to tylko możliwe. Niektórzy pacjenci nie mają odpowiednich różnic, które mogą służyć za cel.

Debata, czy wyciszanie pojedynczych alleli jest konieczne nadal trwa. Dobrą wiadomością jest to, że nie będziemy musieli czekać dłużej na odpowiedź, ponieważ obie techniki są obecnie testowane przez różne grupy naukowców.

## Wyzwanie piąte: skutki uboczne

Leczenie poprzez wyciszanie genów nadal może mieć skutki uboczne, nawet jeśli możliwych problemów z obniżeniem naturalnej huntingtyny można uniknąć.

Jednym z problemów jest tzw. "działanie poza celem", gdzie cząsteczki leku przyklejają się do cząsteczki wiadomości dla genów innych niż huntingtyna i zakłócają ich działanie. To może powodować wiele problemów.

Kolejnym problemem jest zachowanie systemu odpornościowego mózgu, może zwalczać 'obce' komórki, które do niego wpompowano.

Musimy potraktować poważnie ewentualne działania niepożądane, gdy jesteśmy jeszcze na etapie ich testowania na zwierzętach. Nawet łagodne działania niepożądane mogą być złą wiadomością. Zwłaszcza jeśli terapia wyciszania genu kończy się po wieloletnim stosowaniu.

Naukowcy pracują nad zapewnieniem najlepszych cząsteczek z najmniejszym ryzykiem poważnych skutków ubocznych, a tylko najbezpieczniejsze zostaną poddane próbom na ludziach.

## Kiedy, kiedy, kiedy?

Ekscytacja wyciszaniem genów jest uzasadniona, ponieważ wielu badaczy uważa tę metodę za nasze największe szanse na stworzenie udanej terapii chorobę Huntingtona. Nie ma wątpliwości, jest jeszcze wiele problemów do rozwiązania, ale z każdym mijającym rokiem dokonuje się postęp i

wszyscy zgadzają się, że do tej pory nie znaleziono nic, co mogłoby świadczyć, że technika wyciszania genów nie będzie działała u pacjentów.

Obecnie trwa badanie skuteczności wyciszania genów przy pomocy ASO u pacjentów z ALS (choroba neuronów ruchowych). To bardzo ważne, ponieważ to nie tylko badanie leku, ale także całego systemu rurek i pomp dostarczających lek tam, gdzie jest on potrzebny. Tymczasem wielu badaczy z całego świata zastanawia się, które cząsteczki będą najlepsze do przeprowadzenia badań u chorych na Huntingtona.

Nie możemy powiedzieć na pewno, kiedy leczenie wyciszaniem genów będzie dostępne dla pacjentów, ale HDBuzz będzie rozczarowany, jeśli w bardzo niedalekiej przyszłości nie rozpoczną się badania kliniczne wyciszania genu choroby Huntingtona na ludziach.

---

*Dr Carroll, który korygował artykuł, prowadził badania wyciszania genu HD przy użyciu ASOS i wyciszania pojedynczych alleli. Artykuł został przygotowany bez jego danych, jego badania i publikacje nie są bezpośrednio przedstawione w tym artykule. Jego korekta nie zmienia równowagi między omawianymi technikami. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)*

---

## SŁOWNIK

**stwardnienie rozsiane** choroba mózgu i rdzenia kręgowego, w którym epizody zapalenia powodują uszkodzenia. W przeciwieństwie do choroby Huntingtona, SM nie jest dziedziczne.

**badania kliniczne** dokładnie zaplanowane eksperymenty mające na celu ustalenie jak lek działa na ludzi

**wyciszanie genów** podejście do leczenia HD, wykorzystujące molekuly do zabrania komórkom produkcji szkodliwego białka huntingtyny

**RNA** substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.

**CSF** przejrzysty płyn produkowany przez mózg, otacza i podtrzymuje mózg i rdzeń kręgowy

**ASO** Terapia wyciszająca geny, w której specjalnie zaprojektowane molekuly DNA wyłączają geny

---

© HDBuzz 2011-2019. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Wygenerowano styczeń 23, 2019 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/023>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.