

## Ukierunkowany krok naprzód w wyciszaniu genów

Wybieranie na cel zmutowanego genu HD, pozostawiając zdrowy gen nietkniętym

Napisany przez Dr Michael Orth | październik 11, 2011

Zredagowany przez Professor Ed Wild | Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany październik 07, 2011

---

**W**iększość badaczy choroby Huntingtona zgadza się, że wyciszenie genu Huntingtona jest jedną z najbardziej obiecujących przygotowywanych metod leczenia. Ale nie wiemy, czy wyłączenie genu jest bezpieczne. Kanadyjski zespół wykazał, że wyciszanie pojedynczych alleli genu - skierowane tylko na zmutowane kopie genu, bez wpływania na zdrowe kopie - działa i jest bezpieczne u myszy HD.

### Wyciszanie genów - przypomnienie

Wiadomo co powoduje chorobę Huntingtona: 'błąd pisowni' genu, który mówi komórkom, jak produkować białko zwane huntingtyną. Zmutowany gen sam z siebie nie powoduje szkód: problemy powodują białka zbudowane na podstawie instrukcji z genu.



*Wyciszanie genów to obiecujące podejście do zapobiegania i leczenia HD. Każdy krok na drodze leku do ludzi chorych musi być dokładnie sprawdzony i przetestowany.*

Jeśli moglibyśmy powiedzieć komórkom, aby nie produkowały szkodliwych białek, w teorii można byłoby uniknąć szkód, które proteina wyrządza. To jest idea terapii **wyciszania genów**, znanej również jako **wyciszanie huntingtyny**.

Kiedy komórka wykorzystuje gen do produkcji białka, pierwszym krokiem jest stworzenie 'roboczej' kopii genu. Kopie zbudowane są z cząsteczek podobnych do DNA zwanych 'wiadomością RNA' lub mRNA. Celem terapii wyciszania genów jest właśnie wiadomość mRNA.

Naukowcy mogą tworzyć molekuly DNA, RNA i podobne precyzyjnie zaprojektowane związki tak, aby przyklejały się do wiadomości mRNA huntingtyny. Kiedy to następuje, komórki przestają czytać wiadomość i przestają produkować białka. W rzeczywistości, komórki usuwają wiadomość. Faktycznie, ma to na celu wyłączenie genu Huntingtona, zatrzymanie produkcji szkodliwych białek.

Kiedy cząsteczka leku jest zrobiona z DNA, nazywa się **anti-sense oligonucleotide**, lub **ASO**.

Więcej na temat wyciszenia genów możesz przeczytać w naszym 'elementarzu wyciszania genów' na HDBuzz.net.

## Wyciszanie poszczególnych alleli

Terapie wyciszania genów w HD brzmią bardzo atrakcyjnie. Dlaczego więc nie przetestować ich od razu u pacjentów? Jednym z problemów jest to, że nie wiemy czy wyłączenie genu Huntingtona jest bezpieczne.

Każda komórka posiada dwie kopie każdego genu - odziedziczone od każdego z rodziców. Pojedyncza kopia genu nazywana jest **allele**m. W przypadku genu choroby Huntingtona, prawie każdy, kto ma lub będzie mieć chorobę, ma jeden normalny allel - zwany '**naturalnym**' allelem - i jeden zmutowany allel. Jeden zmutowany allel wystarczy, by spowodować wszystkie problemy związane z HD.

Nie do końca rozumiemy co robi białko huntingtyny, ale z pewnością wydaje się być niezbędne dla wielu różnych aspektów normalnego funkcjonowania komórek. Całkowite wyłączenie obu alleli genu Huntingtona może być niebezpieczne - i może spowodować więcej szkody niż pożytku.

Więc, jedną z rozpatrywanych opcji wyciszenia genów w HD jest selektywne celowanie w zmutowany allel, bez dotykania allelu bez mutacji.

Praca grupy prof Michael Hayden z Vancouver (Kanada) skupiała się na tym, jak można tego dokonać. Praca została właśnie opublikowana w czasopiśmie Molecular Therapy. Aby celować w zmutowany allel, dr Jeff Carroll i dr Simon Warby z laboratorium Hayden, szukali fragmentów zmutowanego allelu różniących się od allelu bez mutacji.

„Poziom zmutowanego białka spadł o 80%, białka bez mutacji - jedynie o 3% ”

(Czy nazwisko Jeff Carroll wydaje się znajome? - tak, to współzałożyciel HDBuzz. Choć nie miał żadnego wpływu na ten artykuł HDBuzz.)

# Namierzenie zmutowanego allelu przy pomocy SNP

Zespół Haydena wykorzystał różne wzory jednoliterowych różnic w zapisie zmutowanych i pozabawionych mutacji allelach huntingtyny. Te jednoliterowe różnice nazywane są 'polimorfizmami pojedynczego nukleotydu' lub SNPs - wymawia się 'snips'.

Wszyscy posiadamy tysiące SNP które sprawiają, że nasze geny różnią się od genów innych ludzi. Większość SNP jest 'cicha' - nie robią żadnej różnicy w funkcjonowaniu naszych genów.

Naukowcy mieli szczęście. Rozróżnianie alleli zmutowanych od tych bez mutacji przy pomocy SNP okazało się być całkiem proste. Znaleźli 50 SNP, które częściej występowały w zmutowanych allelach.

Następnie stworzyli leki ASO skierowane na SNP, które zidentyfikowali. Korzystając z komórek skóry wyhodowanych w laboratorium, ocenili, jak dobrze ASOs rozpoznają swoje cele i jak dobrze tłumią zmutowaną wiadomość huntingtyny, przy zachowaniu wiadomości allelu bez mutacji. Na tym etapie zawiodła więcej niż połowa zaprojektowanych ASOs.

Kolejnym pytaniem było, ilu pacjentów HD ma poszczególne cele SNP. To naprawdę ważne, bo jeśli SNP jest rzadki, nie wielu pacjentów skorzysta z leczenia ASO skierowanego na ten SNP.

Zadając to pytanie, zespół Hayden ograniczył poszukiwania do czterech ASOs.

## Testowanie ASOS w neuronach

Kolejnym krokiem była ocena, jak dobrze te cztery ASOS zmniejszyłyby w neuronach produkcję zmutowanej huntingtyny.

Wykorzystali neurony laboratoryjnych myszy HD, aby wybrać ASO z najlepszymi wynikami.



*Wyciszenie pojedynczych alleli celuje w zmutowany allel huntingtyny, jednocześnie pozostawiając zdrowe allele nietknięte.*

Po dokonaniu pewnych zmian chemicznych, mających na celu maksymalizację efektów ASO, przystąpili do badania działania terapii u żywych myszy HD, po wstrzyknięciu leku w obszary mózgu, które są najbardziej zagrożone w HD.

Okazało się, że opracowane ASO skutecznie selektywnie blokowało wiadomości zmutowanego allelu HTT. Spowodowało obniżenie poziomu zmutowanego białka o 80%, podczas gdy poziom białka bez mutacji spadł tylko o 3%. Leczenie ASO było bezpieczne i dobrze tolerowane przez myszy.

Przynajmniej u myszy, to ASO wygląda na dobrą terapię.

## Co dalej?

Oczywistym pytaniem jest, czy takie leczenie może być opcją dla ludzi.

Zespół Haydena twierdzi, że jeśli pierwotna lista SNP stopniałaby do trzech głównych, byłiby w stanie selektywnie celować w zmutowany allel u 85% pacjentów HD. Najlepszy SNP, który testowali, jest obecny u około połowy pacjentów HD.

Oczywiście, myszy wciąż różnią się od ludzi. Jednym z pozostałych wyzwań jest to, jak podawać leczenie istotom ludzkim, z dużymi mózgami. Ponadto, leczenie może wymagać wielokrotnego, cyklicznego podawania, ponieważ ludzie żyją znacznie dłużej niż myszy, a efekty mogą przemijać. U ludzi mogą wystąpić skutki uboczne, których nie dało się przewidzieć na myszach HD - na przykład wyłączenie przez przypadek innych ważnych genów, które mają ludzie, a myszy nie. Inną kwestią jest to, jak powiedzieć, czy ten zabieg działa - nie można kroić ludziom mózgow na kawałki, aby przyjrzeć się im pod mikroskopem. Wreszcie pojawia się pytanie o 15% pacjentów, którzy nie mają szczęścia mieć SNP, będącego celem ASO.

Tak, jest mnóstwo do zrobienia, ale to jest ekscytujący dowód, że wyciszenie poszczególnych alleli w genach może bezpiecznie działać u myszy HD i że przynajmniej w teorii, niewielka liczba SNP może być leczona u większości pacjentów.

Staramy się nie być zbyt szczegółowi jeśli chodzi o terminy, bo wiemy, że po drodze wiele może pójść nie tak. HDBuzz przewiduje, że pierwsze badania wyciszania genów u ludzi rozpoczną się w ciągu najbliższych dwóch lat. Oczywiście, gdy to się stanie, przeczytasz o tym tutaj.

---

*Dr Jeffrey Carroll, główny autor pracy, o której mowa w tym artykule, jest współzałożycielem HDBuzz. Dr Carroll nie miał wpływu na powstanie czy kształt tego artykułu. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)*

---

## SŁOWNIK

**wyciszanie genów** podejście do leczenia HD, wykorzystujące molekuly do zabrania komórkom produkcji szkodliwego białka huntingtyny  
**neurony** komórki mózgu, które przechowują i przekazują informacje  
**RNA** substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.  
**ASO** Terapia wyciszająca geny, w której specjalnie zaprojektowane molekuly DNA wyłączają geny  
**HTT** skrócona nazwa genu, który powoduje chorobę Huntingtona. Ten gen nazywany jest również HD i IT-15.

---

© HDBuzz 2011-2021. 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](https://hdbuzz.net)  
Wygenerowano marzec 30, 2021 — Pobrane z <https://pl.hdbuzz.net/052>

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.