

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

## Badania bezpieczeństwa – kolejny fragment układanki wyciszania genów



Trzy badania leków ‘wyciszających’ gen HD wykazały, że leki bezpiecznie trafiają w cel. Badania na ludziach już wkrót

Napisany przez Dr Ed Wild listopad 24, 2011

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany listopad 14, 2011

*Wyciszanie genów ma na celu spowolnić przebieg lub zapobiec chorobie Huntingtona, poprzez instruowanie komórek, aby nie wytwarzały szkodliwego białka. Po raz pierwszy, badania wykazały, że w mózgach rebusów terapia wyciszania genów osiąga cel i jest bezpieczna.*

### Wyciszanie genów

Zapytaj badaczy choroby Huntingtona, którą z obecnie rozwijanych terapii uważają za najbardziej obiecującą, istnieje duża szansa, że odpowiedzą ‘wyciszanie genów’. Artykuł HDBuzz ‘Wyciszanie genu w HD: jeszcze bajka’ stanowi pełny przegląd wyciszania genów - ale zamieszczamy krótkie streszczenie.

Każda komórka twojego organizmu zawiera dwie kopie genu HD, po jednej odziedziczonej od każdego z rodziców.

Choroba Huntingtona jest zawsze spowodowana przez ‘zajknięcie’ w jednej z kopii genu HD.

Białka to chemiczne maszyny, które wykonują w komórkach wszystkie ważne czynności, a gen to przepis, według którego komórki produkują białka.

Nieprawidłowy gen HD powoduje, że komórki tworzą nieprawidłowe białko, które nazywamy ‘zmutowaną huntingtyną’. To zmutowane białko huntingtyny uszkadza komórki, prowadząc ostatecznie do wystąpienia objawów choroby Huntingtona.



Jeden z rebusów Davidson odbiera słodką nagrodę podczas testów koordynacji ruchowej. Kołnierz rejestruje wszystkie jej ruchy.  
Foto: Nature Publishing Group

Jeśli dom zalewa woda przelewająca się przez brzegi wanny, oczywistym rozwiązaniem byłoby odcięcie dopływu wody. To jest w zasadzie to, co **terapia wyciszania genów** ma zrobić w chorobie Huntingtona - powiedzieć komórkom, aby nie robiły szkodliwych białek.

Nasze geny są z DNA, gdy komórka robi białko, tworzy ‘kopię roboczą’ DNA, w podobnej do DNA substancji chemicznej o nazwie RNA. RNA możesz postrzegać jako kopię roboczą genu lub ‘cząsteczkę wiadomości’.

Wyciszanie genów to specjalnie zaprojektowane leki, które przyklejają się do cząsteczki wiadomości HD i mówią komórkom, aby te usuwały cząsteczkę, zamiast wykorzystywać ją do budowy białek. Skutek jest taki, że białka powstaje mniej.

## Osiągnięcia wyciszania genów

Wykazano, że wyciszanie genów spowolnia postęp objawów choroby Huntingtona u myszy i szczurów HD, powodując zarówno złagodzenie objawów jak i redukcję uszkodzeń mózgu, nawet po rozpoczęciu choroby. I do tej pory wszystko wskazuje na to, że niewielki spadek poziomu huntingtyny powoduje długotrwałą poprawę.

Póki co, wyciszanie genów pokonało wszystkie pojawiające się problemy. Zbliżamy się do testowania leków wyciszania genu HD w badaniach na ludziach. Pozostaje jedno kluczowe pytanie, czy są one bezpieczne.

## Ocena bezpieczeństwa leku

Osoby dotknięte HD aż korci, żeby krzyknąć "po prostu dajcie mi leki!", ponieważ sądzą, że jakiegokolwiek skutki uboczne leków byłyby lepsze niż życie z HD lub jego ryzykiem.

Jednak w rzeczywistości, żaden lek nie zostanie dopuszczony do stosowania u ludzi, dopóki nie okaże się być bezpieczny. HD jest chorobą postępującą powoli, przyjmowanie leku może trwać wiele lat. Nowe leki mogą mieć nieprzewidziane skutki uboczne, nawet gorsze niż objawy HD. A w najgorszym przypadku, lek może nawet przyspieszyć chorobę.

Zatem, naprawdę ważne jest ustalenie czy lek może być bezpiecznie stosowany u ludzi, jeszcze zanim rozpoczną się badania kliniczne leku wśród pacjentów.

## Dlaczego badania na małpach?

W porównaniu do ludzkich, mózgi myszy i szczurów są małe i znacznie prostsze. Oprócz tego, leki wyciszania genu nie łatwo przechodzą z krwi do mózgu, więc muszą być wstrzykiwane bezpośrednio do mózgu lub płynu wokół niego. Problem dostarczania leku jest w trakcie opracowywania, ale to mało prawdopodobne, by wkrótce coś w tym temacie uległo zmianie. Na razie jednak, inwazyjne procedury podawania leku są ceną, jaką najprawdopodobniej będziemy płacić za wyłączenie genu HD.

Wyciszanie genów to nowe i potężne podejście terapeutyczne, istotne jest więc, że w celu oceny bezpieczeństwa zarówno leku jak i chirurgicznych technik jego dostarczenia - jest badane na większych i bardziej złożonych mózgach.

Zespół naukowców, pod kierownictwem dr Beverly Davidson z University of Iowa i Jodi McBride w Oregon Health Science University, jest jednym z kilku pracujących nad lekiem wyciszania genu w HD. Sukces opracowanego przez zespół

” W trakcie sześciotygodniowego okresu obserwacji u leczonych zwierząt nie zaobserwowano

leku u gryzoni, doprowadził do następnego kroku - sprawdzenia leku na bardziej zaawansowanych mózgach ssaków naczelnych - małp rezusów, mówiąc dokładniej.

pogorszenia funkcji ruchowych.

”

Wyniki ich badań - pierwsze opublikowane badania bezpieczeństwa wyciszania genu HD u naczelnych - zostały właśnie ogłoszone w czasopiśmie Molecular Therapy.

Ssaki naczelne są wykorzystywane w badaniach medycznych tylko wtedy, gdy nie ma innej alternatywy, ich użycie jest ściśle regulowane, aby mieć pewność, że zostanie wykorzystana możliwie najmniejsza liczba zwierząt, a rezusy będą traktowane tak ludzko, jak to możliwe.

## Lek

Leki wyciszające geny występują w dwóch podstawowych 'odmianach' - interferencji RNA (RNAi), które bardzo przypominają cząsteczki chemiczne wiadomości i antysensownych oligonukleotydów (ASO), które są mniej podobne, ale mogą bardziej rozprzestrzeniać się w mózgu. Obydwie odmiany są równolegle badane przez kilka zespołów na całym świecie.

Kolejnym wyborem, którego muszą dokonać naukowcy projektujący leki wyciszające geny, jest to, czy celować we wszystkie cząsteczki wiadomości huntingtyny czy tylko te zmutowane. Celowanie tylko w te zmutowane może być bezpieczniejsze, ale trudniejsze do wykonania. I znowu, w tej chwili nie wiemy, która droga jest najlepsza, więc trwają prace nad obiema opcjami.

Każda z dwóch kopii genu Huntingtona w naszych komórkach - jedna od mamy, jedna od taty - jest nazywana 'allele'. Leki, których celem jest tylko zmutowana wiadomość huntingtyny nazywane są 'allele-specific', natomiast te skierowane na wszystkie cząsteczki wiadomości huntingtyny to 'allele-nonspecific'.

Lek wyciszania genów Davidson to lek **RNAi** skierowany na wszystkie cząsteczki wiadomości (**allele-nonspecific**).

## Badanie

Ponieważ jest to lek RNAi, musi być wstrzykiwany bezpośrednio do mózgu. Zespół Davidson wybrał cel o nazwie skorupa (putamen). Skorupa to struktura głęboko w mózgu, ważna w kontroli ruchu.

Aby zwiększyć zasięg leku, lek był dołączany do nieaktywnego wirusa o nazwie AAV.

Celem tego badania nie było wykazanie, czy lek spowalnia HD, ale ocena bezpieczeństwa jego stosowania. Zwierzęta w tym badaniu nie miały zatem nieprawidłowego genu HD - każde z nich miało dwie normalne kopie genu.

Dwanaście małp rezusów otrzymało zastrzyki - cztery otrzymały wirusa zawierającego lek, cztery dostały wirusa AAV zawierającego obojętny lek, a czterem wstrzyknięto roztwór soli fizjologicznej. Każda małpka, w tym samym czasie, otrzymała sześć zastrzyków - trzy w lewą skorupę i trzy w prawą.

Przed zastrzykami, zostały ocenione umiejętności ruchowe małp, mierzono czas, w jakim małpy zdejmowały słodkie nagrody z metalowego pręta. Do pomiaru codziennej 'ruchliwości' małp, stosowane były kołnierze wrażliwe na ruch. Specjalnie zaprojektowane badanie neurologiczne, podobne do przeprowadzanego u pacjentów HD, miało na celu wykrycie subtelnych problemów ruchowych małp. Co ważne, naukowcy przeprowadzający ocenę nie wiedzieli, jakie leczenie otrzymały zwierzęta.

## Lek trafił do celu

Sześć tygodni po iniekcji, mózgi małp były badane pod mikroskopem. Wyniki były dobre - w miejscu wstrzyknięcia u leczonych zwierząt było o połowę mniej cząsteczek wiadomości huntingtyny, niż u małp nieleczonych. Co pocieszające, pojawiły się oznaki, że lek rozprzestrzenił się ze skorupy na sąsiednie regiony mózgu.

## Lek był bezpieczny

Zrozumiałe, że w tydzień po zabiegu wszystkie małpy były mniej aktywne, ale zwierzęta, które otrzymały substancję czynną nie były gorsze niż inne, a wszystkie bardzo szybko wróciły do formy. W trakcie sześciotygodniowego okresu obserwacji, u zwierząt przyjmujących lek nie odnotowano w badaniach pogorszenia sprawności ruchowej, co sugeruje, że lek jest bezpieczny. U zwierząt nie było żadnych oznak nieprawidłowego stanu zapalnego lub dodatkowych uszkodzeń neuronów.

Sprytnie, w celu wyszukania subtelnych efektów ubocznych na zdolności małp uczenia się nowych ruchów - kluczowego zadania skorupy - naukowcy przeprowadzili dodatkowe badania. Obok testu prostego pręta, wprowadzono trudniejszy test, w którym małpy musiały zdjąć nagrodę z pręta w kształcie znaku zapytania. Co uspokajające, w uczeniu się tego nowego zadania małpy, którym podawano lek, były tak samo dobre jak pozostałe.

## Były jakieś minusy?

Choć proces zakończył się sukcesem w zakresie bezpieczeństwa leku, na kilka zastrzeżeń warto zwrócić uwagę. U jednego rezusa, który otrzymał zastrzyki z obojętnym lekiem, wystąpiły problemy w poruszaniu nogą - prawdopodobnie bezpośredni efekt zastrzyków do mózgu. To potwierdza fakt, że nie ma czegoś takiego jak drobne/niegroźne operacje mózgu.

I choć lek RNAi rozprzestrzenił się tak, jak oczekiwano, całkowita powierzchnia mózgu objęta leczeniem nadal była mała i lek nie dotarł do odległych obszarów, takich jak kora - pomarszczona powierzchnia mózgu. Rozszerzenie tego badania na mózgi ludzi - nadal znacznie większe niż mózgi małp - jest wyzwaniem.



Badanie bezpieczeństwa u ssaków naczelnych i dwa inne badania ogłoszone na Światowym Kongresie HD, są kluczowymi elementami układanki wyciszania genów. Są wyzwania, ale wszystko zmierza w dobrym kierunku.

Wreszcie, warto powtórzyć, że to badanie nie może nam powiedzieć, czy lek rzeczywiście spowalnia lub zapobiega HD u ludzi - małpy w badaniu bezpieczeństwa leku miały dwie normalne kopie genu HD.

## **Czekasz wieki na badanie wyciszania genów u naczelnych...**

...a potem nagle pojawiają się trzy naraz.

Praca Davidson jest pierwszym badaniem wyciszania genu HD u naczelnych opublikowanym w czasopiśmie naukowym. Ale podczas ostatniego Światowego Kongresu Choroby Huntingtona, dwie inne grupy zajmujące się tematem ogłosiły sukcesy w badaniach u małp.

Zespół z University of Kentucky, współpracując z producentem implantów chirurgicznych Medtronic, przez sześć miesięcy studiował RNAi wyciszające obydwie allele genu (allele-nonspecific) i nie stwierdził większych problemów bezpieczeństwa. Tymczasem Isis Pharmaceuticals w Kalifornii ogłosił, że wstrzyknięcie leku ASO do płynu u podstawy kręgosłupa - stosunkowo prosty zabieg - skutkowało 50% redukcją wiadomości huntingtyny w mózgu. Zanim wyciągniemy jakiegokolwiek wnioski musimy poczekać na opublikowanie wyników tych badań.

## **Podsumowując**

To ekscytujące czasy. Leki wyciszające geny zostały już zatwierdzone do stosowania w kilku innych chorobach, a już prawie od roku trwa badanie na ludziach w chorobie neuronu ruchowego - choroba neurodegeneracyjna, jak HD.

Teraz, z łatwością moglibyśmy znaleźć się w sytuacji, w której badania bezpieczeństwa leku na małpach mogłyby wzbudzić poważne obawy o przejście do badań na chorych - lecz przeciwnie, trzy próby wykazały, że w dużych, skomplikowanych mózgach lek bezpiecznie trafia w cel.

Bazując na przedstawionych sukcesach, planowane są badania wyciszania genu u ludzi. Prawdopodobne stanie się tak w ciągu dwóch lat, na małej liczbie pacjentów - wolontariuszy. Jeśli wszystko pójdzie dobrze, zostaną uruchomione większe badania, do czasu pojawienia się wystarczającej liczby dowodów potrzebnych do zatwierdzenia leku.

Ostrzegamy: mnóstwo rzeczy może pójść nie tak, i będzie pewnie jeszcze wiele zwrotów akcji. Ale póki co wszystko zmierza w dobrym kierunku i wyciszanie genów pozostaje jednym z głównych kandydatów do tytułu terapii spowalniającej HD.

---

*Dr Carroll, który redagował artykuł, podjął badania choroba Huntingtona za pomocą ASO i wyciszania poszczególnych alleli. Artykuł został przygotowany bez jego wkładu, a wyniki jego badań i publikacji nie znalazły się bezpośrednio w artykule. Redakcja artykułu nie zmieniła równowagi różnych omawianych technik. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...*

---

## Słownik

**choroba neurodegeneracyjna** choroba wywołana postępującym niewłaściwym działaniem i śmiercią komórek mózgowych (neuronów)

**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.

---

© HDBuzz 2011-2017. 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 maj 07, 2017 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/058>