

## Podwójny sukces wyciszenia genów RNAi



Wyciszenie genu w HD: jest bezpieczne w okresie sześciu miesięcy i jest sposobem leczenia większych obszarów mózgu

Napisany przez Dr Ed Wild luty 17, 2012

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany styczeń 24, 2012

*Większość naukowców HD jest podekscytowana ideą 'wyciszenia' genu choroby Huntingtona, w celu zmniejszenia produkcji szkodliwego białka huntingtyny. Dwa wyzwania - bezpieczeństwo i dostarczenie leku - są teraz bliżej rozwiązania dzięki wspólnej pracy naukowców akademickich i przemysłowych.*

Jesteśmy wielkimi fanami wyciszenia genów. Podobnie jak wielu naukowców choroby Huntingtona sądzimy, że jest to podejście, które najprawdopodobniej doprowadzi do powstania skutecznej metody leczenia HD.

Wyciszenie genów polega na wykorzystaniu specjalnie zaprojektowanego leku do przechwycenia cząsteczki wiadomości, o nazwie RNA (produkowanej z genu HD), która mówi komórkom, aby produkowały szkodliwe białko huntingtyny. Efektem działania terapii jest mniejsza produkcja białka.

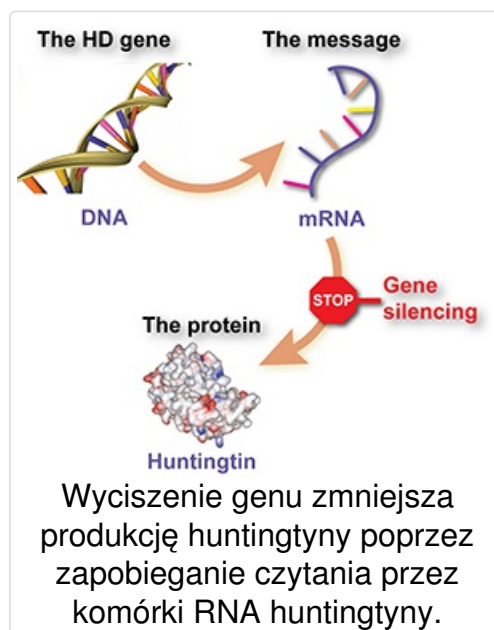
Nawet prościej, wyciszenie genów jest jak znak STOP dla zmutowanej huntingtyny.

### Szybki postęp

Jak dotąd, wyciszenie genów w HD, w różnych formach, pokonywało każdą napotkaną przeszkodę. Zostało przetestowane w kilku mysich i szczurzych modelach HD i nie tylko spowalniało postęp choroby, ale powodowało złagodzenie objawów i zmniejszenie uszkodzeń mózgu. Wydaje się, że mózg można faktycznie odbudować - do pewnego stopnia - jeśli tylko można obniżyć trochę poziom szkodliwego białka.

### Istniejące przeszkody

Kilka zespołów badawczych zmierza w kierunku badań wyciszenia genów w HD na ludziach. Ale zanim to się stanie, istnieje jeszcze kilka wyzwań, nad którymi należy popracować.



Pierwszym jest **bezpieczeństwo**. Nieoczekiwane skutki uboczne są możliwe i mogą być dramatyczne, ponieważ mówimy o lekach wstrzykiwanych lub podawanych bezpośrednio do układu nerwowego i wchodzących w interakcję z genetyczną maszyną naszych komórek.

Innym jest **dostarczenie leku**. Leki wyciszania genu nie mogą zostać podane w tabletkach czy zastrzykach, bo w ten sposób nie dotrą do mózgu. Muszą być więc wprowadzone bezpośrednio do układu nerwowego. W zależności od struktury leku, oznacza to operację wprowadzenia igieł czy rurek do kręgosłupa lub czaszki. Brzmi drastycznie, ale jeśli leczenie będzie skuteczne, to będzie warto.

Problem dostarczenia leku na tym się jednak nie kończy, ponieważ kiedy lek będzie już w głowie, by robić swoje 'genetyczne czary' musi jeszcze dostać się do wnętrza naszych komórek mózgowych.

## Menu wyciszania genów

Zanim naukowcy zaczną testować leczenie muszą dokonać wielu wyborów. Oto lista kontrolna.

Po pierwsze, należy podjąć decyzję w sprawie **struktury leku**. Dwie podstawowe możliwości to leki RNAi - chemicznie podobne do cząsteczek wiadomości RNA organizmu; oraz leki ASO - nieco inne, ale być może lepiej absorbowane przez komórki.

Drugi wybór: jaki **cel** wybrać: obie kopie genu HD czy tylko tę zmutowaną? Celowanie w obie kopie genu - zwane non-specific silencing (wyciszaniem wszystkich alleli genu) - jest łatwiejsze, ale wyłączenie 'prawidłowego' genu może być niebezpieczne. Celowanie tylko w zmutowany gen - zwane allele-specific silencing (wyciszaniem poszczególnych alleli) - może być bezpieczniejsze, ale znacznie trudniejsze do zrobienia.

Trzeci wybór to **miejsce przeznaczenia**. Leki RNAi nie rozprzestrzeniają się znacznie, więc muszą być dostarczane prosto do substancji mózgu. Leki, które rozprzestrzeniają się bardziej, jak ASOs, mogą być podawane do płynu wokół mózgu lub - jeśli mamy szczęście - w podstawę kręgosłupa.

Po czwarte, zdecydować w sprawie **sposobu dostarczenia leku**. Czy lek będzie podawany w czystej postaci, dołączony do wirusa czy pompowany pod ciśnieniem w celu zwiększenia rozprzestrzeniania się w mózgu?

Piąty wybór to **reżim leczenia**. Czy powinniśmy dać pacjentowi jednorazową dawkę czy wstrzykiwać lek przez tygodnie lub miesiące? W tej chwili nie wiemy, jak długo będą utrzymywały się efekty podania leku, więc musi to zostać wypracowane przez porównanie różnych dawek.

Kiedykolwiek natkniesz się na informacje o badaniach wyciszania genu, warto wiedzieć, które z opcji zostały zastosowane.

## Trzy na raz

Na ostatnim Światowym Kongresie HD w Melbourne, HDBuzz relacjonował ekscytujące prezentacje kilku grup genu badawczych. Następnie w listopadzie, przekazaliśmy nowinę o pierwszej próbie bezpieczeństwa wyciszania genów w mózgach ssaków naczelnych.

Teraz opublikowano dwie kolejne prace naukowe - każda jest owocem współpracy badaczy akademickich i firm biotechnologicznych. Obie publikacje dotyczą firmy Medtronic i zespołu dr Zheming Zhang z Uniwersytetu w Kentucky.

” Lek RNAi rozprzestrzenia się o wiele bardziej niż zwykle zastrzyki. Dużo bardziej.”

## Półroczne bezpieczeństwo

Listopadowe badanie bezpieczeństwa leków RNAi u naczelnych było dość krótkim badaniem - sześciotygodniowym. Nowe badanie przeprowadzone przez firmę Medtronic i zespół Zhang, opublikowane w czasopiśmie Brain, również przeprowadzono na rezusach, ale trwało pełne sześć miesięcy.

Spójrzmy na pracę naukowców, korzystając z wcześniejszej listy kontrolnej:

- Struktura leku: było to badanie leku RNAi.
- Cel: obie kopie genu - wyciszanie non-specific.
- Miejsce przeznaczenia: substancja mózgu - prążkowie.
- Sposób dostarczenia leku: lek był dołączany do pustego/nieaktywnego wirusa, zwanego AAV2.
- Reżim leczenia: jednorazowy zastrzyk, w pięciu miejscach po każdej stronie mózgu.

Warto również zauważyć, że w badaniu wykorzystano 'normalne' małpy, bez rozszerzonych kopii genu HD. Zatem, badanie to może tylko mierzyć zmiany ilości białka i bezpieczeństwo leku - zatem na podstawie zebranych wyników nie można wnioskować o ewentualnej poprawie stanu pacjentów.

Po leczeniu, małpy obserwowano przez sześć miesięcy, obserwowano ich ogólny stan zdrowia i kontrolę ruchów. Operacja była dobrze tolerowana, a u leczonych zwierząt nie zaobserwowano nowych problemów.

Jak się spodziewano, w leczonych regionach poziom białka huntingtyny znacząco spadł. W każdym miejscu wstrzyknięcia, poziom białka został zmniejszony na powierzchni około sześciu milimetrów - objętości, to około trzy M&M na mózg. Może nie wydaje się dużo, ale w ludzkim mózgu może mieć duże znaczenie, i pamiętaj, pomiary wykonano 6 miesięcy po jednorazowym podaniu leku.

Na szczęście, lek nie spowodował żadnych szkodliwych zmian w mózgu, takich jak zapalenia, infekcje czy uszkodzenia neuronów.

Tak więc, lek wykonał zadanie obniżenia poziomu białka, a leczenie wydaje się nie powodować

szkodliwego wpływu. Autorzy sądzą, że 6 miesięcy małpy odpowiada około 18 miesiącom ludzkim. Brzmi dobrze, ale - jak podkreślają autorzy - u ludzi dobre lub złe stuki mogą pojawić się po dłuższym czasie.

## Innowacyjna metoda dostarczenia

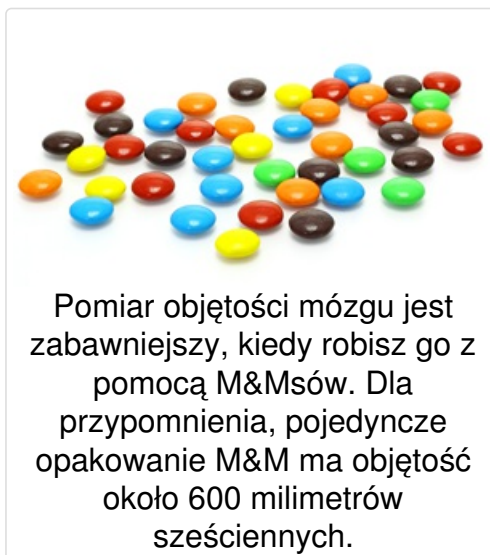
Drugi nowy tekst pojawił się w wyniku trójstronnej współpracy zespołu University of Kentucky, firmy Medtronic i firmy farmaceutycznej Alnylam. Został opublikowany w czasopiśmie *Experimental Neurology* (Neurologia Doświadczalna).

Było to również badanie leku RNAi wyciszającego obydwa allele genu, dostarczanego do prądkowia małp.

To, co odróżnia tę pracę, to innowacyjna metoda dostarczenia leku. Użyto techniki zwanej *convection enhanced delivery* (CED). Polega ona na umieszczeniu w czaszce rurek prowadzących do substancji mózgu. Drugi koniec rurki podłączany jest do małej pompy tłoczącej lek pod ciśnieniem. Ciśnienie to klucz - powoduje, że cząsteczki leku rozprzestrzeniają się znacznie dalej niż normalnie.

Technika CED jest aktualnie wykorzystywana do lepszego rozprowadzania leków stosowanych w chemioterapii. Ale czy będzie działać z lekami RNAi?

Po pierwsze, lek pompowano do mózgu przez siedem dni. Leczone tylko jedną półkulę mózgu, więc druga mogła zostać wykorzystana do porównania. Aby znaleźć najlepszą kombinację zastosowano różne dawki i szybkości wlewów. Następnie sprawdzono 28-dniowy wlew. Zespół dokonał nieszkodliwej radioaktywnej modyfikacji leku, która umożliwiła dokładnie zmierzenie rozprzestrzenienia leku - sprytnie.



Lek wykonał zadanie zmniejszenia poziomu huntingtyny, a rurki i wlewy nie szkodziły szczególnie mózgu.

Ale czy dodatkowy kłopot z montażem rurek i pomp się opłacał - czy lek rozprzestrzenił się lepiej? Krótko mówiąc, tak.

Pomiary wykazały, że lek RNAi rozprzestrzenił się znacznie bardziej niż można by oczekiwać od prostych wstrzyknięć. Jeśli leczonoby obie strony mózgu - poziom huntingtyny zostałby zmniejszony o jedenaście M&M`ów.

## W skrócie ...

Zanim ukazały się te dwie publikacje wiedzieliśmy, że poziom huntingtyny w mózgu małp może być obniżany za pomocą RNAi. Teraz możemy 'odhaczyć' dwie ważne kwestie na naszej liście życzeń: po pierwsze, wyciszanie działa i jest bezpieczne w dłuższych okresach, a po

drugie, istnieją metody lepszego rozprawiania leków w mózgu.

## Co może pójść źle?

Ostrożny optymizm to mądre podejście. Z pewnością są pewne rzeczy, które na drodze do prób na ludziach (lub podczas nich) mogą pójść niewłaściwie.

Badania na ssakach naczelnych wykazały, że obniżenie poziomu huntingtyny u zdrowych małp jest bezpieczne. Ale to nie znaczy, że jest bezpieczne u ludzi. Ludzkie mózgi są znacznie większe i bardziej skomplikowane. Więc leczenie może być mniej skuteczne lub bardziej niebezpieczne, chociażby w wyniku różnicy gatunkowej.

Jest również możliwe, że u ludzi, zdrowe białko w jakiś sposób chroni mózg przed działaniem swojego szkodliwego odpowiednika. Jeśli tak jest, wyciszenie obu kopii genu może niespodziewanie uczynić więcej szkody niż pożytku.

Mózgi osób z objawami HD są prawdopodobnie bardziej kruche i trudne 'w obsłudze'. Obszary mózgu, które wymagają leczenia są mniejsze niż normalnie, z powodu skurczu wywołanego przez HD. Więc operacje mogą być trudniejsze i bardziej ryzykowne.

Wreszcie, wykrycie sukcesu u ludzi może być trudne, ponieważ choroba postępuje powoli, a nie możemy zbadać mózgow pacjentów pod mikroskopem.

Ale nie zapominaj - nad wszystkimi problemami wspólnie pracują jedne z najlepszych na świecie naukowe umysły, wszystko koncentruje się na zapewnieniu pacjentom skutecznego leczenia.

## 2012 - rok wyciszania genu w HD?

Może dla pacjentów HD rok 2012 będzie rokiem wyciszania genu? Czy w najbliższych miesiącach zobaczymy jedno lub więcej badań na ludziach? Na podstawie dotychczasowych postępów, naprawdę wierzymy, że nadzieja jest uzasadniona, a kilka grup ciężko pracuje, aby ją urzeczywistnić. Pierwsze próby będą małe, będą odbywać się powoli i bardzo ostrożnie, ponieważ kwestia bezpieczeństwa jest niezwykle ważna. Ale jeśli wszystko pójdzie dobrze, pojawią się kolejne, większe badania.

---

*Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. 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

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

---

© HDBuzz 2011-2018. 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 17, 2018 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/069>