

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

Inhibitory fosfodiesterazy: nowe leki wkrótce wejdą do badań



CHDI i Pfizer ogłosiły ekscytujące wyniki u zwierząt i plany badania na ludziach leku wycelowanego w fosfodiesterazy

Napisany przez Carly Desmond lipiec 08, 2012

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany czerwiec 07, 2012

Podczas tegorocznej Konferencji Terapeutycznej HD, Pfizer Pharmaceuticals i Fundacja CHDI ogłosiły wspólne plany wobec nowych leków na HD, skierowanych na coś, o nazwie 'fosfodiesteraza'. Co ekscytującego jest w tych lekach i jaki jest harmonogram udostępnienia ich pacjentom?

Fosfo-di-co?

Większość ludzi zapewne słyszało o leku Viagra. Jednak wielu będzie zaskoczonych tym, że "mała niebieska pigułka" została początkowo opracowana jako lek na nadciśnienie tętnicze, dopiero podczas badań klinicznych okazała się mieć trochę - hmm... - niespodziewane efekty uboczne.

Viagra to jeden z szeregu leków zwanych **inhibitorami fosfodiesterazy**, które stosowano w leczeniu szeregu dolegliwości, takich jak choroby serca czy astma. Wszystkie te leki działają w podobny sposób, ale powodują bardzo różne zmiany w organizmie. Wybrane inhibitory fosfodiesterazy są obecnie badane pod kątem leczenia HD.

Aby zrozumieć jak inhibitory fosfodiesterazy mogą pozytywnie wpłynąć na HD, musimy najpierw dowiedzieć się trochę o samych fosfodiesterazach i o tym, jak wykorzystuje je mózg.



Viagra, powszechnie stosowany lek na impotencję, działa jako inhibitor fosfodiesterazy

Neurony muszą się łączyć

Neurony pozwalają nam poruszać się i myśleć poprzez budowanie wielu połączeń z innymi, sąsiednimi neuronami, z których wszystkie mają odmienne role w tworzeniu i dostarczaniu wiadomości wewnątrz organizmu. Jeden neuron może utworzyć wiele tysięcy połączeń.

Wiadomości między neuronami przekazywane są poprzez sygnały chemiczne, zwane neuroprzekaźnikami (lub neurotransmiterami, przyp. tłum.). Podobnie jak w sztafecie, gdy neuron wysyła neuroprzekaźnik do innego neuronu, wyzwala cykl zdarzeń, które aktywują

neuron odbierający wiadomość i przygotowują go do przekazania wiadomości dalej.

Neuroprzekaźniki nazywane są 'pierwszymi/pierwotnymi posłańcami' (ang.: 'first messengers'), sygnalizują, że inny neuron wypuścił wiadomość. Wewnątrz neuronów znajdują się 'wtórni posłańcy' (ang.: 'second messengers'), między innymi cykliczne AMP i cykliczne GMP, które w reakcji na pierwszą wiadomość zmieniają zachowanie neuronu odbierającego wiadomość.

Proces ten można porównać do listonosza próbującego dostarczyć list. Kiedy puka do drzwi, otwiera mu dziecko, więc listonosz prosi dziecko by przekazało wiadomość matce. W tym przykładzie, listonosz - neuroprzekaźnik (lub pierwotny posłaniec) przekazuje wiadomość z zewnątrz domu, a dziecko (lub wtórny posłaniec) przekazuje wiadomość matce znajdującej się razem z nim w domu.

Wtórni posłańcy: cykliczne AMP (kwas adenozymonofosforowy w formie cyklicznej, przyp. tłum.) i cykliczne GMP (kwas guanozymonofosforowy w formie cyklicznej, przyp. tłum.) mają krytyczne znaczenie dla funkcjonowania mózgu. Jednym z ich działań jest aktywowanie i wyłączenie genów poprzez interakcję z 'czynnikami transkrypcyjnymi'.

Chociaż uwolnienie neurotransmitera trwa bardzo krótko to może pozostawić w neuronie wyraźny ślad, zmienia poziomy cyklicznych AMP i GMP, co wpływa na czynniki transkrypcyjne, które sterują włączaniem i wyłączeniem genów.

Aby rosnąć i uczyć się neurony muszą być kształtowane i formowane zgodnie z wiadomościami, które otrzymują. Sygnalizacja przez wtórnych posłańców jest bardzo ważna dla codziennego uczenia się i zapamiętywania. Geny włączone przez zwiększone stężenia wtórnych posłańców powodują wzmacnianie lub utratę połączeń z innymi neuronami. To elastyczność siły połączeń między neuronami umożliwia tworzenie wspomnień i naukę nowych zadań.

Odpowiednie poziomy cyklicznych AMP i GMP są oczywiście bardzo ważne. Neurony, które nie są w stanie prawidłowo odbierać i interpretować sygnałów, tracą swoje połączenia, co może spowodować ich śmierć.

Co z fosfodiesterazą w mózgu?

I tak w końcu docieramy do ważnego zadania fosfodiesterazy. Fosfodiesteraza dezaktywuje cykliczne AMP i GMP przełamując ich strukturę chemiczną.

Skoro fosfodiesteraza tłumia sygnał wtórnych posłańców, to leki blokujące fosfodiesterazę -inhibitory fosfodiesterazy - pozwalają na tworzenie się większych ilości cyklicznych AMP i GMP, wzmacniających wiadomość.

Normalnie, aktywność fosfodiesterazy w naszych mózgach to dobra sprawa - jednak zbyt duża ilość cyklicznych AMP i GMP może doprowadzić do nadmiernego pobudzenia

” „CHDI i Pfizer wykonały ogromną pracę chcąc udowodnić, że ten lek robi interesujące rzeczy. Opracowały również bardzo odpowiedzialny i szybki plan wprowadzenia leku do badań klinicznych żeby sprawdzić, czy lek jest tym, na co wszyscy czekamy - skuteczną metodą leczenia HD”.

neuronów. A w przypadku substancji chemicznych w mózgu zawsze musimy zachować delikatną równowagę.

”

Prążkowie, zniekształcone wiadomości i nowa nadzieja

Naukowcy odkryli, że w mysich modelach HD poziomy cyklicznego AMP w prążkowie są niższe niż u normalnych myszy. To może wyjaśniać, dlaczego ten region mózgu jest szczególnie wrażliwy na skutki choroby Huntingtona.

Mimo, że neuroprzekaźniki mogą wysyłać poprawne wiadomości do komórek mózgu dotkniętego HD, to niski poziom wtórnych posłańców może oznaczać, że komórki nie potrafią właściwie zinterpretować informacji.

Zespół naukowców z CHDI, kierowany przez dr Vahri Beaumont, bardzo interesuje się pomiarem komunikacji neuronalnej. Zamiast czekać w nieskończoność na obumieranie neuronów, uznano że, lepiej zaprojektować testy do pomiaru zmian w komunikacji między neuronami.

We współpracy ze specjalistami od pomiarów komunikacji pomiędzy neuronami, Beaumont z zespołem opracowała testy, które dokładnie ją mierzą. Opracowane testy wykazały, że w mózgach HD komunikacja między neuronami jest wyraźnie zmieniona, zwłaszcza w prążkowie - regionie mózgu najbardziej narażonym w HD.

Słabsze neurony w prążkowie myszy HD są 'niepokojne' i zbyt pobudzone.

Nowa próba na ludziach w drodze

Aby spróbować zwalczyć tę hiper-pobudliwość, CHDI rozpoczęła współpracę z Pfizer, międzynarodowym gigantem farmaceutycznym. Pfizer ma opracowane inhibitory fosfodiesterazy, m.in. Viagrę, ma więc sporo doświadczenia, które może okazać się przydatne w rozwiązaniu tego problemu.

Jeden z inhibitorów fosfodiesterazy Pfizera, o nazwie TP-10, blokuje szczególną formę fosfodiesterazy, której podwyższone ilości obserwowano w niektórych częściach mózgu zagrożonego HD.

Wyniki leczenia myszy HD preparatem TP-10 były bardzo obiecujące. Naukowcy zaobserwowali nie tylko pozytywny wpływ na umiejętności motoryczne myszy, ale także mniejszą utratę neuronów w prążkowie.

Na dorocznej konferencji HD Pfizer i CHDI zapowiedziały współpracę w dziedzinie badań TP-10, i leków pokrewnych, na ludziach. Obecnie kończą badania na zwierzętach i planują kilka badań pilotażowych wśród ludzi na lata 2012 i 2013.



Widomości pomiędzy neuronami przekazywane są z zewnątrz neuronu i wewnątrz niego, jak listonosz zostawiający list dziecku, by przekazało go mamie

Wstępne badania są ważne dla zapewnienia, że leki docierają tam gdzie powinny oraz że robią to, co miały robić kiedy już dotrą na miejsce. Jeśli wszystko pójdzie zgodnie z planem, pod koniec 2013 roku możemy się spodziewać 6 miesięcznego badania na ludziach, zaprojektowanego aby wypróbować i udowodnić, że leki działają u pacjentów HD.

To jest bardzo ekscytujący postęp. CHDI i Pfizer wykonały ogromną pracę na zwierzętach aby udowodnić, że lek robi interesujące rzeczy. Opracowały również krótką, ale sensowną ścieżkę dojścia do badań klinicznych, by sprawdzić, czy lek jest tym, na co wszyscy czekamy - skuteczną metodą leczenia HD.

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

© 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

Wygenerowano lipiec 21, 2017 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/086>