

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

ASO wyciszające gen dociera głębiej i działa dłużej



ASO wyciszający gen HD lepiej się rozprzestrzenia, działa dłużej i jest bezpieczny. Wkrótce badanie na ludziach?

Napisany przez Dr Nayana Lahiri czerwiec 30, 2012

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany czerwiec 21, 2012

Leki zwane anty-sensownymi oligonukleotydami (ang.: anti-sense oligonucleotides) lub ASOs, to jedna z metod wyciszania genu powodującego chorobę Huntingtona. Nowa publikacja w czasopiśmie Neuron sugeruje, że ASOs docierają do głębszych obszarów mózgu w porównaniu z innymi metodami wyciszania genów, działają dłużej i są bezpieczne.

Czekaliśmy z niecierpliwością na postęp w dziedzinie wyciszania genów, byliśmy więc bardzo podekscytowani czytając nowy, ważny element badań, opublikowany właśnie w czasopiśmie Neuron. Grupa naukowców, kierowana przez dr Don Cleveland z Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Diego, w połączeniu z firmami farmaceutycznymi Isis Pharmaceuticals, Genzyme i Novartis, opracowała anti-sense oligonucleotides (ASOs) dla choroby Huntingtona. Co zrobiono i co z tego wynikło?

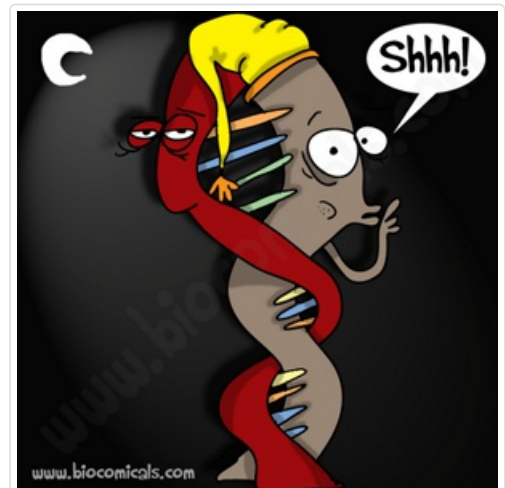
Przypomnienie z genetyki

Gen choroby Huntingtona to raptem jeden z około 25 000 par genów, złożonych z DNA, które zawiera kod produkcji białek, bloków budowlanych komórek, które tworzą nasze ciała. Przejście od 'kodu' DNA do białka wymaga kilku kroków. Jeden z nich wymaga **wiadomości RNA** lub **mRNA**.

Gen HD to kod, który po translacji tworzy mRNA Huntingtona. To mRNA mówi komórce jak zrobić huntingtynę. Osoby z chorobą Huntingtona mają jedną normalną i jedną rozszerzoną kopię genu, więc również tworzą dwa różne typy mRNA.

Odkąd prawie 20 lat temu zidentyfikowano gen HD, naukowcy starali się zrozumieć co gen robi, jak wywołuje objawy HD i jak skutecznie go wyłączyć.

Wyłączanie genu



Wyciszanie genu - 'wyłączanie' genu odpowiedzialnego za chorobę Huntingtona - jedno z najbardziej obiecujących podejść, nad którymi opracują naukowcy
Foto: www.biocomicals.com by Alper Uzun, PhD

Istnieje kilka możliwych metod wyłączenia genu HD. Chyba najbardziej znaną jest **interferencja RNA**, znana również jako RNAi lub czasami siRNA.

Inne podejście bazuje na nieco innej cząsteczce o nazwie **anti-sense oligonucleotide** lub **ASOs**.

ASOs są trochę jak skrzyżowanie DNA i mRNA. Są chemicznie podobne do DNA, ale są zbudowane z pojedynczej nici, jak mRNA. Podobnie jak inne leki wyciszające geny, są zaprojektowane tak, aby przyklejać się do wiadomości mRNA HD i mówić komórkom, by te niszczyły wiadomość mRNA, zapobiegając w ten sposób powstaniu nieprawidłowej (zmutowanej) huntingtyny.

Teoria mówi, że jeśli zapobiegiesz powstaniu nieprawidłowej huntingtyny, możesz zapobiec jej szkodliwemu wpływowi na komórki, a więc osłabisz lub opóźnisz objawy.

W ciągu ostatnich kilku miesięcy słyszeliśmy dobre wiadomości od kilku grup pracujących z lekami RNAi, ale naukowcy zajmujący się ASOs jeszcze do niedawna nie publikowali zbyt wiele. Sytuację zmieniła najnowsza publikacja, prezentująca wyniki kilku lat ciężkiej pracy.

Badania kliniczne ASOs w innych chorobach neurologicznych zostały już rozpoczęte, sytuacja w HD została spowolniona brakiem odpowiedzi na niektóre pytania.

Skutek ASOs

Aby znaleźć odpowiedzi na te pytania sprytne grono badaczy przyglądało się efektom ASOs w 3 różnych mysich modelach HD, a także w małpim modelu (to najbliższe człowiekowi wśród zwierzęcych modeli).

Lek wstrzykiwano małpom do płynu mózgowo-rdzeniowego - to znacznie mniej inwazyjna procedura niż wstrzykiwanie leku do mózgu i byłaby lepsza dla chorych.

” ASOs leczą części mózgu, do których inne techniki wyciszania genów nie były w stanie dotrzeć

”

1. Co się dzieje po podaniu ASO i jak długo trwa?

ASOs podawano do komórek mózgowych (fluidu wypełniającego miejsca w mózgu) przez dwa do trzech tygodni. Doprowadziło to do zmniejszenia poziomów nieprawidłowego białka huntingtyny we wszystkich, uznanych za ważne, obszarach mózgu, w tym w prążkowie, które w chorobie Huntingtona cierpi najbardziej. ASOs rozprzestrzeniały się po mózgu znacznie lepiej niż leki RNAi.

Co więcej, poziom pozostawał na niskim poziomie przez dłuższy czas - do trzech miesięcy po zaprzestaniu podawania leku.

2. Jak wpływa na objawy?

Naukowcy mogą monitorować objawy u zwierząt za pomocą testów, które mierzą ruchy i zachowanie. Zwierzęta leczone ASOs wykazały poprawę w porównaniu z ich nieleczonymi odpowiednikami. Nawet lepiej, poprawa utrzymywała się przez długi czas - i nie tylko wtedy, gdy poziom białka pozostawał niski. Objawy pozostawały osłabione jeszcze kilka miesięcy po tym, jak poziom nieprawidłowej huntingtyny wrócił do wartości sprzed leczenia.

Potwierdza to tezę, że mózg może potrzebować tylko odrobiny pomocy, aby pomóc sobie przetrwać skutki genu HD. Pewien wybitny badacz HD, Carl Johnson, użył terminu 'huntingtynowe wakacje' aby zasugerować, że krótki odpoczynek od szkodliwego białka może być wszystkim, co potrzebne, aby przeważyć szalę na stronę poprawy.

3. Kiedy jest najlepszy czas na podanie leczenia?

Badanie sugeruje, że wczesne leczenie może być lepsze.

Objawy ruchowe w jednym konkretnym mysim modelu poprawiły się w ciągu miesiąca od zabiegu i ulegały dalszej poprawie do czasu, gdy mysz HD nie różniła się od normalnych myszy. Objawy behawioralne zostały 'cofnięte' w ciągu 2 miesięcy leczenia.

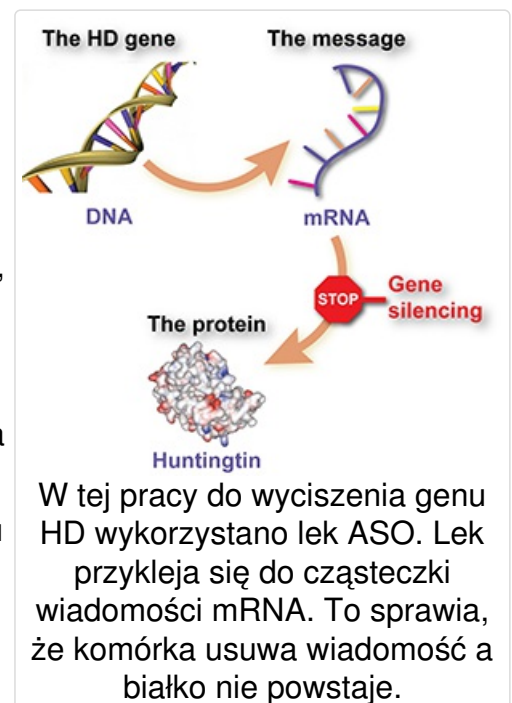
Kiedy leczono myszy starsze, z bardziej zaawansowanymi objawami, objawy motoryczne i behawioralne poprawiły się, ale żeby poprawa była zauważalna potrzeba było znacznie więcej czasu, objawy nie 'cofnęły się' tak mocno jak u młodszych, zdrowszych myszy.

4. Co się dzieje, jeśli zablokujemy 'normalne' mRNA HD?

To jedna z głównych kwestii powstrzymujących nas przed rozpoczęciem prób leku w chorobie Huntingtona. Wiemy, że białko huntingtyny ma zasadnicze znaczenie dla wczesnego rozwoju, a zarodki myszy zaprojektowane tak, aby nie produkować huntingtyny w ogóle, obumierają przed urodzeniem. Czy wyłączenie produkcji zarówno normalnego, jak i nieprawidłowego białka huntingtyny u dorosłych jest bezpieczne?

Dzięki tej publikacji, oraz pracom innych badaczy wyciszania genów, jesteśmy bliżej odpowiedzi. Wyłączenie normalnej wiadomości mRNA Huntingtona przez okres do 3 miesięcy u zdrowych małp było dobrze tolerowane. Wyłączenie zarówno normalnych i nieprawidłowych mRNA w zwierzęcych modelach HD nie zaburzyło równowagi i nie miało żadnych złych skutków.

Jedynym możliwym problemem jest teraz to, że ludzie mogą być bardziej wrażliwi na posiadanie mniejszej ilości huntingtyny niż jakiegokolwiek zwierzę, na którym mogliśmy przetestować leki. Jedynie badanie leku wśród pacjentów da nam pewność.



Same dobre wiadomości

Teraz mamy dowód, że ASOs leczą części mózgu, do których inne techniki wyciszania genów nie były w stanie dotrzeć. Nie tylko to, krótkotrwałe podawanie ASOs wystarczyło, aby opóźnić postęp objawów u zwierząt z HD. Cofnięcie objawów trwa dłużej niż oczekiwano, nawet po powrocie poziomu nieprawidłowego białka huntingtyny do wielkości sprzed leczenia.

Co dalej?

Wiemy, że osoby posiadające rozszerzony gen HD mogą przez wiele lat pozostać w doskonałym zdrowiu, pomimo wytwarzania od urodzenia nieprawidłowej huntingtyny.

Być może jednorazowe leczenie ASOs, lub podawanie leku raz w roku, wystarczy by 'zresetować zegar choroby', blokując produkcję białka huntingtyny na tyle długo, aby pozwolić komórkom na regenerację. Kolejnym etapem grupowych wysiłków będzie obserwacja na jak długo wystarczy pojedyncze wstrzyknięcie ASO.

Praca ta sugeruje również, że infuzja leków ASO do płynu mózgowo-rdzeniowego może być wystarczająco dobrą metodą. To nie spacer po parku, ale zabieg jest stosunkowo prosty w porównaniu z montowaniem rurek i pomp podających leki bezpośrednio do mózgu.

Musimy dowiedzieć się również, jaka ilość ASO będzie potrzebna do uzyskania efektów u ludzi oraz kiedy i w jakich odstępach czasu lek powinien być podawany; musimy być także przygotowani na niespodziewane efekty uboczne.

Wydaje się jednak, że jesteśmy niemal o krok od badań klinicznych wyciszania genu HD u ludzi. Istnieje kilka różnych grup roboczych i każda bardzo chce być pierwszą, która sprawdzi swój lek na pacjentach - to naprawdę ekscytujący czas wyciszania genów w HD.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

Słownik

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

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

Wygenerowano styczeń 19, 2018 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/087>