

## Strzelanie do posłańca jednoniciowym RNA wyciszającym gen



Nowe 'jednoniciowe RNA' wyciszające gen mogą być bezpieczniejsze i skuteczniejsze w leczeniu choroby Huntingtona

Napisany przez Dr Nayana Lahiri listopad 25, 2012

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany wrzesień 24, 2012

*Po ogromnym skoku naprzód dokonanym w ostatnich latach, jesteśmy u progu badań obniżania poziomu huntingtyny u ludzi. Nowsze, lepsze i bezpieczniejsze metody są zawsze mile widziane a zapowiedź wyciszania genu 'jednoniciowym RNA' jest przyczyną sporego zamieszania. O co w tym wszystkim chodzi?*

Leki wyciszające geny mówią komórkom, aby te nie produkowały huntingtyny, białka powodującego szkody w chorobie Huntingtona. Robią to oddziałując na 'system produkcji białek' komórki.

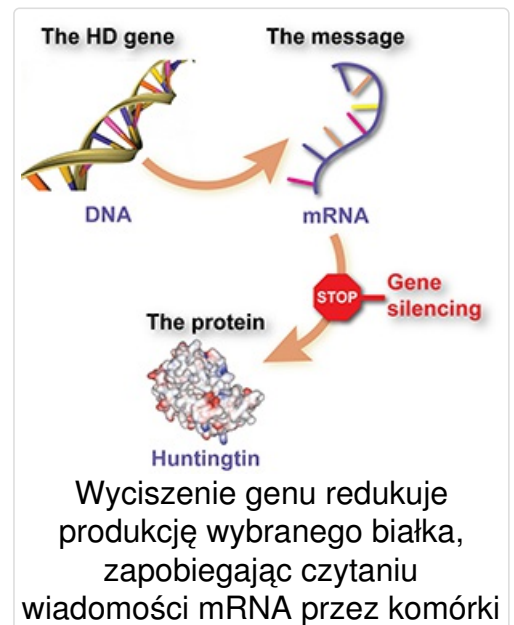
Istnieją dwa główne rodzaje leków tłumiących geny: **oligonukleotydy antysensowne** (anti-sense oligonucleotides, ASOs) i **interferencja RNA** (RNAi). Ten artykuł mówi o interferencji RNA.

Zmierzając do badań klinicznych, naukowcy pracują również nad nową, i miejmy nadzieję lepszą, techniką interferencji RNA. Aby wyjaśnić różnice istniejących technik, musimy wyjaśnić nieco jak na potrzeby produkcji białek odczytywane są geny. Trzymaj się - warto!

### Czym są DNA i RNA?

DNA jest planem robienia ludzi. To długa cząsteczka składająca się z posklejanych części zwanych **zasadami**, o 4 'odmianach': C, A, G i T. To litery, którymi zapisuje się nasz kod genetyczny.

'Podwójna spirala' DNA składa się z dwóch nici, ułożonych obok siebie. Każda nić to ciąg (łańcuch) zasad, Nici łączą wiązania chemiczne między zasadami na sąsiadujących łańcuchach. A łączy się w parę z T a C tworzy parę z G.



Aby z DNA powstało białko, trzeba utworzyć 'kopię roboczą' DNA. Kopia jest nazywana 'postańcem' RNA lub mRNA (ang.: 'messenger' RNA, przyp. tłum.). RNA jest ściśle związane z DNA, ale wygląda nieco inaczej.

mRNA to szablon, który informuje komórki, jak skomponować białko. Ilekroć komórka buduje jakiegokolwiek białko - w tym białko huntingtyny - czyta instrukcje z mRNA odpowiadającego temu białku.

Zakłócanie (interferencja) mRNA huntingtyny - lub 'strzelanie do postańca' - zapobiega powstaniu białka huntingtyny, to podstawa wyciszania genów w interferencji RNA.

## **OK - wróćmy do wyciszania genów**

Techniki wyciszania genów oparte na RNA wykorzystywały dotychczas dwuniciowe cząsteczki RNA, zwane **siRNA**. Potrzebowaliśmy dwuniciowych RNA ponieważ jednoniciowe RNA jest niszczone przez komórkowe mechanizmy usuwania śmieci zanim jeszcze zdąży cokolwiek wyciszyć.

Aby związać się z cząsteczką wiadomości mRNA huntingtyny dwuniciowe RNA musi rozdzielić się wewnątrz komórki na pojedyncze nici. Następnie enzym komórkowy niszczy mRNA, więc zmutowane białko nigdy nie powstaje.

Wiemy, że ten sposób działania może znacząco zmniejszyć ilość zmutowanego białka HD produkowanego w komórkach. Jesteśmy mniej pewni, czy dodatkowa nić, ma jakiegokolwiek złe skutki uboczne dla komórek. Istnieje możliwość, że ciało może przypościć atak na resztki nici. Inną możliwością jest to, że resztki nici może wiązać się z innymi mRNA, i zapobiegać produkcji innych ważnych białek.

Dwuniciowe cząsteczki siRNA niezbyt dobrze rozprzestrzeniają się w mózgu, czyniąc trudnym leczenie dużych jego obszarów.

Ostateczna trudność dwuniciowych siRNA polega na tym, że aby dostarczyć je do odpowiednich tkanek muszą być pakowane w skomplikowany sposób.

Istniejące badania na modelach myszy i małp wykazały, że siRNA są bezpieczne i skuteczne, ale naukowcy to ostrożne grono, muszą być pewni bezpieczeństwa terapii przed jej podaniem ludziom. Ostatnia rzecz jakiej byśmy chcieli to pogorszenie HD.

## **Jednoniciowe siRNA**

Pomysłem zmniejszającym ryzyko złych skutków interferencji RNA jest wytworzenie jednoniciowego siRNA. Ale jak możemy przezwyciężyć problem stabilności - ten denerwujący zwyczaj siekania jednoniciowych leków RNA przez komórki?

Grupa naukowców pod przewodnictwem Davida Corey w Dallas, współpracująca z ISIS Pharmaceuticals, po ciężkiej pracy ogłosiła właśnie, że w końcu rozgryzła problem. Odkrycie zostało ogłoszone nie w jednym, ale w dwóch artykułach, w tym samym wydaniu czasopisma Cell. Takie zamieszanie wywołało!

Wprowadzając pewne chemiczne modyfikacje, zespół Corey`a przygotował jednoniciowe siRNA i zapakował je do wodnego roztworu soli. Z powodzeniem wstrzyknął jednoniciowe siRNA do płynu otaczającego mózg w mysim modelu HD, i mógł wykazać, że wiąże się ono z mRNA huntingtyny i zapobiega tworzeniu białka HD.

## Zwycięstwo?

Co więcej, w przeciwieństwie do dwuniciowych leków siRNA testowanych wcześniej, efekty działania jednoniciowego siRNA rozchodzą się po mózgu, a nie ograniczają do małej przestrzeni w pobliżu miejsca wstrzyknięcia. Przynajmniej u leczonych myszy, jednoniciowe siRNA dały podwójne zwycięstwo: były stabilne i rozprzestrzeniały się lepiej.

Naukowcy nie poprzestali na tym i zrobili jeszcze kolejny krok. Nieznacznie zmieniając strukturę cząsteczki stworzyli jednoniciowe siRNA, które blokuje produkcję jedynie **zmutowanego białka HD** i nie wpływa na produkcję normalnej wersji białka. Uzyskali to ukierunkowując siRNA na nienormalnie długi odcinek 'CAG' genu HD.

Mając jednoniciowe siRNA nie musimy martwić się o skutki wywoływane przez drugą nicią, a celowanie jedynie w mRNA zmutowanej huntingtyny, to mniej obaw o możliwe skutki wstrzymania produkcji zwykłego białka.

## Co dalej?

W mysich modelach choroby nowa metoda wygląda na bezpieczną i skuteczną. Zanim w ogóle zaczniemy rozważać próby na ludziach musimy upewnić się, że jest bezpieczna i skuteczna w modelach innych, większych zwierząt. I to dzieje się właśnie teraz!




## Pozostałe kwestie

Zanim jednoniciowa interferencja RNA będzie mogła być testowana na ludziach należy jeszcze odpowiedzieć na kilka pytań.

Po pierwsze, istnieje kilka innych genów zawierających odcinki powtórzeń CAG. Jeszcze nie wiemy, czy wprowadzenie jednoniciowych siRNA, skierowanych na te odcinki CAG, może niechcący wyłączyć inne ważne geny.

Po drugie, problem dostawy. Jak mamy dotrzeć do ważnych części mózgow pacjentów z chorobą Huntingtona? Na szczęście, naukowcy zajmujący się HD i innymi chorobami już nad tym pracują.

Podobny lek, zbudowany z pojedynczej nici DNA, jest właśnie testowany w chorobie neuronu ruchowego (ALS).

	Stable in cells?	Good silencing?	Spreads far?
 Double-stranded siRNA	✓	✓	✗
 Single-stranded siRNA	✗	✗	✓
 Modified Single-stranded siRNA	✓	✓	✓

Jednoniciowe siRNA łączy potęgę wyciszania dwuniciowego RNA i łatwość rozprzestrzeniania się po mózgu jednoniciowych molekuł.

I wreszcie, jak będziemy mierzyć i monitorować skuteczność leczenia? W modelach zwierzęcych możemy przyglądać się tkance mózgowej i mierzyć ilość produkowanej huntingtyny. U ludzi będzie to znacznie bardziej skomplikowane, ale pracują nad tym najlepsi naukowcy i uważamy, że jesteśmy gotowi do rozpoczęcia badań klinicznych wśród pacjentów z chorobą Huntingtona.

## Więcej potencjalnych zastosowań jednoniciowego siRNA

Końcowa zapowiedź innego potencjalnego zastosowania jednoniciowych siRNA. Naukowcy przyglądają się również możliwości wykorzystania jednoniciowych siRNA w połączeniu z komórkami macierzystymi. Pracują nad pobieraniem komórek skóry od osób z chorobą Huntingtona i przekształcaniem ich w neurony. Przed wszczepieniem z powrotem do mózgu, w celu zmniejszenia poziomu szkodliwego białka HD neurony mogłyby być leczone jednoniciowymi siRNA.

Uplynie wiele lat zanim połączenie jednoniciowych siRNA oraz komórek macierzystych pochodzących od pacjenta będzie wykorzystywane jako terapia, ale to zgrabny pomysł i dobrze wiedzieć, że wszystkie dostępne możliwości są obecnie badane. Tymczasem oczekujemy szybkich postępów jednoniciowych siRNA w kierunku prób klinicznych.

---

*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

**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 — Pobrane z <https://pl.hdbuzz.net/099>