

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

## **Palec dla choroby Huntingtona? Dwa zespoły ogłosiły sukces leków oddziałujących na palce cynkowe**



Leki oddziałujące na palce cynkowe zmniejszające produkcję szkodliwych białek odniosły sukces w komórkach i u myszy

Napisany przez Dr Ed Wild kwiecień 09, 2013

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany listopad 01, 2012

---

*Projektowanie leków mających na celu zmniejszenie produkcji zmutowanej huntingtyny w komórkach jest jednym z obiecujących podejść do sposobów leczenia choroby Huntingtona. Większość dotychczasowych starań miało na celu 'zastrzelić posłańca', a nie atakować źródło wiadomości - czyli samo DNA. Dwa niezależne raporty o sukcesie u myszy HD dodały impetu lekom oddziałującym na 'palce cynkowe' - lekom, które oddziałują bezpośrednio na sam gen HD. To dopiero początek drogi: co już wiemy i co jeszcze przed nami?*

### **Palce cynkowe? Co to jest?**

Cynk to błyszczący metal, znajdujący się w 'srebrnych' monetach, bateriach i białej farbie. Ale nasze ciała używają cynku w intrygującym celu, który naukowcy chcą wykorzystać do walki z chorobą Huntingtona. Okazuje się, że cynk jest dla komórek niezwykle ważny - pozwala kontrolować aktywność różnych genów.

Pamiętajmy, że **gen** to zestaw instrukcji, zapisany przy użyciu chemicznych 'literek' A, C, G i T. Każdy gen ma inną sekwencję liter a komórki wykorzystują białka zawierające cynk do kontroli pojedynczych genów.

Kiedy cynk przyłącza się do białka kontrolującego gen, formuje 'białka palców cynkowych' - nazywane tak, ponieważ mogą wcisnąć się w ciasną przestrzeń pomiędzy dwie nici DNA i dotknąć sekwencji, dla której są przeznaczone.

Pojedynczy palec cynkowy może 'łaskotać' dowolne trzy literki. Więc jeden palec cynkowy może przyklejać się do sekwencji 'ATG' podczas gdy inny - 'CAG'.

Ekscytujące jest to, że poszczególne palce cynkowe można ze sobą łączyć. Wynikiem połączenia dwóch wcześniej wymienionych będzie jedna cząsteczka przyklejająca się do



Palec cynkowy może przyklejać się do wybranej sekwencji DNA. I wcale nie wygląda jak palec robota.

6-literowej sekwencji ATG-CAG.

## Opracowywanie palców

Po dziesięcioleciach dekodowania i odkrywania działania DNA i genów, naukowcy mogą tworzyć syntetyczne palce cynkowe, zaprojektowane tak, by trzymały się dowolnej, wskazanej sekwencji DNA.

Co więcej, syntetyczne cząsteczki palców cynkowych można podrasować i łączyć z innymi lekami celem stworzenia wielozadaniowych narzędzi, które będą mogły przyklejać się, ciąć, kleić i blokować DNA.

Chorobę Huntingtona powoduje uszkodzenie pojedynczego genu, dlatego idealnie nadaje się do testowania leków oddziałujących na palce cynkowe.

Choroba Huntingtona występuje, gdy człowiek ma literówkę w genie, który mówi komórkom, jak zrobić określone białko - zwane huntingtyną. Kiedy na początku genu huntingtyny ktoś ma zbyt wiele powtórzeń CAG z rzędu, wtedy - na podstawie instrukcji zawartych w genie - wytwarzana jest szkodliwa 'zmutowana' forma białka.

## Blokowanie genu HD u źródła

Dwie grupy badaczy: zespół akademicki z Barcelony (Hiszpania) i firma biotechnologiczna Sangamo z Kalifornii - poinformowały o udanych eksperymentach leków oddziałujących na palce cynkowe nakierowanych na gen choroby Huntingtona.

Wyniki hiszpańskiego zespołu zostały niedawno opublikowane w czasopiśmie PNAS. Firma Sangamo przedstawiła swoje ustalenia na ostatnim spotkaniu Society for Neuroscience w Nowym Orleanie, HDBuzz był na widowni.

Oba zespoły zaprojektowały cząsteczki palców cynkowych przyklejające się do 'ciągu powtórzeń CAG' genu huntingtyny i zabraniające komórkom czytania tego genu.

Łańcuchy palców cynkowych dobierano i doskonalono tak, aby przyklejały się tylko do szkodliwie-długich odcinków CAG, odcinki o normalnej długości zostawiając nietknięte. Hiszpański zespół wymyślił chwytliwą nazwę: podejście 'molekularnego centymetra'.

Po chemicznym majsterkowaniu, obydwa zespoły przetestowały swoje najlepsze pomysły na komórkach hodowanych w szalce Petriego.

## Spółka z wirusami

Niestety, naukowcy nie mogą tak po prostu zaprojektować leku, przygotować go i spryskać nim komórek ani zamknąć go w pigułce. Jak na białka przyszło, leki oddziałujące na palce cynkowe są duże, skomplikowane i delikatne. W formie tabletek lek zostałby zniszczony przez system trawienny.

” Kiedy palec cynkowy odnajdzie odpowiednią sekwencję DNA może dziać się wiele ekscytujących rzeczy, przynajmniej

Nawet, w przypadku wstrzyknięcia do krwi białko palca cynkowego nie dotrze do mózgu, nie mówiąc już o dostaniu się do jąder neuronów, gdzie musi się znaleźć, żeby działać. teoretycznie.

”

Aby rozwiązać ten problem, naukowcy wykorzystują wirusy, które podrzucają lek do jąder komórek.

Po wybraniu łańcucha białkowego palca cynkowego, dość łatwo zaprojektować sekwencję DNA, która poinstruuje komórki, jakie białko należy produkować. Opracowana sekwencja DNA może zostać dołączona do cząsteczki wirusa AAV, nieszkodliwego, ale dobrze infekującego neurony.

Kiedy wirus napotka odpowiednią komórkę, wstrzyknie jej ładunek DNA, co zmieni komórkę w fabrykę produkującą lek oddziałujący na palce cynkowe!

## Testy na komórkach

Hiszpański zespół doskonalił swój lek na kilku rodzajach genetycznie zmodyfikowanych komórek oraz komórkach wyhodowanych ze skóry pacjentów z chorobą Huntingtona. Naukowcy z Sangamo oprócz komórek pacjentów HD wykorzystywali również komórki z mózgów myszy HD.

Leki obu zespołów redukowały aktywność genów zawierających długie odcinki CAG.

## Efekty niepożądane

Jest mały szkopał. Nie tylko gen huntingtyny ma długi łańcuch CAG - wiele innych genów również. Zatem, lek skierowany na obszary CAG może wyłączyć nie tylko gen huntingtyny, robiąc w efekcie więcej szkody niż pożytku.

Cechy szczególne genu HD mogą pomóc uniknąć tego rodzaju 'skutków ubocznych'. Zdarza się, że łańcuch CAG w genie huntingtyny jest bardzo blisko początku genu, gdzie działanie leków oddziałujących na palce cynkowe jest najsilniejsze.

Aby sprawdzić, czy lek oddziałujący na palce cynkowe wpływał na inne geny, obie grupy wykonały odpowiednie pomiary. Wyniki były bardzo uspokajające. Efekty uboczne, w porównaniu do pożądanego działania na zmutowany gen huntingtyny, były niewielkie.

## Przejście na myszy

Hiszpański zespół, nieco bardziej zaawansowany w pracach, przeszedł do następnego poziomu - testowania palca cynkowego na mysim modelu choroby Huntingtona.

Cząstki wirusa, z dołączoną instrukcją produkcji leku oddziałującego na palce cynkowe, jednorazowo wstrzyknięto do mózgów myszy.

Aktywność zmutowanego genu huntingtyny w pobliżu miejsca wstrzyknięcia wirusa uległa zmniejszeniu o około 50%. Również występowanie plam zmutowanej huntingtyny zostało zredukowane o około 40%. Nie zaobserwowano szkodliwych skutków, takich jak utrata masy ciała, ale badanie było zbyt małe by stwierdzić, czy lek łagodzi objawy.

## Chwileczkę - czy to nie to samo co wyciszenie genu?

Jeśli to, co właśnie przeczytałeś przypomina ci 'wyciszenie genów' czy metody 'obniżające poziom huntingtyny' - możesz przyznać sobie złotą gwiazdkę. To co usiłują zrobić obydwie grupy, to w gruncie rzeczy 'wyciszenie genu', tyle, że z niespodzianką - wycelowane bezpośrednio w DNA, a nie w 'cząsteczkę wiadomości' o nazwie RNA.

Dotychczas, większość prób ograniczenia produkcji huntingtyny skupiała się na cząsteczce wiadomości RNA, ponieważ łatwiej opracować leki wycelowane w RNA niż w DNA. RNA krąży w komórkach, podczas gdy DNA jest ukryte w jądrze komórek. Co więcej, leki wyciszające RNA działają dłużej i niektórych z nich nie trzeba dołączać do wirusów.

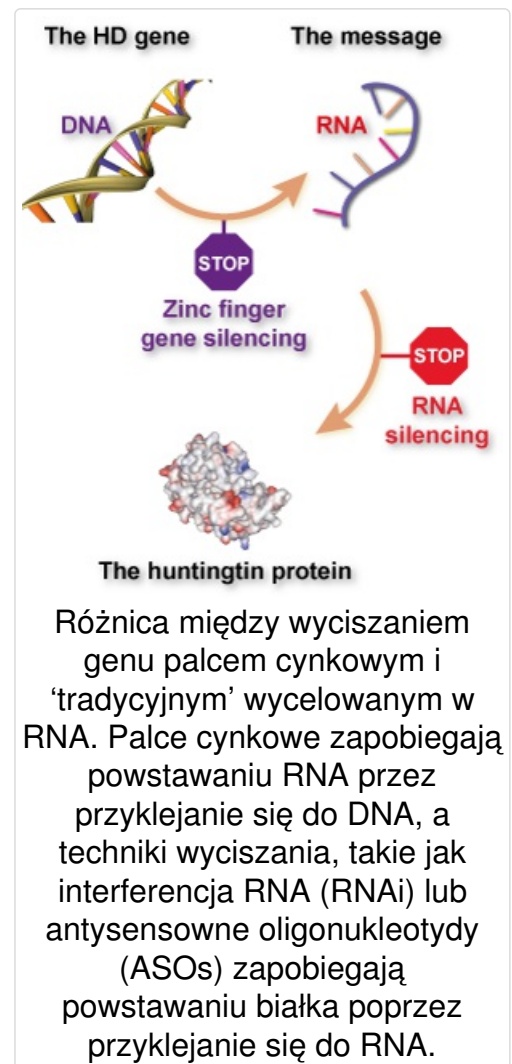
Skoro leki wyciszające geny w oparciu o RNA odnoszą sukcesy, po co męczyć się z większym wyzwaniem celowania w samo DNA genu huntingtyny, zwłaszcza jeśli oznacza to konieczność radzenia sobie z cząsteczkami wirusa i dużymi, niestabilnymi lekami zrobionymi z białka? To rozsądne pytanie, istnieją trzy ważne odpowiedzi.

Sprawa pierwsza to dostanie się do źródła choroby Huntingtona. Wiemy na pewno, że mutacja w genie huntingtyny jest podstawowym powodem występowania HD u ludzi. Nowe podejście oznacza celowanie w znaną przyczynę choroby. Choć RNA jest istotnym elementem procesu powstawania zmutowanego białka, to walka z nim to usunięcie tylko jednego ogniwa tego procesu. Entuzjaści palców cynkowych wierzą, że warto pokonać dodatkowe przeszkody i rozwijać leki wycelowane w DNA, ponieważ istnieje szansa, że efekt końcowy będzie bezpieczniejszy i skuteczniejszy.

Druga dotyczy RNA. Biolodzy zakładali, że RNA samo w sobie nie jest ani pożyteczne ani szkodliwe - po prostu jest i przenosi informacje. Jednak teraz wiemy, że chodzi o coś więcej, istnieje kilka chorób genetycznych, gdzie to właśnie RNA jest toksyczne dla komórek, a nie tylko przenosi szkodliwą wiadomość.

Choć wszyscy zgadzają się, że główną przyczyną szkód w chorobie Huntingtona jest zmutowane białko huntingtyny, niektórzy naukowcy sądzą, że RNA huntingtyny może być dodatkowym źródłem szkód. Można się z tym nie zgadzać, ale jeśli RNA może szkodzić, to idealnym rozwiązaniem wydaje się zapobiegać jego powstawaniu, niż później się go pozbywać.

Ostatnim powodem jest możliwość pójścia o wiele dalej, poza wyciszenie. Chodzi o coś więcej niż samo zmniejszanie aktywności genów. Kiedy palec cynkowy odnajdzie odpowiednią



sekwencję DNA może dziać się wiele ekscytujących rzeczy, przynajmniej teoretycznie.

Wybiegając wiele lat w przyszłość, palce cynkowe mogą być dla zmutowanego genu HD niczym molekularne nożyczki i klej i 'wycinać' niechciane powtórzenia CAG. Tym właśnie jest **przeredagowanie genomu**, metoda, którą Sangamo i inni są zainteresowani.

## Plusy, minusy

Większość naukowców HD z którymi rozmawialiśmy uważa, że palce cynkowe są "całkiem fajne" jako sposób leczenia choroby Huntingtona, skłonni jesteśmy się z tym zgodzić. Walka z HD na poziomie DNA, z podstawową przyczyną problemu, to z pewnością coś, czego powinniśmy spróbować. Cieszymy się, że w krótkim czasie o postępach poinformowały dwa niezależnie zespoły.

Powinniśmy pamiętać, że doskonalenie techniki zajmie sporo czasu - potrzeba dekad, aby technologia edycji genomu mogła być skutecznie stosowana u pacjentów HD.

Tymczasem świat HD jest podekscytowany trwającymi na całym świecie wysiłkami obniżenia poziomu huntingtyny celowaniem w RNA. Te techniki są o wiele bardziej zaawansowane i bardzo szybko powinny trafić do badań na ludziach.

---

*Dr Carroll wcześniej podejmował badania ukierunkowane na wyciszenie genu choroby Huntingtona przy pomocy RNA. Jedynie korygował tekst, a jego badania i publikacje nie są omawiane w artykule. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...*

---

## Słownik

**wyciszenie genów** podejście do leczenia HD, wykorzystujące molekuly do zabrania komórkom produkcji szkodliwego białka huntingtyny

**powtórzenia CAG** Odcinek DNA na początku genu HD, zawiera powtarzaną wiele razy sekwencję CAG, u osób które będą miały HD jest wydłużony.

**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 2011-2017. 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 lipiec 06, 2017 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/103>