

Zaskakujące odkrycia we krwi pacjentów z chorobą Huntingtona

Poziom białka huntingtyny można mierzyć bezpośrednio we krwi - czy będzie to użyteczne w badaniach wyciszania genów?



Napisany przez [Dr Jeff Carroll](#) | styczeń 27, 2013

Zredagowany przez [Dr Simon Noble](#)

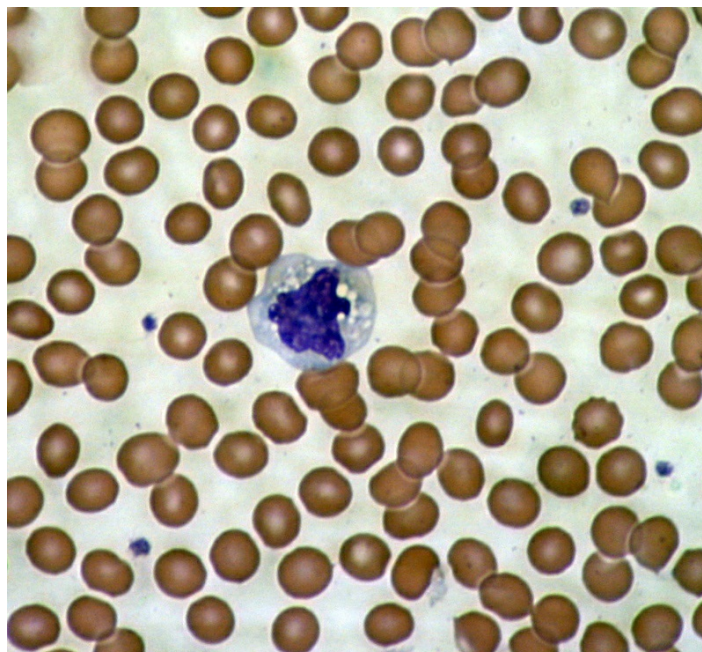
Przetłumaczony przez [Arkadiusz Szatkowski](#)

Po raz pierwszy opublikowany listopad 06, 2012

Podczas gdy terapie wyciszania genów zmierzają do klinik, powstało nowe pytanie - skąd będzie wiadomo, czy działają? Jak można stwierdzić, czy ilość białka huntingtyny u ludzi obniżyła się? Nowa praca z Londynu i Bazylei pokazuje, że huntingtyna jest wykrywalna w próbce krwi oraz że jej stężenie w chorobie Huntingtona zmienia się w czasie.

Dlaczego pomiar jest tak istotny?

Podstawowa zasada nauki mówi, że zanim będziesz mógł coś badać, musisz być w stanie to zmierzyć. Skąd mamy wiedzieć czy lek działa? Podajemy go jednej grupie osób, innej podobnej - dajemy pigułki z cukru ("placebo"), a następnie mierzymy jakiś objaw u obydwu grup. Lek jest skuteczny, jeśli wyniki osób, które otrzymały lek, są lepsze od wyników osób przyjmujących placebo.



Mikroskopowy obraz krwinek - erytrocyty (czerwone krwinki) otaczają pojedynczą komórkę układu odpornościowego.

Dzięki badaniom, takim jak PREDICT-HD czy TRACK-HD, wiemy bardzo dużo o przebiegu choroby Huntingtona u ludzi. Możemy wybrać zestaw objawów, który pozwoli nam oceniać, czy nowe leki są skuteczne.

Jednak, na bardziej szczegółowym poziomie - na poziomie molekularnym, jak powiedziała naukowiec - skąd mamy wiedzieć, czy lek działa tak, jak powinien? W niektórych przypadkach można wprost zmierzyć działanie leku.

Na przykład, wiele milionów osób przyjmuje statyny, leki zapobiegające atakom serca przez obniżanie poziomu cholesterolu we krwi. Możemy stwierdzić czy statyny działają po prostu mierząc poziom cholesterolu we krwi, bez konieczności wyczekiwania na atak serca pacjenta.

Każdy pacjent HD ma tę samą mutację DNA - genetyczne zająknięcie w pobliżu jednego z końców genu nazywanego genem HD. Komórki wykorzystują geny jako plany tworzenia białek, które wykonują większość ważnych działań wewnątrz naszych komórek. Gen HD instruuje ciało, jak zrobić białko, które nieco myląco nazywamy 'huntingtyną'.

Jedną z najbardziej ekscytujących kuracji na chorobę Huntingtona jest wyciszenie genu, które ma na celu obniżenie poziomu białka HD (huntingtyny) w mózgach nosicieli mutacji HD. Ponieważ wiemy, że każda osoba z HD ma mutację w tym samym genie, łatwo sobie wyobrazić skuteczność tej metody.

Ale skąd będziemy wiedzieć czy leki, które opracowaliśmy by uciszyć gen HD, rzeczywiście działają? Po śmierci myszy czy innych zwierząt możemy po prostu pobrać próbki mózgu i zmierzyć poziom białka huntingtyny przy pomocy standardowych technik laboratoryjnych.

Ale nie mamy szans na pobranie tkanki mózgowej osób biorących udział w badaniach wyciszania genu. Byłoby idealnie, gdybyśmy mogli zmierzyć poziom huntingtyny w próbkach, które możemy pobierać w łatwy sposób, jak np. krew.

Aby zmierzyć ilość białka HD we krwi ochotników biorących udział w badaniu TRACK-HD grupa naukowców kierowana przez prof Sarah Tabrizi (University College London) i dr Andreas Weiss (firma farmaceutyczna Novartis) postanowiła użyć techniki opracowanej przez Novartis.

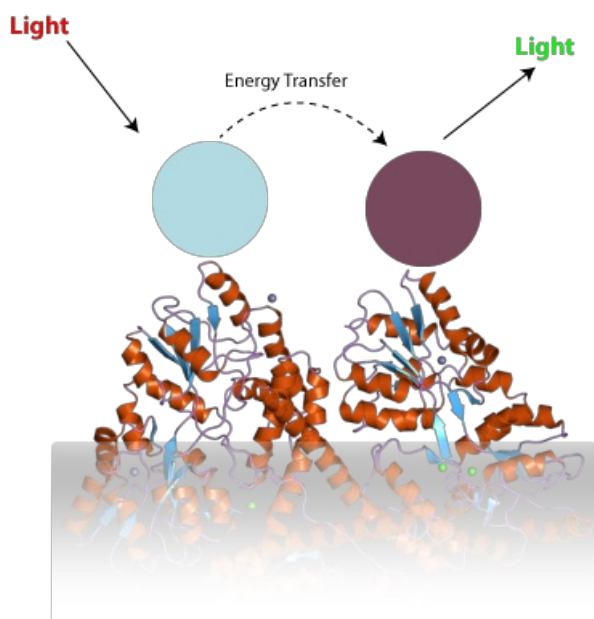
Nowa technika - nowe pytania

Zespół wykorzystał bardzo wrażliwą technikę nazywaną "Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer" lub TR-FRET. Do oznaczania huntingtyny metoda wykorzystuje parę przeciwciał - białek, które przyklejają się do innego określonego białka.

Szczegóły techniczne są niezwykle skomplikowane, ale chodzi o to, że kiedy 'skojarzysz' jedno przeciwciało z pewną częstotliwością światła, drugie przeciwciało zacznie emitować światło o innej częstotliwości. Intensywność światła mówi, ile huntingtyny jest wokół. Zaletą tej metody jest jej wrażliwość, pozwala zmierzyć poziom huntingtyny w próbkach biologicznych o bardzo małej objętości, jak np. próbki krwi.

Zespół Tabrizi od dawna interesuje się aktywacją układu immunologicznego w HD. Opublikowali pracę sugerującą, że układ odpornościowy pacjentów HD może być nadpobudliwy. Wydaje się, że to dobrze, ale naukowcy wiedzą, że zbyt aktywny układ odpornościowy może mieć niekorzystne skutki - a nawet negatywnie wpływać na procesy zachodzące w mózgu.

Zainteresowani tematem i wyposażeni w narzędzia do pomiaru ilości huntingtyny w małych próbkach postanowili zmierzyć, ile białka huntingtyny znajduje się w różnych typach komórek we krwi pacjentów HD. Ponieważ system immunologiczny w znacznym stopniu składa się z komórek krążących w krwioobiegu uznali, że pomiar poziomu huntingtyny w tym miejscu może być użyteczny.



Zasada TR-FRET. Dwa różne przeciwciała (niebieskie i fioletowe) przyklejone do białka w rodzaju huntingtyny zmieniają właściwości światła w sposób, który możemy zmierzyć.

Co znaleziono?

To, co znaleziono jest ciekawe, i nieco kłopotliwe. W różnych typach komórek odpornościowych ogólny poziom huntingtyny (złej i dobrej razem) pozostawał niezmienny, niezależnie od etapu HD. To użyteczna demonstracja opracowanej techniki i pokazuje, że przy jej użyciu można mierzyć poziom białka w komórkach z małych próbek krwi.

Następnie zespół wykorzystał inne przeciwciała, które rozpoznawały tylko **zmutowaną** formę huntingtyny. Pamiętajmy, że większość pacjentów z HD (i wszyscy uczestnicy tego badania) mają dwa rodzaje białka huntingtyny - normalne i zmutowane.

Gdy mierzyli tylko ilość zmutowanej formy białka HD, zaobserwowali intensywniejsze sygnały u ludzi, którzy dłużej mają symptomy HD. Wygląda więc na to, że osoby z bardziej zaawansowanym HD mają w komórkach odpornościowych we krwi więcej zmutowanej huntingtyny. Wynik jest nieco zaskakujący, ale czy powinniśmy próbować go zrozumieć?

Połączenia mózg / ciało

To miejsce, w którym badania obserwacyjne ukazują swoją potęgę. Zespół badał wolontariuszy, dających próbki krwi, dzięki temu można było szukać korelacji między tym, co dzieje się w krwi badanych oraz stanem objawów HD.

Okazało się, że podwyższony poziom zmutowanego białka huntingtyny w komórkach układu immunologicznego we krwi był wyraźnie związany z większym nasileniem objawów, jak również wzrostem atrofii mózgu. Zatem cokolwiek prowadzi do wzrostu ilości zmutowanej huntingtyny w komórkach krwi, jest warte zrozumienia i może nam powiedzieć coś ważnego.

Kolejne eksperymenty sugerują, że w komórkach krwi pacjentów z HD mogą gromadzić się krótkie fragmenty większego białka huntingtyny. Poprzednie działania wielu laboratoriów pokazują, że huntingtyna jest cięta na małe kawałki, które mogą być szczególnie toksyczne dla komórek.

Co to zmienia?

Praca jest intrygująca naukowo, ponieważ sugeruje gromadzenie i fragmentację białka huntingtyny w komórkach odpornościowych we krwi pacjentów z HD. Nadal istnieją pewne niejasności - co robi normalne białko huntingtyny w komórkach odpornościowych? Czy akumulacja zmutowanej huntingtyny ma związek ze zwiększoną aktywnością układu odpornościowego u pacjentów HD?

Jeśli chodzi o natychmiastowe korzyści badanie pokazuje, że pomiar poziomu normalnej i zmutowanej huntingtyny z bardzo małych próbek nadaje się do szerokiego stosowania, to ważny postęp techniczny, który znajdzie wiele zastosowań w badaniach HD. Ponadto, technikę można będzie wykorzystywać do śledzenia zmian ilości zmutowanej huntingtyny we krwi, co może stanowić przydatne narzędzie dla naukowców projektujących badania leków - szczególnie tych, skoncentrowanych na wyciszaniu genów.

Bardzo ekscytująca możliwość wymaga dalszych badań, czy poziom zmutowanego białka huntingtyny we krwi odzwierciedla poziom zmutowanej huntingtyny w mózgu, czy można tą drogą sprawdzić, co dzieje się w mózgu? Jeśli tak, może to być bardzo przydatny miernik tego, czy terapia, mająca na celu obniżenie ilości zmutowanego białka huntingtyny w mózgu, rzeczywiście działa.

Dr Ed Wild jest współautorem opublikowanych wyników. Dr Wild nie przyczynił się do

wyboru tego tamtu przez HDBuzz, ani nie wystąpił w roli redaktora. Tekst redagował Dr Simon Noble. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

placebo Placebo to substancja nie zawierająca aktywnych składników. Efekt placebo to efekt psychologiczny, powoduje, że ludzie czują się lepiej, nawet jeśli biorą pigułkę, która nie działa.

© HDBuzz 2011-2021. 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 luty 27, 2021 — Pobrane z <https://pl.hdbuzz.net/104>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.