

Konferencja Terapeutyczna Choroby Huntingtona 2015 - Dzień 1

Konferencja Terapeutyczna Choroby Huntingtona 2015 w Palm Springs - Dzień 1



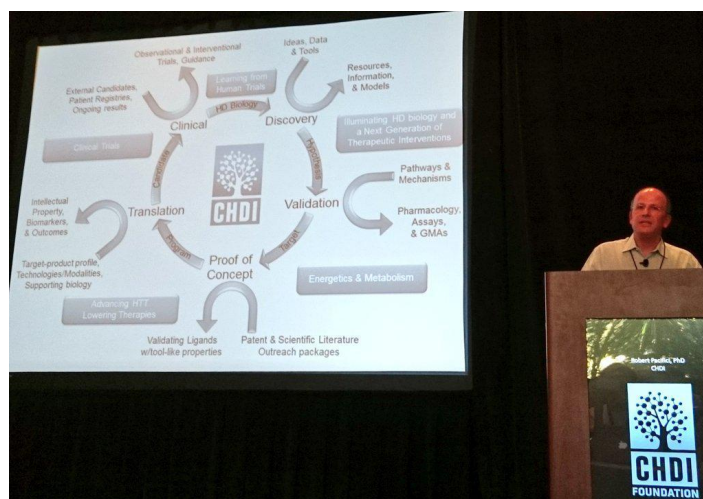
Napisany przez Professor Ed Wild | czerwiec 20, 2022

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll | Przetłumaczony przez Zuzanna Ostrowska
Po raz pierwszy opublikowany luty 25, 2015

Pierwsza z naszych specjalnych relacji z dorocznej Konferencji Terapeutycznej Choroby Huntingtona w Palm Springs, czyli największego zjazdu specjalistów od HD, którzy zajmują się opracowywaniem metod zapobiegania i spowalniania rozwoju choroby Huntingtona.

Poniedziałek: wprowadzenie

Podczas sesji wprowadzającej fundacja CHDI prezentuje najnowsze informacje na temat pracy nad opracowywaniem terapii HD <http://chdifoundation.org/>.



Dyrektor naukowy fundacji CHDI przedstawia strategię naukową CHDI „od zupy do orzeszków” do opracowywania metod leczenia HD

Na wstępie głos zabiera dr Robert Pacifici, dyrektor naukowy CHDI

CHDI jest fundacją non-profit, której celem jest szybkie opracowanie metod zapobiegania chorobie Huntingtona i spowolnienia jej rozwoju. Jako że CHDI jest fundacją non-profit, nie musi odpowiadać przed udziałowcami, co pozwala jej skupić się na jednej chorobie: HD.

CHDI współpracuje z naukowcami akademickimi, prywatnymi organizacjami badawczymi i firmami farmaceutycznymi w celu rozwoju badań nad HD na tak wielu frontach, jak to tylko możliwe.

Pacifici przedstawia strategię naukową CHDI w zakresie badań nad terapią choroby Huntingtona, którą nazywa strategią „od zupy do orzeszków”. (Wyrażenie „od zupy do orzeszków” oznacza „od początku do końca”. My też nie wiemy, kto kończy posiłek orzeszkami, ale najwyraźniej niektórzy mają tak w zwyczaju). Ważną częścią pracy CHDI jest powtarzanie prac innych badaczy. Jeśli wynik zreplikowanego badania wyjdzie inny, konieczne może być ponowne zbadanie sprawy. Replikacja jest ważną częścią nauki, choć często pomijaną ze względu na swój mały efektywny charakter. Godny pochwały jest zatem fakt, że CHDI nie pomija w swojej aktywności naukowej tej żmudnej pracy.

Program CHDI obejmuje m.in. huntingtin lowering, TrkB activation, KMO inhibition, PDE inhibition. Pacifici: „Fundacja CHDI ma wiele powodów do dumy, ale przed nami jeszcze dużo ważnej pracy, zanim w pełni zaspokoimy potrzeby naszych pacjentów”.

Dr Cheryl Fitzer-Attas, wiceprezeska CHDI ds. badań klinicznych, przedstawia działania fundacji skoncentrowane na pacjentach. Nowa ciekawa współpraca CHDI obejmuje technologie ubieralne i zautomatyzowaną analizę mowy w celu badania postępu HD. CHDI wkłada wiele wysiłku w rozwój najlepszych narzędzi do oceny objawów HD, które później wykorzystuje w badaniach klinicznych.

CHDI wspiera badanie PEARL-HD, w którym wykorzystuje się specjalne skany mózgu pomagające w testowaniu leków z grupy inhibitorów PDE. CHDI myśli przyszłościowo i bada „obciążenie chorobą” dotykające pacjentów z HD, co jest bardzo pomocnym argumentem w negocjowaniu refundacji leków przez systemy opieki zdrowotnej. Podsumowując: opieka nad pacjentami z HD jest bardzo kosztowna, więc jeśli nowe leki mogą poprawić sytuację, firmy ubezpieczeniowe i dostawcy usług medycznych zaoszczędzą pieniądze.

Największym badaniem klinicznym nad HD prowadzonym przez CHDI jest Enroll-HD. Celem Enroll-HD jest umożliwienie badań klinicznych, pomoc w zrozumieniu HD i poprawa opieki klinicznej.

Wtorek (rano): połączenia

Hongwei Dong wykorzystuje niesamowite techniki mikroskopowe i komputerowe do tworzenia map trylionów połączeń między komórkami mózgu. Jego piękną pracę można zobaczyć pod tym linkiem: <http://www.mouseconnectome.org/gallery/>. Żadna komórka mózgowa nie jest samotną wyspą, a połączenia międzykomórkowe to punkt krytyczny, w którym komórki mózgowe przetwarzają dane. Zespół Donga wykorzystuje zwykłe myszy do tworzenia map połączeń między dwiema ważnymi częściami mózgu – korą i prążkowiem. Kora mózgowa i prążkowie to części mózgu najbardziej dotknięte przez HD, stąd tego

rodzaju mapy mogą przydać się do zrozumienia tej choroby. Zespół Donga pracuje teraz z myszami z HD i porównuje je ze zdrowymi myszami. Wykryli zaburzenie komunikacyjne między tymi regionami.

Myriam Heiman interesuje się badaniem różnych rodzajów komórek tworzących prążkowie, jedną z najbardziej podatnych część mózgu w przypadku HD. Nie wszystkie komórki w mózgu chorego na HD umierają w tym samym tempie – jeśli badaczom uda się zrozumieć, dlaczego tak jest, być może poznamy sposób na ochronę komórek mózgowych przed skutkami HD. W laboratorium Heimana opracowano nową ciekawą technikę, zwaną SLIC, służącą do badania funkcji poszczególnych genów w mózgach żywych myszy. Technika ta umożliwia zespołowi Heimana przebadanie miliona komórek w pojedynczym eksperymencie, dzięki czemu mogą oni badać wpływ wielu genów w każdym eksperymencie. Gdy zespół usunął jeden gen, zwany Gpx6, komórki mózgowe HD obumarły.

„Przed nami jeszcze dużo ważnej pracy, zanim w pełni zaspokoimy potrzeby naszych pacjentów. ”

Można zatem przypuszczać, że aktywność Gpx6 ma korzystny wpływ na komórki HD. Niewiele obecnie wiadomo o funkcji, jaką Gpx6 normalnie pełni w mózgu, dlatego zespół Heimana próbuje się tego dowiedzieć. Przeprowadzanie tego typu badań jest istotne, gdyż w ten sposób zdobywa się cenne wskazówki – jeśli uda się zwiększyć aktywność Gpx6, być może uda się również ochronić komórki mózgu przed HD. Ze względu na powyższe osiągnięcie, zespół Heimana postanowił rozszerzyć zakres swojego badań, by przyjrzeć się znacznie większej liczbie genów.

Inne podmioty badań?

Juan Botas z Baylor wykorzystuje muszki owocowe do badań nad HD! Dlaczego właśnie muszki? Ponieważ szybko się rozmnażają, są tanie i idealne do przeprowadzania szybkich badań. Naukowcy zajmujący się HD gromadzą tak wiele danych, że trudno określić, które zmiany zachodzące w HD są kluczowe dla rozwoju choroby. Niektóre zmiany zachodzące w trakcie choroby mogą jedynie oznaczać, że organizm próbuje się bronić, czego nie chcemy hamować. Ze względu na ogromną ilość danych do przesiedzenia, zespół badaczy wybrał maleńkie muszki owocowe w celu ustalenia, które zmiany są dobre, które złe, a które pozostają bez znaczenia. Jako że muszki na ogół nie chorują na HD, zespół Botasa zmodyfikował genetycznie jeden z ich szczepów, wszczepiając im zmutowany gen HD. U muszek ze zmutowanym genem HD zachodzi szereg zmian – mają one nawet problemy z poruszaniem się i stają się niezdarne w porównaniu z normalnymi muszkami.

Jako że wielu naukowców wykorzystuje w swojej pracy muszki owocówki, dostępna jest ogromna liczba genetycznie zmodyfikowanych genów do zbadania. Zespół Botasa potrafi zrobić użytek z muszek, które mają dodatkowe kopie wielu różnych genów lub które mają ich mniej niż normalnie, poprzez krzyżowanie ich z muszkami z HD. Te hybrydowe muszki

pozwalają zespołowi ustalić, które zmiany są relewantne dla rozwoju HD, a które najprawdopodobniej są jedynie reakcją obronną organizmu. Obecnie Botas pracuje nad potwierdzeniem wyników badań swojego zespołu, które przeprowadzili na muszkach, testując je na ludzkich komórkach mózgowych (nikt przecież nie zamierza leczyć much!).

Jong-Min Lee, pracownik w szpitalu Massachusetts General, prezentuje swoją pracę na temat genetycznych modyfikatorów choroby Huntingtona. Modyfikatory genetyczne to naturalne warianty genetyczne, które mogą przyspieszać lub spowalniać rozwój HD. Badanie wariantów genetycznych pozwala nam zrozumieć „eksperymenty matki natury na ludziach”. Dzięki współczesnej technologii możemy przebadać cały genom w poszukiwaniu genetycznych modyfikatorów HD. Są to tak zwane badania asocjacyjne całego genomu (ang. GWAS). Jeśli dysponujemy wieloma próbkami DNA, łatwo jest wyłonić „kandydatów” na modyfikatory genetyczne. Jednak o wiele trudniej wykazać, które dokładnie geny mają wpływ na rozwój HD.

Problematyczny jest fakt, iż ponieważ DNA jest przekazywane z pokolenia na pokolenie w dużych odcinkach, nawet najlepsze technologie są w stanie zidentyfikować jedynie ogólne obszary odpowiedzialne za HD. Kiedy badanie GWAS zidentyfikuje obszar DNA, który wydaje się powiązany z rozwojem HD, trudno jest wykazać, który dokładnie gen jest kluczowy. Na podstawie 8000 próbek pobranych od pacjentów z HD na chromosomie 15 znaleziono dwóch potencjalnych kandydatów spośród modyfikatorów genetycznych. (Chromosom to jedna z 46 plamek DNA, które tworzą genom). Inny kandydat znajduje się na chromosomie 8, a jeszcze inny na chromosomie 3. Kandydacka zmiana genetyczna na chromosomie 15 ma wpływ na moment wystąpienia HD i może opóźnić pojawienie się symptomów HD o 6 lat.

Nie można oczywiście zmienić ludzkiego DNA, ale może udałoby się opracować leki, które naturalnie imitowałyby ochronne warianty genetyczne lub blokowały te złe. Jeden z kandydatów wykazał problem z mechanizmem, którego komórki używają do naprawy uszkodzonego DNA. Lee i jego zespół mierzą się teraz z najtrudniejszym zadaniem – przyglądają się poszczególnym genom w obiecujących regionach, aby ustalić, które z nich są ważne. Wiąże się to z dużo bardziej skomplikowaną pracą w laboratorium z wykorzystaniem komórek i innych modeli HD w celu sprawdzenia, czy modyfikacja genów wpływa na chorobę.

Jim Rosinski z CHDI, jest biologiem obliczeniowym. Pomaga fundacji w zrozumieniu i korzystaniu z ogromnej ilości danych, które ta generuje. Naukowcom coraz łatwiej jest przeprowadzać eksperymenty, których wynikiem są ogromne zbiory danych, co dla przeciętnego naukowca nie należy do najprostszych. CHDI generuje ogromną liczbę pomiarów na zwierzęcych modelach HD i udostępnia te dane wszystkim zainteresowanym. Zespół Rosinskiego przebadał wiele organów u myszy z HD, w tym myszy mózg, i zauważył wiele zaskakujących zmian. Wątroba czy tkanka tłuszczowa wykazują wiele wczesnych zmian, co sugerowałoby, że HD wpływa na cały organizm.

Fundacja CHDI analizuje wszystkie te zmiany we współpracy z wieloma ekspertami w dziedzinie obliczeń, podchodząc do modelowania na różne sposoby w celu lepszego zrozumienia danych. Wyniki jednej z takich prób umożliwiły naukowcom z CHDI postawić prognozy, które obecnie testują w laboratorium. Wszystkie dane generowane przez CHDI są udostępniane na stronie internetowej: <http://HDinHD.org>, skąd każdy naukowiec może je pobrać.



Dr Cheryl Fitzer-Attas, wiceprezeska CHDI ds. badań klinicznych, przedstawia działania fundacji skoncentrowane na pacjencie

Wtorek (wieczór): energia

Sesja popołudniowa skupia się na problemie „energetyki” w HD – wygląda na to, że komórki osób i zwierząt z HD nieefektywnie wytwarzają energię.

Michael Orth omawia pracę grupy badaczy pracujących nad projektem o nazwie „Wielotkankowe sygnatury molekularne w HD” (ang. „Multi-Tissue Molecular Signatures in HD”). Zespół ten wyizolował komórki mięśniowe, tłuszczowe oraz komórki skóry od dużej grupy nosicieli mutacji HD, zamierzając szczegółowo odwzorować ich gospodarkę energetyczną. Orth mówi, że w komórkach mięśniowych pacjentów z HD dochodzi do zmian w mitochondriach, swoistych elektrowniach komórek. Zmiany te były szczególnie widoczne, gdy komórki poddawano zabiegom chemicznym, które „stresują” mitochondria.

Następny gość, Martin Brand z Buck Institute, prezentuje kolejną dawkę informacji na temat roli mitochondriów i energii w chorobie Huntingtona. Brand pobiera mitochondria z myszy z HD i bada w laboratorium ich funkcjonowanie. Mimo dokładnego zbadania mitochondriów Brand nie znalazł żadnej różnicy w ich funkcjonowaniu u myszy z HD. Jest to dość zaskakujący wynik, biorąc pod uwagę badania poprzedników, którzy stwierdzili nieprawidłowości w funkcjonowaniu mitochondriów w HD.

Następnie Brand zbadał poziom „reaktywnych form tlenu” w komórkach mózgowych myszy z HD. Reaktywne formy tlenu to substancje chemiczne, które mogą uszkadzać komórki poprzez wchodzenie z nimi w reakcje (z kolei antyoksydanty to związki chemiczne, które chronią komórki przed tymi formami tlenu). Możliwe, że to właśnie reaktywne formy tlenu są

odpowiedzialne za część zniszczeń w organizmie, które powoduje HD. W takim przypadku antyoksydanty stanowiłyby jedną z opcji terapeutycznych. Niespodziewanie, komórki z mutacją HD okazały się mieć większą odporność na reaktywne formy tlenu. Jest to bardzo nieoczekiwane odkrycie – zapewne wielu naukowców będzie łamać sobie nad nim głowę.

Doug Rothman z Yale wykorzystuje aparaty MRI do analizowania zużycia energii w mózgach żywych myszy i ludzi. Badania te polegają na wstrzyknięciu ochotnikom chemicznie zmodyfikowanego cukru, co pozwala naukowcom śledzić jego losy w mózgu. Ta technika pozwala naukowcom obserwować przetwarzanie cukru w czasie rzeczywistym, dzięki czemu można zaobserwować, w jaki sposób mózgi wytwarzają i wykorzystują energię. Nasze mózgi cały czas zużywają ogromne ilości cukru do produkcji energii – bez względu na to, czy jesteśmy aktywnie zaangażowani w jakieś zadanie, czy nie. Zespół Rothmana zaobserwował duże zmiany w tempie, w jakim mózg myszy z HD zużywa cukier. Pomiar, jakie stosuje zespół Rothmana, można z łatwością zastosować u pacjentów z HD.

Ryan Michalek z Metabolonu, firmy z sektora technologii medycznych, specjalizuje się w pomiarach stężeń tysięcy związków chemicznych wchodzących w skład komórek. Firma wykorzystuje zwierzęta z HD w poszukiwaniu wspólnych mechanizmów zmian chemicznych. Zespół Michaleka przyjrzał się tysiącom związków chemicznych oraz reakcji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek i wykrył, że w przypadku komórek HD, kilkadziesiąt związków i reakcji zawiera modyfikacje.

Dzięki dzisiejszym wykładom dowiedzieliśmy się dużo nowych informacji na temat różnic między tkankami osób z HD i normalnymi tkankami.

Larry Park z CHDI, podsumowuje dyskusje i kontrowersje z całego dnia, a zwłaszcza fakt, iż wiele dowodów przemawia za tym, że stres oksydacyjny jest częścią HD. CHDI prowadzi badania nad białkiem zwanym Nrf2. Jest to główny regulator komórki reagujący na uszkodzenia oksydacyjne, pomagający komórkom przygotować mechanizmy obronne w odpowiedzi na uszkodzenia.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

mitochondria małe maszyny znajdujące się w naszych komórkach, które są miejscem pozyskiwania energii z paliwa, co umożliwia komórkom pełnienie swoich funkcji

naturalne przeciwieństwo 'zmutowanego', na przykład naturalna huntingtyna jest 'normalnym', 'zdrowym' białkiem

genom nazwa nadana wszystkim genom zawierającym kompletne instrukcje

wytwarzania organizmu człowieka lub innego organizmu
KMO kynurenine mono-oxygenase - enzym, który reguluje bilans szkodliwych chemikaliów oraz chroni cząsteczki powstające w wyniku rozpadu białek

© HDBuzz 2011-2025. 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 maj 17, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/189>