

## Konferencja Terapeutyczna Choroby Huntingtona 2016 - dzień 2



Strategie usuwania zmutowanej huntingtyny i doniesienia z prób klinicznych: 2. dzień konferencji terapeutycznej HD

Napisany przez Dr Jeff Carroll sierpień 03, 2016

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany luty 25, 2016

*Po wczorajszym ekscytującym dniu nauki, dzień 2 to strategie pozbywania się z komórek szkodliwego zmutowanego białka huntingtyny i ciekawe raporty na temat bieżących i planowanych badań klinicznych.*

### Środa rano - strategie obniżania poziomu huntingtyny

Obniżanie ilości huntingtyny czy “wyciszanie genu” to chyba najbardziej ekscytujące strategie leczenia HD. Ponieważ każdy przypadek HD jest wynikiem odziedziczenia zmutowanego genu HD, pozbycie się skutków tego genu wydaje się bardzo atrakcyjnym pomysłem! Wiele mówiliśmy na temat wyciszania genów w HDBuzz - przejdź tutaj, jeśli temat jest dla Ciebie nowy

**Ignacio Munoz-Sanjuan** omawia wysiłki fundacji CHDI na rzecz rozwoju “biomarkerów”, które usprawnią badania wyciszania aktywności genu. “Biomarker” jest pewnego rodzaju testem laboratoryjnym, przeprowadzając taki test można sprawdzić, czy eksperymentalny lek robi to, czego oczekiwano. W badaniach nad tłumieniem genu HD celem jest obniżenie ilości białka wytwarzanego z genu HD.

Zmierzenie ilości zmutowanej huntingtyny i sprawdzenie czy wyciszające gen leki działają nie stanowi problemu w laboratorium. Ale lecząc pacjentów z HD, nie mamy bezproblemowego dostępu do najważniejszej leczonej tkanki - mózgu. Techniki opisywane przez Munoz-Sanjuan obejmują badania obrazowe, które pozwalają naukowcom w nieinwazyjny sposób sprawdzić stan zdrowia mózgu. U myszy otrzymujących leki wyciszające gen HD, kilka z tych technik wykazuje poprawę, nie potrzeba operacji mózgu!

Uzyskane wyniki laboratoryjne są obecnie weryfikowane w badaniach z udziałem pacjentów z HD - miejmy nadzieję, że wzmocnią przyszłe badania wyciszania genów. Poza obrazowaniem, możemy próbować oznaczać poziom białka huntingtyny w mózgu w sposób bardziej



Eric Reitz wyjaśnia prace nad usuwaniem śmieci z komórek w HD

bezpośredni. Ostatnio wiele grup opracowało sposoby mierzenia huntingtyny w płynie otaczającym mózg. Narzędzia te są już wykorzystywane w toczących się próbach klinicznych polegających na wyciszaniu genów!

**Pavlina Konstantinova** jest dyrektorem nowych technologii w uniQure, firmie zainteresowanej opracowaniem leku wyciszającego gen HD. uniQure wykorzystuje małe wirusy, żeby dostarczyć do komórek kawałek DNA, który nakaze komórce zmniejszenie ilości białka huntingtyny. Niedawno na HDBuzz opisywaliśmy podobny sposób dostarczania oparty na wirusach. uniQure z pomocą naukowców HD testuje swój wirus wyciszający gen na myszach z chorobą Huntingtona. uniQure sprawdza również czy redukcja poziomu genu HD jest bezpieczna w dłuższej perspektywie.

Ostatnią prezentację tego poranka wynosiła **Jodi McBride**, zajmująca się badaniami nad wyciszaniem genu HD zarówno u myszy jak i małp. Badania na większych zwierzętach są ważne, ponieważ mają one duży, skomplikowany mózg, tak jak ludzie. Naprawienie myszy jest proste! McBride podnosi kluczową dla badań wyciszenia genu kwestię - na ile bezpieczne jest obniżanie poziomu białka huntingtyny? Laboratorium McBride wycisza gen HD w mózgach małp, aby zobaczyć, czy ten zabieg nie ma szkodliwych skutków ubocznych. Zespół McBride eksperymentuje z nowym skanerem mózgu, który pozwala chirurgom znacznie precyzyjniej podawać wirusową terapię genową. McBride pracuje także nad małpim modelem HD, w którym zmutowane geny HD podawane są do mózgow małp przy użyciu wirusów.

**Feng Zhang** porusza niezwykle ważny temat 'edycji genomu'. Naukowcy kiedyś wierzyli, że jesteśmy skazani na DNA z którym przyszliśmy na świat, ale nowe technologie umożliwiają edycję - to znaczy zmianę informacji zapisanej w DNA. Zhang przeprowadził pionierskie badania z wykorzystaniem najpowszechniej stosowanego narzędzia do edycji genomu zwanego **CRISPR/Cas9**. Omówiliśmy tę technologię na HDBuzz wcześniej. System CRISPR/Cas9 wywodzi się od bakterii, które wykorzystują go jako mechanizm obronny przed wirusami. Naukowcy wykorzystali system CRISPR do przygotowania specyficznych zmian w DNA innych typów komórek, w tym także ludzkich. Zhang opisuje ogromny zestaw modyfikacji CRISPR/Cas9, które naukowcy opracowali aby uzyskać konkretne typy zmian genetycznych. Laboratorium Zhang stara się udoskonalić i poprawić system CRISPR/Cas9, aby mieć pewność, że wprowadza do DNA wyłącznie pożądane zmiany. Jeśli chcesz zaprojektować system, który może modyfikować DNA, chcesz mieć pewność, że działa zgodnie z instrukcjami!

**David Rubinsztein** z Uniwersytetu Cambridge studiuje autofagię - jeden z mechanizmów usuwania śmieci w komórkach. Resztki białek gromadzą się we wnętrzu komórek osób chorych i intensyfikacja usuwania śmieci może pomóc. Leki nasilające autofagię zostały przetestowane na myszach HD i widać pewne korzyści, jednak mają również skutki uboczne. Trwają poszukiwania leków 'czyszczących', które zintensyfikują autofagię. Zespół Rubinsztein'a zidentyfikował nowe sposoby aktywacji

” Komisja monitorująca bezpieczeństwo badań klinicznych pozwoliła nam przejść na wyższą dawkę. Oznacza to, że nie było żadnych problemów związanych

autofagii, są one obecnie badane. Rubinsztein przygląda się również relacji pomiędzy usuwaniem śmieci na skutek autofagii i przemieszczaniem substancji wewnątrz komórek. Genetyczne mutacje, które wpływają na przemieszczanie substancji w komórkach, mogą być zaangażowane w niektóre przypadki choroby Alzheimera i Parkinsona.

z bezpieczeństwem w pierwszej grupie pacjentów.

”

**Eric Reits** z Uniwersytetu w Amsterdamie jest zainteresowany innym systemem usuwania śmieci - proteasomami. Proteasom jest jak maszyna rozdrabniająca w komórkach - podaje się do niego niechciane rzeczy a on rozdrabnia je na małe kawałki. Reits opracował nową metodę śledzenia białek, które zostały oznaczone do usunięcia przez proteasom. Proteasom może pomóc pozbyć się zmutowanego białka huntingtyny. Jednak proteasom wydaje się być mniej skuteczny w częściach mózgu cierpiących najbardziej w HD. Czy możemy włączyć proteasomy aby pomóc pozbyć się zmutowanej huntingtyny? Reits pracuje nad tym!

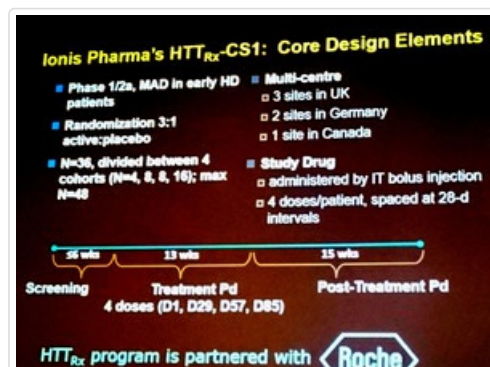
## Środowe popołudnie: informacje z prób klinicznych

Tego popołudnia jesteśmy bombardowani doniesieniami firm farmaceutycznych prowadzących badania kliniczne HD. **Neal Simon** (Azevan Pharmaceuticals) opisuje badanie STAIR, w którym weryfikowany jest lek mający łagodzić drażliwość u pacjentów HD. Rekrutacja do pierwszego badania, mającego na celu sprawdzenie, czy lek jest bezpieczny, rozpocznie się pod koniec marca / na początku kwietnia. Przy okazji badań bezpieczeństwa, Azevan zbada również, czy lek wpływa na drażliwość u pacjentów HD.

**Marielle Delnomdedieu** (Pfizer) omawia cztery badania prowadzone w celu ustalenia, czy ich lek pomaga w HD. Lek blokuje aktywność enzymu mózgu o nazwie "PDE10" - omówiliśmy ten temat na HDBuzz. Pfizer ustaliła, że lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów HD. Badanie Amaryllis ma na celu ustalenie, czy lek łagodzi objawy HD, rekrutacja jest ukończona w 91%. Równolegle prowadzone są badania nad tym, czy lek poprawia funkcje ważnych obwodów mózgowych u chorych na HD.

**John Leonard** (Vaccinex) informuje o postępach badania SIGNAL. Próba SIGNAL jest podzielona na dwie grupy: 'cohort A' i 'cohort B', pierwsza grupa liczy 36 pacjentów i już jest skompletowana. Trwa rekrutacja do drugiej grupy, zakłada się wizytę ostatniego pacjenta na wrzesień 2017 r.

Ostatnią informację nt badań klinicznych przedstawia **Sarah Tabrizi** (University College London), dotyczy badania 'wyciszenia genów' HTTRx-CS1, prowadzonego we współpracy z Roche i Ionis. Celem tej próby jest ustalenie, czy "oligonukleotydy antysensowne" (ASO), które zmniejszają poziom białka huntingtyny, są bezpieczne. Ponieważ ASO nie mogą dostać się do mózgu samodzielnie, muszą być podawane jako wlew do płynu



Sarah Tabrizi prezentuje aktualne

mózgowo-rdzeniowego wokół mózgu. Lek jest podawany do płynu mózgowo-rdzeniowego za pomocą cienkiej igły co cztery tygodnie.

badanie wyciszania genu - tutaj projekt badania

Tabrizi prezentuje dane z badań na małpach leczonych w ten sam sposób co ludzie. Leczenie ASO prowadzi do silnej redukcji białka huntingtyny w całym mózgu.

Tabrizi: "Komisja monitorująca bezpieczeństwo badań klinicznych pozwoliła nam przejść na wyższą dawkę". Oznacza to, że nie było żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem w pierwszej grupie pacjentów. Sprawy idą szybko! Tabrizi: "Przewidywana data zakończenia badania: wrzesień 2017".

Tabrizi podsumowuje: "prawdziwymi bohaterami społeczności HD są pacjenci oraz ich rodziny, poświęcają cały swój czas".

W rozmowie końcowej Marcus Munafo (University of Bristol) sugeruje pewne sposoby, dzięki którym nauka będzie mogła być bardziej wiarygodna oraz zaliczać mniej falstartów.

To bardzo ekscytujące popołudnie! W klinikach całego świata dzieje się naprawdę wiele aby wprowadzić do praktycznego stosowania całą zgromadzoną wiedzę.

---

*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

**biomarker** Test dowolnego rodzaju - w tym badanie krwi, badanie myślenia i skany mózgu - który pozwoli mierzyć i prognozować przebieg choroby. Biomarkery mogą przyspieszyć badania kliniczne nowych leków i uczynić je bardziej wiarygodnymi.

**CRISPR** System precyzyjnej modyfikacji DNA

**PDE10** białko mózgu, które może być dobrym celem leków oraz biomarkerem choroby Huntingtona. PDE10 występuje prawie wyłącznie w tych częściach mózgu, w których w HD obumierają komórki mózgowe.

---

© 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 27, 2017 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/213>