

Opisano nowe fascynujące narzędzie do obniżania poziomu białka huntingtyny

Ekscytujące prace @SangamoTx oraz @CHDIfoundation nad wykorzystaniem "Palców Cynkowych" do obniżania poziomu białka huntingtyny przez wyłączenie ekspresji zmutowanego genu. Więcej szczegółów można znaleźć w artykule.



Napisany przez Dr Jeff Carroll | kwiecień 14, 2021

Zredagowany przez Dr Tamara Maiuri | Przetłumaczony przez Helena Perenc
Po raz pierwszy opublikowany sierpień 05, 2019

Niedawno opisano nowe, fascynujące narzędzie do walki z chorobą Huntingtona. Międzynarodowa grupa naukowców opracowała nowy sposób na obniżenie poziomu zmutowanej huntingtyny, celujący bezpośrednio w to białko.

Huntingtyna: od genu do białka

Choroba Huntingtona (HD) jest skutkiem zmiany w DNA - którą można nazwać inaczej mutacją genetyczną - dotyczącej konkretnego genu. Badacze nazywają ten gen **genem huntingtyny**. Jak każdy inny fragment DNA w naszych komórkach, gen huntingtyny jest zapisany za pomocą czterech chemicznych znaków, które powtarzają się w unikatowych kombinacjach, co decyduje o specyficznych funkcjach genu.



W przeciwieństwie do ASO oraz siRNA, których celem jest RNA, ZFP działają na DNA.

Te cztery "litery" DNA oznaczają skróty od nazw chemicznych związków budujących pojedyncze składowe DNA - "A", "C", "T", "G". Każdy przypadek HD powodowany jest przed wydłużenie ciągu powtórzeń "C-A-G", który znajduje się w zapisie genu huntingtyny w pobliżu jego początku. U większości osób - czyli u tej części populacji, która nie rozwinię HD - fragment "C-A-G" jest powtórzony około 20 razy; nadal do końca nie wiadomo dlaczego tak jest.

HD pojawia się, gdy dana osoba odziedziczy nadmiernie wydłużony fragment składający się z powtórzeń "C-A-G", przy czym nieuniknione jest rozwinięcie choroby u osób, które odziedziczą powtórzenia w liczbie 40 lub więcej. Warto mieć na uwadze, że każdy posiada dwie kopie genu huntingtyny - jedna jest odziedziczona od matki, a druga od ojca. Większość pacjentów z HD posiada jedną normalną kopię genu z niewielką liczbą powtórzeń "C-A-G" oraz jedną zmutowaną kopię z nadmierną liczbą powtórzeń.

Większość genów, w tym gen huntingtyny, wykorzystywane są przez komórki jako podstawa, "instrukcja obsługi", do budowy białek - które z kolei pomagają komórkom spełniać swoje funkcje. Zatem w komórkach osób z mutacją HD istnieją dwie wersje genu huntingtyny, dlatego na tej podstawie powstają dwie odmienne wersje białka huntingtyny.

Obniżanie poziomu huntingtyny

Jednym z głównych celów naukowców zajmujących się HD jest sprawdzanie efektywności różnych sposobów na obniżanie poziomu białka huntingtyny jako metod leczenia choroby Huntingtona. Metody leczenia oparte na obniżaniu poziomu huntingtyny miałyby zatrzymać bądź spowolnić tempo, w którym komórki (na podstawie informacji zawartej w genie) syntetyzują to białko.

Badania na zwierzętach sugerują, że jeżeli jest możliwe obniżenie poziomu białka huntingtyny powstałego na podstawie zmutowanego genu, możemy mieć nadzieję, że uda się dzięki temu zredukować objawy HD. Liczne firmy farmaceutyczne testują odmienne podejścia do obniżania poziomu huntingtyny w procesie leczenia HD. Informacje na ten temat można znaleźć [tutaj](#), o nowych doniesieniach na temat leków zwanych **ASO** przeczytać można [tutaj](#) i [tutaj](#), natomiast inne podejścia opisywaliśmy [tutaj](#) i [tutaj](#).

Czas na ZFP

Firma biotechnologiczna Sangamo Therapeutics od kilku lat pracowała nad unikatowym sposobem na obniżanie poziomu huntingtyny: poprzez przejęcie kontroli nad tym, czy gen w ogóle zostaje aktywowany. Stosowana przez nich technologia wykorzystuje molekularne maszyny zwane **białkowymi czynnikami transkrypcyjnymi o typie palców cynkowych**. To bardzo długie określenie, więc będziemy dla ułatwienia stosować skrót **ZFP** (pochodzący od angielskiej nazwy tych czynników - "zinc finger protein transcription factors"). Jak w przypadku wszystkich technologii opisanych przez nas wcześniej, celem naukowców wykorzystujących ZFP jest redukcja poziomu białka huntingtyny w komórkach.

Mimo że cel pozostaje ten sam, sposób działania ZFP jest dość wyjątkowy w porównaniu do innych technologii. Istniejące już metody obniżania poziomu huntingtyny działają na etapie pomiędzy odczytaniem informacji zawartej w DNA a tworzeniem białka. Najpierw informacja genetyczna zawarta w DNA jest odczytywana i kopiowana w postaci podobnego do DNA związku - RNA, na podstawie którego następnie powstaje białko. Obecnie w trakcie badań klinicznych są leki oddziałujące na informację skopiowaną do postaci RNA.

ZFP - w tym także konkretne ZFP otrzymane przez Sangamo i ich współpracowników, działają w zupełnie inny sposób. W naszych komórkach istnieją liczne białka, mające w sobie struktury w kształcie szczypiec, dopasowane dokładnie do konkretnych sekwencji DNA. (Ciekawostka - nazwa "palce cynkowe" pochodzi stąd, że owe szczypce posiadają połączenie w postaci atomu cynku).

„Inaczej niż w przypadku technologii, których celem jest RNA, komórki pod wpływem ZFP w ogóle nie wykazują ekspresji genu huntingtyny. ”

ZFP przeciwko HD?

Przez wiele lat badacze pracowali nad zrozumieniem działania ZFP występujących naturalnie z nadzieją, że będą w stanie przeprogramować istniejące ZFP, by przyczepiały się do nowych sekwencji DNA. Firma Sangamo była na tym polu liderem; naukowcom z Sangamo udało się otrzymać coś w rodzaju zestawu narzędzi złożonego z unikatowych własnych ZFP, których celem może być niemal każda sekwencja DNA.

Po co to wszystko? Jaki jest cel tworzenia nowych "szczypiec" pasujących do DNA? Okazuje się, że do ZFP możemy doczepić kolejne molekularne części, które mogą w interesujący sposób oddziaływać z DNA, do którego przylegają. Dla przykładu, badacze wiedzą, że mogą przyłączyć do palców cynkowych czynnik zatrzymujący dane działanie w komórce, co mogłoby zablokować aktywację konkretnego genu.

Niedawno ukazała się publikacja, w której opisana jest praca Sangamo nad uzyskaniem ZFP do wykorzystania w leczeniu HD. Była to współpraca na dużą skalę z fundacją CHDI oraz badaczami z całego świata zajmującymi się HD. Po wielu żmudnych próbach, udało się im otrzymać nowe ZFP łączące się z genem huntingtyny zapisanym w postaci DNA i blokujące aktywację tego genu. W przeciwieństwie do sytuacji, w której zastosowane leczenie celuje w RNA, komórki poddane działaniu ZFP **w ogóle nie aktywują genu huntingtyny**.

Co szczególnie cieszy, zespół badawczy opracował ZFP, które wyłączają ekspresję wyłącznie zmutowanego genu huntingtyny, bez wpływu na jego prawidłową wersję.

Obiecujące wyniki badań na myszach

Gdy udowodniono, że nowe ZFP są w stanie wyłączyć zmutowany gen huntingtyny w komórkach, zespół badawczy rozpoczął przeprowadzanie starannie zaplanowanych badań na myszach, by przekonać się, czy nowe narzędzie będzie oddziaływać na mózgi zwierząt z

mutacjami podobnymi do HD. Badania były kompleksowe, gdyż przeprowadzono je na dwóch różnych modelach zwierzęcych z HD - u jednej grupy objawy postępowały bardzo gwałtownie, u drugiej rozwijały się powoli i długofalowo.

W obu przypadkach dostarczenie ZFP do mózgowi myszy prowadziło do redukcji poziomu białka huntingtyny. Miało to wpływ na niektóre doświadczane przez myszy objawy, będące odpowiednikami objawów obserwowanych u pacjentów z HD.

Testowanie eksperymentalnych leków u myszy jest stosunkowo proste. Naukowcy mają możliwość pobrania tkanki mózgowej od zwierząt, aby następnie dokładnie ją zbadać. Niestety ludzie nie byłiby zadowoleni z odbierania im fragmentów mózgu, dlatego podobne badania nie są możliwe do przeprowadzenia w grupie pacjentów z HD. Dobranie badania do przeprowadzenia na myszach tak, by można było je następnie powtórzyć u ludzi jest naprawdę trudne; zespół badawczy przeprowadził zatem kolejną serię eksperymentów mających na celu sprawdzenie działania ZFP, jednak tym razem zastosowano techniki, za pomocą których można zbadać również człowieka.

Wykorzystując zaawansowane metody skanowania mózgu, badacze byli w stanie zaobserwować korzyści z leczenia za pomocą ZFP u myszy z HD. Ten rodzaj badań można również zastosować u człowieka, więc gdybyśmy chcieli sprawdzić działanie ZFP na ludziach, będziemy w stanie ocenić efekt bez konieczności pobierania fragmentów mózgu.

ZFP - korzyści i zagrożenia



Naukowcy mogą otrzymać narzędzie, które na poziomie komórkowym zatrzyma działanie palców cynkowych, blokując tym samym komórkę przed "włączeniem" genu.

Jak w przypadku każdej potencjalnej terapii HD, wykorzystanie ZFP niesie ze sobą korzyści oraz ryzyko. W teorii to podejście, polegające na całkowitym wyłączeniu produkcji białka na podstawie zmutowanego genu, jest lepsze w porównaniu do prób usunięcia RNA oraz powstałego już białka. Nie jest całkowicie zrozumiałe, które rodzaje powstających RNA oraz białek oddziałują na komórki toksycznie, dlatego zduszenie całego procesu w zarodku wydaje się zasadne.

Co więcej, na podstawie danych zaprezentowanych przez firmę Sangamo oraz jej współpracowników, wnioskować można, że wykorzystanie ZFP wiąże się z odróżnianiem normalnej kopii genu huntingtyny od zmutowanej kopii. Wyciszenie wyłącznie zmutowanego genu huntingtyny oraz zachowanie prawidłowego genu to, w teorii, bardziej korzystne podejście, ze względu na to, że nie znamy potencjalnych skutków ubocznych, które wynikłyby z wyciszenia prawidłowej kopii.

Z drugiej strony ZFP opracowane przez Sangamo i współpracowników same w sobie mają postać genów zakodowanych w DNA, co sprawia, że muszą być dostarczone do każdej komórki, którą ma objąć leczenie. Wykorzystywanie genów w celu leczenia choroby zwane jest **terapią genową**. By stanowić efektywną metodę leczenia, terapia genowa ZFP będzie wymagała odpowiedniego dostosowania. DNA, w którym zakodowane są ZFP, powinno być umieszczone w cząstce wirusa, a następnie wstrzyknięte do mózgu.

Jak każdy lek, ZFP stworzone przez Sangamo i współpracowników mogą dawać niespodziewane skutki uboczne. W tym przypadku główną obawą jest to, czy ZFP przypadkiem nie wezmą za cel innych genów - poza genami huntingtyny - których poziom mogłyby obniżyć. Aby wykluczyć taką ewentualność, zespół badawczy przeprowadził szczegółowe badania na komórkach, jednak należy mieć na uwadze, że procesy zachodzące w ludzkim mózgu mogą być bardziej skomplikowane.

Najlepszym sposobem na ustalenie, czy ZFP są tak skuteczne jak byśmy tego chcieli, jest przeprowadzenie badań na ludziach. Aby to umożliwić, firma Sangamo nawiązała współpracę z japońskim gigantem farmaceutycznym - Takeda - który obecnie ma doświadczenie i zasoby na tyle duże, by móc przeprowadzić takie badania. Gdy badania ZFP z udziałem pacjentów z HD zaczną posuwać się naprzód, a następnie dostarczać wniosków, z pewnością informacje o tym pojawią się w HDBuzz.

Wnioski

Dzięki tym ekscytującym badaniom, zaistniała nadzieja na pojawienie się nowego sposobu na obniżanie poziomu huntingtyny w warunkach klinicznych. Badania były jak dotąd bardzo rzetelnie zaprojektowane, dzięki czemu jesteśmy gotowi na planowanie testów ZFP z udziałem pacjentów. Fascynującym jest obserwować, jak naukowcy z całego świata wciąż pracują nad nowymi koncepcjami leczenia HD.

Wydaje się, że technologia ZFP mogłaby przynosić istotne unikatowe korzyści w porównaniu do innych metod terapeutycznych. Będziemy informować na bieżąco o

postępowaniu terapii obniżających poziom huntingtyny!

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

SŁOWNIK

RNA substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.

ASO terapia wyciszająca geny, w której specjalnie zaprojektowane molekuly DNA wyłączają geny

© 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/275>