

Doustny lek może zmienić historię obniżania poziomu huntingtyny

Naukowcy z PTC Therapeutics opublikowali niedawno nowe, fascynujące odkrycie-lek obniżający poziom huntingtyny, który może być przyjmowany w postaci pigułki. Czy zmieni to przyszłość terapii obniżających poziom huntingtyny?



Napisany przez [Dr Sarah Hernandez](#) i [Dr Jeff Carroll](#) | sierpień 21, 2022

Zredagowany przez [Dr Rachel Harding](#) | Przetłumaczony przez [Sabina Mydlarz](#)
Po raz pierwszy opublikowany luty 01, 2022

Obniżanie poziomu huntingtyny zyskało wiele uwagi w badaniach nad chorobą Huntingtona (HD) i nie bez powodu. Była to pierwsza potencjalna terapia ukierunkowana bezpośrednio na przyczynę HD- białko huntingtynę. Istnieją jednak ograniczenia obecnych metod: w celu dostarczenia leku wymagane jest nakłucie lędźwiowe lub operacja mózgu, ponieważ stosowane leki wykazują ograniczoną dystrybucję w mózgu, nie przekraczają bariery krew-mózg i nie obniżają poziomu huntingtyny w tkankach obwodowych.

Naukowcy z PTC Therapeutics opublikowali niedawno swoją pracę w prestiżowym czasopiśmie Nature Communications, opisującą serię cząsteczek obniżających poziom huntingtyny. Leki te można przyjmować doustnie i wykazują dystrybucję zarówno w mózgu, jak i ciele. Wyniki te brzmiałyby jak science fiction jeszcze 5 lat temu, ale świat po 2020 roku nie przestaje nas zadziwiać. Zagłębmy się więc w te dane i sprawdźmy, co oznaczają one dla metod obniżania poziomu huntingtyny.

Igła w stogu siana

PTC rozpoczęło od przeszukania ogromnego zbioru około trzystu tysięcy różnych cząsteczek, z których każdą przetestowano na komórkach pochodzących od pacjentów HD. Jest to obiecujący, pierwszy etap identyfikacji cząsteczek będących przedmiotem zainteresowania, ponieważ testowany jest efekt, jaki wywierają na komórki ludzkie. Często leki nie wykazują spodziewanego działania u ludzi, jeśli przed rozpoczęciem badań na ludziach przetestowane zostały tylko na modelach zwierzęcych. Pierwsza faza testów przeprowadzona na ludzkich komórkach, pozwala założyć, że działanie leku na organizm ludzki przyniesie zamierzony efekt.



Odkrycie HTT-C2 było jak znalezienie igły w stogu siana. Lek HTT-C2 nie tylko obniża poziom huntingtyny, lecz również może być przyjmowany w postaci tabletki oraz przekracza barierę krew-mózg. Wydaje się to zbyt piękne, aby było prawdziwe.

Zmiana informacji

Spośród 300 000 badanych cząsteczek, naukowcy z PTC wyodrębnili dwie, które obniżały poziom huntingtyny w ludzkich komórkach. Obie cząsteczki są „modulatorami składania RNA”, co oznacza, że obniżają poziom huntingtyny poprzez zmianę sposobu odczytu informacji, według której produkowane jest białko. Naukowcy z PTC przeanalizowali te cząsteczki poprzez różne doświadczenia oraz zwrócili uwagę na bardzo podobną cząsteczkę nazwaną HTT-C2.

Można sobie wyobrazić, że każdy gen stanowi rodzaj opowieści. Kiedy sekwencja genu jest zakończona, ostatnia część, tak jak w książce, jest odczytywana jako „Koniec”. Sygnalizuje to komórce, że sekwencja genu jest kompletna. Modulatory składania RNA powodują, że słowo „Koniec” pojawia się przed właściwym końcem sekwencji. Ponieważ taka sekwencja traci sens, komórka niszczy tę informację i nie syntetyzuje danego białka. Podobnie jak książka, której treść brzmiałaby „Pewnego razu, Koniec”, nie miałaby sensu.

Selektywny wpływ na huntingtynę

W przeciwieństwie do terapii ukierunkowanych tylko na sekwencję dla huntingtyny, wadą modulatorów składnia RNA, takich jak te zidentyfikowane przez PTC, jest ich wpływ poza działaniem docelowym. Leki takie jak HTT-C2 mogą zmienić miejsce, które sygnalizuje „Koniec” także w innych genach. Jednak dobrą wiadomością jest to, że HTT-C2 w niskich dawkach wpływa głównie na gen huntingtyny. Kiedy przeprowadzono doświadczenia, aby określić działanie HTT-C2 we wszystkich genach badanych komórek, szeroki wpływ na inne geny nie był obserwowany nawet przy dawkach tak wysokich, że nigdy nie byłyby stosowane. Działanie HTT-C2 jest więc selektywne w stosunku do genu huntingtyny, pomimo posiadania potencjału do zmian w innych genach.

Działanie może być modyfikowane i odwracalne

Jednak wszystkie doświadczenia były przeprowadzone na komórkach hodowanych w szalkach. Czy wpływ HTT-C2 na cały organizm będzie taki sam i czy poziom huntingtyny w mózgu zostanie obniżony? Aby odpowiedzieć na te pytania, naukowcy z PTC postanowili posłużyć się mysimi modelami.

„Ten nowy sposób obniżenia poziomu huntingtyny za pomocą leku w postaci pigułki może być punktem zwrotnym dla osób, które obawiały się bardziej inwazyjnych metod.”

Myszy codziennie otrzymywały doustnie HTT-C2, co jest dużą różnicą w porównaniu do dotychczasowych terapii, które wymagały nakłucia lędźwiowego lub operacji mózgu w celu dostarczenia leku. Ten nowy sposób obniżenia poziomu huntingtyny za pomocą leku w postaci pigułki może być punktem zwrotnym dla osób, które obawiały się bardziej inwazyjnych metod.

Zachęcającą wiadomością jest to, że im więcej HTT-C2 podawano myszom, tym poziom huntingtyny bardziej się obniżał, co sugeruje, że dawki HTT-C2 mogą być odpowiednio dostosowywane do zmian poziomu huntingtyny. Jednak nie wiadomo jeszcze, jak niski powinien być poziom całkowitej huntingtyny u ludzi, aby otrzymać pozytywny efekt bez szkodliwego oddziaływania. Jest to jednak ogromna zaleta w zakresie bezpieczeństwa- kiedy poziom huntingtyny nie jest wystarczająco niski, można zwiększyć dawkę leku, a gdy poziom jest zbyt niski, dawkę leku można zmniejszyć.

Kolejnym ważnym odkryciem jest to, że działanie HTT-C2 może być szybko odwracalne. Już po dziesięciu dniach po zakończeniu podawania leku, poziom huntingtyny powrócił do stanu sprzed leczenia. To kolejna zaleta bezpieczeństwa tego leku- jego usuwanie jest bardzo szybkie, co oznacza, że czas potrzebny na jego eliminację z organizmu pacjenta

będzie stosunkowo szybki. Jeśli zostaną zaobserwowane negatywne skutki po podaniu HTT-C2, jego działanie może być szybko odwracalne. Jednak 10 dni to czas eliminacji leku z organizmu myszy i najprawdopodobniej będzie on inny u ludzi.

Zmniejsza poziom huntingtyny w mózgu i ciele

W przeciwieństwie do obecnych metod, prowadzonych przez Wave Life Sciences, opartych na ASO i ukierunkowanych tylko na wydłużoną formę huntingtyny, terapia lekiem HTT-C2 wpływa na obie formy tego białka- wydłużoną i prawidłową. Ponieważ niewydłużona forma huntingtyny jest potrzebna, aby spełniać prawidłowe funkcje w komórkach, istotne jest przedsięwzięcie zmniejszenia poziomu obu tych form.



Modulatory składania RNA zmieniają genetyczną "historię"- przesuwają jej zakończenie do przodu. Taka informacja genetyczna traci sens i zostaje zniszczona przez komórkę tak jak książka, w której słowo "Koniec" pojawiłoby się w połowie jej treści, nie miałyby sensu i zostałyby wyrzucone.

Kiedy naukowcy zbadali tkankę mózgową myszy, którym podawano HTT-C2, stwierdzili obniżenie poziomu formy wydłużonej i niewydłużonej huntingtyny o około 50% w całym mózgu. Dotyczy to także regionów najbardziej wrażliwych na HD, co sugeruje, że HTT-C2 ma wpływ na te obszary mózgu, gdzie jego działanie jest najbardziej potrzebne.

Huntingtyna jest obecna nie tylko w mózgu, ale we wszystkich typach komórek ciała. Białko to wpływa nie tylko na zmiany w mózgu, powodując najbardziej widoczne objawy HD, jak zmiany nastroju czy płasawica, ale ma także wpływ na inne tkanki, takie jak serce czy mięśnie, dlatego obniżenie huntingtyny we wszystkich tkankach, nie tylko w mózgu, może być korzystne.

Kiedy autorzy oszacowali o ile HTT-C2 obniża poziom huntingtyny w tkankach poza mózgiem, okazało się, że jej poziom był obniżony o ponad 90%. Badania sugerują, że redukcja o 50 % powinna być dobrze tolerowana, natomiast obniżenie poziomu huntingtyny o 90% może być zbyt wysokie.

Ze względów bezpieczeństwa naukowcy z PTC dopracowali ich lek, zmieniając jego strukturę chemiczną, w wyniku czego otrzymali kolejny związek o nazwie HTT-D3. Gdy został on podany myszom, wykazywał obniżenie poziomu huntingtyny o około 50% zarówno w mózgu, jak i ciele.

„Modulatory składania RNA, takie jak lek HTT-D3 przedstawiony w publikacji PTC oraz PTC-518 z programu badawczego tej firmy, wydają się spełniać wszystkie oczekiwania-obniżają poziom huntingtyny w mózgu i poza nim, mogą być przyjmowane doustnie, przekraczają barierę krew-mózg i są selektywne wobec huntingtyny. ”

Co dalej z badaniami modulatorów składania RNA w chorobie Huntingtona?

Modulatory składania RNA są nową, fascynującą metodą obniżania poziomu huntingtyny. Podobny lek o nazwie risdiplam został zatwierdzony przez FDA i jest stosowany w leczeniu innej choroby neurodegeneracyjnej, rdzeniowego zaniku mięśni, co jest zachęcające, ponieważ zwiększa to szansę, że analogiczny lek może być stosowany w HD.

Podczas gdy HTT-D3 został przedstawiony w publikacji jako dowód słuszności koncepcji, PTC Therapeutics kontynuuje badania nad innym lekiem o nazwie PTC-518. Faza I badania oceniająca bezpieczeństwo PTC-518 u osób zdrowych jest w trakcie, ale wstępne wyniki sugerują, że badanie przebiega pomyślnie. Jak dotąd lek jest dobrze tolerowany i nie ma działań niepożądanych. PTC-518 powoduje redukcję poziomu huntingtyny w sposób zależny od dawki, podobnie jak zaobserwowano to w modelach mysich. Rozpoczęcie fazy II badania u pacjentów HD jest zaplanowane przed końcem 2022 roku.

Modulatory składania RNA, takie jak lek HTT-D3 przedstawiony w publikacji PTC oraz PTC-518 z programu badawczego tej firmy, wydają się spełniać wszystkie oczekiwania- obniżają poziom huntingtyny w mózgu i poza nim, mogą być przyjmowane doustnie, przekraczają barierę krew-mózg i są selektywne wobec huntingtyny. W obecnej chwili dane te są bardzo obiecujące, a społeczność HD z niecierpliwością czeka na dobre wiadomości.

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

SŁOWNIK

pląsawica Mimowolne, nieregularne 'nerwowe' ruchy, powszechny objaw HD

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
HTT skrócona nazwa genu, który powoduje chorobę Huntingtona, ten gen nazywany jest również HD i IT-15

© 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/317>