

Czy będziemy w stanie utrzymać ekspansję powtórzeń CAG w ryzach?

Nowe badanie naukowe pokazuje, że obniżenie poziomu MSH3 za pomocą antysensownych oligonukleotydów może zatrzymać ekspansję powtórzeń CAG w komórkach nerwowych pacjentów z HD, a co za tym idzie opóźnić wystąpienie objawów i spowolnić postęp choroby.

Napisany przez Dr Nicholas Caron | kwiecień 25, 2025

Zredagowany przez Dr Rachel Harding

Przetłumaczony przez Dr hab. Marta Tomczyk

Po raz pierwszy opublikowany kwiecień 24, 2025

Naukowcy z University College London przebadali nową i obiecującą metodę potencjalnego spowolnienia przebiegu choroby Huntingtona (HD) wykorzystującą redukcję poziomu kluczowego białka naprawy DNA, zwanego MSH3. Badacze wykorzystując antysensowne oligonukleotydy (ASO) — rodzaj terapii genetycznej skierowanej przeciwko RNA — skutecznie zatrzymali ekspansję powtórzeń CAG w obrębie genu huntingtyny w komórkach mózgowych wyizolowanych od osób z HD (utrzymywanych w warunkach laboratoryjnych). Podejście to mogłoby potencjalnie przyczynić się m.in. do opóźnienia wystąpienia objawów i progresji HD.

W jaki sposób ekspansja powtórzeń CAG może napędzać rozwój i przebieg HD?

HD to schorzenie genetyczne spowodowane przez ekspansję powtórzeń CAG w genie huntingtyny (HTT). Każdy z Nas dziedziczy dwie kopie genu HTT — po jednej od każdego z rodziców. Chociaż wszyscy posiadamy pewną liczbę powtórzeń CAG w obu kopiach genu HTT, to osoby z HD dziedziczą kopię HTT zawierającą ich zbyt wiele.



Badania genetyczne dostarczyły nam ogromnej wiedzy na temat choroby Huntingtona oraz

rzuciły światło na nowe, potencjalne cele terapeutyczne, które mogą stanowić przedmiot dalszych badań naukowych.

Foto: Benis Arapovic

Badania wykazały, że w niektórych komórkach mózgu, szczególnie w komórkach najbardziej dotkniętych HD - średnich neuronach kolczastych — powtórzenia CAG mogą z czasem dalej samoistnie się wydłużać. Proces ten nazywany jest ekspansją somatyczną.

Wielu naukowców uważa, że ciągła ekspansja CAG w określonych komórkach mózgu może wpływać na moment pojawienia się pierwszych objawów choroby. Z tego powodu badacze od lat poszukują sposobów na spowolnienie lub zatrzymanie ekspansji somatycznej, mając nadzieję, że pozwoli to opóźnić początek wystąpienia objawów oraz spowolnić postęp choroby.

Badania genetyczne a poszukiwanie nowych celów terapeutycznych

Badania genetyczne przeprowadzone wśród osób z HD powiązały poziomy ekspresji pewnych genów odpowiedzialnych za "korektę" kodu genetycznego — w tym MSH3 — z wiekiem pojawienia się u chorego pierwszych objawów choroby. Fizjologicznie MSH3 pomaga naprawiać drobne błędy w kodzie genetycznym, ale w przypadku HD może on sprzyjać ekspansji powtórzeń CAG, powodując, że stają się one coraz dłuższe.

„Zdaniem wielu naukowców, postępująca ekspansja powtórzeń CAG w określonych podtypach komórek nerwowych może mieć istotny wpływ na czas pojawienia się pierwszych objawów choroby. ”

Inne badania również potwierdzają, że obniżenie poziomu MSH3 może być obiecującym kierunkiem terapeutycznym w HD. Wykazano iż obecność niewielkiej, naturalnej zmiany genetycznej (tzw. wariantu) w genie MSH3, powodującej że organizm produkuje nieco mniej MSH3, związana była z wolniejszym postępem choroby, mniejszą ekspansją powtórzeń CAG oraz opóźnieniem wystąpienia objawów o około jeden rok u osób z HD, które posiadały ten wariant.

Co ciekawe inne podtypy zmian genetycznych w obrębie genu MSH3, prowadzące do jeszcze większego spadku poziomu MSH3, były związane z opóźnieniem pojawienia się objawów HD nawet o ponad 10 lat. Ponieważ białko MSH3 nie jest niezbędne naszym komórkom do przeżycia, a większość osób z jego wrodzonym obniżonym poziomem funkcjonuje prawidłowo, MSH3 stało się obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu HD.

Genetyczne podejścia do obniżania poziomu MSH3

W omawianym artykule naukowcy sprawdzali, czy leki obniżające poziom białka MSH3

mogą spowolnić ekspansję powtórzeń CAG. Aby to osiągnąć, w swoim badaniu zastosowali oni antysensowne oligonukleotydy (ASO) — krótkie, syntetyczne cząsteczki podobne do DNA, zaprojektowane tak, by wiązały się z matrycowym RNA (mRNA) MSH3 w komórce i blokowały produkcję białka MSH3, prowadząc tym samym do obniżenia jego poziomu.



Obniżenie poziomu MSH3 - "hamulec ręczny" ekspansji powtórzeń CAG

W warunkach laboratoryjnych tzw. in vitro badacze hodowali średnie neurony kolczyste-komórki nerwowe występujące w prążkowie, czyli obszarze mózgu najbardziej dotkniętym w HD. Komórki te zostały następnie potraktowane ASO, co doprowadziło do znacznego spadku poziomu MSH3. Zaobserwowany efekt był zależny od dawki, co oznacza, że im więcej ASO dodano, tym bardziej obniżony był poziom MSH3 w tych komórkach.

Obniżenie poziomu MSH3 zahamowało ekspansję powtórzeń CAG

Co istotne, badanie wykazało, że obniżenie poziomu MSH3 zatrzymało ekspansję powtórzeń CAG w neuronach. Im bardziej obniżano poziom MSH3, tym bardziej spowalniał się proces ekspansji powtórzeń CAG. Przy bardzo dużym obniżeniu poziomu MSH3, powtórzenia CAG nie tylko przestały się wydłużać, ale wręcz zaczęły się skracać. To niezwykle ekscytujące odkrycie, sugerujące, że leki obniżające poziom MSH3 mogłyby nawet cofnąć niektóre zmiany genetyczne zachodzące w HD, co mogłoby mieć ogromne znaczenie terapeutyczne.

Aby zbadać, jak ta terapia może działać w organizmach żywych, badacze opracowali specjalny model myszy, zawierający ludzki gen MSH3. Było to niezbędne, ponieważ testowany ASO specyficznie celuje w ludzką wersję MSH3, więc badany model musiał dokładnie odzwierciedlać docelowe działanie leku – czyli działanie na ludzkie MSH3.

„Podanie ASO bezpośrednio do mózgu zwierząt wiązało się z obniżeniem poziomu MSH3 w wielu obszarach mózgu, w tym w prążkowie – obszarze najbardziej dotkniętym w chorobie Huntingtona. ”

Naukowcy wstrzyknęli ASO bezpośrednio do mózgu zwierząt. Zaobserwowali, że poziom MSH3 został skutecznie obniżony w wielu obszarach mózgu, w tym w prążkowie – rejonie najbardziej dotkniętym w HD. Oznacza to, że lek skutecznie rozprzestrzenił się w mózgu zwierząt, docierając do różnych populacji komórek nerwowych. Co najważniejsze, ASO było dobrze tolerowane – nie zaobserwowano żadnych oznak toksyczności związanej z obniżeniem poziomu MSH3.

Co to oznacza dla dalszych badań i rozwoju potencjalnych terapii HD?

Otrzymane wyniki dostarczają silnych dowodów na to, że celowanie w MSH3 za pomocą ASO może być bezpiecznym i skutecznym sposobem na spowolnienie, zatrzymanie, a nawet odwrócenie ekspansji powtórzeń CAG w HD. Poprzez zapobieganie dalszemu wydłużaniu się powtórzeń, strategia ta może potencjalnie opóźnić początek objawów oraz spowolnić postęp choroby.

Kilka firm biotechnologicznych, w tym Rgenta Therapeutics, LoQus23, Latus Bio oraz Harness Therapeutics, pracuje już nad terapiami ukierunkowanymi na ekspansję somatyczną w HD. ASO celujące w MSH3 mogą być istotnym uzupełnieniem tych wysiłków. Spodziewamy się usłyszeć nieco więcej na ten temat podczas konferencji “Huntington Study Group”, która odbędzie się w tym roku w październiku w Nashville (stan Tennessee), Stany Zjednoczone.

Omawiane badanie zostało przeprowadzone w warunkach in vitro oraz na modelu in vivo, dlatego kolejnym niezbędnym krokiem w kierunku oceny tej strategii jako realnej opcji terapeutycznej w HD będzie zbadanie jej w badaniu klinicznym. Śledźcie nasze dalsze aktualizacje wraz z postępem prac badawczych!

Nicholas Caron jest zatrudniony (odpłatnie) przez University of British Columbia oraz firmę Incisive Genetics, Inc. Rachel Harding nie zgłasza żadnych konfliktów interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

powtórzenia CAG Odcinek DNA na początku genu HD, zawiera powtarzaną wiele razy sekwencję CAG; jest wydłużony u osób, które zachorują na HD

neurony komórki mózgu, które przechowują i przekazują informacje

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 08, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/429>