

Конференция по терапии БГ 2018 - день третий

Новости с третьего дня конференции по терапии болезни Гентингтона: белок гентингтин и снижение его содержания



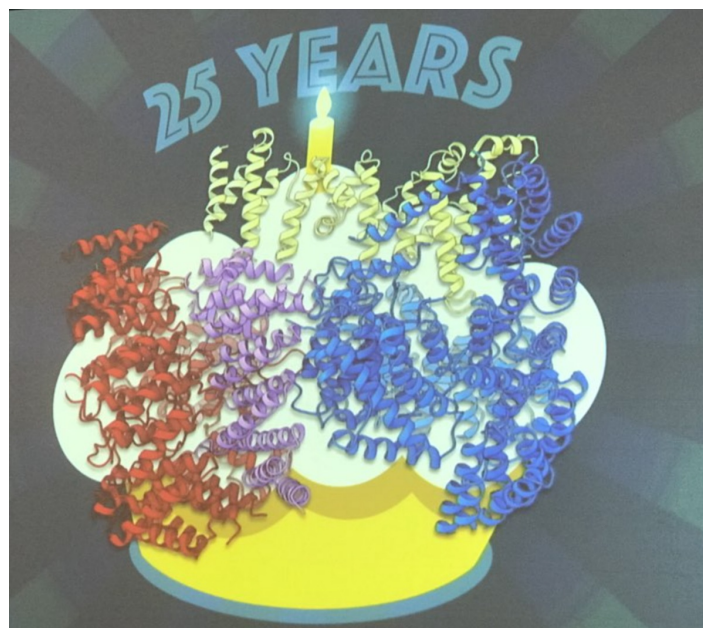
Публикация [Dr Jeff Carroll](#) 29 октября 2018

Под редакцией [Professor Ed Wild](#) Перевод [Elizaveta Yudina](#)
Первоначально опубликовано 2 марта 2018

Доброго всем утра с заключительного дня Конференции по терапии БГ 2018! Сегодня были 2 сессии, первая фокусировалась на белке, который получается из гена БГ. Вторая включала в себя свежие новости по клиническим исследованиям препаратов, снижающих количество гентингина - от Вейв Лайф Сайенсис (Wave Life Sciences) и Ионис Фармасьютикалс (Ionis Pharmaceuticals).

Четверг, утро - белок гентингтин

Каждый пациент с БГ наследует одну и ту же мутацию - увеличение повторов Ц-А-Г. Эта экспансия находится в гене, который мы называем ген БГ. Гены используются клетками как инструкция по сборке белков - и первая сессия сегодня была посвящена этому белку БГ.



Структура белка гентингина, представленная Др. Кочанеком в качестве

праздничного торта на 25-летний юбилей со дня открытия гена БГ

Сандрин Хумберт, Университет Гренобля (Sandrine Humbert, Universite Grenoble Alpes), уже давно исследует процессы развития головного мозга, и то, как ген БГ и его белок влияют на эти процессы. Чтобы понять последние, лаборатория Хумберт создала мышей, у которых ген БГ и белок отсутствовали в головном мозге. У этих мышей клетки, в которых отсутствовал ген БГ, делились и двигались ненормальным путём. При развитии головного мозга новые клетки должны доползти до своего правильного местонахождения, часто перебираясь через “тросы”, образованные другими клетками. Этот процесс повреждается, если удалён ген БГ, что подтверждает важную роль гена БГ в нём.

Андреа Карикасолъ из Научного парка IRBM (Andrea Caricasole, IRBM Science Park) проводит крупное исследование “посттрансляционных модификаторов” белка гентингина. Исследование рассматривает тонкую химическую “корректировку” белка гентингина. Эта корректировка позволяет клеткам настраивать функцию белков. Например, белок гентингин имеет около дюжины таких меток, которые могут быть добавлены или исключены, настраивая функцию гентингина в ответ на широкий спектр сигналов. Многие из этих корректировок делают с белком гентингином интригующие вещи, и могут даже предотвратить повреждение клеток мутантным гентингином. (Мы об этом писали ранее на нашем HDBuzz). Команда Карикасолъ разрабатывает очень чувствительные тесты для индивидуальной корректировки белка гентингина. Это позволяет команде отследить, какие из них меняют курс заболевания и, возможно, будут исследованы методы их фиксации.

Рохит Паппу, Университет Вашингтона (Rohit Pappu, Washington University) сфокусировался на подходе к пониманию белка гентингина. Его лаборатория разрабатывает инструменты для изучения частей белка, которые отвечают за то, как форма белка влияет на мутацию БГ. Лаборатория использует компьютеры для обработки массивных данных для того, чтобы попробовать предсказать форму частей белка, повреждённых мутацией. Эта техника позволяет исследователям наблюдать форму в виде “головастика”. Эта форма является объектом интенсивных дискуссий в БГ сообществе! Техника Паппу серьёзно подтверждает одну из сторон этих дискуссий, которая совершенно точно поможет нам лучше понять эту критическую часть белка гентингина.

Хао-Джонг Ли из Университета Эмори (Haio-Joang Li from Emory University) разрабатывает интересную модель мышей, в которой ген гентингина может быть выключен у взрослых особей - в головном мозге или теле, или и там и там. Эти мыши не несут экспансию в гене гентингина - они только помогают понять нам какие последствия будут при выключении “здоровой” версии гена. Утешительно, что при выключении гена с головным мозгом ничего плохого не происходит. Неожиданно, что выключение гена приводит к воспалению поджелудочной железы. Непонятно, что это может значить для пациентов, но при текущей терапии по снижению гентингина не

ожидается значимого снижения уровня гентингина в теле - только в головном мозге. (Ли также использовал редактирование генома CRISPR-Cas9 чтобы вырезать опасный кусочек гена БГ у мышей). Деактивация мутантного гена у мышей успешно снизила формирование токсичных форм белка гентингина, и мыши при этом начинали двигаться лучше. Доктор Ли очень занят! Он также создал модель БГ на свиньях, используя редактирование генома при помощи CRISPR. Это очень нужно для тестирования новых препаратов, потому что головной мозг свиней очень похож на человеческий.

«Кочанек заморозил белок и, используя электронный пучок, сделал тысячи его фото. Последние были скомбинированы компьютером для создания первой картинки детальной молекулярной структуры белка гентингина. »

Анкур Джан из Сан Диего (Ankur Jain,@UCSanDiego) изучает РНК - "сигнальные молекулы", производимые тогда, когда клетки хотят использовать инструкцию ДНК для создания белка. Наши ДНК живут в ядре клетки, но РНК свободно перемещаются в клетке. Традиционно считается, что при многие генетические заболевания головного мозга вызваны именно токсичными белками, но все больше доказательств того, что и некоторые сигнальные молекулы РНК, производимые мутантным геном, могут быть также токсичны. Например, некоторые последовательности РНК могут прилипать к важным белковым механизмам и не давать им делать свою работу в клетке. Один из возможных признаков токсичности РНК - это формирование ненормальных пузырьков, которые находят в клетках при БГ и других болезнях головного мозга. Джан открыл, что можно сделать пузырьки из РНК искусственно - нагревая и затем охлаждая их как желе. Эти пузырьки формируются только тогда, когда РНК содержит липкие последовательности, такие как ЦАГ повторы при БГ. Неясно причиняют ли эти пузырьки вред при БГ, но они могут. Например, если РНК застряла в ядре клетки, то она не может быть использована для создания белков. Антисенс молекулы (похожие на те, что в настоящий момент используются в клинических исследованиях с участием пациентов с БГ) могут захватить РНК в ядре и предотвратить их накопление в пузырьках. Также теоретически могут быть использованы и другие препараты для блокирования слипания РНК при болезнях головного мозга.

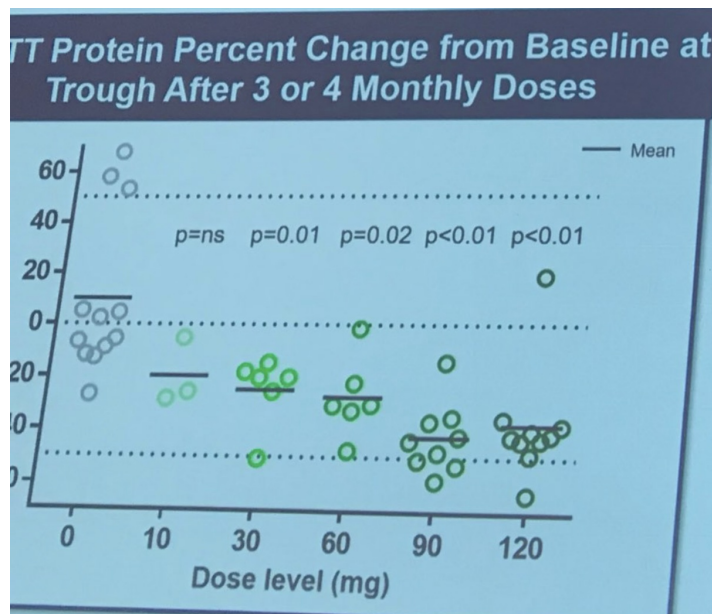
И последний вдохновляющий доклад от Стефана Кочанека (Stefan Kochanek), чья лаборатория только что раскрыла структуру белка гентингина! Открытие того, как выглядит белок, играет очень важную роль в понимании того, как он работает и как изменить работу с помощью лекарств. Ген гентингина был открыт 25 лет назад, но белок очень большой, неустойчивый и липкий, что делало обнаружение его структуры очень сложным. Одна команда даже послала белок в космос, пытаясь получить из него кристаллы, но к сожалению, тщетно. Команда Кочанека одержала победу там, где другие потерпели поражение, и их результаты только что опубликовали в журнале Nature. Большим открытием было стабилизирование гентингина с

использованием другого белка, называемого HAP40 (“гентинггин-ассоциированный белок 40”). Стабилизировав с помощью HAP40 гентинггин, Кочанек заморозил белок и, используя электронный пучок, сделал тысячи его фото. Последние были скомбинированы компьютером для создания первой картинки детальной молекулярной структуры белка гентингина. Это действительно круто и даёт нам силы работать дальше. Хотя есть одна оговорка: некоторые области всё ещё нестабильны для обнаружения структуры - включая исключительно важный кусочек начал белка, который содержит мутацию.

Четверг после полудня - снижение гентингина

Хорошим окончанием дня и конференции была сессия по лечению, направленному на снижение гентингина. Снижение гентингина относится к подходам, при которых целью является уменьшение уровня белка гентингина. (Для этого существует много путей, но большинство из них нацелены на РНК, которые являются посредниками между информацией в гене БГ и гентингином.)

Михаэл Рейп из Беркли (Michael Rape, UC Berkeley) интересуется клеточным движением при разрушении определённых белков в клетке. В большинстве случаев, включая БГ, было бы действительно очень нужно селективно убрать один специфический белок. У клеток есть несколько путей деградации белков, один из важнейших - с использованием маленького химического ярлычка, называемого “убиквитин”. Клетки распознают убиквитин как сигнал “съешь меня” и забирают белок, который несёт на себе убиквитин. Лаборатория Рейпа вовлечена в исследование того, как клетки используют ярлычок убиквитина для метки белков, которые должны быть поскорее разрушены - например, если они могут быть токсичны. Лаборатория Рейпа создала инструменты, которые позволяют исследователям впервые увидеть белки, которые проходят через этот быстрый путь деградации. Механизмы для быстрой деградации белков - очень мощный инструмент - и лаборатория Рейпа заинтересована в их познании. Недавно открытая техника, называемая “PROTAC”, позволяет исследователям использовать убиквитиновую систему для разрушения специфических белков.



Это очень важный график! Он показывает процент, на который каждая доза HTTRx снижала мутантный гентингтин в цереброспинальной жидкости - самые высокие дозы снизили почти на 50%, что является прекрасным результатом.

Скотт Зейтлин (Университет Вирджинии, Scott Zeitlin, University of Virginia) работает на мышах с БГ, пробуя понять что происходит, когда снижается или мутантный гентингтин, или нормальный гентингтин, или оба. Напоминаем, что каждый человек наследует по одному гену гентингина от каждого родителя - и у большинства людей с БГ есть одна нормальная и одна мутантная копия гена. Учёные называют здоровый/нормальный белок "дикий тип", потому что этот белок наиболее распространён в природной популяции. Эти вопросы важны, потому что вся терапия по снижению гентингина нацелена на снижение общего количества белка гентингина в головном мозге. Некоторые из них, как например лекарство Ионис, одинаково уменьшают обе версии белка. Другие, как лекарство Вейв, уменьшают больше мутантный белок, нежели белок дикого типа. Мы полагаем, что скорее всего, снижение мутантного белка самого или параллельно с белком дикого типа принесёт пользу - но это до сих пор открытый вопрос будет ли снижение безопасным. Зейтлин вывел линию мышей, у которых продукция мутантного белка или белка дикого типа или обоих белков может быть снижена уже у взрослых особей. Зейтлин обнаружил, что ранее снижение мутантного белка имеет больший эффект в плане созревания белков в головном мозге. Также ранняя редукция мутантного гентингина принесла больше пользы в плане потери веса и двигательных навыков у мышей. В итоге, чем раньше начинается подавление гентингина, тем лучше. В одном тесте (на силу захвата лапы), при снижении только мутантного белка, улучшается исполнение, но снижение обоих типов белка - не приводило к улучшению. С другой стороны, подходы были грубо оценены как эффективные, ключевым фактором было насколько рано начато лечение. Зейтлин также посмотрел что происходит, если позволить

гентингтину снова прийти в норму, и это ухудшало состояние мышей. Это подтверждает, что длительное лечение лучше кратковременного - именно то, чего мы и ожидали.

Джоди МакБрайд (Jodi McBride, OHSU) делала свою работу с применением безопасных вирусов для доставки инструкции к клеткам головного мозга, чтобы помочь им продуцировать свои собственные РНК-разрушающие молекулы. Ожидаемая польза от этого типа подходов заключается в том, что вирусы позволяют создавать РНК-разрушающие молекулы постоянно, теоретически даже после разового лечения. МакБрайд изучала лечение на обезьянах, у которых головной мозг большой и очень похож на наш. В частности, её команда работает над доставкой вируса в часть головного мозга, называемую "путамен" или "скорлупа". Путамен особенно интересен, потому что это одно из самых уязвимых мест в головном мозге - и он подвергается значительному уменьшению объема у людей с мутацией БГ. МакБрайд описывает улучшение в течение хирургической операции, необходимой для доставки вирусов, в том числе используя и МРТ для получения изображений головного мозга после введения препарата. Лечение с использованием вирусов приводило к уменьшению примерно наполовину РНК гена БГ в путамене, а это значительное улучшение по сравнению с предыдущими попытками. Далее - Майк Панзара из Вейв Лайф Сайенсис (Mike Panzara from Wave Life Sciences), который планирует 2 клинических исследования с использованием "антисмысловых нуклеотидов" при БГ. Антисмысловые нуклеотиды - это короткие модифицированные кусочки ДНК, которые входят в клетку и разрушают определённую РНК, уменьшая уровень необходимого белка.

Панзара рассказал, что Вейв сейчас работает над двумя клиническими исследованиями антисмысловых нуклеотидов у пациентов с БГ. Почему двумя? Подход этой команды основан на определении тонких генетических вариаций - называемых однонуклеотидными полиморфизмами или "снипы" - в гене БГ. Эти маленькие вариации не вызывают БГ, они только часть нормальных генетических вариаций между людьми - причина того, что мы все не являемся идентичными близнецами. Интересно, что эти вариации были найдены только на одной из двух копий гена БГ у несущих их людей. Определяя эти вариации, антисмысловые нуклеотиды, созданные в Вейв, могут различать мутантную и немутантную копию гена БГ. В Вейв сейчас проходит начальный этап исследования на безопасность двух антисмысловых олигонуклеотидов в исследованиях Пресижн-БГ1 и Пресижн-БГ2 (PRECISION-HD1, PRECISION-HD2). Антисмысловые олигонуклеотиды (ACO), используемые в этих исследованиях, нацелены на различные генетические вариации гена БГ. Загвоздка с этим подходом состоит в том, что люди не только несут унаследованную мутацию БГ, но и сопутствующие варианты, которые позволяют нацелиться на уникальную мутантную копию гена. Таким образом, эти клинические исследования необходимо фокусировать на пациентах, несущих эти вариации. В Вейв разработали действительно потрясающую новую технологию по обнаружению этих

вариаций и определению их расположения - на мутантной копии или на нормальной копии. Вейв проводил предварительное исследование, в котором они смогли найти цели для антисмысловых нуклеотидов у 64% добровольцев.

Следующим выступали Анна Смит из Ионис и Сара Табризи из UCL (Anne Smith of Ionis and Sarah Tabrizi of UCL) - они презентовали данные клинических исследований по тестированию АСО, направленных на обе копии гена БГ. Это была кульминация многих лет работы - Смит напомнила аудитории, что программа Ионис стартовала в 2005 году! Они начали с клеточных исследований и исследований на животных, которые показали ранние доказательства того, что лечение с использованием АСО уменьшает содержание белка гентингина и улучшает симптомы болезни. В 2012 и 2013 годах результаты исследований на БГ модели мышей были опубликованы и продемонстрировали, что снижение уровня гентингина улучшает симптомы болезни. Смит обрисовала логику фармацевтической фирмы Ионис по принятию решения использовать АСО для обеих копий гена БГ, а не только для мутантной копии. Одним из преимуществ АСО является их широкое распределение в головном мозге. Смит показала данные экспериментов на обезьянах, демонстрирующие что после инъекции в спинальную жидкость, АСО очень широко распределялись в головном мозге. Ионис также изучал распределение АСО и у более крупных животных - свиней, лекарство также распространялось в головном мозге очень широко. Изучение токсичности показало, что длительное применение лекарства хорошо переносилось (более 15 месяцев в исследовании на обезьянах). Но невозможно взять образец ткани головного мозга пациентов, которые проходили лечение АСО - так как же мы узнаем, что АСО делает свою работу? Смит описала исследование на обезьянах, в котором была установлена взаимосвязь между снижением гентингина в головном мозге и цереброспинальной жидкости. Это позволило Ионис создать очень сложную компьютерную программу по предсказанию того, насколько снижение гентингина происходит в головном мозге и цереброспинальной жидкости, которую можно взять при помощи люмбальной пункции. Для этого, Ионис присоединился к крупному фармацевтическому партнёру - Рош, у которого есть ресурсы и опыт по проведению сложных клинических исследований с применением АСО.

«Овациями Табризи поблагодарила храбрых добровольцев первого клинического исследования, назвав их "настоящими исследовательскими героями".»

Сара Табризи рассказала о первом клиническом исследовании Ионис/Рош с применением АСО. Это было исследование по изучению безопасности - первичной целью его проведения было установление безопасности лекарства. Исследование проводилось в 9 центрах в Великобритании, Германии и Канаде. АСО доставлялись пациентам с помощью инфузии в цереброспинальную жидкость в "эскалационной дозе" - сначала пациент получал меньшую дозу, а позже - большую. Постепенное увеличение дозы позволило провести оценку безопасности, которую проводили независимые от исследования врачи. В исследование вошли 46 абсолютно храбрых

добровольцев, которые захотели рискнуть и стать первыми людьми, которым будет введено лекарство. У исследователей была возможность измерить уровень белка гентингина в цереброспинальной жидкости - который, как было ранее показано, хорошо коррелирует с уровнем в головном мозге (где, как мы помним, мы не можем измерить его напрямую).

Уровень редукции был действительно значительным - около 40-50%! Табризи сказала, что по ощущением исследователей, снижение гентингина может привести к улучшению состояния на более 6 месяцев. И как и предсказывала Табризи, это соотносится со снижением белка в мозге. Ионис создал подобие модели, которая позволила предсказывать взаимоотношения между снижением гентингина в цереброспинальной жидкости и тканях головного мозга. Это подтвердило, что снижение гентингина в тканях головного мозга может весьма значительным. Пациенты очень тщательно обследовались на предмет безопасности лекарства, и не было зафиксировано серьёзных побочных эффектов. "Лекарство было безопасным и хорошо переносилось во всех протестированных дозах", - заключила Табризи. Это успех! Все участники исследования перешли а так называемое "открытое продолженное исследование" - те, кто был на плацебо, были переведены на лекарство и будут наблюдаться дальше. Овациями Табризи поблагодарила храбрых добровольцев первого клинического исследования, назвав их "настоящими исследовательскими героями".

Какое прекрасное завершение встречи - действительно вдохновляющее время перед планированием следующего клинического исследования Ионис/Рош, которое будет спроектировано, чтобы узнать улучшает ли лекарство симптомы БГ на большом количестве людей.

Обновление: Ионис официальный отчёт по результатам.

Со-основатель HDBuzz - Эд Вайлд - является исследователем программы Ионис HTTRx и членом Научно-консультативного комитета для Ионис и Рош и в прошлом Вейв. Поэтому содержание этих клинических исследований было описано Джеффом Кэрроллом. Джефф работает вместе с Ионис в исследованиях на мышах, но не вовлечён в это клиническое исследование. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел [ЧаВо...](#)

ГЛОССАРИЙ

белок гентингин * белок, который производится геном БГ.

© HDBuzz 2011-2020. Вся информация с HDBuzz может распространяться бесплатно с ссылкой на источник, согласно Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz не является источником медицинских рекомендаций. Подробная информация - на сайте hdbuzz.net

Сформировано 6 ноября 2020 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/255>

Некоторая информация на этой странице до сих пор не переведена. Она отображается ниже на языке оригинала. Мы работаем над тем, чтобы перевести весь текст как можно скорее.