

# "Увидеть" токсичный белок гентингтин у людей с БГ

Новые инструменты позволяют нам "увидеть" агрегаты токсичного белка гентингтина, которые со временем накапливаются в мозге людей с болезнью Гентингтона. Мониторинг этих агрегатов может помочь лучше понять, как прогрессирует БГ и как ее лечить.



Публикация [Dr Rachel Harding](#)

12 января 2022

Под редакцией [Dr Jeff Carroll](#)

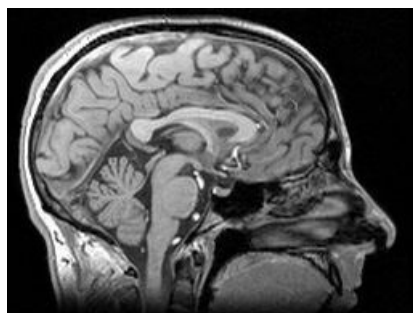
Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)

Первоначально опубликовано 7 декабря 2021

**У**ченые разработали инструмент, позволяющий "увидеть" токсичные клоки белка гентингтина с помощью специальных сканеров. У людей с болезнью Гентингтона (БГ) вырабатывается токсичная форма белка гентингтина, который образует скопления в клетках их организма, и накапливается по мере прогрессирования БГ. Отслеживание того, как эти агрегаты формируются со временем у людей с БГ, или как они меняются, когда люди с БГ прибегают к различным методам лечения, может помочь нам лучше понять процесс прогрессирования БГ и то, какие лекарства могут помочь пациентам больше всего.

## Что это за белковые скопления?

У каждого из нас есть 2 копии гена гентингтина, но у людей, страдающих болезнью Гентингтона (БГ), одна из этих копий имеет мутацию, называемую экспансией повтора. Эта мутация происходит в повторяющемся участке ДНК-кода гена гентингтина, в котором буквы "С", "А" и "G" повторяются снова и снова. Если у вас нет БГ, в вашем гене гентингтина будет менее ~35 CAG-повторов, но у людей с БГ мутация означает, что у них будет более 35 CAG-повторов в одном из генов гентингтина.



*Молекулы белка гентингтина, содержащие слишком много глутамина, не могут собираться должным образом и образуют токсичные агрегаты, которые, как было*

*показано, со временем накапливаются в головном мозге пациентов. Однако эти сгустки не видны при большинстве видов сканирования мозга, например, при МРТ.*

Ген гентингина – это рецепт, по которому наши клетки производят белок гентингин, поэтому если изменить код ДНК этого рецепта, то изменится и белок, который образуется в нашем организме. Белки изготавливаются из длинных цепочек химических веществ, называемых аминокислотами, в соответствии с инструкциями, заложенными в нашей ДНК. Буквы ДНК “CAG” являются рецептом для аминокислоты глутамина. Это означает, что если число повторов CAG увеличивается, то в белке гентингина будет гораздо больше повторяющихся глутаминов. Молекулы белка гентингина со слишком большим количеством глутамина не могут собираться должным образом и образуют токсичные скопления.

Мы уже давно знаем об этих агрегатах, и их можно увидеть в головном мозге людей с БГ, если посмотреть на них под микроскопом. Однако отследить эти скопления у живых пациентов было непросто, и большинство наших знаний о них получено при изучении посмертных образцов головного мозга, полученных от животных моделей БГ или пациентов, которые любезно пожертвовали свой головной мозг для исследований.

## **Почему мы хотим посмотреть на эти злополучные агрегаты?**

Ученые из многих лабораторий Великобритании, Германии, Италии, Швеции и США разработали молекулярные инструменты, которые теперь позволяют нам “увидеть” эти агрегаты у живых животных и, надеемся, в скором времени у пациентов с БГ. Эти вещества связываются с белковыми скоплениями гентингина и содержат химическую метку, называемую радиометкой, что означает, что они светятся, когда на них смотрят с помощью ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии).

Этот тип молекулярных препаратов известен как ПЭТ-трейсеры и используется в различных медицинских и диагностических учреждениях для того, чтобы врачи и исследователи могли получить изображение определенных частей вашего тела. Различные типы трейсеров можно проглотить, инъектировать или вдохнуть в зависимости от того, какая часть вашего тела исследуется. После того как в организм пациента вводится ПЭТ-трейсера, он проходит сканирование, и просматриваемая часть тела подсвечивается на снимке, если там находится мишень ПЭТ-трейсера, поскольку трейсеры обладают небольшой радиоактивностью. Подобные инструменты были разработаны для изучения других заболеваний, например, Питтсбургское соединение В, которое используется для изучения похожих агрегатов у людей с болезнью Альцгеймера.

Создание ПЭТ-трейсера, позволяющих исследователям увидеть токсичные скопления белка гентингина, является привлекательной идеей по нескольким

причинам. Во-первых, ПЭТ-сканирование можно проводить пациентам в разные временные точки на протяжении всей их жизни, чтобы мы могли проследить, как эти агрегаты накапливаются с течением времени в процессе прогрессирования БГ. Многие из существующих методов изучения скоплений гентингина в головном мозге пациентов в настоящее время могут быть выполнены только в самом конце заболевания на посмертных тканях.

Во-вторых, ПЭТ-сканирование является неинвазивной процедурой и позволяет нам заглянуть прямо в головной мозг, в то время как более инвазивные процедуры, такие как измерение белка гентингина в цереброспинальной жидкости, дают лишь косвенное представление о том, что, по нашему мнению, происходит в головном мозге. В-третьих, агрегаты образуются из токсичной формы белка гентингина, поэтому ПЭТ-сканирование позволит исследователям измерять изменения именно этой формы мутантного гентингина. Это отличается от большинства способов измерения и анализа гентингина в цереброспинальной жидкости или крови, которые определяют все различные формы гентингина, включая его здоровый вариант.

## Разработка первого ПЭТ-лиганда для гентингина

В августе прошлого года была представлена ранняя версия этих препаратов под названием CHDI-180R – впервые был создан ПЭТ-трейсер для белка гентингина! Команда под руководством Селии Домингес из Фонда CHDI показала, что молекула CHDI-180R способна очень прочно связываться с токсичными скоплениями белка гентингина в лабораторных условиях. Они также использовали CHDI-180R, чтобы показать, где находятся агрегаты токсичного гентингина в образцах головного мозга мышей с БГ.



*У мышей без БГ ни один участок головного мозга не светится, даже по мере старения, в то время как у мышей с БГ ученые смогли с помощью этого метода отследить накопление агрегатов гентингина в мозге мышей с БГ по мере их старения: с течением времени светится все большая часть мозга.*

*Изображение предоставлено: Bertoglio et al (2021) Eur J Nucl Med Mol Imaging*

В мозге мышей с мутацией БГ можно было увидеть скопления токсичного белка гентингина во многих различных областях, которые, как известно, страдают при БГ, тогда как у мышей без мутации БГ этих скоплений не было видно, несмотря на то, что

им также вводили молекулу CHDI-180R. Наконец, ученые показали, что CHDI-180R хорошо распределяется по головному мозгу, а также безопасен и не вызывает побочных эффектов как у обезьян, так и у крыс.

## Тонкая настройка инструментов

Разработка ПЭТ-трейсеров часто требует нескольких попыток, прежде чем будет найден оптимальный вариант, поэтому та же международная группа ученых разрабатывает и другие версии этого трейсера, чтобы иметь много запасных вариантов. Эти (как хочется надеяться) новые и улучшенные версии молекулярного инструмента тестируются, чтобы выяснить, как они распространяются в головном мозге тестируемых животных.

При других заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, в нервных клетках также образуются белковые агрегаты, но они состоят из других потенциально токсичных белков, таких как амилоид бета. Ученые также проверяют, насколько специфичны эти инструменты для белковых агрегатов гентингина, которые накапливаются со временем у пациентов с БГ, по сравнению с белковыми агрегатами других заболеваний, например, у пациентов с болезнью Альцгеймера. Пока результаты очень обнадеживающие, поэтому ученые хотят начать тестирование трейсеров на людях.

## Итак, что дальше?

В настоящее время проводится клиническое исследование под названием iMagnetHTT, в ходе которого будет изучаться трейсер гентингина у людей. В исследовании будет использована ПЭТ/МРТ визуализация, чтобы понять, как лиганд ПЭТ отслеживает гентингин в головном мозге. Мы уже сообщали о некоторых обнадеживающих предварительных данных из [фазы I исследования этого трейсера на виртуальной встрече CHDI](#) в начале этого года. Пока результаты обнадеживают, поэтому они продолжают добавлять участников в исследование.

Количество агрегатов гентингина в головном мозге людей с БГ является хорошим биомаркером прогрессирования заболевания. Биомаркеры – это объективные измерения, которые ученые и клиницисты могут использовать для отслеживания прогрессирования БГ, что может быть важно для разработки оптимальных вариантов лечения, а также для определения эффективности лечения. Возможно, что в будущем пациентов с БГ можно будет наблюдать с помощью ПЭТ-сканирования, используя подобные инструменты.

---

*Авторы не имеют конфликта интересов, требующих декларирования. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в [наш раздел ЧАВО...](#)*

---

## ГЛОССАРИЙ

**Клиническое исследование** — тщательно спланированное исследование, направленное на изучение влияния лекарственного препарата на человека.

**белок гентингтин** — белок, который производится геном БГ.

**амилоид** — основной белок, накапливающийся в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера

---

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Сформировано 17 мая 2025 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/314>