

Пероральный препарат может изменить ситуацию со снижением уровня гентингина

Исследователи из компании PTC Therapeutics недавно опубликовали новые впечатляющие результаты — новый перспективный препарат для снижения уровня гентингина можно принимать в виде таблеток. Повлияет ли это на дальнейшее развитие вопроса?



Публикация [Dr Sarah Hernandez](#) и [Dr Jeff Carroll](#) 2 февраля 2022

Под редакцией [Dr Rachel Harding](#) | Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)
Первоначально опубликовано 1 февраля 2022

Снижение уровня гентингина привлекает большое внимание исследователей БГ, и на это есть веские причины. Это первый потенциальный метод лечения, разработанный для прямого воздействия на причину БГ — белок гентингин. Но у существующих подходов к снижению уровня гентингина есть ограничения: они требуют доставки в цереброспинальную жидкость или операции на головном мозге для их введения, могут ограниченно распределяться в головном мозге и не проникают через гематоэнцефалический барьер (именно поэтому они требуют люмбальной пункции или операции на головном мозге). Они также не снижают уровень гентингина за пределами головного мозга в “периферических” тканях.

Ученые из PTC Therapeutics недавно опубликовали свою работу в престижном журнале Nature Communications, описав серию лекарственных молекул, которые могут снижать уровень гентингина, принимаются перорально и распространяются по всему головному мозгу и организму. Еще 5 лет назад эти результаты показались бы научной фантастикой. Но в эпоху пост-2020 чудеса не прекращаются! Итак, давайте разберемся, что показывают полученные данные и что это значит для развития проблемы снижения уровня гентингина.

Иголка в стоге сена

PTC начала с проверки огромной библиотеки разнообразных соединений — около 300 000 различных молекул! Они протестировали каждую из этих молекул на клетках, полученных от пациентов с БГ. Это важный первый шаг для выявления перспективных соединений, потому что молекулы проверяются на предмет их воздействия на клетки человека. Часто лекарства действуют не так, как предполагали ученые, если исследования проводятся только на животных моделях, а затем тестируются на

людях. Первая проверка на человеческих клетках позволяет предположить, что лекарственные молекулы окажут желаемый эффект в единственном организме, который нас больше всего интересует — у людей.



Найти НТТ-С2 было все равно что отыскать иголку в стоге сена. НТТ-С2 не только способен снижать уровень гентингина, но и может приниматься в виде таблеток и преодолевает гематоэнцефалический барьер - эти свойства делают препарат слишком хорошим, чтобы быть правдой.

Изменение сообщения

Из этих 300 000 молекул ученые РТС остановились на двух перспективных вариантах, которые способны снижать уровень гентингина в клетках человека. Обе молекулы являются “модуляторами сплайсинга”, что означает, что они могут снижать уровень гентингина, изменяя способ считывания информации, на основе которой образуется белок гентингин. Ученые из РТС проанализировали эти молекулы в различных экспериментах, а также изучили очень похожую на них молекулу, которую они назвали НТТ-С2.

Каждый ген можно представить как книгу с рассказами. Когда последовательность гена, или история, заканчивается, в заключительной части пишется “Конец”, сигнализируя клетке, что последовательность этого гена завершена. Эти модуляторы сплайсинга работают перемещают последнюю страницу вверх, так что команда “Конец” появляется раньше конца последовательности. Поскольку история в этом случае больше не имеет смысла, клетка уничтожает это сообщение и не производит соответствующий белок. Точно так же, как если бы вы выбросили книгу с бессмысленным и преждевременным концом типа: “Однажды, конец”.

Избирательный прицел на гентингтин

Одним из недостатков препаратов-модуляторов сплайсинга, подобных тем, которые были выявлены РТС, по сравнению с другими подходами, специально разработанными для воздействия только на последовательность, кодирующую гентингтин, являются “внемишеневые эффекты”. Препараты, подобные НТТ-С2, могут также изменить место расположения “конца” в других генах. Но хорошая новость заключается в том, что НТТ-С2 в малых дозах, похоже, влияет в первую очередь именно на гентингтин, а не на другие гены. Когда проводились эксперименты по исследованию всех генов в обработанных клетках, распространенных последствий не наблюдалось даже при дозах, намного превышающих те, которые когда-либо использовались. Это говорит о том, что НТТ-С2 удивительным образом способен различать только ген гентингина, несмотря на возможность влияния на продукты других генов.

Эффекты регулируются и обратимы

Но все предыдущие эксперименты проводились на клетках в лабораторных условиях. Что произойдет, если дать НТТ-С2 полноценному организму? Будет ли он иметь тот же эффект? Может ли он снизить уровень гентингина в головном мозге? Чтобы ответить на эти вопросы, исследователи РТС обратились к мышинным моделям БГ.

«Этот новый тип подхода, позволяющий снизить уровень гентингина с помощью таблетки, может стать переломным моментом для пациентов, которые не решаются на более инвазивные методы лечения.»

Мышам ежедневно давали НТТ-С2. Да, вы правильно прочитали — мышам давали этот препарат перорально. Это огромное отличие от предыдущих методов лечения для снижения уровня гентингина! Для тех, кто следит за развитием исследований в области снижения уровня гентингина известно, предыдущие методы лечения требовали либо люмбальной пункции, либо операции на головном мозге, что не является идеальным вариантом. Этот новый подход, позволяющий снизить уровень гентингина с помощью таблетки, может изменить ситуацию для пациентов, которые не решаются на более инвазивные методы лечения.

Обнадеживает то, что чем больше НТТ-С2 давали мышам, тем больше снижался уровень гентингина. Это отличная новость, поскольку она позволяет предположить, что дозу НТТ-С2 можно активно регулировать, чтобы влиять на выраженность желаемого эффекта. Мы пока не знаем, насколько сильно должен быть снижен общий уровень гентингина у людей, чтобы получить необходимый эффект без вреда для здоровья, так что это огромное преимущество в плане безопасности — если гентингин снижен недостаточно, можно дать больше препарата, а если гентингин снижен слишком сильно, можно уменьшить дозу.

Еще одним интересным открытием стало то, что действие НТТ-С2 было быстро обратимым. Уже через 10 дней после прекращения лечения уровень гентингина вернулся к тому, который наблюдался до начала лечения. Это еще одно важное преимущество в плане безопасности — “вымывание” этого препарата происходит очень быстро, то есть время, необходимое для того, чтобы препарат покинул организм пациента, будет относительно коротким. Если после введения НТТ-С2 наблюдаются негативные последствия, их можно быстро обратить вспять. Однако 10 дней — это срок вымывания препарата у мышей, а у людей он, скорее всего, будет другим.

Уменьшает содержание гентингина в головном мозге и во всем организме

Лечение НТТ-С2 направлено как на увеличенную, так и на неизмененную копии гентингина, что отличается от текущих подходов компании Wave Life Sciences на основе АСО, которые направлены только на измененную его копию. Поскольку нормальная копия гентингина все еще необходима для выполнения нормальной работы внутри клеток, важно контролировать, насколько снижается уровень обеих копий.



Модуляторы сплайсинга изменяют генетическую историю — они сдвигают концовку вверх, так что история теряет смысл для клетки. Точно так же, как мы бы выбросили книгу с надписью “Конец” в середине, клетка уничтожает генетическое сообщение, которое больше не имеет смысла.

Когда исследователи изучили мозг мышей с БГ, получавших препарат НТТ-С2, они увидели, что во всем головном мозге на 50 % уменьшилось количество как измененного, так и нормального гентингина. В том числе в областях, наиболее уязвимых при БГ, что говорит о том, что НТТ-С2 оказывает эффект именно там, где он больше всего необходим.

Гентингин экспрессируется во всех типах клеток организма, а не только в головном мозге. И, несмотря на то, что мы знаем о влиянии БГ на мозг, поскольку изменения в нем определяют наиболее очевидные проявления заболевания, такие как изменения настроения и хорея, существуют также эффекты в других тканях, таких как сердце и мышцы. В связи с этим может быть полезно снижать уровень гентингина во всех тканях, а не только в головном мозге.

Когда авторы проанализировали, насколько сильно НТТ-С2 снижает уровень гентингина в тканях вне головного мозга, они обнаружили, что снижение было намного больше, чем в головном мозге — более чем на 90 %! Исследования показывают, что 50-процентного снижения вполне достаточно, но 90 % — это, скорее всего, слишком много.

Из соображений безопасности исследователи из РТС доработали препарат, изменив его химическую структуру, в результате чего появился еще один препарат, который они назвали НТТ-D3. Когда препарат вводили мышам, НТТ-D3 снижал уровень гентингина как в головном мозге, так и в целом организме примерно на 50 %.

«Модуляторы сплайсинга, такие как НТТ-D3 из этой статьи и РТС-518 из программы РТС по разработке лекарств, похоже, соответствуют всем требованиям - они снижают уровень гентингина как внутри головного мозга, так и за его пределами, их можно принимать перорально, они проходят через гематоэнцефалический барьер, и они селективны в отношении гентингина. »

Что дальше ждет модуляторы сплайсинга при БГ?

Модуляторы сплайсинга — это новый привлекательный подход к снижению уровня гентингина. Обнадёживает то, что аналогичный препарат под названием ридиплам уже получил одобрение FDA и в настоящее время применяется для лечения другого нейродегенеративного заболевания — спинальной мышечной атрофии. Это повышает вероятность того, что нечто подобное может быть использовано для лечения БГ.

В то время как НТТ-D3 использовался в данной работе как препарат для доказательства концепции, компания РТС Therapeutics продвигается вперед с другим препаратом, разработанным в рамках ее программы. Этот препарат называется РТС-

518. В настоящее время продолжается исследование 1 фазы по оценке безопасности РТС-518 на людях, не страдающих БГ, однако промежуточные результаты свидетельствуют о том, что исследование проходит успешно. До сих пор препарат хорошо переносился без каких-либо нежелательных явлений. Препарат действует на гентингтин, и его экспрессия снижается в зависимости от дозы, подобно тому, как это наблюдалось в мышинных моделях. Исследование фазы 2 на пациентах с БГ планируется начать к концу 2022 года.

Модуляторы сплайсинга, такие как НТТ-D3 из этой статьи и РТС-518 из программы РТС по разработке лекарств, похоже, соответствуют всем требованиям — они снижают уровень гентингина как внутри головного мозга, так и за его пределами, их можно принимать перорально, они проходят через гематоэнцефалический барьер, и они селективны в отношении гентингина. В год тяжелых новостей для исследований в области БГ это кажется слишком хорошим, чтобы быть правдой. Но уже сейчас данные выглядят очень многообещающе, и сообщество по БГ с нетерпением ждет обнадеживающих новостей.

Авторы не сообщают о конфликте интересов. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел [ЧаВо...](#)

ГЛОССАРИЙ

гематоэнцефалический барьер — естественный барьер, созданный из укрепления кровеносных сосудов, который предотвращает попадание многих химических веществ в головной мозг из кровотока.

белок гентингтин — белок, который производится геном БГ.

хорея Непроизвольные, нерегулярные "суетливые" движения, характерные для БГ.

АСО — тип лечения методом сайленсинга (глушения) генов, при котором специально разработанные молекулы ДНК используются для выключения гена.

НТТ — одна из аббревиатур для гена, вызывающего болезнь Гентингтона. Этот же ген также называют HD и IT-15.

© 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

Сформировано 17 мая 2025 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/317>