

Nowe terapie choroby Huntingtona

Grzegorz Witkowski
Katowice 2014

Terapie modyfikujące przebieg choroby

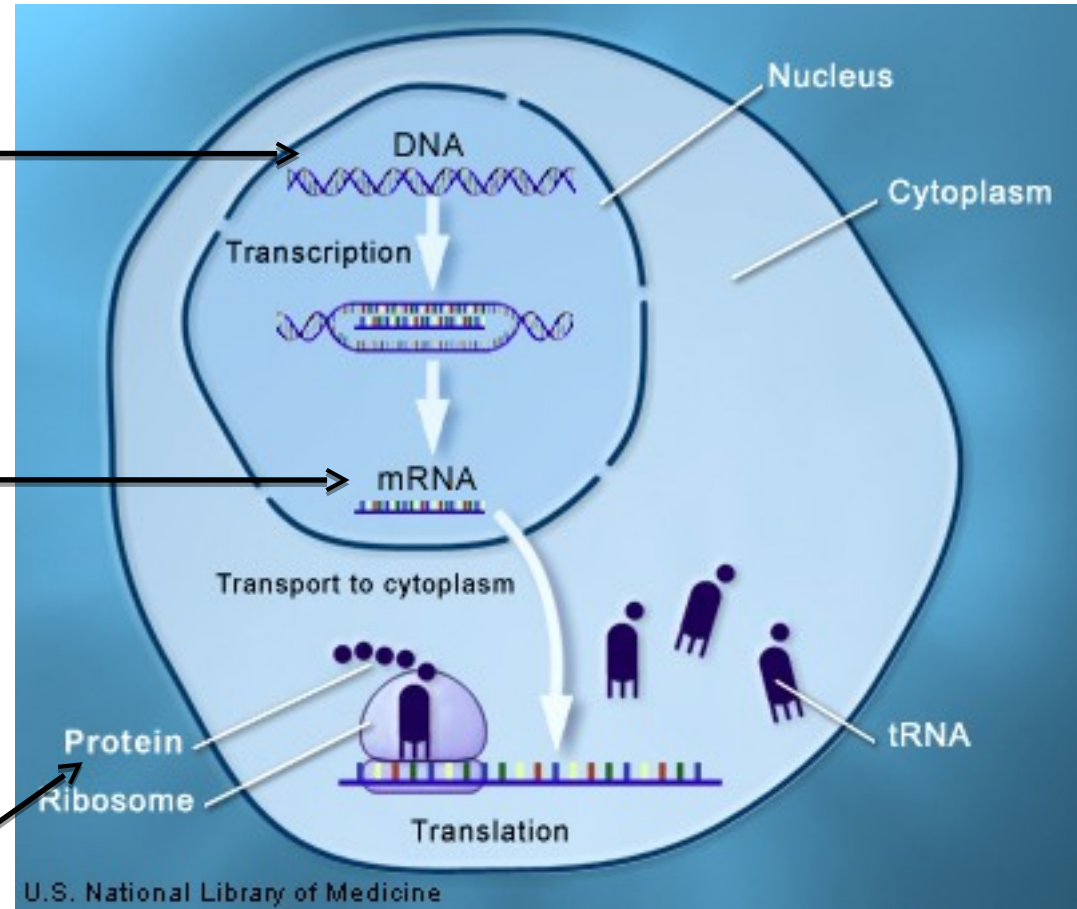
- Zahamowanie produkcji nieprawidłowej huntingtyny
 - Leki oparte o „palce cynkowe”
 - Małe interferujące RNA i oligonukleotydy antysensowne
 - Leki wpływające na kształt białka (inhibitory deacetylaz histonów)
- Zahamowanie reakcji chemicznych indukowanych przez nieprawidłową huntingtynę
 - Inhibitory KMO
- Redukcja zaburzeń ruchowych przez zabiegi operacyjne
 - Głęboka stymulacja mózgu

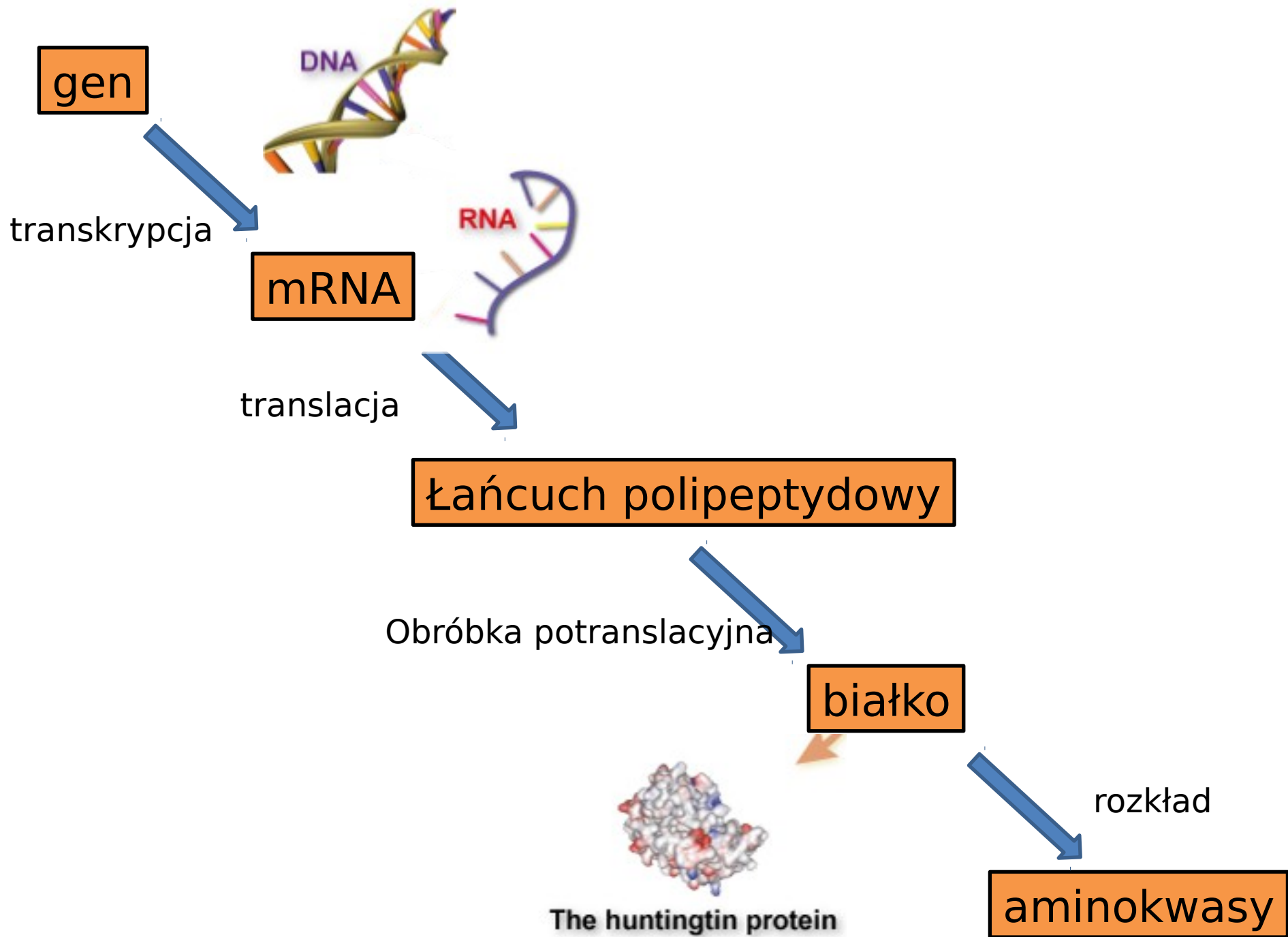
Powstawanie huntingtyny

Nieprawidłowy gen –
informacja
o budowie białka huntingtyny
(DNA)

Informacja o budowie
białka
przepisana z DNA
na mRNA

Na podstawie informacji
zawartej
w mRNA komórka buduje
białko
– tu nieprawidłową
huntingtynę

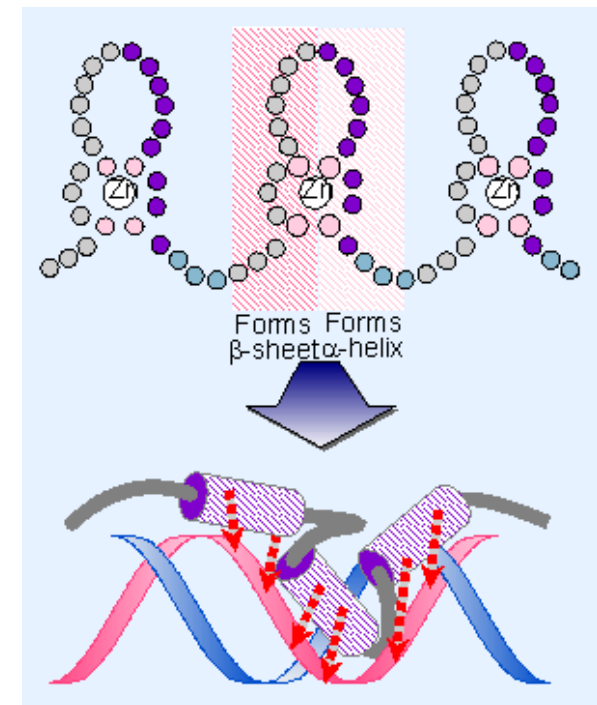
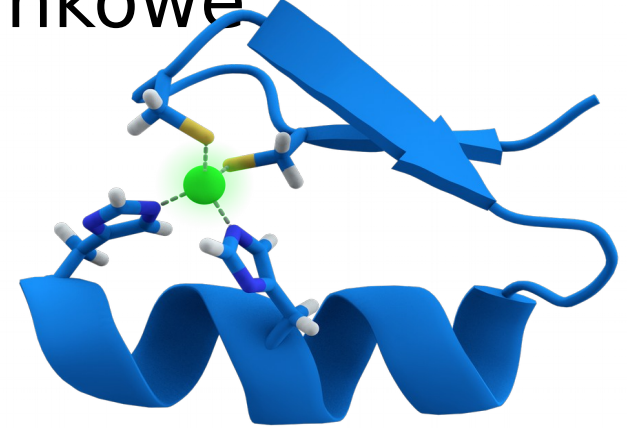


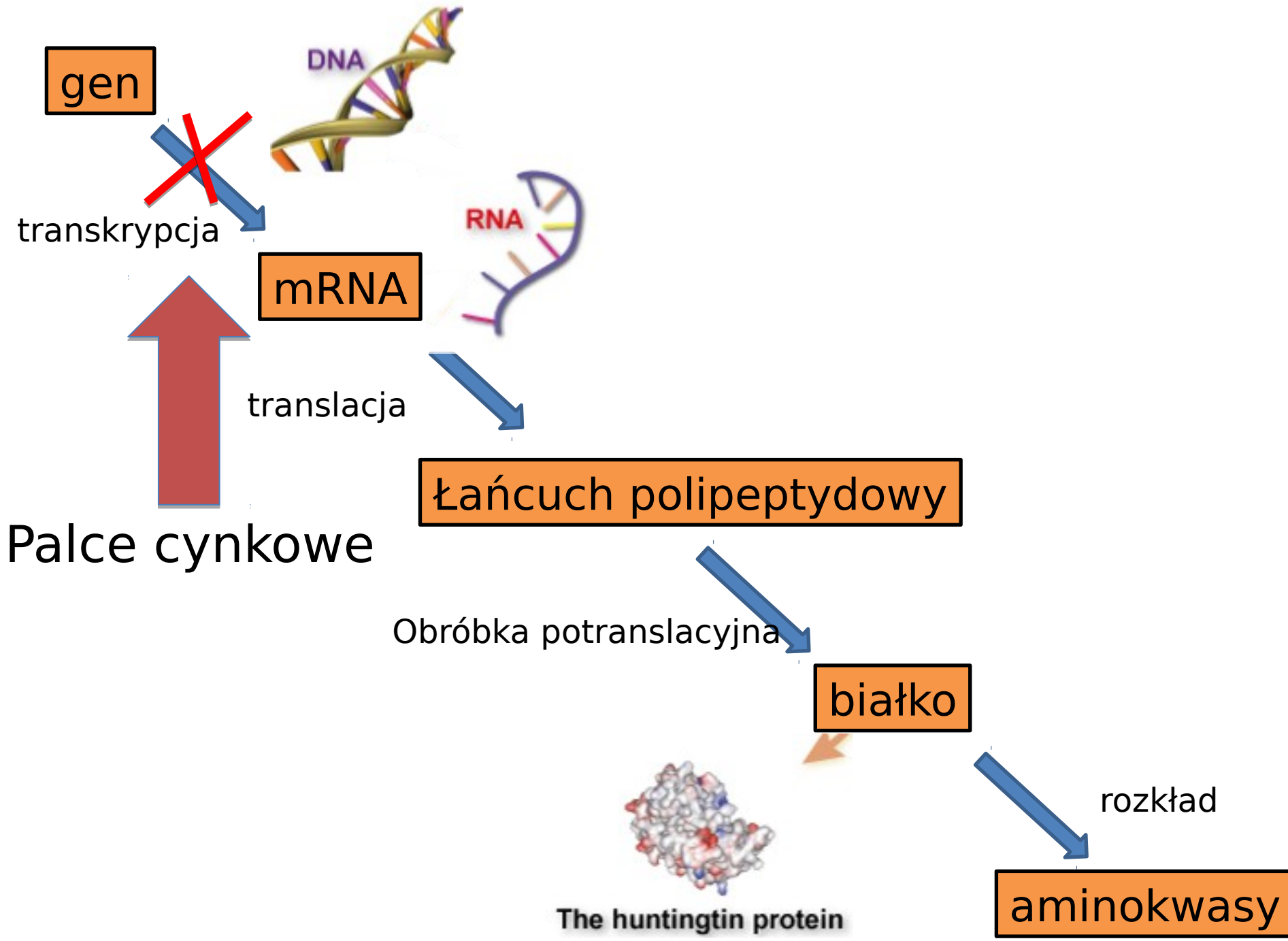


Zahamowanie produkcji nieprawidłowej huntingtyny Leki oparte o „palce cynkowe”

Małe białka zawierające cynk, które mogą przyklejać się do fragmentów DNA i „wyciszać” gen, to znaczy sprawiać, że komórka nie będzie produkowała białka na podstawie informacji zawartej w genie

Dwie grupy badaczy: z uniwersytetu w Barcelonie i z firmy biotechnologicznej Sangamo opracowały cząsteczki, które hamują przepisanie informacji z genu huntingtyny na mRNA
Leki testowane są na zwierzętach z dobrym efektem

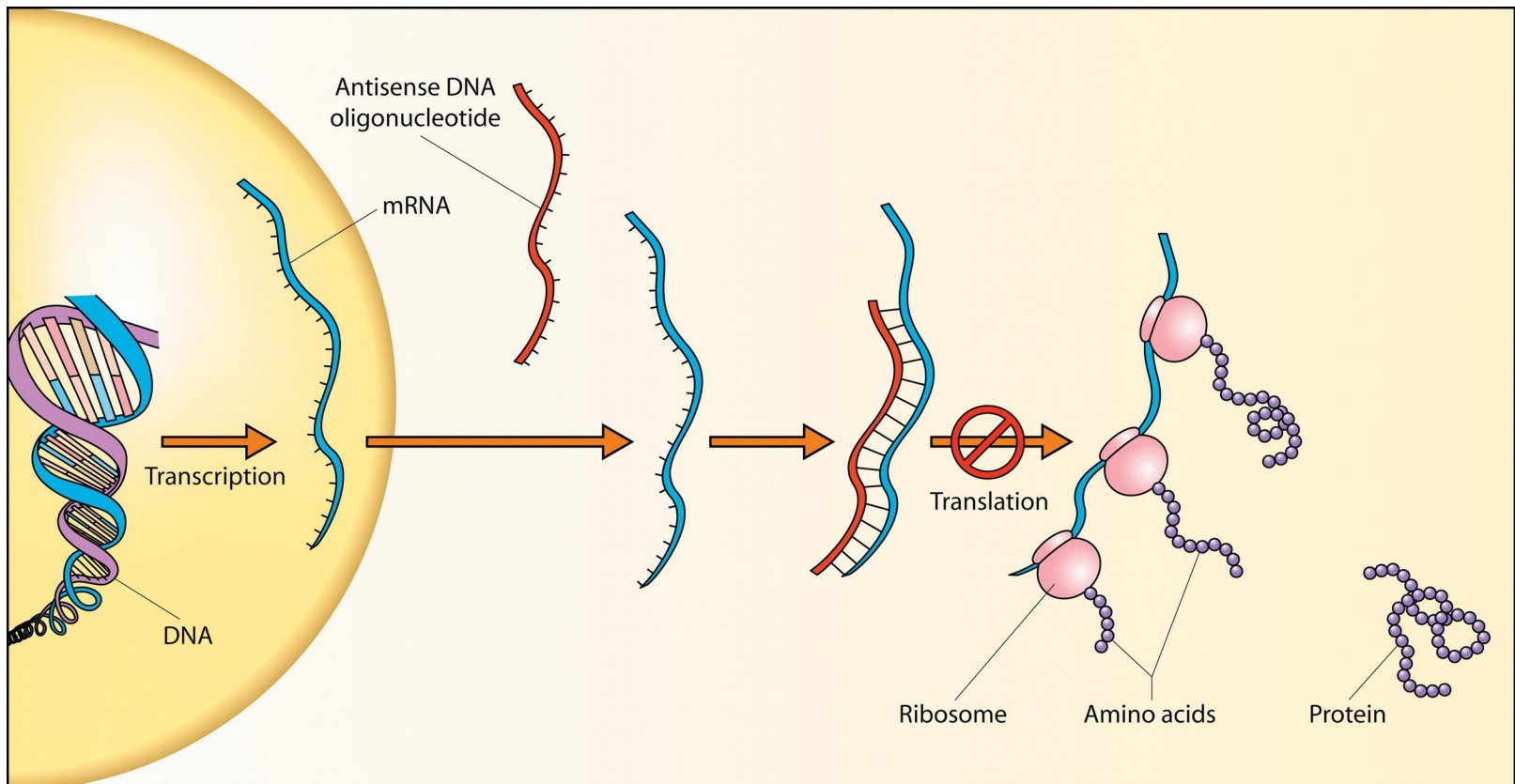




Zahamowanie produkcji nieprawidłowej huntingtyny

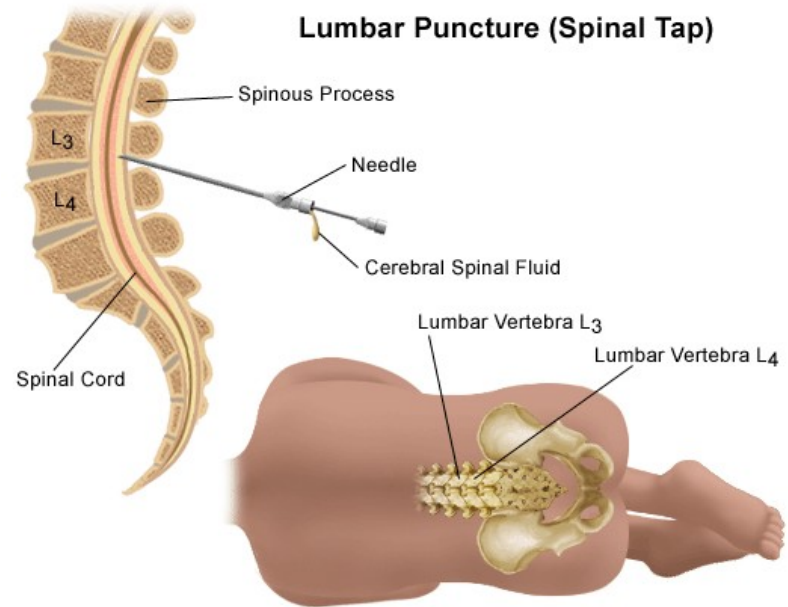
Oligonukleotydy antysensowne (ASO)

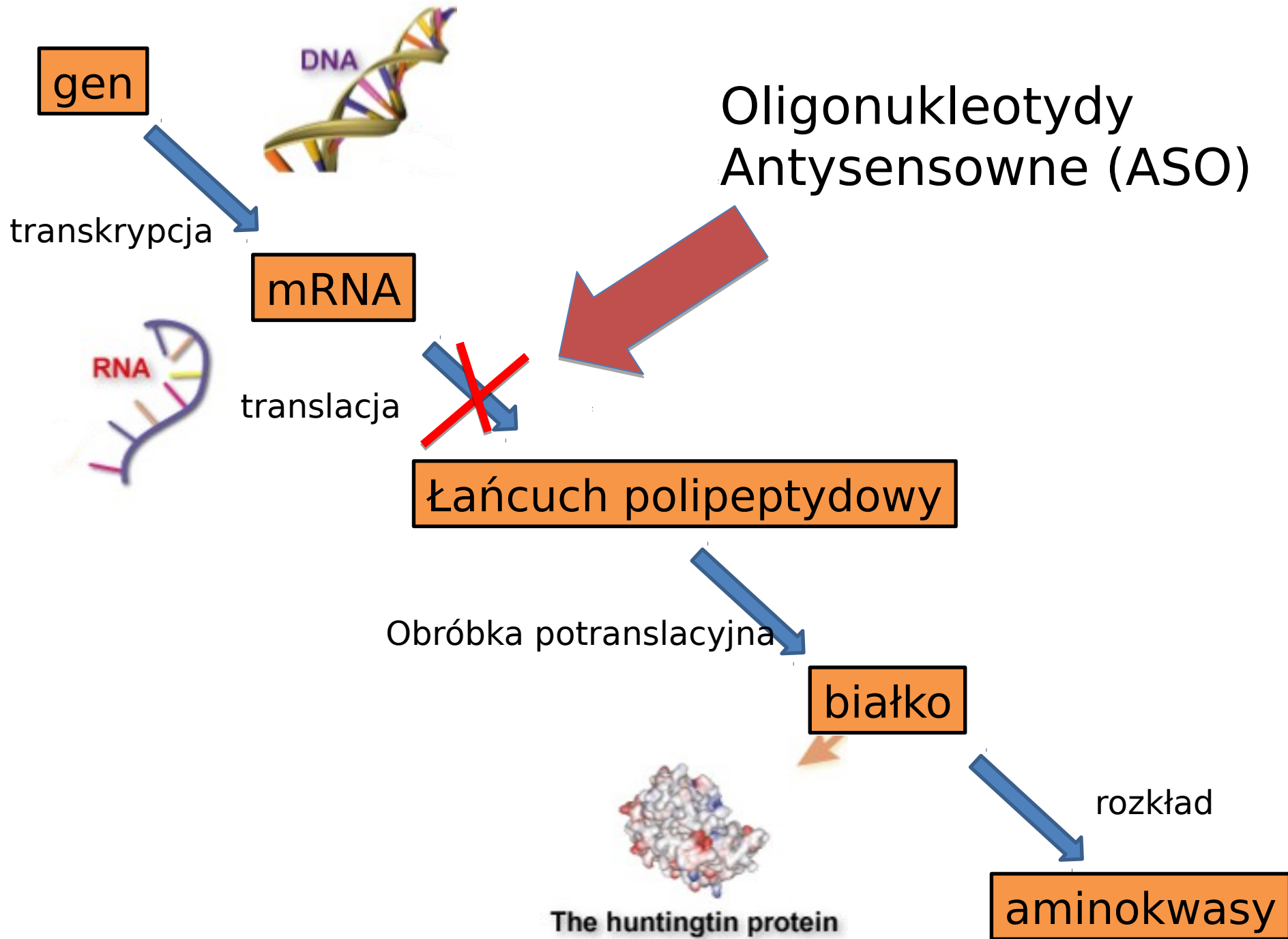
- Cząsteczki, które przyklejając się do mRNA blokują powstawanie nieprawidłowego białka



ASO – pierwsze badanie kliniczne

- Uniwersytet w Londynie (UCL) we współpracy z firmą Isis opracowały stabilny oligonukleotyd (ASO), który może być zastosowany u ludzi
- Pierwsze badanie kliniczne planowane jest w połowie 2015 roku
- Pacjenci będą otrzymywać ASO dokanałowo, podobnie jak leki onkologiczne w terapii guzów mózgu

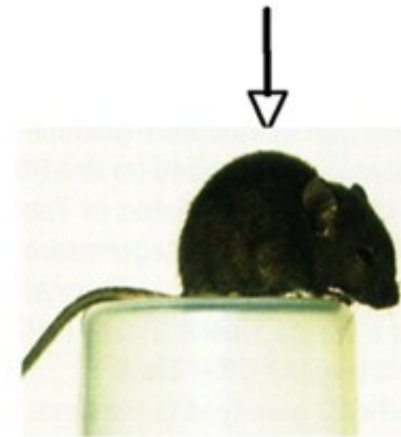




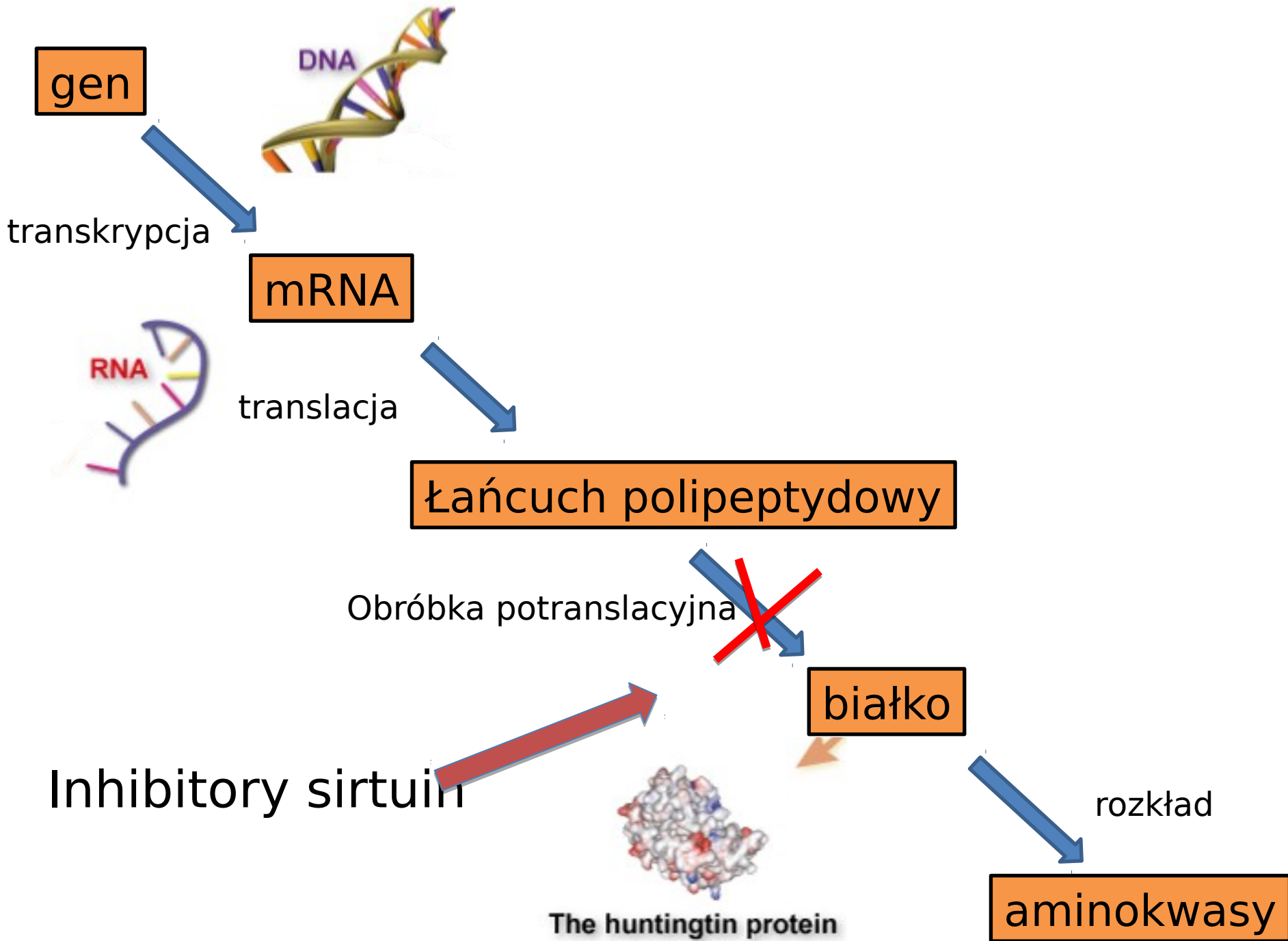
Leki modyfikujące kształt cząsteczki białka huntingtyny

- Sirtuina 1 to enzym, który modyfikuje kształt cząsteczki nowo powstałej huntingtyny – powoduje „dojrzwanie białka” w komórce
- Zahamowanie Sirtuiny 1 hamuje dojrzwanie białka i powoduje jego przyspieszone usuwanie z komórki.
- Obecnie prowadzone są badania II fazy nad lekiem Selisistat – inhibitorem Sirtuiny 1

Treatment with sirtuin-2 inhibitor



Improved neurodegenerative conditions of Huntington's disease mice



gen



transkrypcja

mRNA



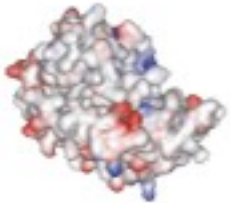
translacja

łańcuch polipeptydowy

Obróbka potranslacyjna

białko

Inhibitory sirtuin



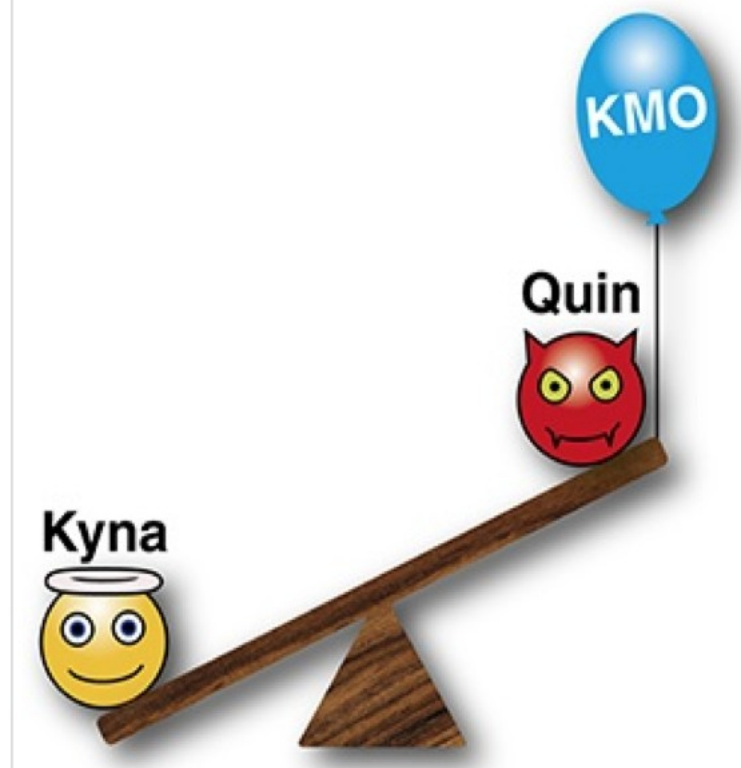
The huntingtin protein

rozkład

aminokwasy

Leki - inhibitory KMO

- Aminokwas tryptofan ulega przekształceniu do dwóch substancji
 - Kwasu chinolinowego (Quin) - pod wpływem KMO - (monooksygenazy kinureninowej)
 - Kwasu kinureninowego (Kyna)



Quin



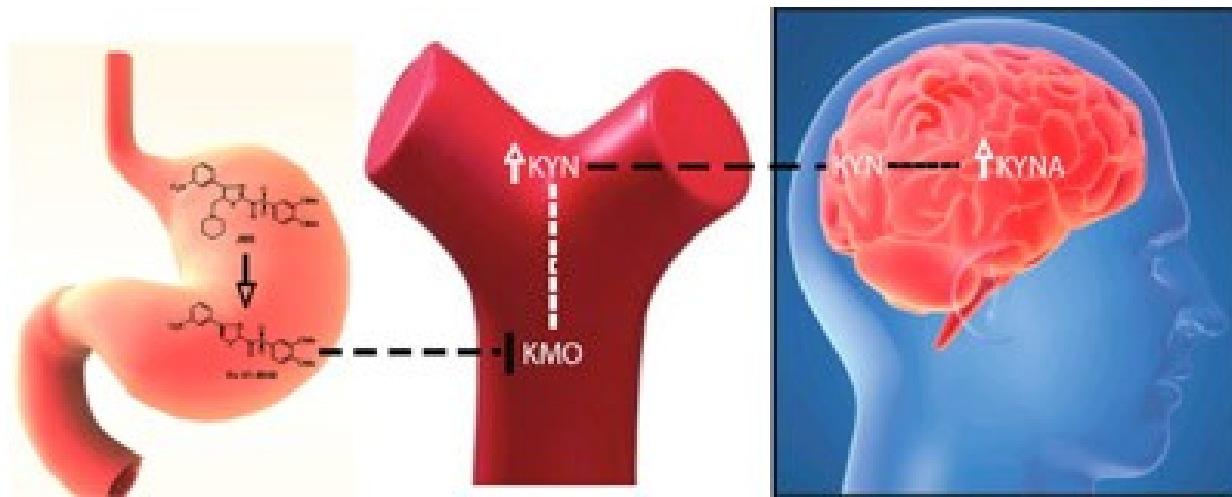
- Quin jest silną toksyną, która pobudzając nadmiernie komórki prowadzi do ich uszkodzenia
 - Zaobserwowano, że powoduje podobne zmiany w mózgu do tych obserwowanych w chorobie Huntingtona

Kyna



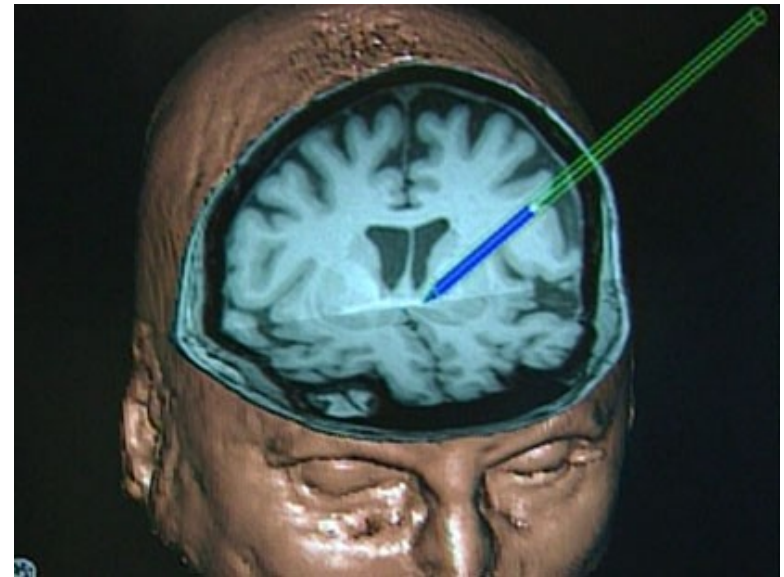
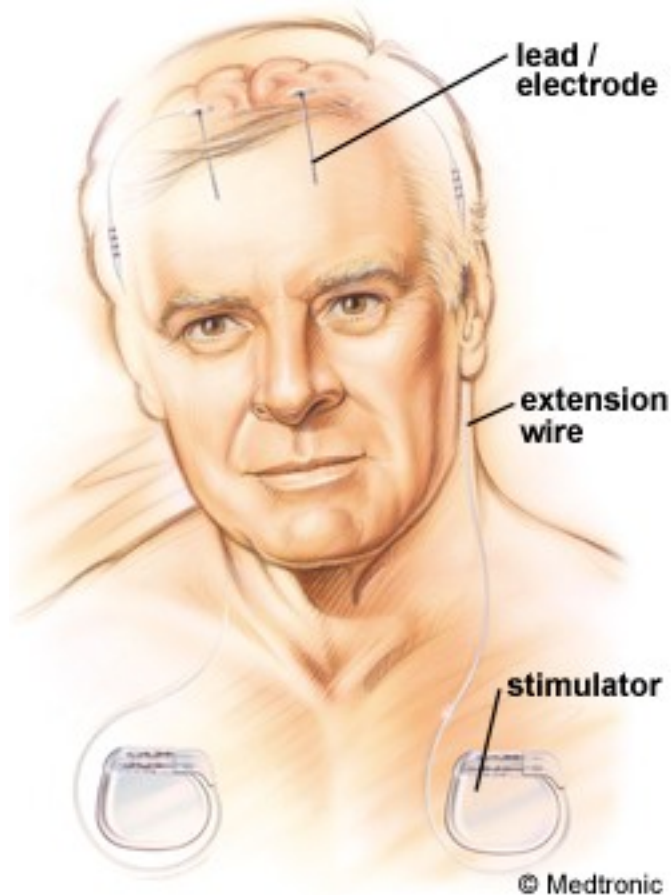
- Kyna jest silnym związkem neuroprotekcynym – chroniącym komórki nerwowe

- Zaobserwowano, że zahamowanie enzymu KMO zmniejsza uszkodzenia powodowane przez nieprawidłową huntingtynę w komórkach modelowych i znacznie wydłuża czas przeżycia myszy posiadających mutację HD
- Trwają badania przedkliniczne nad lekiem - JM6 zwiększającym stężenie Kyna w układzie nerwowym



Głęboka stymulacja mózgu (DBS)

- Elektrody wszczepione do struktur mózgu zwanych gałkami bladymi (GPI)



Głęboka stymulacja mózgu cd

- W lipcu 2014 ogłoszono wyniki 3-letniego badania, w którym stwierdzono znaczną redukcję nasilenia płasawicy i poprawę sprawności pacjentów z HD (7 osób)
- Leczenie nie wpływało na dystonię i bradykinezję
- W I-szej połowie 2015 roku początek dużej próby klinicznej (Niemcy, Francja, Szwajcaria, UK) – Prof. Jan Vesper
Dusseldorf

Dziękuję za uwagę!