

2016世界亨廷顿舞蹈症治疗学大会-第二天

去除HD蛋白的策略及临床试验更新：HD治疗学大会第二天



Dr Jeff Carroll撰写

2016年2月29日

Xi Cao译制

Professor Ed Wild编辑

最早发布于2016年2月25日

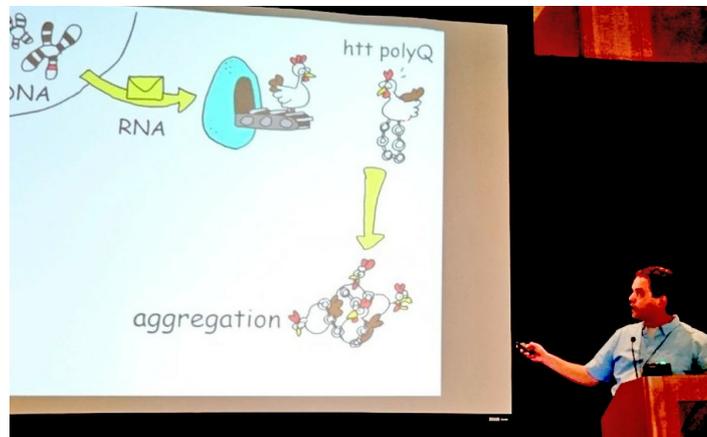
在

经历了昨天一天激动人心的科学后，第2天我们看到消除细胞中的有害突变HD蛋白的令人激动的报告和当前正在进行或者计划中的临床试验。

星期三上午HD沉默策略

亨廷顿降低或“基因沉默”可能是最令人兴奋的潜在HD(亨廷顿舞蹈症)的治疗策略。由于每一个HD病例是由于继承了一个突变的HD基因，所以摆脱该基因的影响是一个非常有吸引力的想法！

伊格纳西奥穆尼奥斯-圣胡安告诉了大家在CHDI基金会正在开发的“生物标记物”来帮助基因沉默的研究。“生物标记物”是一种实验室测试，可以让你看到你的实验药物是否有效。在HD基因沉默的研究中，目标是降低和HD基因制造的蛋白。



Eric Reitz 使用卡通鸡来解释他HD中细胞垃圾清理的理论

在实验室中，我们可以很容易地测量产生多少突变HD蛋白，来决定基因沉默的药物是否有效。但是，一旦我们开始治疗人类HD患者，我们不能很容易地接近我们需要的最重要的组织，即大脑。穆尼奥斯-圣胡安描述的技术包括成像技术，让研究人员对大脑健康的非侵入性检查。在用HD基因沉默药物治疗的小鼠中，有几个影像学技术发现了病情改善，无需脑部手术！

这些实验室的研究结果现在正在人体试验研究中，希望他们将会未来的基因沉默研究带来更多的帮助。无法想象的是，我们可以尝试直接对大脑的HD蛋白取样。最近，多个团体已发展测量大脑液体中的HD蛋白的方式。这些工具已经被纳入正在进行的基因沉默研究中！

**** Pavlina Konstantinova ****是 uniQure新兴科技部门主管，uniQure是美国的一家药企，她对HD基因沉默感兴趣。UniQure使用微小的病毒来传送一个小DNA片段到细胞，指挥他们降低HD蛋白水平。

在HD研究人员的帮助下，UniQure在HD小鼠上测试了他们的基因沉默病毒。UniQure也在通过长期的小鼠研究，努力理解减少HD基因水平是否是安全的。

Jodi McBride在小鼠和猴子身上研究基因沉默。较大的动物，如猴子，是重要的研究，因为他们有大的复杂的，像人类一样的大脑。搞定小鼠很容易！McBride提出了基因沉默研究的一个关键问题-降低HD蛋白水平是否安全？他的实验室是在猴子的大脑中沉默HD基因，看看这种治疗是否有任何副作用。他的团队正在尝试一种新的脑部扫描仪，让医生能更准确地将注入基因治疗病毒。他还在通过病毒传递变异HD基因到猴子的大脑，努力开发一个猴子HD模型。

通过视频会议，**** Feng Zhang** 强调了热门话题‘基因组编辑’。科学家们曾认为，我们被困在我们一出生就有的基因里，但新的技术可以编辑DNA。他进行了开拓性的研究，使用应用最为广泛的基因组编辑工具，叫CRISPR/Cas9 **。

CRISPR/Cas9系统来源于细菌，细菌用它作为一个反病毒防御机制。研究人员采取了CRISPR系统优势来对其他类型的细胞DNA做出改变，包括人类细胞。

“安全委员会已经允许我们进行更高剂量的HD基因沉默药物，这意味着第一组病人没有安全风险。”

Zhang介绍了科学家决定利用CRISPR/Cas9进行基因修改的巨大范围。他的实验室正在努力细化和完善了CRISPR/Cas9系统，确保它只对DNA作出计划的改变。如果你要设计一个可以修改基因的系统，你就要确保它遵循指令！

来自剑桥大学的**David Rubinsztein**研究细胞自噬，这是细胞中的垃圾处理机制之一。细胞粘液在HD中堆积，更好地清除垃圾可能会有帮助。提高自噬水平的药物在HD小鼠体内已经过测试，并显示出一定的益处，但药物有不良的副作用。需要寻找“更好”的药物来提高自噬机制的作用。Rubinsztein的团队已经确定并且正在研究新的方式来激活自噬。他还研究了自噬性垃圾处理和细胞运动的关系。影响细胞运动的基因突变可能会出现在一些阿尔茨海默氏症和帕金森氏病。

阿姆斯特丹大学的**Eric Reits**对另一个垃圾清除系统感兴趣，即蛋白体。蛋白体是细胞在是细胞中的碎片机，回收我们不需要的东西再粉碎它。他已经开发出一种新的方式来查看它的蛋白体被标记为需要粉碎的蛋白质。蛋白体可能有助于摆脱突变HD蛋白。但蛋白体似乎在大脑中受HD影响最大的部分是低效的。我们是否可以激活这些蛋白体，来帮助摆脱突变HD？他正在努力尝试！

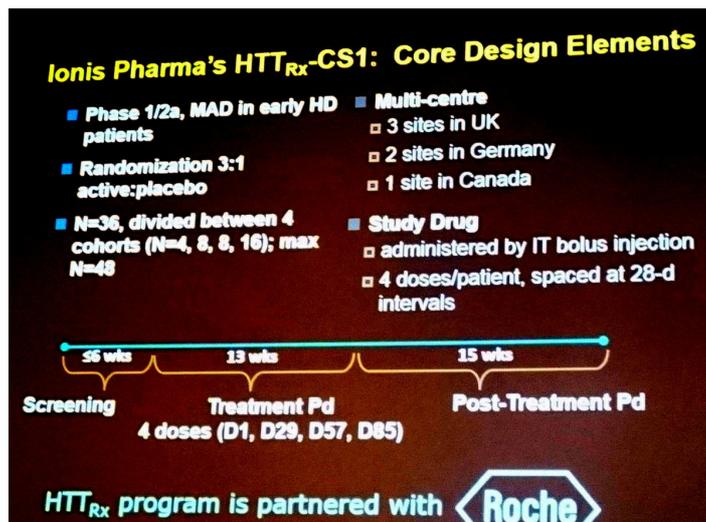
星期三下午：临床试验更新

今天下午我们从目前运行HD临床试验的药物公司得到很多更新。**Neal Simon**（艾瑞纳制药），描述了他们的STAIR试验，是一种靶向HD患者易怒性的药物。他们的第一项研究，目的是看是否该药物是安全的，将开始在3月底/四月初招收患者。在测试药物是否安全的同时，艾瑞纳制药还将探讨其药物是否改善HD患者的易怒性。

Marielle Delnomdedieu (辉瑞) 报告了他们目前正在做的4项研究，测试他们的药物有助于HD。这种药物阻止一种称为“PDE10”的脑酶。辉瑞已经确定，在HD患者中，该药物是安全的并且耐受性良好。他们完成了91%的Amaryllis试验招募活动，调查药物是否改善HD症状。同时，他们也正在运行研究，以了解是否该药物改善了HD患者中的重要脑电路的功能。

John Leonard (Vaccinex制药) 介绍了他们的SIGNAL试验的进展。SIGNAL试验分为两组，第一组36例已经完成招募。二是目前正在招募，目标是最后一个病人2017年9月完成试验。

最终的临床试验报告来自**Sarah Tabrizi** (伦敦大学学院) 和罗氏制药以及Ionis制药合作的HTTRx-CS1“基因沉默”研究。这项试验是调查降低HD蛋白水平的“反义寡核苷酸”(ASOs) 是否是安全的。因为ASOs无法自己进入大脑，他们必须通过输液进入全脑脊髓液。用细针每四周输液一次。



Sarah Tabrizi介绍目前的基因沉默试验，这是试验设计

Tabriz展示了像人类一样接受治疗的猴子的数据。ASO治疗能大幅度降低大脑中的HD蛋白

Tabriz说：“安全委员会已经允许我们使用更高的剂量”。这意味着第一组患者没有安全问题。事情正在快速发展！Tabriz：“估计研究将于2017年9月完成”

Tabriz总结道：“在HD研究中英雄是患者和家属，他们贡献了所有的时间”。

在今天的最后一次谈话里，马库斯·穆纳佛（布里斯托大学）提出了一些方法让科学可以用更可靠的假设开始。

这是一个非常激动人心的下午！世界各地的机构都在使用我们看到的基本科学进行研究。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

词汇表

基因沉默 用目标分子告诉细胞不要产生有害亨廷顿蛋白的一项治疗亨廷顿病的方法

HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2020年10月29日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/213>下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。