欧洲Buzz 2016: 欧洲亨廷顿舞蹈症协作网大会纪要

#EHDN2016

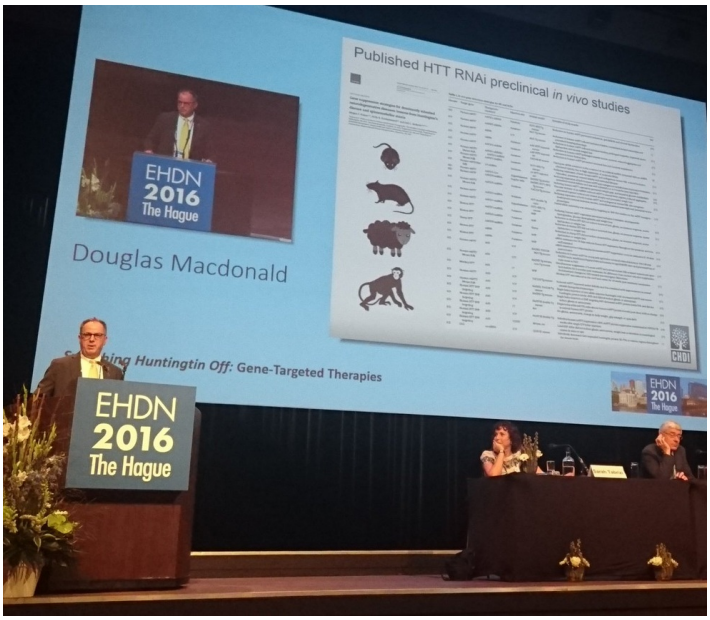
Dr Jeff Carroll撰写 | **2016年9月30日** | **Professor Ed Wild编辑** | **Xi Cao译制**

最早发布于2016年9月23日

2016欧洲2016亨廷顿舞蹈症协作网两年一次的大会是亨廷顿舞蹈症家庭、科学家和医护人员集聚的最大会议之一。

大会的第一个科学环节介绍了HD生物学的最新突破。（这是第一次，科学家们用通俗的语言向HD家庭成员讲解他们的研究。我们支持这种做法！）

第1天-新机制



Doug Macdonald教授指出了HD基因沉默的很多动物模型研究，现在我们要开始在人体上试验了。

Laura Ranum在会议开始建议了一个HD基因可能造成危害的新思路。Ranum说：“以前大家会把重点放在有毒的突变亨廷顿蛋白上，但有些基因可以以不同的方式解读，比如说倒着读。那些不靠谱的遗传解读可以让细胞制造奇怪的小蛋白质，可能会导致损坏。Ranum展示了这些在HD患者的大脑奇怪小蛋白，但是他们也没有造成损害，她认为现有的“基因沉默”药物应针对大多数导致这些奇怪的蛋白质分子携带的信息。

来自英国格拉斯哥的**Darren Monckton**一直对为什么有些患者的发病时间比预期的更早或者更晚感兴趣。HD突变的长度是发病时间的决定者。平均而言，HD基因内的CAG重复数越多，发病越早。但除了CAG的过度重复以外，有时也会出现cag-cag-caa-cag拼写错误。这些小错误隐藏在CAG重复中，是很难被发现的，但现在有了新技术的帮助，Monckton正在使用新的测序技术，来解读数百个HD患者突变的精确代码，早期的结果表明，这些小的隐藏的小问题可能会导致细胞生病。

来自莱斯特大学的**Flaviano Giorgini**讲的是线粒体—细胞的能量工厂。在活细胞中，线粒体不断分裂、合并，像水滴合流成一个水坑。在HD，线粒体有片段化的趋势，喜欢保持分离，而不是搅在一起。有趣的是，研究人员也逐渐发现功能失调的线粒体是帕金森病发展的驱动力。Flav利用果蝇来研究阿尔茨海默氏病和帕金森病线粒体问题之间的潜在联系。当Flav让HD苍蝇表达一份额外的、被称为“Parkin”帕金森病线粒体基因，它们们活得更久。这支持了一个观点，在帕金森病和亨廷顿舞蹈症细胞线粒体的问题可能是类似的。

Robert Pacifici是CHDI基金会的首席科学官，这是专门开发HD疗法的基金会。Pacifici讲述基金会在发展针对能量水平低下疗法方面的努力。Pacifici提醒大家，已经在疾病早期，在HD患者的大脑观察到了低能量水平。两个最大的HD人体试验，检测肌酸和辅酶Q10，旨在提高细胞能量水平。不幸的是，两个试验都未能改善HD症状。Pacifici认为，这并不意味着提高HD患者的能量水平是一个坏主意，只是我们可能一直都没有很好的理解它。CHDI正在和一系列能量专家合作，来剖析HD中的细胞能量水平低下是如何发生的。Pacifici说 -如果我们更好地了解在HD细胞低能量的起源，我们可以设计更好的方法来解决它。当细胞老化，会经历一个称为“氧化损伤”的过程，即关键的细胞成分发生化学损伤。Pacifici描述了氧化损伤和细胞制造足够存活下去的能量的能力下降之间的关系。CHDI正在研究量化氧化损伤发展的标准化工具。研究人员使用超级强大的MRI（磁共振成像机）来衡量活着的HD患者的大脑化学物质。这将使得未来的药物试验可以包括HD患者的大脑中的能源生产的实时测量。在活着的人类大脑中的进行这些测量是一个“很酷”的进步。

第一天 关闭亨廷廷蛋白：基因靶向治疗

会议的下一个重点是真正令人兴奋的话题-亨廷顿降低策略，也被称为“基因沉默”。

基因靶向治疗会议的开幕介绍从**Sarah Tabrizi教授**开始，她来自伦敦大学学院。她请观众回想HD生物学的基本知识：细胞解读一个突变基因，遗传信息被复制到一条“消息”中。这条“消息”的基因复制被细胞用来制造突变亨廷廷蛋白，最终导致HD。因此，我们有一些目标需要干扰-一个突变基因，一条突变基因的“消息”和蛋白质本身。

来自CHDI基金会的**Doug Macdonald**，在会议上报告了关于链接基因和蛋白的“消息”的基因沉默疗法。有一系列的技术可以使用，各有好处和缺点-HD研究人员正在尝试所有的技术！所有技术都通过瞄准、破坏链接HD基因和蛋白质的“消息”来工作。一些需要无害的病毒来传递药物，来消灭HD基因“消息”。一般来说，使用病毒传递细胞指令被称为“基因治疗”。其他针对HD信息分子的方法，像一种被称之为“反义寡核苷酸ASO”的药物，并不需要病毒传递。这个疗法由Ionis药企带头，目前正在进行HD患者临床试验。还有一些公司正在推进ASO和病毒传递疗法这两种方法。Macdonald提醒大家，病毒治疗只需传递一次，而ASOS需要多次注射。这些复杂的问题只能在人体临床试验中解决。这些临床试验的参与者都是英雄，为HD社区承担测试这些药物的风险！Macdonald也报告了开发“生物标志物”的最新进展。生物标志物是在患者接受药物治疗后需要测量的东西。测量结果能告诉

我们药物是否有效。Macdonald与一个研究团队合作，制定的亨廷顿蛋白水平的敏感试验。因此，鉴于我们的目标是降低血液中HD蛋白水平，研究人员可以使用这些工具来确定他们的药物是否起作用。

> **“如果可能的话，下一个 Ionis/罗氏基因沉默研究将检测药物是否对HD有效 ”**

Paul de Sousa医生问Tabrizi教授，“Ionis药企的下一步是什么，临床试验的时间预期是怎样的？”Tabrizi教授提醒大家，目前，Ionis试验是一项安全性研究，旨在建立药品对人类是否安全。通常情况下，这项安全研究试验之后还会有2期和三期临床研究，查看药物是否有效，但在目前情况下，计划更快速地推动试验的进行！如果可能的话，下一项研究将会只需要一期临床试验，以确定药物是否对HD有效。这证明，如果药物被证明是安全和有效的，每个人都想尽快让患者得到这些药物。

来自伦敦大学学院的**Francesco Muntoni教授**已经在进行ASOs人脑研究。Muntoni也在研究神经肌肉疾病如杜氏肌营养不良症和脊髓性肌萎缩SMA。在这些疾病中，Muntoni使用ASOs调整特定的基因信息，类似于我们想在HD中做的。Francesco Muntoni是一位发展儿童的退行性疾病疗法的传奇人物。Muntoni研究儿童型脊髓性肌萎缩症，他将其类比为“遗传性小儿麻痹症”，因为SMA的孩子也会失去肌肉控制。Nusinersen ，是一种ASO药物，能够改善SMA动物模型。现在正在对SMA婴儿进行临床试验，通过脊髓液注射的药物。这和ASO药物在HD患者临床试验很类似，所以我们可以从SMA学到很多。Muntoni说 SMA试验表明使用了Nusinersen的孩子出现了很大的改善。Muntoni也分享了一个SMA孩子接受nusinersen治疗后，表现出了很惊人的运动控制能力！这是一项很令人兴奋的成果。

Matt Chiocco，来自Shire制药，有一种不同的抑制亨廷廷蛋白的方法。Shire有方法能阻止消息的产生。Chiocco报告了Shire公司的基因治疗方案，都需要依靠病毒递送。Shire和Sangamo开发了很酷的工具，称为“锌指蛋白抑制剂”。特制的蛋白质粘在HD基因的DNA附近，当传递到细胞时，蛋白质阻断基因复制消息的机制。没有消息，就没有蛋白质。Shire的疗法是创建病毒来教会细胞如何停止HD基因被复制。当他们将这些病毒传播给HD小鼠的大脑时，症状出现了改善，这表明他们研究的方向是正确的！

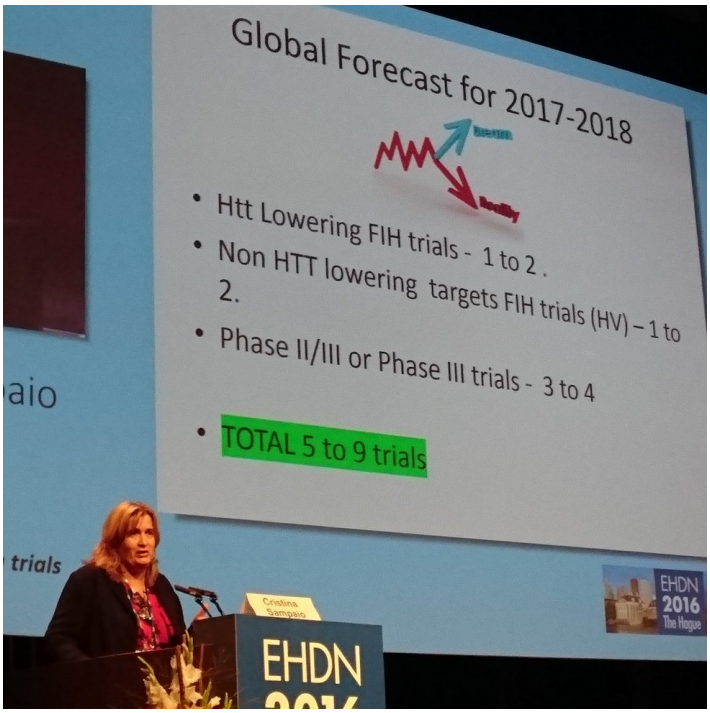
第一天 HD大动物模型

下午的会议开始从HD“大动物模型”开始。大多数实验室使用小动物HD模型，如苍蝇，蠕虫和老鼠，这是相对简单的。但来自CHDI基金会的**David Howland**，提醒参会人员“只有人类患有亨廷顿舞蹈症”。她提醒我们，老鼠的大脑大小是人类大脑的1/1000，也缺乏人类大脑的复杂性。例如，如果研究人员试图将药物传递到大脑，老鼠的大脑就比人类的大脑更容易填充。像猴子或羊这些动物是发展HD药物的有力工具，因为他们有大的复杂的大脑。研究人员已经开发了绵羊，猪和猴子的HD模型，使药物测试可以在更大的大脑上进行。

剑桥大学的**Jenny Morton教授**是使用HD绵羊模型的先锋，她建议使用MRI来观察活体绵羊和人类大脑。她的团队已经做了很多实验，包括研究HD绵羊的思维能力。Morton目前对HD引发的思考问题有兴趣，这种研究很难在小鼠上进行，因为小鼠都有些笨笨的！她尝试用新方法测试复杂的心理活动，比如识别人脸。羊能迅速学会识别一张脸，并且准确性很高。面部识别的能力需要复杂的大脑机制。这些也证明了HD绵羊模型对针对HD认知问题的药物试验是非常有用的。

为什么**Ralf Reilmann**会养HD猪呢？猪脑袋大，有点类似于人类大脑。Ralf的猪会帮我们设计针对大型大脑的药物试验。**Anthony Chan**帮助开发了有史以来第一只HD猴子模型。

第一天 缩短通讯



Cristina Sampaio预测最近会开始很多临床试验

UCL的**Pamela Farshim**告诉我们新的病毒设计可以更好地通过HD小鼠的大脑。更好的病毒可以帮助应用“基因治疗”或“基因编辑”来治疗的大脑的更多领域。隆德大学的**Rana Soylu**利用病毒使小鼠单个的脑区产生突变的亨廷顿蛋白。大脑的激素控制中心，下丘脑，当它开始生产突变蛋白时，会导致其他脑区出错。UCL的**Gillian Bates & Nadira Ali**已经确定HD基因解读出错时会产生的消息分子。这消息可能会导致有害的“短”的亨廷廷蛋白质。他们也在HD大脑中发现了短消息分子。他们现在正在研究为什么这种信息分子会在HD中出现、它的蛋白质是否会造成损害。**Emma Yhnell**提出的数据显示提前训练HD小鼠的思考，能改善它们以后在思考任务上的表现。如果“大脑训练”对HD有长远利益，这对人类也是非常有启发的。艾玛计划在人类HD患者中进行试验。**Ed Wild博士**报告了有史以来最大的HD脑脊液项目，HDClarity研究，他说：“HDclarity现已起步”，研究人员可以使用样品、访问数据 hdclarity.net。

第一天 保持脑细胞功能：针对神经修复和更换

来自哥伦比亚大学的**Lori Quinn**讲述了一个叫“参与HD”的运动项目。这项研究的目的是希望确定对HD病人锻炼的积极支持是否有益。她提出的数据表明，体育锻炼能够增加患者在短期试验期间的体力。令人兴奋的是，HD患者经常参与锻炼也能改善心态。这一控制良好的小研究表明，保持HD患者的积极锻炼是有益的，可能益处比我们之前的预期更多。这一初步研究刚刚结束，她很希望能继续更大的试验，可以提供更详细的指导方针。

Beth Fisher，来自USC，也是对运动对大脑健康的影响感兴趣，特别是帕金森病。像亨廷顿舞蹈症，帕金森病的会导致在很长一段时间内的特定脑细胞缓慢流失。对于Fisher来说，这是非常特殊的，因为它表明，大脑可以在很长一段时间补偿持续的细胞损伤，并且不出现症状！她的小组研究

了人类帕金森患者，以及小鼠模型。他们感兴趣的是运动对小鼠和人类帕金森氏症患者已经有症状的影响。把小鼠和人暴露在高或低强度的运动中，如跑步和散步。他们使用一种被称为“PET扫描”的成像技术，Fisher的团队可以追踪完整大脑中的脑功能的变化。高强度运动提高了帕金森小鼠和人脑电路控制运动的功能。Fisher认为，锻炼计划的重要方面是学习一种新的技能和锻炼强度。在帕金森病中研究的成功为HD的相关研究提供了有用的信息。

来自UCL的**Marina Papoutsi**，对HD患者能够训练他们的大脑，让大脑更有“可塑性”或“灵活”感兴趣。她的研究，HD大脑训练，使用一种叫做“神经反馈训练”作为一种HD患者的大脑锻炼。通过扫描仪，可以看到研究对象大脑的特定部分的活动水平的图形表示。比如说研究对象在想像跑步时，这个大脑区域的活动会增加，就像是真的在跑步。患者能够立即得到大脑活动量的反馈。这样参与者可以在超过4周的训练中，增加他们的大脑活动。这些增加的大脑活动与改善在HD患者中退化的功能有关。 Papoutsi的研究表明，大脑训练也对有些HD患者有帮助，更多的研究也正在进行中。

卡蒂夫大学的**Anne Rosser教授** 研究是否更换流失的脑细胞是一种可行的HD治疗方法。以前的“细胞替代”的研究结果不明确，但在正确的地方使用正确的细胞是可行的。细胞替代目前不可靠。注入的细胞可能会死亡，反应也是不稳定的。如何改进呢？Rosser形成了修复HD联盟\研究其他的细胞来修复问题。科学发展很快-我们现在可以使皮肤组织转化成脑细胞-这些叫诱导多能性干细胞。现在我们有更好的制作脑细胞的配方和更好的方法。

第二天 Nrf2和氧化应激-生物合理和开发药物

HD氧化应激-身体如何对化学物质产生反应。活着是很费力的一件事！我们的细胞是不断生产可能有害的化学物质。最活跃的化学物质会通过氧化其他东西造成损害。我们的身体有化学防御机制来防止这种氧化损伤。Nrf2是一种蛋白质，像一个总开关，控制氧化应激反应。据报道，氧化应激反应在HD中出现异常。还记得辅酶 Q10吗？它是一种抗氧化剂，研究显示辅酶Q10对HD无效，但也许我们可以开发更好的新药，能更好地到达大脑，更好地进行修复。

> **“Sampaio的意思是我们很擅长否决坏主意 ”**

Alberto Bresciani正在和CHDI基金会合作、开发Nrf2药物。Alberto的药物靶点录像非常科学、并令人印象深刻！**Jeff Johnson**使用基因编辑过的老鼠和病毒来研究氧化损伤。来自Biogen的**Brian Wipke**提供了多发性硬化症MS和药物DMF的经验教训。DMF对MS患者有效，其作用之一是抗氧化效果很好，能激活Nrf2通路。

第2天-和HD一起生活

Alice Rivieres问，艺术对亨廷顿舞蹈症的生活的作用是什么？她的机构，叮叮咚，通过艺术探讨HD经验。她告诉我们，当HD患者告诉我们他们的感受时，我们应该倾听，并相信病人。Rivieres感谢所有的‘小兄弟姐妹’-世界上所有的HD小鼠！

Anne Lennon-Bird 勇敢地说出了描述了她的HD经历，和她作为一个母亲和妻子的斗争。她和她的丈夫采取了一个非常开放的方式、与他们的孩子沟通他们的父亲的HD情况。她生动地描述了照顾一个烦躁或暴躁、但仍迫切需要你帮助的人的矛盾心情。当儿童被迫成为患病父母的照顾者的不公

平。她让她的孩子们参与到他们父亲的医护的决定中。她很害怕孩子们也会遗传到HD, “你不能保护你的孩子，你不能保证他们的安全”。她认为虽然HD是一个可怕的悲剧，但是一路走来，这也让她的家人更坚强。

Martha Nance博士分享了她作为一个医生的经验。Nance的建议在亨廷顿舞蹈症社区工作的医生们积极融入这个社区。并且，“作为一个医生，你能给的最好的礼物是你的时间”。最后，Nance告诉我们：“你需要一个团队，一个人不能挑起这些重担。”

第2天 缩短通讯

UCL的**Davina Hensman -Moss**介绍了HD的DNA修复途径。她集中了大量的HD 和一些罕见的相似的疾病的DNA样本。他们想找到可能会影响细胞修复自己DNA的遗传差异。一种理论认为，如果细胞不能修复自己的DNA，HD遗传错误可能会在某些细胞中增长，加速疾病的发展。他们发现DNA修复机制的遗传差异，和这些“遗传扩展”疾病的提早发病有联系。令人兴奋的是，这些发现可能最终导致治疗多种疾病的疗法。

Ahmad Aziz，来自莱顿大学，想知道在HD基因中的CAG重复数是否影响一般人群的大脑。他发现了抑郁的一些证据，但抑郁症非常常见、并且能被多因素诱发。

Jeff 和 Ed的介绍

Izelle Labuschagne研究催产素，一种有复杂生物学和行为关系的激素。催产素水平在HD中可能出现降低，所以Izelle做了核磁共振实验看催产素喷鼻剂的影响。接受催产素的患者在尝试识别情绪时会出现更多的大脑激活。

卡蒂夫大学的**Duncan McLauchlan**研究HD的淡漠症状，包括失去活力与激励。McLauchlan开发了一系列的电脑游戏来测量淡漠和激励。他发现能够解释大脑功能导致淡漠的性能上的差异。伯明翰大学的Clare Eddy用电刺激来研究HD大脑。刺激大脑有助于学习。她发现，电刺激能够短暂改善一些患者某些方面的功能。值得继续研究看看它是否能提高其他治疗的效率。

第3天-临床试验

Claudia Testa展示了从First-HD 试验的数据，SD809是丁苯那嗪的改进版。sd809有利于减少不

必要的动作，让病人感觉更好。ARC-HD研究了人们从丁苯那嗪换成sd809后会出现的变化。结果显示病人换成SD809后，对舞蹈样动作的控制和丁苯那嗪相同。

Dominique Bonneau展示了HD半胱胺（cysteamine）试验。在HD动物模型中有很好的进展。**半胱胺未能显示有效性**。半胱胺试验很大，但可能还不够大。不清楚现在是否有足够的热情来追求更大、更长的试验。

Harald Gelderblom 介绍了Action-HD试验，使用安非他酮治疗淡漠。安非他酮是一种药物，用来帮助人们戒烟，这激发了研究人员思考它可能会改善淡漠。我们*非常*需要治疗淡漠的药物。**不幸的是研究结果是否定的，安非他酮不能治疗淡漠**。

卡蒂夫大学的**Monica Busse** 介绍了发挥HD试验，包括有组织的锻炼活动。**发挥HD是一个积极的试验**。3个月的监督下的锻炼，患者出现了身体和运动功能的改善！没有出现认知的改善。运动的患者体重下降-这可能是好的或坏的，取决于患者开始时的体重。

梯瓦制药的** Michael Hayden ** 介绍了最近完成的骄傲HD试验，检测pridopidine对HD运动功能的作用。梯瓦已经发现药物可能对不同的大脑系统有几种不同的效果。**骄傲HD试验：与安慰剂相比，pridopidine没有改善运动功能*。Teva公司的调查药物是否对疾病进展有影响。目前尚不清楚，HDBuzz会有更多的消息！

Bernhard Landwehrmeyer将所有在进行的HD试验数了一遍，有很多！**Christina Sampaio**嘲弄了即将到来的临床试验-创新试验设计，如“第一人”的临床试验，参与者是患者，而不是健康的志愿者。Sampaio说 Wave Life Sciences虽然新加入HD，但看起来在开发药物方面非常坚定。 我们将有可能在未来几年内看到一至两个非常新的HD药物试验。我们将会很忙！加入参与-HD为这些未来的试验准备！**Ralf Reilmann’s**的测量运动机器已经被用在一些临床试验中。

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

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月08日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/226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。