

2018国际亨廷顿舞蹈症诊疗大会-第三天 Huntington's disease therapeutics conference

国际亨廷顿舞蹈症诊疗大会第三天的更新：亨廷顿蛋白、如何降低



Dr Jeff Carroll撰写

2018年3月15日

Professor Ed Wild编辑

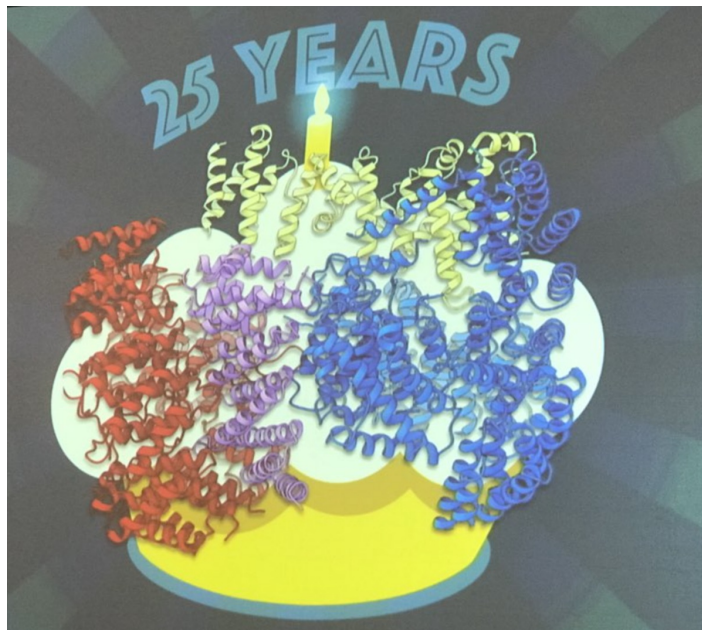
Xi Cao译制

最早发布于2018年3月02日

2018届HD诊疗会议的最后一天！今天的会议有两个环节，第一个环节的重点是HD基因制造的蛋白质，第二个环节包括来自Wave Life Sciences和Ionis药企的亨廷顿蛋白降低试验分享。

星期四上午-亨廷顿蛋白

HD基因里CAG序列的过度重复，是导致每个病人发病的原因。而细胞利用基因作为指令，制造蛋白质——今天的会议聚焦于HD蛋白。



亨廷顿蛋白的结构

来自Grenoble Alpes大学的Sandrine Humbert，一直在研究大脑的发育，以及HD基因和蛋白对大脑发育过程的影响。为了理解大脑发育的过程，Humbert的实验室设计了一个大脑中没有HD基因和蛋白的老鼠。他们发现缺乏HD基因的细胞出现了异常的分裂和移动。在大脑发育过程中，新生的细胞会沿着其它细胞移动，试图找到正确的位置。在HD基因被删除的老鼠中，细胞移动的过程也发现异常，表明HD基因在这个过程中扮演着重要的角色。

来自IRBM Science Park 的Andrea Caricasole, 正在进行大规模的亨廷顿蛋白"蛋白质翻译后修饰"研究。这个修饰指的是在上亨廷顿蛋白添加微小的化学物质作为"装饰物"。细胞可以通过这些装饰来调节蛋白质的功能。比如说, 他们在亨廷顿蛋白添加了几十个装饰, 通过添加和去除这些装饰, 能看到亨廷顿蛋白对这些调试的反应。这些反应都很有意思, 有些甚至可以防止突变的亨廷顿蛋白继续破坏细胞。Caricasole的团队正在研发对单个亨廷顿蛋白装饰非常敏感的试验。这样他们就能够追踪, 在疾病过程中哪些出现了改变, 也许可以找到修复它们的方法。

来自华盛顿大学的Rohit Pappu, 他的实验室正在开发一种工具, 研究部分形状受HD突变影响的蛋白质。Pappu的实验室使用电脑、试图预测被HD突变改变的蛋白质的形状。他们也成功观察到了一个"蝌蚪"的形状。这个形状也一直是HD领域激烈争论的话题! Pappu的研究也支持这个"蝌蚪"的形状。

来自埃默里大学的李晓江已经研发出一种有趣的老鼠模型, 这个老鼠的亨廷顿基因可以在成年后被关闭, 可以只在大脑或者身体中进行关闭、或者在大脑身体中都进行关闭。这些小鼠的基因没有发生突变-它们只是帮助我们了解关闭"健康" HD基因会出现什么后果。令人欣慰的是, 当基因被关闭后, 大脑没有出现异常。但是出乎意料的是, 关闭基因导致了胰腺发炎。目前还不清楚这回对人类患者有什么影响, 但目前的亨廷顿降低疗法只打算在大脑中降低突变蛋白的水平。李教授也使用了CRISPR-Cas9的基因编辑技术, 来剪掉老鼠HD基因的有害部位。通过使突变基因在小鼠体内失去活性, 成功地降低了毒性的亨廷顿蛋白水平。李教授的工作非常忙碌! 他还用CRISPR基因编辑技术, 设计了一个亨廷顿舞蹈症的猪模型。这些猪模型可能对测试新药很有用, 因为猪的大脑和人类很相似。

来自UCSanDiego 的Ankur Jain研究RNA, 这是一种"信使分子", 当细胞需要适用DNA中的指令来制造蛋白质的时候、就会产生这种信使分子。DNA生活在细胞的细胞核里, 而RNA自由可以自由在细胞里走动。大家一直都认为遗传性大脑疾病是由有毒蛋白质引起的, 但是有越来越多的证据表明, 有时突变基因产生的RNA信使分子也可能有毒。例如, 一些RNA序列可以附着在重要的蛋白质机器上, 阻碍它们在细胞内工作。HD和其他脑部疾病中出现的RNA异常斑点的形成有可能就是RNA出现毒性。他发现可以通过人工加热和冷却RNA来形成RNA异常斑点。这些斑点只在RNA含有粘性序列时出现, 比如HD的CAG过度重复序列。目前还不清楚这些RNA斑点是否会对HD有害, 但他们可能会。比如, 如果RNA被困在细胞核中, 就不能用来产生蛋白质。反义分子(类似于目前正在开展HD临床试验的那些)可以粘附细胞核中的RNA、并阻止它们形成斑点。其他药物在理论上也可以用来解决脑疾病中的RNA粘性问题的。

"Kochanek冷冻了蛋白、然后拥电子光束给蛋白照了几千张照片。电脑结合了这些照片、并生成了亨廷顿蛋白的结构的首张细节图"

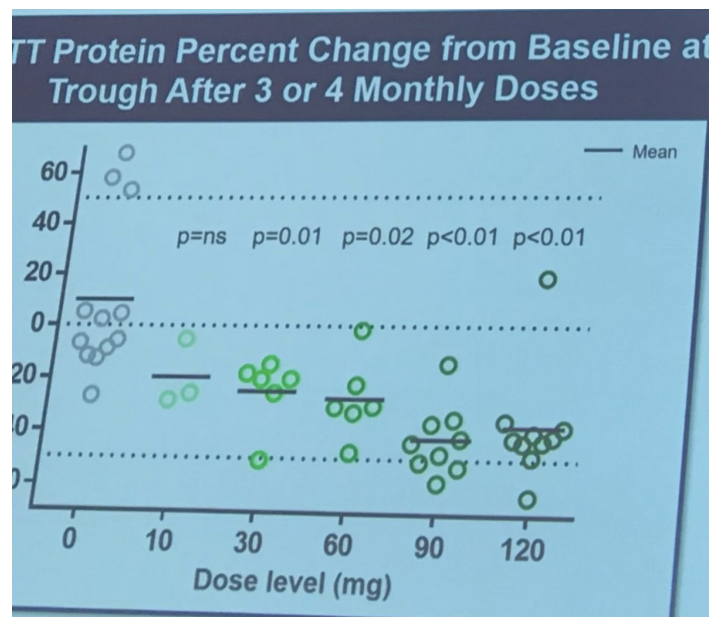
最近Stefan Kochanek的实验室刚刚发现了亨廷顿蛋白的结构! 蛋白质的结构对了解它们如何工作以及药物研发非常重要。亨廷顿基因发现于25年前, 但蛋白分子较大, 摇摆不定, 粘性强, 它的结构很难被发现。有一个团队甚至把亨廷顿蛋白送到太空、试图形成晶体, 但是, 没有成功。Kochanek的团队成功了, 他们的研究结果发表在自然杂志。他们使用另一种HAP40蛋白质("huntingtin-associated protein 40")来稳定亨廷顿蛋白。一旦稳定后, Kochanek冻结住蛋白、并用电子束拍了几千张照片。这是通过电脑产生的第一张亨廷顿蛋白的详细分子结构的照片。这个发现很酷, 给了我们大量灵感。但有一点需要注意: 有些区域仍然摇摆不定, 无法确定结构——包括蛋白质起始处、含有突变的极为重要的一小块。

星期四下午-亨廷顿降低

亨廷顿降低也就是降低亨廷顿蛋白水平的治疗方法。方法有很多，大多只治疗方案的目标是在亨廷顿蛋白和HD基因之间传递信息的“RNA”。

UC Berkeley 的Michael Rape，研究如何诱导细胞去破坏单个蛋白质。在很多情况下，包括在HD中，如果能去除特定的一个蛋白质是非常有帮助的。细胞有多个的蛋白质降解途径-包括使用一个微小的、叫做“泛素”化学修饰作为标签。细胞会把泛素解读为是一种“吃掉我”的信号，就去破坏携带它们的蛋白质。他们一直致力于了解细胞如何使用泛素标记，来标记那些需要很快被破坏的蛋白质——例如可能有毒的蛋白质。他们建立了一种工具，让研究人员可以观察到蛋白质通过这种快速破坏途径。细胞快速破坏蛋白质的机制非常强大—所以Rape的实验室也打算利用这个机制。他们最近开发的技术，叫做“PROTAC”-允许研究人员利用泛素系统驱动细胞破坏特异性蛋白。

弗吉尼亚大学的Scott Zeitlin研究 HD小鼠、试图找出当降低突变和/或正常的亨廷顿蛋白，对老鼠会有什么影响。每个人都从父亲和母亲那里继承一个亨廷顿基因，大部分HD病人有一个正常和突变的拷贝。科学家称健康/正常蛋白为“野生型”，因为它在野生动物中比较常见。这些问题非常重要，因为所有的亨廷顿降低治疗的目标都是降低大脑中的亨廷顿蛋白，Ionis的药物会减少正常和突变亨廷顿蛋白，而Wave的药物是希望降低突变亨廷顿蛋白。



这是个非常重要的图表，图表显示每个剂量 HTRx 降低了脑脊髓液中的突变亨廷顿蛋白的百分比，最高剂量降低了50%

我们认为只降低突变蛋白或者降低突变/正常蛋白都是又好处的-但是一个悬而未决的问题是，降低这些蛋白是安全的吗？Zeitlin繁殖的老鼠在成年后，可以降低正常和/或突变的蛋白。他发现在早期，降低突变蛋白、对大脑中蛋白质累积的效果更好，对老鼠的体重下降和运动功能效果也更好。在同时降低突变和正常亨廷顿蛋白时，早期治疗的效果也更好。所以，降低亨廷顿蛋白要越早越好。有一个测试（握力），当只降低突变蛋白时，效果很好，但降低正常和突变两种蛋白时，反而没有效果。在其它方面，这两种方案都一样有效，关键因素是早期治疗。Zeitlin也观察了在开始降低蛋白后停止治疗会发生什么，老鼠的情况又恶化了。这表明长期治疗比短期治疗要好。

OHSU 的Jodi McBride的工作是使用无害的病毒给脑细胞发送指令、来生产破坏RNA的分子。这种方法的好处之一是，病毒会允许细胞一直制造RNA破坏分子，理论上只需要一次治疗。她正在猴子身上试验她的治疗方法，猴子有着与我们更为相似的大型复杂大脑。具体来说，她的研究小组正致力于将病毒送到大脑中称为“壳putamen”的部分。壳是特别有趣的，因为它是HD中最脆弱的脑区之一——在HD患者的中会出现大面积萎缩。她描述了运送病毒需要的脑部手术方面的改进，包括在注射时使用核磁共振来成像大脑。病毒治疗会让HD基因RNA在整个壳中减少一半，这是非常显著的改善。接下来，来自Wave Life Sciences的Mike Panzara，正在策划2个使用“反义寡核苷酸（ASO）”来治疗HD的临床试验。ASOs是短小的DNA片段，可以进入细胞、摧毁指定的RNA、从而降低蛋白质水平。

Panzara告诉大家，Wave目前针对HD患者运行2个ASOs试验。为什么是两个试验呢？Wave的疗法依赖于靶向HD基因里的微小的遗传变异，这些遗传变异被称为单核苷酸多态性（SNPs）。这些微小的遗传变异不会导致HD，它们只是正常的人与人之间的遗传变异的一部分——每个人的基因都不是完全相同的。有趣的是，这些变异只存在于每个人HD基因的2个拷贝的一个中。通过针对这些变异，Wave的ASOs可以区分HD基因的正常拷贝和突变拷贝。Wave目前在PRECISION-HD1 and PRECISION-HD2这两个研究中进行早期安全性研究。这些研究中所使用ASOs瞄准HD基因中的不同遗传变异。这种治疗方法的挑战在于患者不仅要携带HD突变，而且这些HD突变还需要携带特定的遗传变异、这样突变的基因才能够被药物发现。因此，这些试验必须集中在携带这些变异的病人身上。Wave已经开发出了非常酷的新技术来检测这些变异，以及区分HD基因的突变拷贝和正常拷贝。Wave进行了初步的研究，他们在64%的志愿者中发现了药物靶点。

接下来，来自Ionis的Anne Smith和UCL的Sarah Tabrizi介绍了另外一个ASOs试验，这个是针对HD的正常拷贝和突变拷贝。Smith提醒大家，Ionis的项目在2005年就已经开始了！最先开始进行的是细胞和动物研究，这些早期的研究证明了ASO的确能够降低亨廷顿蛋白、改善动物的HD样症状。在2012和2013年发表的HD小鼠模型的研究，证明亨廷顿降低疗法可以改进动物的HD样症状。Smith解释了为什么Ionis决定用ASOs疗法来攻击HD基因的正常拷贝和突变拷贝，而不仅仅攻击突变拷贝。

ASOs疗法的一个好处是，他们能够扩散到整个大脑。Smith展示了猴子实验的数据，在脊髓药物注射之后，ASOs在大脑中广泛扩散。Ionis还研究了更大的动物，比如猪、也发现药物在猪的大脑里广泛扩散。他们也进行了毒性研究，结果表明长期服用该药的耐受性很好（猴子研究长达15个月）。遗憾的是，对于人类患者而言，在患者接受ASOs治疗的同时，无法提取他们呢的大脑组织进行检测、观察药物是否在大脑得到了广泛的扩散。所以我们怎么能知道药物是否有效呢？Smith说在猴子的研究中，他们发现了大脑中的亨廷顿降低疗法也会导致脊髓液中的亨廷顿蛋白减少，所以Ionis建立了一个非常复杂的电脑程序来预测大脑和脑脊髓液中的亨廷顿降低速度，脑脊髓液的获取可以通过腰椎穿刺进行。这时候，Ionis的试验有了制药巨头罗氏的加入，而罗氏拥有丰富的临床试验的资源 and 经验。

“Tabrizi感谢了所有参加第一次试验的勇敢志愿者们，大家也纷纷鼓掌。”

Sarah Tabrizi在大会介绍了Ionis和罗氏的ASO治疗首次人体试验。这项研究是一项“安全性”研究——进行这项研究的主要目的是确定该药是否对患者安全。这项研究是在英国、德国和加拿大的9个地点进行的。通过脊髓液给患者注射的药物的剂量是“逐渐增加的”，从刚开始的低剂量一直到最后的高剂量。这种谨慎的剂量增加是为了让医生进行独立的安全评估。这项研究包括46名非常勇敢的

患者志愿者，他们愿意冒着可能失败的风险、成为第一批接触这种药物的患者。研究人员测量了脊髓液里亨廷顿蛋白的水平-这和大脑中的亨廷顿蛋白水平密切相关（因为不能直接测量患者大脑中的亨廷顿蛋白水平）。

试验证明，脑脊髓液中，亨廷顿蛋白下降的幅度是惊人的-平均高达40-50 %！Tabrizi说研究人员还觉得，亨廷顿蛋白降低会在接下来的6个月继续改善。Ionis建立了一种模型，可以预测大脑中的亨廷顿蛋白和脑脊髓液中的亨廷顿蛋白的关系。这表明，大脑的亨廷顿蛋白下降的幅度可能很高。患者的安全也在试验中得到密切地监控，没有发现任何严重的不良反应。Tabrizi说“药物所有测试的剂量都是安全和耐受性良好”。非常成功！这项研究的所有研究对象现在都被纳入“开放标签扩展”研究，安慰剂组也已经开始接受药物治疗，并将继续被监控。Tabrizi感谢了所有参加第一次试验的勇敢志愿者们，大家也纷纷鼓掌。

会议也在这个令人激动人心的时刻结束了！罗氏和Ionis也在计划的下一个大规模的试验，用来确定药物是否能改善HD症状。

最新: Ionis'关于试验结果对HD社群的声明

HDBuzz的联合创始人Ed Wild 是 Ionis HTTRx 项目的调查员，也是 Ionis 和罗氏的顾问，以前也为 Wave 提供过咨询。所以这篇文章由Jeff Carroll撰写，Jeff 和Ionis在小鼠试验有还在做，但是和本次临床试验无关。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

亨廷顿蛋白 这个蛋白是由亨廷顿基因产生的

HDBuzz2011-2025. 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2025年5月15日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/255>下载