

## 降低亨廷顿蛋白疗法汇总

降低亨廷顿蛋白疗法汇总



Dr Jeff Carroll撰写

2018年12月13日

Dr Tamara Maiuri编辑

Xi Cao译制

最早发布于2018年12月04日

**我**们从Ionis公司、罗氏公司那里获知了一系列令人激动的项目新进展。他们的项目是测试一种降低亨廷顿蛋白产量的药物——但这些公司的项目已不再是唯一的。最近，其他几家公司——包括Wave Life Sciences、PTC Therapeutics和Voyager Therapeutics——已经宣布了他们自己的降低亨廷顿蛋白的治疗项目。有很多事情正在发生，HDBuzz在这里汇总一下目前的这些降低亨廷顿蛋白的疗法。

### 降低亨廷顿蛋白

所有这些方法的都是为了降低脑细胞中亨廷顿蛋白的水平。亨廷顿蛋白是细胞按照亨廷顿舞蹈病基因的蓝图制造的小型机器。大多数研究人员认为，导致亨廷顿舞蹈病的脑细胞功能障碍的是突变的亨廷顿蛋白，而不是DNA突变。



*哪个才是降低亨廷顿蛋白的正确疗法？或许所有的都是！*

在我们进一步了解之前，我们先来看看这个过程是如何工作的。细胞遵循DNA的指令，但细胞并不直接使用这个指令来制造蛋白质：细胞将在DNA中指令复制到一种基因信息的临时副本中。这种基因信息是由一种叫RNA的化学物质制成的。科学家称这种临时副本为**信使RNA**、简称**mRNA**。

所以DNA里的HD基因中的指令被复制到信使RNA中，然后被细胞解译用来构建亨廷顿蛋白。虽然过程有点令人感到混乱，但这很有效！

请记住这一点：生产链上任何地方的断裂都会阻止细胞产生亨廷顿蛋白。在动物实验研究中，降低亨廷顿蛋白可以显著改善类似于亨廷顿舞蹈病的症状。

这种治疗亨廷顿舞蹈病的方法被称为“降低亨廷顿蛋白疗法”。最近至少有三家公司宣布，在各种降低亨廷顿蛋白的方法上已经取得了令人振奋的进展。

## Wave公司的精准疗法

“Wave公司的方法以正常HD基因和突变HD基因之间的微小基因差异为靶点。这些微小的基因差异是正常人类遗传变异的一部分，并且这些差异似乎对亨廷顿舞蹈病症状没有影响。但是这微小的基因差异为反义寡核苷酸（ASO）疗法提供了一个靶点，让反义寡核苷酸（ASO）可以区分正常的亨廷顿蛋白信息和突变的亨廷顿蛋白信息。”

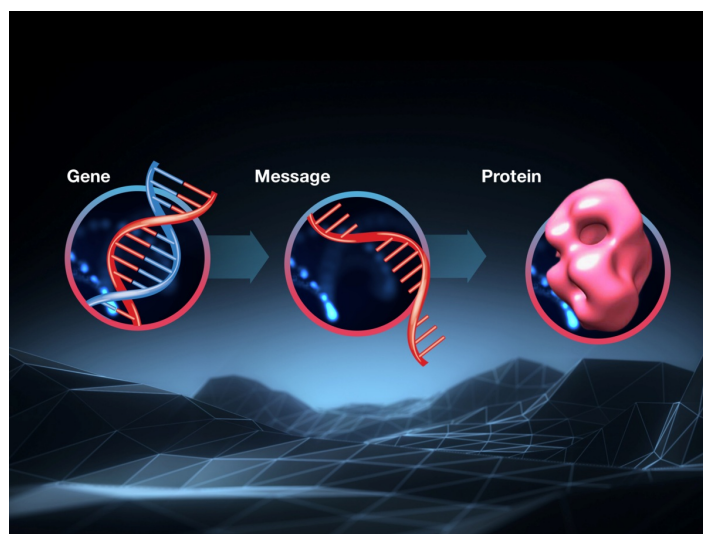
Wave公司有2个试验。就像目前罗氏公司在亨廷顿舞蹈病患者身上测试的药物一样，Wave公司的策略方法也是靠反义寡核苷酸(ASOs)进入细胞、发现特定信使RNA并摧毁它们。反义寡核苷酸(ASOs)是一种小型的、经过大量修饰的DNA片段。

与罗氏公司的试验一样，Wave公司的目标是希望通过破坏亨廷顿蛋白信息来改善亨廷顿舞蹈病的症状。但Wave公司所采取的方法略有不同。几乎每个亨廷顿舞蹈病患者身上都有一个突变的亨廷顿舞蹈病基因和一个正常的基因。罗氏公司的药物的目标是这两个基因，最终降低大脑中正常和突变亨廷顿蛋白水平。

Wave公司的方法以正常HD基因和突变HD基因之间的微小基因差异为靶点。这些微小的基因差异是正常人类遗传变异的一部分，并且这些差异似乎对亨廷顿舞蹈病症状没有影响。但是这微小的基因差异为反义寡核苷酸（ASO）疗法提供了一个靶点，让反义寡核苷酸（ASO）可以区分正常的亨廷顿蛋白信息和突变的亨廷顿蛋白信息。

在理想的情况下，只针对突变的亨廷顿舞蹈病基因显然更好。正常的亨廷顿舞蹈病基因在细胞中有许多重要作用，但并非所有这些作用我们都能完全了解。如果这很容易，那这就是我们应该做的。

然而，并非每个HD患者都适合使用Wave公司开发的反义寡核苷酸（ASOs）。要使Wave公司的方法奏效，一个人必须遗传了HD突变和药物靶向的基因差异。



DNA、RNA和蛋白-分子生物学里你所需要知道的一切

Wave公司的研究结果显示，多达三分之二的亨廷顿舞蹈病患者可能适合使用他们开发的两种反义寡核苷酸（ASOs）疗法。每一种药物都针对不同的基因变异。有了这两种药物，Wave公司就可以让更多亨廷顿舞蹈病患者中使用。

他们正在加拿大、欧洲和美国的亨廷顿舞蹈病患者中测试这两种用来降低突变的亨廷顿蛋白的反义寡核苷酸（ASOs）疗法的安全性。就像之前罗氏的实验一样，这些研究的目的是确定这些药物是否安全。如果是这样的话，他们随后将在更大范围的研究中测试药物改善亨廷顿舞蹈病症状的能力。

我们最近也从Wave公司听说，他们正在研究另一种反义寡核苷酸（ASO），针对的是HD基因的第三种基因差异。第三种药物还没有在人体中进行测试，但是为那些不适合使用这两种Wave药物的人提供了额外的希望。2019年，我们希望听到关于Wave公司人类试验的安全研究的初步进展，以及关于他们开发的第三种反义寡核苷酸（ASO）的更多细节。

## P-T-C公司的方法是什么？

在降低亨廷顿蛋白的领域里不仅仅有反义寡核苷酸（ASOs）疗法。在今年秋天于维也纳举行的欧洲亨廷顿舞蹈病协作网（EHDN）会议上，PTC Therapeutics公司的阿努·巴塔查里亚(Anu Bhattacharyya)向EHDN的听众介绍了她的公司取得的令人振奋的进展。她的公司也对降低亨廷顿氏舞蹈症的治疗感兴趣。

“PTC公司正在研发一种小分子药物，也就是口服药片，以降低亨廷顿蛋白信使RNA的水平。”

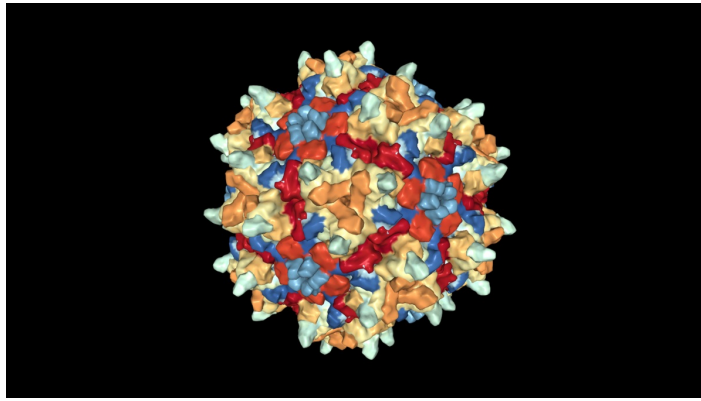
PTC公司的方法与Wave公司和罗氏公司的所采用的反义寡核苷酸（ASO）方法完全不同。这些治疗都需要通过对大脑或脊柱注射——如果它们有效，那肯定是值得的，但这远比我们最终希望看到的更具侵入性。PTC公司正在研发一种小分子药物，也就是口服药片，以降低亨廷顿蛋白信使RNA的水平。

PTC公司是开发这种干扰特定信使RNAs的新疗法的先锋，他们的目光投向了亨廷顿舞蹈病。他们已经开发出一种药物，可以降低细胞中亨廷顿蛋白的水平。在EHDN大会上，PTC首次展示这些药物在活老鼠的大脑中也起作用——这表明药物能够从胃进入大脑，这一个巨大的成就。

特别酷的是，即使药片所降低的大脑中的亨廷顿蛋白水平比注射药物降低的要少一些，药物仍然是非常有用的。一粒降低亨廷顿蛋白的药片可能相当于每六到十二个月注射一次药性更强的药物，而不是每一两个月要注射一次。

PTC公司的项目仍在早期，因为它还仍在动物身上进行测试。但这是一种真正令人兴奋的方法，如果在未来的试验中被证明安全有效，它可能会带来非常大的益处。PTC公司的目标是在2020年开始人体安全研究。而且，PTC公司也有成功的记录。PTC公司目前已有两种治疗肌肉萎缩症(另一种遗传性神经系统疾病)的口服药物获得批准。

## Voyager



病毒已经进化成为进入细胞的利器

在今年秋天的另一次会议——欧洲基因和细胞治疗学会的会议上，我们从Voyager药企那里得到了另一个令人兴奋的亨廷顿降低的最新消息。Voyager是一家生物技术公司，专注于使用基因疗法治疗脑部疾病，包括亨廷顿舞蹈症。

基因治疗与ASOs药物或小分子药物的作用机制不同。基因治疗依靠很小的、无害的病毒将新的基因信息传递给细胞——在这种情况下，是脑细胞。病毒非常擅长潜入细胞，所以聪明的研究人员已经弄清楚如何诱使它们把有益的东西输送到身体的不同细胞中。

在这种情况下，Voyager的研究小组已经定制了病毒，病毒会传递指令，告诉脑细胞如何制造一种特殊的RNA片段，寻找到亨廷顿mRNA并破坏它。实际上，病毒会将细胞重编程为工厂、每天来生存一种药物，药物的工作原理与我们上面讨论的ASO药物类似。

这种方法有一个巨大的好处，就是只需要治疗一次。一旦经过治疗，理论上，脑细胞将会无限期地产生亨廷顿降低分子。如果安全有效，这显然比每月接受脊椎注射或甚至每天服药要好。

然而，这种治疗方法有一些潜在的缺点。首先，它可能在某种程度上是不安全的，但在目前这个阶段我们还无法预见这些副作用。而且因为治疗是不可逆的，我们必须在基因治疗试验中格外小心。其次，虽然这些病毒很容易进入小鼠大脑的大部分细胞，但对人类大脑中的860亿个神经元进行攻击要困难得多。

**“Voyager的研究小组已经定制了病毒，病毒会传递指令，告诉脑细胞如何制造一种特殊的RNA片段，寻找到亨廷顿mRNA并破坏它。实际上，病毒会将细胞重编程为工厂、每天来生存一种药物，药物的工作原理与我们上面讨论的ASO药物类似。”**

Voyager的科学家们报道了在猴子身上进行的实验，猴子拥有更接近我们自己的大脑。Voyager开发了外科技术来帮助病毒在猴子大脑的大部分区域传播，包括大脑深部结构和大脑皮层——大脑外层有皱纹的部分。

这是一个特别重要的进展，因为Voyager所针对的深层大脑结构对于ASO药物而言，相对难以达到，但是这些机构深层大脑结构在HD中起着关键作用。实验还显示出对猴子亨廷顿基因有很好的抑制作用——在深层大脑结构中约减少三分之二，在外部皮质脑细胞中约减少三分之一。如果在人类HD患者中实现类似的结果、可以切实地让患者受益。

和罗氏的实验一样，Voyager设想的路径是减少正常和突变HD基因。考虑到这一点，而且他们的治疗在完成后不能逆转，这个治疗需要非常谨慎的方法，而他们也正在所有这些猴子研究中采取这种方法。

## 总结

对于正在进行的罗氏研究，我们有很多理由感到兴奋。每个人，包括HDBuzz，都在为这项研究而努力，并热切希望它能够为HD患者提供一些益处。但是，正如这些最新进展表明的，这并不是唯一正在被研究的治疗方法。还有其他亨廷顿降低的方法，虽然还在起步阶段，但是都有非常大的潜力。

一起来回顾一下：有两个正在进行的亨廷顿降低ASO疗法人类临床实验。其中罗氏的药物靶向正常和突变的HD基因，已经通过了人体安全性测试，并将很快进入药物有效性实验。另一个目标仅是突变基因（波），目前正在进行安全测试。然后，我们还有Wave的针对HD基因的单个微小差异的疗法，正在进行广泛的安全性研究，为人类试验（旅行者和其他人）做准备。最后还有一个非常新颖的小分子方法（PTC）。

多种路径的结合不仅增加了一次成功的机会，而且提供了多次的机会。这提供了一个美好的未来，药物组合可能会产生最大效益，尽可能降低风险。联合疗法已成功地应用于其他疾病，如HIV、癌症和糖尿病。

---

*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。*

---

---

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](http://hdbuzz.net)

于2025年5月17日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/266>下载