

## 2019亨廷顿舞蹈症治疗学大会-第一天

HDBUZZ报道2019亨廷顿舞蹈症治疗学大会

Joel Stanton撰写 | 2019年3月21日 | Professor Ed Wild编辑 | Xi Cao译制

最早发布于2019年2月27日

# 来

自Jeff和Ed的报道-亨廷顿舞蹈症（HD）治疗学大会是HD研究领域最大的年度聚会。今年的会议比以往规模更大，更令人兴奋。

## 星期二早上-大脑白质

这是2019年度亨廷顿病治疗学会议的第一天！今天早上是关于HD中“白质”功能障碍的环节。

脑细胞用来相互交流的导线是通过一种叫做“髓鞘质”的物质来绝缘的，髓鞘质的颜色偏白。在大脑中，髓鞘质不是由神经元直接产生的，而是由一种叫“少突胶质细胞”的专门大脑支持细胞产生的。

Company (Drug)	Modality (Delivery)	Allele selective	Clinical status
Roche (RC3042)	ASO (Intrathecal)	No	Phase III enrolling in 2019
Wave (WVE-120101) (WVE-120102)	ASO (Intrathecal)	Yes	Phase Ib/IIa started in 2017
uniQure (AMT-130)	AAV(miRNA) (Intracranial)	No	Phase I/II IND approved by FDA January 2019
Voyager (VY-HTT01)	AAV(RNAi) (Intracranial)	No	IND in 2019
PTC (tbc)	Small molecule (oral)	No	Preclinical
Shire/Takeda (tbc)	AAV(ZFP) (Intracranial)	Yes	tbc

现在有这么多的亨廷顿降低疗法正在开发中！

Richard Lu对HD的白质功能障碍很感兴趣，他早期的研究发现了有助于少突胶质细胞形成的重要基因。Lu的研究已经确定了能够提高细胞制造白质能力的药物，包括损伤或损伤后的药物。已经证明用这些药物治疗可以帮助遭受神经损伤的动物恢复，这表明它们能够帮助重建白质。他认为这些药物可能在HD中 useful，HD中可以观察到白质丢失，这一想法在HD动物模型中是值得测试的。

Peter McColgan也对HD中白质的变化感兴趣，他利用高科技成像技术对携带HD突变的人进行了研究。在像TRACK-HD这样的研究中，研究人员甚至在症状开始之前就已经在大脑中看到白质的变化，但是为什么呢？为什么其中一些大脑连接比其他连接更容易受到损坏？

这些连接就像很小的装满水的排水管，我们可以用特殊的“扩散”核磁共振扫描来研究它们。水通常只会沿着管道向一个方向流动，而不会向其他方向流动。核磁共振扫描仪可以检测到这一点。如果水开始向一些意想不到的方向移动，那一定意味着水管坏了。这些改变能在扫描中被观察到。不同类型的脑细胞可能是造成HD大脑中这些连接改变的原因，其中也包括某些中子或细胞，它们的工作是通过制造髓鞘质、隔离连接来支持脑细胞。大脑皮层——我们大脑中对思考至关重要的皱巴巴的外部部分——是在不同的层次上形成的，有点像树木的年轮。这些新的扫描仪非常灵敏，可以单独观察和研究这些层次，而不是研究整个大脑皮层。大脑皮层的各个层次都与大脑的不同部位相连，因此了解皮层是如何一层一层地变化的，对于了解HD大脑是很重要的。

Govinda Poudel也对HD患者大脑中的通讯中断感兴趣，他使用不同类型的成像技术来绘制这些变化。尤其是大脑皮层（大脑皱巴巴的外部部分）和大脑深层纹状体之间的联系。这些大脑部位是通过白质绝缘的连接相连。Poudel的研究已经确定了大脑皮层和纹状体之间的特定联系，这些联系在HD患者中尤其容易被破坏。这些大脑皮层-纹状体连接的变化与HD症状同时发生，表明沟通障碍可能直接导致HD的相关症状。

CHDI基金会的Dorian Pustina正试图将同一个人的不同类型MRI扫描结合起来，以提供有关HD如何影响大脑的有用信息。TRACK-HD 和TrackOn-HD的研究在几年前就已经完成了，当使用创新的方法来分析它们时，这些研究收集到的扫描结果还在不断地为我们提供新的信息。容积成像技术告诉我们脑壳里面有什么。功能成像技术利用血流告诉我们大脑在做什么。白质成像技术告诉我们大脑区域之间的联系。Pustina将这三个技术结合起来，来观察症状前HD的大脑变化。这项工作是与IBM一起完成的，IBM拥有合并和分析大型数据集的计算能力。他发现，将基线白质连接数据添加到我们已知的患者资料中（年龄、CAG重复数），我们可以预测未来几个月可能发生的脑萎缩程度。然而，有一个注意事项-很大程度上取决于如何获得标准化和优化的扫描。

## 星期二下午-亨廷顿降低

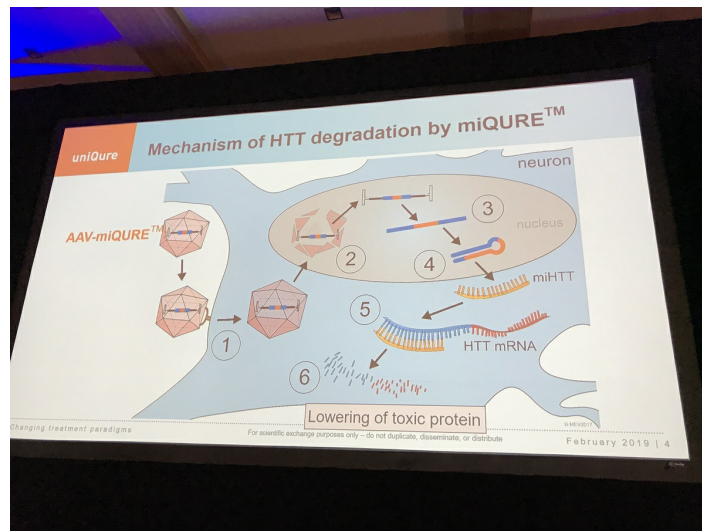
今天下午的会议内容非常精彩，重点是“亨廷顿降低”-即降低亨廷顿蛋白和mRNA水平的疗法。

第一位讲者是来自Uniqure的Paulina Konstantinova，他们正在开发一种降低亨廷顿的基因疗法。

Uniqure的疗法依赖一种叫做腺相关病毒（AAV）的微小无害病毒，这个病毒携带指令、可以帮助目标细胞降低亨廷顿蛋白的水平。用于降低亨廷顿蛋白的这种Uniqure病毒的正式名称是“AMT-130”。因为这些病毒不能自己进入大脑，所以需要非常细的针将它们注射到大脑组织中。Uniqure计划针对早期HD患者进行临床试验。Uniqure已经在细胞和六种不同的HD动物模型中测试了他们的病毒。Konstantinova描述了猪HD模型的具体实验。在这样的大型动物身上工作是很重要的，它们的大脑比老鼠更接近人类自己的大脑。

病毒疗法的一个好处是，注射一次的疗效能持续很长时间。Konstantinova提供的数据显示，给猪注射一次AMT-130药物，一年后猪大脑中的亨廷顿蛋白还在继续降低。这种病毒也能降低了大脑深处中易受HD损伤的重要区域的亨廷顿蛋白水平。在大脑纹状体中，突变亨廷顿蛋白的降低率大于70%。Konstantinova也展示了Uniqure在识别“生物标记物”方面的一些尝试，以及可以用来测量亨廷顿降低对大脑影响的实验。令人兴奋的是，单次注射6个月后，HD猪脊髓液中亨廷顿蛋白的水平降低了25%-70%。这表明，在治疗过的动物（希望是人）中，亨廷顿蛋白的减少可以在不采集脑组织样本的情况下进行监测。Uniqure发现他们的亨廷顿蛋白降低分子会在大脑细胞间扩散，这可以解释为什么一次注射病毒就会导致在大脑内如此广泛的分布。上个月，FDA批准了Uniqure药物

AMT-130的首次人体试验，希望能够在2019年上半年开始。



我们听说了好几种降低亨廷顿蛋白的“基因疗法”——这一种是Uniqure公司的，它刚刚获得了FDA的批准，准备开始人体临床试验。

下一个是来自Voyager Therapeutics的Dinah Sah，他们也正在开发一种利用AAV传送指令的降低亨廷顿疗法，这种疗法可以教会目标脑细胞如何降低亨廷顿水平。药物的名字叫VY-HTT01。Voyager和Uniqure开发的病毒装备有非常细微的差异，但这两种病毒最终都会导致目标细胞中亨廷顿蛋白的减少。有趣的是，Voyager计划将他们的药物注射到大脑丘脑—丘脑这个区域受HD的影响和纹状体相比要更小，但与大脑其他区域有着紧密的联系，因此可能能够更广泛地传播病毒。我们期待Voyager下一步在大脑袋的HD动物模型中的表现。

亨廷顿降低疗法的病毒传递的这些不同方法看起来非常精彩的，重要的是尽可能多地尝试、找出最安全和最有效的方法。

Bev Davison研究亨廷顿降低疗法的时间长达20年。她的实验室发表了第一个在老鼠大脑中降低亨廷顿蛋白的实验。最近，Davison的实验室一直在研究基因组编辑工具，包括CRISPR/CAS9，CRISPR/CAS9可以让研究人员能够真正修改DNA。他们正在开发一些工具，让CRISPR/CAS9能够选择性地消除突变的HD基因，不再去打扰正常的HD基因。我们以前在HDbuzz上讨论过这种方法。Davison的实验室正在开发出新的CRISPR/CAS9工具，这些工具不需要实际切割DNA来降低亨廷顿蛋白的水平。如果它有效的话，这可能比传统的方法要安全得多。这些新工具不仅可以降低细胞中的亨廷顿蛋白，也不需要切割DNA，而且能够选择性地降低突变亨廷顿蛋白的含量。他们现在正在研究一种新技术，这种技术可以让Crispr/CAS9保持短期活跃。最好还是让这些基因剪刀只在需要的时候被打开。

今天的最后一位讲者是来自PTC药企的Anu Bhattacharya，他描述了一种完全不同的降低亨廷顿蛋白的方法。

PTC的方法依赖于“小分子”药物，这些药物是口服药丸，可以针对特定的基因。他们正在研究包括HD在内的多种疾病类型。这个方法与我们今天之前听到的方法截然不同。如果它起作用，PTC的方法能够依靠一粒简单的药丸来降低整个大脑的亨廷顿蛋白水平。Bhattacharya解释说，PTC的药物通过选择性地标记、降解亨廷顿蛋白信使起作用。

在细胞中，PTC的药物能有效地降低亨廷顿蛋白的水平。当老鼠口服药物时，药物可以降低大脑中高达80%亨廷顿蛋白的水平。更详细的分析表明这种降低的效果在大脑中普遍出现。PTC现在正在优化这些药物，以确保尽可能多药物能够进入大脑，并且可以降低亨廷顿蛋白的含量。随着这一过程的进行，PTC的目标是在明年开始人体试验。

第一天的会议在一个非常有趣的讨论中结束：“无论亨廷顿降低这一疗法的结果是好还是坏，HD社区应该如何做好准备？”

我们现在已经有很多正在进行或者准备开始的亨廷顿降低临床实验—重要的是开始计划如何理解即将出现的所有实验结果。

---

*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。*

---

---

HDBuzz2011-2021. 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2021年3月07日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/268>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。