

口服药物可能会改写降低亨廷顿降低疗法的故事

PTC研究团队最新进展



Dr Sarah Hernandez 和 **Dr Jeff Carroll** 撰写 | 2022年2月15日

Dr Rachel Harding 编辑 | **Xi Cao** 译制 | 最早发布于2022年2月01日

亨廷顿加降低疗法在HD研究中得到了大量的关注，这是有原因的。因为这是第一种直接针对HD病因——亨廷顿蛋白的潜在治疗方法。但目前的亨廷顿降低方法存在局限性：它们需要通过脊髓液或脑部手术进行输送，治疗药物在大脑内不能充分分布，而且不能穿过血脑屏障(这就是为什么它们需要通过腰椎穿刺或脑部手术进行给药)。它们也不会减少大脑外的“外周”组织中的亨廷顿蛋白。

PTC 药企的科学家们最近在著名杂志《自然通讯》(Nature Communications)上发表了他们的研究成果，描述了一系列可以降低亨廷顿蛋白的药物分子，这些分子可以口服，并显示可以分布到大脑以及身体各处。这些结果在5年前听起来就像是科幻小说。但在2020年后的世界，奇迹永远不会停止! 所以，让我们深入研究他们的数据显示了什么，以及这对降低亨廷顿蛋白疗法意味着什么。

大海捞针



大海捞针

PTC从筛选一个巨大的分子库开始——大约30万种不同的分子！他们在HD患者的细胞上测试了这些分子。这对于识别目标分子来说是很有希望的第一步，因为它可以筛选那些对人类细胞产生影响的分子。通常情况下，在进行人体试验之前，如果只在动物模型上进行研究，药物一般不会像科学家们认为的那样发挥作用。在人类细胞上的观察表明，这种药物分子将在我们最感兴趣的唯一生物体——人类身上产生预期的效果

改变信息

从这30万个分子中，PTC的科学家们锁定了两种有望降低人类细胞中亨廷顿水平的分子。这两种分子类似于“拼接调节器”，这意味着它们可以通过改变产生亨廷顿蛋白的信息被解读的方式来降低亨廷顿蛋白的水平。PTC的科学家们继续在不同的实验中分析这些分子，同时也观察了一种非常相似的分子，他们称之为HTT-C2。

你可以把每个基因想象成一本故事书。当基因的序列或故事结束时，就像故事的最后一部分会有“尾声”这一章，基因向细胞发出信号，表明基因的序列已经完成。这些拼接调节器的工作原理是将最后一页向前移动，这样故事就会在结束之前粗线“尾声”。那这个故事就不再能够读得通，细胞就会破坏这个信息，不再制造相关的蛋白质。就像你会扔掉一本毫无意义、已经提前知道结局的书，这本书只写者：“很久以前和结束”。

选择性靶向亨廷顿基因

与其他专门针对亨廷顿序列设计的疗法相比，像PTC这样的拼接调节药物的一个缺点是“脱靶效应”。像HTT-C2这样的药物也可以改变“尾声”这一章在其它基因中的位置。但好消息是，HTT-C2似乎在低剂量时、主要影响的是亨廷顿基因。当实验在检测被处理过的细胞中的所有基因时，即使剂量水平远高于之前的实际使用水平，也没有观察到广泛的影响。这表明，尽管HTT-C2可能会改变其他基因的水平，但它能够分辨出亨廷顿基因，这一点令人惊讶。

影响是可调节以及可逆的

但之前所有的实验都是在实验室的培养皿中进行的。当HTT-C2被赋予整个的生物体时会发生什么？它有同样的效果吗？它能降低大脑中的亨廷顿蛋白吗？为了回答这些问题，PTC的研究人员转向了HD小鼠模型。

“这种新型的治疗方法可以通过服用一片药物来降低亨廷顿，对于那些对更具侵入性的治疗方法犹豫不决的患者来说，这种方法可能会改变他们的观点。”

给小鼠每天喂食HTT-C2。是的，你没看错，这种药物是口服的。这与以前的亨廷顿降低疗法有很大的不同！对于那些熟悉亨廷顿降低疗法领域的人来说，以前的治疗方法要么需要腰椎穿刺给药，要么需要脑部手术给药，这两种方法都不理想。这种新型的方法，通过一粒药丸来实现亨廷顿蛋白的降低，可能会改变那些一直在犹豫是否采用更具侵入性的治疗方法的患者的看法。

令人鼓舞的是，给予小鼠的HTT-C2越多，亨廷顿蛋白的含量就越低。这是一个好消息，因为它表明HTT-C2的剂量可以通过积极调整来降低亨廷顿蛋白的含量。我们还不知道在人体中应该降低多少亨廷顿蛋白才会产生有益的效果，而不是有害的，所以这是一个巨大的安全优势——如果亨廷顿蛋白降低得不够，可以给予更多的药物，如果亨廷顿蛋白降低得太多，可以减少剂量。

另一个令人兴奋的发现是，HTT-C2治疗的效果可以很快逆转。仅在停止治疗10天后，亨廷顿蛋白水平就恢复到了治疗前的水平。这是另一个主要的安全优势——这种药物的“失效”非常快，这意味着药物离开病人系统的所需的时间将相对较快。如果在服用HTT-C2之后观察到一个负面的结果，那么这种影响可以很快逆转。然而，药物在小鼠的身上的失效时间为10天，而人类的失效时间可能不同。

减少大脑和身体中的亨廷顿蛋白

HTT-C2治疗既针对亨廷顿的扩增拷贝，也针对亨廷顿的未扩增拷贝，这与目前由Wave药企开发的基于ASO的治疗方法不同，后者只针对扩增拷贝。因为未扩增的亨廷顿拷贝仍然需要在细胞内执行它的正常工作，所以跟踪这两个拷贝被降低了多少是很重要的。



改写故事

当研究人员观察服用了HTT-C2的HD小鼠的大脑时，他们发现整个大脑中扩增的和未扩增的亨廷顿蛋白都减少了50%。这包括对HD最敏感的区域，这表明HTT-C2在最需要它的区域产生了影响。

亨廷顿在身体的所有细胞类型中都有表达，而不仅仅是大脑。因此，虽然我们知道HD对大脑的影响，因为大脑的变化控制了疾病最明显的部分，如情绪变化和舞蹈病，但HD对心脏和肌肉等其他组织也有影响。正因为如此，它可能还有助于降低所有组织中的亨廷顿蛋白，而不仅仅是大脑。

当作者评估了HTT-C2在大脑外组织中降低亨廷顿蛋白的程度时，他们发现它实际上比在大脑中要高得多——它降低了90%以上！虽然研究表明50%的减量是可以接受的，但90%的减量可能太多了。

出于安全考虑，PTC的研究人员通过改变药物的化学结构进一步调整了药物，从而产生了另一种他们称为HTT-D3的药物。当给小鼠服用HTT-D3时，小鼠大脑和身体中的亨廷顿蛋白水平都降低了50%左右。

HD中拼接调节器的下一步是什么？

这是一种令人兴奋的降低亨廷顿蛋白的新方法。令人鼓舞的是，一种名为risdiplam的类似药物已经获得了FDA的批准，目前正用于治疗另一种神经退行性疾病——脊髓性肌萎缩症（SMA）。这加强了用类似方法治疗HD的可能性。

“剪接调节剂，如本文中的HTT-D3和PTC的药物发现项目中的PTC-518，似乎能满足所有要求——它们降低了大脑内外的亨廷顿蛋白，可以口服，绕过血脑屏障，并且对亨廷顿蛋白具有选择性。”

在本文中，HTT-D3被用作一种概念验证药物，PTC公司正在利用他们的流水线开发一种不同的药物。这种药物被称为PTC-518。PTC-518在非HD患者中的一期安全性试验正在进行中，但中期结果表明试验进展顺利。到目前为止，该药的耐受性良好，没有不良反应。他们在HD患者身上的二期试验计划于2022年底开始。

拼接调节剂，如论文中提到的HTT-D3和PTC研发管线中的PTC-518，似乎符合所有条件——它们能降低脑内外的亨廷顿蛋白水平，可以口服，它们能绕过血脑屏障，而且它们对亨廷顿蛋白有选择性。在HD研究的艰难一年里，这似乎好得让人难以置信。现在数据看起来很有希望，让我们继续耐心等待后面的实验进展。

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

于2025年5月17日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/317>下载