

# 2023国际亨廷顿病治疗学大会第二天

2023国际亨廷顿病治疗学大会第二天

Joel Stanton, Dr Rachel Harding, Dr Leora Fox, 和 Dr Tamara Maiuri撰写 | 2023年4月28日  
Xi Cao译制 | Dr Sarah Hernandez编辑 | 最早发布于2023年4月27日

# 欢

欢迎来到HD科学的第二天，来自杜布罗夫尼克现场直播！在昨天令人惊叹的基础科学讲座之后，今天重点讨论开发HD新试验治疗方法的公司。点击[此处](https://en.hdbuzz.net/343)查看我们对第一天的报道：<https://en.hdbuzz.net/343>。我们将以文章的形式发布会议每天的摘要。

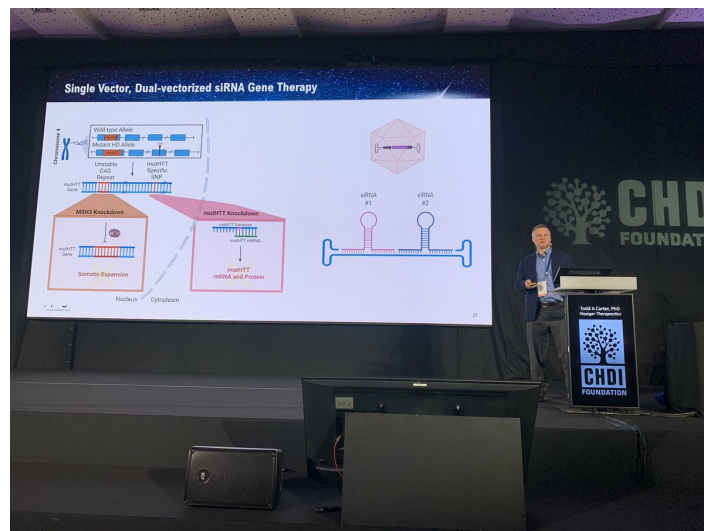
## HD候选治疗药物管线

### ASO的独特方法

上午的第一位发言人是来自一家名为VICO的药企的Nicole Datson博士，他们研究的药物HD社群都很熟悉，即反义寡核苷酸或ASOs。包括Wave和罗氏在内的几家药企已经在HD患者中测试ASO药物，不过Vico的方法是独特的。VICO的ASO直接靶向导致HD的基因突变——亨廷顿蛋白基因开头附近的一个重复扩增的“CAG”序列。这非常有趣，因为HD并不是唯一的由于“CAG重复扩增”导致的疾病——至少有8种其他人类疾病是由相同的基因变化引起的，这些不同的基因在整个基因组中存在。因此，如果该药物有效，它有可能应用于与相同基因变化类型相关的任何一种疾病家族。Vico首席科学官Nicole Datson博士概述了Vico的方法。即使是普通的亨廷顿蛋白基因也有很长的CAG序列（在大多数没有HD的人中约为17-20），因此这些药物很难仅特异性结合疾病形式的HD。但Vico表示，虽然他们靶向CAG的ASO药物不仅能识别导致疾病的较长形式的CAG，而且似乎更喜欢这些较长的CAG，因此该药物对扩增的CAG重复有更大的影响。她展示了他们用ASO药物VO659治疗后HD患者细胞的数据。用更高剂量的ASO治疗会导致亨廷顿蛋白的扩增减少。令人兴奋的是，同一种ASO药物对患有另外两种CAG扩张导致的脑疾病的患者细胞也有影响，就是SCA1和SCA3类型的共济失调。在这两种情况下，ASO也更喜欢CAG重复序列较长的突变型基因。如果它有效的话，一种药物可能对CAG重复扩增引起的疾病（包括HD、SCA1、SCA3、DRPLA和SBMA这些CAG扩张导致的脑疾病）起作用。离开细胞后，Nicole分享了用ASO治疗HD小鼠也会导致亨廷顿蛋白的减少。ASO治疗也改善了HD小鼠的行为和大脑解剖结构。Vico的数据显示，ASO在动物的大脑中停留很长一段时间，这表明它们可能在两次治疗之间有相当大的时间间隔。这对需要通过脊椎注射才能到达大脑的ASO药物来说是一个很大的好处。在另外两种CAG扩展疾病SCA1和SCA3的小鼠模型中，他们看到了类似的好处：导致疾病的基因在更大程度上被关闭，出现疾病样症状的改善。VICO还在猴子身上测试了他们的药物，发现他们的药物在大脑的不同区域传播得相当好，并在大脑中停留很长时间，就像他们在小鼠身上看到的一样。根据他们的动物数据，Vico认为对于HD和其他疾病，他们可以每年注射几次药物。这将使家庭更容易接受治疗，使他们更容易参与试验。鉴于这些有前景的动物和细胞研究，Vico在HD、SCA1和SCA3患者中启动了一项早期人体研究。

### RNA 干扰

接下来是William Cantley博士，Alnylam制药公司的研究员，该公司是“RNA干扰（简称“RNAi”）”领域的领先公司。这是一种与ASO完全不同的化学物质，但有一个非常相似的目标——降低靶蛋白的水平。理论上，RNAi比ASO更有效，这意味着你需要更少的药物才能达到同样的效果，但迄今为止，ASO疗法正被广泛用于脑疾病。部分问题是递送——如何将RNAi药物输送到可能需要接受HD治疗的840亿脑细胞。通过将小分子键粘在RNAi药物上，RNAi药物目前已经可以进入其他细胞类型如肝脏。当体内细胞的细胞表面有一个匹配的锁时，它们可以更容易地吸收RNAi药物。Alnylam在这些将RNAi药物引入肝细胞的关键技巧方面有很多经验。但治疗肝脏在HD中并不重要。因此，Alnylam开发了一种新的钥匙“C16”，可以解锁我们在HD中关心的重要脑细胞类型。William在另一种脑部疾病阿尔茨海默氏症中展示了非常酷的数据，在这种疾病中，用C16标记RNAi药物似乎可以很好地进入猴子的大脑。William首次公开宣布，Alnylam正在使用这种很酷的新C16钥匙策略开发一种治疗HD的RNAi药物。William展示了一种新的C16-RNAi药物在HD小鼠中的一些早期工作。使用两种不同的药物，靶向HD基因的不同部分，他们发现亨廷顿蛋白减少。除了这些HD小鼠研究外，Alnylam还在猴子大脑中进行了研究，这些研究表明，大脑皮层的HTT蛋白水平出现大幅降低。令人兴奋的是，因为RNAi药物和ASO药物有不同的风险和益处。在完成之前，我们不知道这些方法中哪一种能带来最大的好处，所以有对比真是太好了。



图片

## 制作亨廷顿蛋白降解器

来自Arvinas药企的Adam Hendrickson分享了他们制作亨廷顿蛋白降解剂的工作，这是一种小分子药物，可以通过将亨廷顿蛋白送到细胞的垃圾桶来降低亨廷顿蛋白的水平。近年来，一种名为PROTACs的小分子分解疾病蛋白的新技术吸引了大量的科学关注。这是令人兴奋的，因为如果这些药物有效的话，是可以口服的。PROTAC的工作原理是使我们细胞中的垃圾标记蛋白与靶蛋白密切接触，在HD的情况下靶蛋白是亨廷顿蛋白。让亨廷顿蛋白以一种特殊的方式被标记，告诉细胞把它当作垃圾处理。Arvinas是最早将这项技术引入临床试验的公司之一。他们目前正在测试一种治疗癌症的药物，这表明这种新方法可能不仅仅是实验室科学家的酷工具。他们正在研究多种不同的脑部疾病，包括阿尔茨海默氏症、帕金森氏症和HD。Arvinas希望靶向“可溶性”亨廷顿蛋白，这种形式先于结构更牢固的蛋白团的形成。他们也在寻找对突变蛋白比对正常亨廷顿蛋白有偏好的药物分子。在培养皿中的细胞中，他们发现他们PROTAC与突变的亨廷顿蛋白和垃圾标记蛋白结合。这些分子结合得非常紧密，这正是他们希望看到的！事实上，来自Arvinas的PROTAC分子可以降低可溶性和结块形式的扩展亨廷顿蛋白的水平，这是个好消息，因为科学家认为降低这两种蛋白的水平

对患者有益。到目前为止，这项工作大多是在培养皿中的细胞中进行实验，但Arvinas现在开始在小鼠中测试其分子。好消息是，PROTAC药物看起来能够进入大脑，这对药物递送来说往往是非常具有挑战性的。

## 追踪超级人类

Alchemab药企的Donna Finch博士介绍了他们工作的重点是针对免疫系统，使用可能对HD脑细胞具有潜在保护作用的抗体。他们的方法是在有抵抗力的患者中发现天然存在的保护性抗体，这是一群寿命很长或受疾病基因影响较小的患者。然后，他们进行各种筛选，找出为什么他们的抗体具有保护作用，并在细胞和动物身上测试最好的抗体。这就像追踪我们当中的自然“超级人类”，找出为什么疾病对他们的影响似乎比大多数人小，并利用这些信息帮助治疗他人。Alchemab来参加这次会议，希望了解是不是可以使用他们的方法治疗HD——很高兴有另一家公司来研究一种新的治疗方法！他们与世界各地的组织合作，帮助他们从患有不同疾病和脆弱性的人身上收集样本。他们将免疫系统信息汇编成一个“数据立方体”，使他们能够对许多个体进行大规模分析。我们生活在大数据时代！像Alchemab这样的公司使用巨大的数据集和许多聪明的计算机工具来发现数据中的小信号，从而揭示新的生物学发现。他们发现，即使在阿尔茨海默病等其他疾病中，抵抗亨廷顿蛋白的抗体也会在有抵抗力的个人中产生。Alchemab已经鉴定出一种抗体，称为ATLX-1095，将它和亨廷顿蛋白的一个片段结合。这个想法是，这种抗体可以告诉免疫系统专注于清除有害蛋白质。在早期的检测中，这种抗体可以防止有害的亨廷顿蛋白碎片粘在一起，从而防止更大的有毒蛋白质的聚集。Alchemab与许多学术合作者合作，他们现在正在重复这些实验——这是一个很酷的合作伙伴关系！Alchemab还表明，ATLX-1095增加了一种称为小胶质细胞的支持细胞进行的亨廷顿蛋白清除量。因此，正如Donna所说，这种药物有助于“吞噬”细胞中的垃圾。这种药物还能够渗透到大脑中。虽然这些抗体最初直接来自人体细胞，但它们需要大规模生产，才能进行更多的实验，最终进行人体试验。Alchemab在实验室生产抗体方面取得了早期的成功。现在他们正在小鼠身上测试这种潜在的药物，所以我们将关注他们在下一阶段临床前工作中的进展！

## 靶向外显子1

接下来是VectorY药企Pavlina Konstantinova博士的分享，他们治疗许多不同的脑部疾病，包括ALS、帕金森氏症和HD。像我们听到的许多其他公司一样，VectorY正试图专门靶向亨廷顿蛋白的突变拷贝，同时保留正常拷贝。他们特别专注于靶向CAG重复扩增产生的蛋白质部分，这种扩增发生在基因的开头，即外显子1。它编码一长串谷氨酰胺，正是这些谷氨酰胺让这种蛋白质变得粘稠和结块。VectorY也在开发一种名为VecTab的新技术，类似于我们之前听说的PROTAC。这是在有害的亨廷顿蛋白上贴上“垃圾标签”的另一种方式，来告诉细胞将其分解并扔掉。Pavlina分享的数据显示，这些“VecTabs”可以减少培养皿中细胞内亨廷顿蛋白团块的数量。他们还治疗了HD小鼠，到目前为止，他们看到亨廷顿蛋白团块减少，运动症状也有所改善。他们还在研究一种使用病毒递送的ALS治疗方法，并测试了其在小鼠和猪、灵长类等大型动物中通过大脑传播的能力。到目前为止，他们看到了良好的传播，这意味着治疗可以到达大脑的许多区域。



图片

### 靶向MSH3

午餐休息前的最后一次演讲来自Voyager药企的Todd Carter博士。Voyager正在致力于靶向MSH3，一种基因修饰物。Voyager是一家“基因治疗”公司，这意味着他们专注于使用无害的病毒颗粒为人体细胞提供治疗。Voyager尤其关注AAV病毒，它天生非常善于侵入脑细胞，而脑细胞是HD最重要的靶点。Todd描述了Voyager的新型病毒颗粒，他们称之为TRACER AAV，具有非常独特的能力。与天然AAV病毒不同，这种工程病毒在注射到血液中后能够进入大脑。大多数AAV病毒会完全被血脑屏障阻止，血脑屏障是一种严密的密封，可以保护大脑免受血液中偶尔发现的病毒和其他有毒分子等有害物质的伤害。大多数AAV病毒，如果注射到血液中，就会被完全排除在大脑之外。Voyager利用巧妙的技术构建了AAV病毒，只需简单注射到血液即可通过血脑屏障进入大脑。如果这一方法奏效，与以前依靠直接通过大脑注射的方法相比，它可以简化HD的基因治疗。与天然病毒相比，Voyager的新型AAV在测试时进入了猴子大脑的更大部分。这表明，这很有可能为HD患者的大脑提供一种有用的有效装备。这项技术的一个很酷的特点是，它可以用来携带多种疗法同时输送到大脑中。例如，可以通过降亨廷顿蛋白和MSH3靶向药物给与HD患者联合治疗。

### 生物标志物与HD：主题演讲

哥德堡大学和伦敦大学学院的Henrik Zetterberg博士分享了HD的生物标志物的工作，包括神经丝光，也称为NfL。Henrik从让我们将NfL作为生物标志物来使用的历史、技术和发现开始，这些发现使我们可以可靠地测量它来跟踪HD和其他脑部疾病的进展。伦敦大学学院的团队，包括HDBuzz自己的Ed Wild教授的研究表明，NfL水平与HD的各个方面之间存在关系，如CAG重复长度和症状出现的时间。NfL可以作为损伤和疾病中大脑损伤的标志物；在成功治疗多发性硬化症、脊髓性肌萎缩、艾滋病毒以及最近形式的Batten病和阿尔茨海默氏症等神经系统疾病后，NfL水平也会下降。研究人员可以测量血液和脑脊液等生物流体中的NfL。在某些疾病中，如HD和阿尔茨海默氏症，NfL水平在症状开始出现时升高。Henrik的实验室也在使用NfL来尝试和梳理一个出现新症状的人是否患有精神疾病，如严重抑郁症或精神分裂症（低NfL），以及神经退行性疾病，如HD或阿尔茨海默氏症（高NfL）。

另一个NfL测量可能有用的领域是帮助医生了解某人在全身麻醉、癌症治疗或手术后是否出现神经损伤或意外副作用。新的方法使NfL的测量变得越来越容易——不必采集脊髓液样本并仔细保存以进行分析，而是可以在家里用手指穿刺进行样本采集！他还从一些意想不到的、相当古怪的角度观察了NfL——比如显示大脑的支持细胞“吃掉”NfL，显示熊冬眠时NfL会上升，或者太空宇航员的NfL也会

上升！总的来说，Henrik强调，NfL可以作为疾病发作的一种测量方法，作为理解药物或手术安全性的一种方式，以及作为观察影响HD症状的其他因素（如年龄和基因变异）的另一个角度。第二天就到此为止！我们将于明天上午回来报道HDTC2023的第三天也是最后一天！

---

*Leora Fox 博士在美国亨廷顿舞蹈症协会工作，该协会与制药公司有关系和保密协议。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

---

HDBuzz2011-2024. 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](https://hdbuzz.net)

于2024年1月20日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/344>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。