# احتمال دارد داروی خوراکی داستان کاهش هانتینگتین را تغییر دهد!

محققان PTC Therapeutics اخیرا یافته‌های جدید هیجان‌انگیزی را منتشر کرده‌اند - یک داروی جدید امیدوارکننده برای کاهش هانتینگتین که می‌تواند به عنوان یک قرص مصرف شود. آیا این رویکرد ما را در مواجه با کاهش هانتینگتین را تغییر خواهد داد؟

توسط Dr Sarah Hernandez و Dr Jeff Carroll

ویراستاری شده توسط Dr Rachel Harding

ترجمه شده توسط Rezvan Hakimi

6 سپتامبر 2023

در ابتدا در تاریخ 1 فوریه 2022 منتشر شده است

---

کاهش هانتینگتین در تحقیقات HD توجه زیادی را به خود جلب کرده است و دلیل خوبی هم دارد. این اولین درمان بالقوه طراحی شده برای هدف قرار دادن مستقیم علت HD - پروتئین هانتینگتین بود. اما محدودیت‌هایی برای روش‌های فعلی کاهش هانتینگتین وجود دارد:آنها نیاز به تزریق به مایع نخاعی یا نیاز به جراحی مغز برای تزریق دارند، توزیع محدود در داخل مغز را نشان می‌دهند، ، و از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند (به همین دلیل است که نیاز به سوراخ کمری دارند یا جراحی مغز). آنها همچنین هانتینگتین را در خارج از مغز در بافت "محیطی" کاهش نمی دهند.

دانشمندان PTC Therapeutics اخیراً کار خود را در مجله معتبر Nature Communications منتشر کرده‌اند که در آن مجموعه‌ای از مولکول‌های دارویی را توصیف می‌کنند که می‌توان به صورت خوراکی مصرف کردو هانتینگتین را کاهش می‌دهد و در سراسر مغز و بدن توزیع می‌شود. اینها نتایجی هستند که حتی 5 سال پیش شبیه داستان های علمی تخیلی به نظر می رسید. اما در دنیای پس از 2020، شگفتی ها هرگز متوقف نمی شوند! بنابراین بیایید به آنچه که داده‌های آنها نشان می‌دهند و منظور آنها از کاهش هانتینگتین، بپردازیم.

## سوزن در انبار کاه

PTC با غربالگری یک کتابخانه عظیم از مولکول ها - حدود 300000 مولکول مختلف شروع شد! آنها هر یک از این مولکول ها را روی سلول های مشتق شده از بیماران HD آزمایش کردند. این اولین گذر امیدوارکننده برای شناسایی مولکول‌های جالب توجهاست، زیرا مولکول‌ها را برای بررسی اثراتی که در سلول‌های انسان خواهند داشت، بررسی می‌کند. اگر مطالعات فقط در مدل های حیوانی قبل از آزمایش روی افراد انجام شود، اغلب اوقات، داروها آنطور که دانشمندان فکر می کردند کار نمی کنند. نگاه اول به سلول‌های انسانی نشان می‌دهد که مولکول‌های دارو اثر مورد نظر را درموجودی که بیشتر به آن علاقه‌مندیم، یعنی انسان، خواهند داشت.

یافتن HTT-C2 مانند یافتن یک سوزن در انبار کاه بود. HTT-C2 نه تنها می‌تواند هانتینگتین را کاهش دهد، بلکه می‌تواند به عنوان یک قرص مصرف شود و از سد خونی مغزی عبور کند - ویژگی‌هایی که باعث می‌شوند این دارو تقریباً خیلی خوب به نظر برسد.

تغییر پیام از میان آن 300000 مولکول، دانشمندان PTC دو مولکول امیدوارکننده را که می‌توانستند هانتینگتین را در سلول‌های انسان کاهش دهند، محدود کردند. هر دو مولکول "تعدیل کننده های اتصال" هستند، به این معنی که می توانند با تغییر نحوه خواندن پیام تولید کننده پروتئین هانتینگتین، سطح هانتینگتین را کاهش دهند. دانشمندان در PTC به تجزیه و تحلیل این مولکول‌ها در آزمایش‌های مختلف پرداختند و همچنین مولکولی بسیار مشابه را که HTT-C2 نامیدند، بررسی کردند.

# تغییر پیام

از میان آن 300000 مولکول، دانشمندان PTC دو مولکول امیدوارکننده را که می‌توانستند هانتینگتین را در سلول‌های انسان کاهش دهند، محدود کردند. هر دو مولکول "تعدیل کننده های اتصال" هستند، به این معنی که می توانند با تغییر نحوه خواندن پیام تولید کننده پروتئین هانتینگتین، سطح هانتینگتین را کاهش دهند. دانشمندان در PTC به تجزیه و تحلیل این مولکول‌ها در آزمایش‌های مختلف پرداختند و همچنین مولکولی بسیار مشابه را که HTT-C2 نامیدند، بررسی کردند.

شما می توانید هر ژن را مانند یک کتاب داستان در نظر بگیرید. وقتی توالی ژن یا داستان به پایان می رسد، قسمت آخر «پایان» می خواند تا به سلول نشان دهد که توالی آن ژن کامل شده است. این تعدیل‌کننده‌های اتصال با انتقال آخرین صفحه به بالا کار می‌کنند، بنابراین داستان قبل از پایان دنباله «پایان» خوانده می‌شود.

از آنجا که داستان دیگر معنی ندارد، سلول آن پیام را از بین می برد و پروتئین مرتبط را نمی سازد. درست مثل این که کتابی را که هیچ معنایی ندارد با پایان زودهنگام پرتاب کنید و فقط بخوانید «روزی روزگاری، پایان»

# هدف گیری انتخابی هانتینگتین

یکی از اشکالات داروهای تعدیل کننده اتصال مانند آنهایی که به‌عنوان PTC شناسایی شده است، نسبت به سایر رویکردهایی که به طور خاص برای هدف قرار دادن توالی هانتینگتین طراحی شده اند، «اثرات جانبی» است. داروهایی مانند HTT-C2 همچنین می‌توانند محل قرارگیری «پایان» در ژن‌های دیگر را تغییر دهند. اما خبر خوب این است که به نظر می رسد HTT-C2 در درجه اول بر هانتینگتین و بر ژن های دیگر در دوزهای پایین تأثیر می گذارد. هنگامی که آزمایش‌هایی برای بررسی همه ژن‌ها در سلول‌های تیمار شده انجام شد، اثرات گسترده‌ای حتی در دوزهای بسیار بالاتر از حد معمول مشاهده نشد. این نشان می‌دهد که HTT-C2 به‌طور شگفت‌انگیزی قادر است بین ژن هانتینگتین، علی‌رغم پتانسیل تغییر سطوح ژن‌های دیگر، تمایز قائل شود.

> **«این نوع جدید رویکرد، که کاهش هانتینگتین را با یک قرص انجام می دهد، می تواند برای بیمارانی که در مورد انواع روش های تهاجمی تر مردد بوده اند، بازی را تغییر دهد. »**

# اثرات قابل تنظیم و برگشت پذیر هستند

اما تمام آزمایش های قبلی روی سلول های یک محل انجام شد. وقتی HTT-C2 را به کل ارگانیسم می دهید چه اتفاقی می افتد؟ آیا همین اثر را دارد؟ آیا می تواند هانتینگتین را در مغز کاهش دهد؟ برای پاسخ به این سؤالات، محققان PTC به مدل‌های موس HD روی آوردند.

موش ها هر روز با HTT-C2 تغذیه می شدند. بله، درست خواندید - به موش ها این دارو به صورت خوراکی داده شد. این تفاوت زیادی با درمان های قبلی کاهش دهنده هانتینگتین دارد! برای کسانی که حوزه کاهش هانتینگتین را دنبال کرده‌اند، درمان‌های قبلی به سوراخ کمری یا جراحی مغز نیاز داشتند که هیچ‌کدام ایده‌آل نیستند. این نوع جدید رویکرد، که کاهش هانتینگتین با یک قرص را انجام می دهد، می تواند برای بیمارانی که در مورد درمان های تهاجمی تر مردد بوده اند، بازی را تغییر دهد.

جالب است، هر چه بیشتر دارو HTT-C2 به موش‌ها تزریق می‌شد، میزان هانتینتین پایین‌تر می‌رفت. این خبر عالی است زیرا نشان می‌دهد که می‌توان دز داروی HTT-C2 را به صورت فعال تنظیم کرد تا مقدار کاهش هانتینتین تغییر کند. هنوز نمی‌دانیم چقدر کل هانتینتین باید در انسان‌ها پایین آید تا اثرات مفیدی بدون آسیب دادن ایجاد کند، بنابراین این یک مزیت ایمنی عظیم است - اگر هانتینتین به اندازه کافی کاهش پیدا نکند، می‌توان دارو بیشتری داد و اگر هانتینتین به اندازه زیادی پایین آمده باشد، میزان دارو را کاهش داد.

یک یافته دیگر هیجان‌انگیز این است که اثرات HTT-C2 به سرعت قابل معکوس بود. فقط 10 روز پس از متوقف شدن درمان، سطح هانتینتین به مقداری که قبل از درمان مشاهده می‌شد بازگشت. این یک مزیت ایمنی دیگر بزرگ است - "شست‌وشو" این دارو بسیار سریع است، به این معنا که زمانی که برای خروج دارو از سیستم بیمار لازم است نسبتاً سریع خواهد بود. اگر پس از مصرف HTT-C2 عوارض منفی مشاهده شود، اثرات به سرعت معکوس می‌شود. با این حال، 10 روز زمان شست‌وشو در موش‌ها است و احتمالاً در انسان‌ها متفاوت خواهد بود.

تعدیل‌کننده‌های اتصال داستان ژنتیکی را تغییر می‌دهند - آنها کد پایان را به سمت جلو هدایت میکنند تا دیگر برای سلول معنی نداشته باشد. همان‌طور که کتابی را که روی آن «پایان» نوشته شده است را دور می‌اندازیم، سلول پیام ژنتیکی را که دیگر معنی ندارد، تخریب می‌کند.

# هانتینگتین را در مغز و بدن کاهش می دهد

درمان HTT-C2 هم نسخه‌های توسعه یافته و هم نسخه‌های توسعه‌نیافته هانتینگتین را هدف قرار می‌دهد، برخلاف رویکردهای مبتنی بر ASO فعلی توسط Wave Life Sciences که فقط نسخه توسعه‌یافته را هدف قرار می‌دهد. از آنجایی که نسخه هانتینگتین گسترش نیافته هنوز برای انجام کارهای عادی خود در داخل سلول ها مورد نیاز است، مهم است که میزان کاهش هر دو نسخه را ردیابی کنید.

هنگامی که محققان به مغز موش های HD دریافت شده با HTT-C2 نگاه کردند، حدود 50 درصد کاهش هانتینگتین توسعه یافته و نیافته را در کل مغز مشاهده کردند. این مورد در مناطق حساس به HD بررسی شده، که نشان می دهد HTT-C2 در مناطقی که بیشتر به آن نیاز است تأثیر می گذارد.

هانتینگتین در تمام انواع سلول های بدن، نه فقط در مغز، بیان می شود. بنابراین در حالی که ما در مورد اثرات HD در مغز می دانیم زیرا تغییرات در آنجا آشکارترین قسمت های بیماری مانند تغییرات خلق و خوی و هوس را کنترل می کند، اثراتی در بافت های دیگر مانند قلب و ماهیچه ها نیز وجود دارد. به همین دلیل، کاهش هانتینگتین در تمام بافت ها، نه فقط در مغز، نیز ممکن است مفید باشد.

وقتی نویسندگان بررسی کردند که HTT-C2 چقدر هانتینگتین را در بافت خارج از مغز کاهش می دهد، دریافتند که در واقع بسیار بیشتر از مغز است - بیش از 90٪ کاهش یافته است! در حالی که تحقیقات نشان می دهد کاهش 50 درصدی قابل تحمل است، 90 درصد احتمالاً بیش از حد است.

> **«مدولاتورهای اسپلایس، مانند HTT-D3 از این مقاله و PTC-518 از برنامه کشف دارویی PTC، به نظر می‌آید که تمام جنبه‌ها را در نظر میگیرند - آنها هانتینتین را هم در داخل و هم در خارج از مغز کاهش می‌دهند، می‌توانند به صورت خوراکی مصرف شوند، از سد خونی-مغز عبور می‌کنند، و جایگزینی برای هانتینتین هستند. »**

به دلایل ایمنی، محققان PTC این دارو را با تغییر ساختار شیمیایی بهینه‌سازی کردند و در نتیجه داروی دیگری به نام HTT-D3 تولید کردند. هنگامی که به موش ها داده شد، HTT-D3 کاهش هانتینگتین را در مغز و بدن به میزان مساوی حدود 50 درصد نشان داد.

# چه اتفاقی برای مدولاتورهای اسپلایس در HD بعدازاین

# اتفاق می‌افتد؟

مدولاتورهای اسپلایس یک رویکرد جذاب و نوین برای کاهش هانتینتین هستند. به طور دلگرم‌کننده‌ای، یک دارو مشابه به نام ریسدیپلام قبلاً تأیید FDA را دریافت کرده و در حال حاضر برای درمان یک بیماری عصبی تخریبی دیگر به نام ضعف عضلات نخاعی استفاده می‌شود. این موضوع امکان این را تقویت می‌کند که چیزی مشابه می‌تواند برای درمان HD استفاده شود.

هر چند HTT-D3 به عنوان یک داروی اثبات مفهوم در این مقاله استفاده شد، اما PTC Therapeutics در حال حرکت به سمت داروی متفاوتی است که با استفاده از مراحل دارویی آنها کشف شده است. این دارو با نام PTC-518 نامیده می‌شود. آزمایش ایمنی فاز 1 برای PTC-518 در افراد بدون HD در حال انجام است، اما نتایج میانی نشان می‌دهد که آزمایش به خوبی پیش می‌رود. تا کنون، دارو به خوبی تحمل شده و هیچ عوارض جانبی ناخواسته‌ای ایجاد نشده است. هانتینتین توسط این دارو فعال می‌شود و بیان آن به صورت وابسته به دز کاهش می‌یابد، مشابه به آنچه در مدل‌های موش مشاهده شد. آزمایش فاز 2 آن در بیماران HD قرار است تا پایان سال 2022 آغاز شود.

مدولاتورهای اسپلایس، مانند HTT-D3 از این مقاله و PTC-518 از برنامه کشف دارویی PTC، به نظر می‌آید که تمام جنبه‌ها را در نظر میگیرند - آنها هانتینتین را هم در داخل و هم در خارج از مغز کاهش می‌دهند، می‌توانند به صورت خوراکی مصرف شوند، از سد خونی-مغز عبور می‌کنند، و جایگزینی برای هانتینتین هستند. در یک سال از اخبار دشوار در تحقیقات HD، این موضوع آنقدر خوب به نظر میرسد که ممکن است درست از آب در نیاید. اما در حال حاضر داده‌ها بسیار امیدبخش به نظر می‌آید و جامعه HD منتظر اخبار امیدبخشی است.

---

نویسندگان هیچ تضاد منافعی برای اعلام ندارند. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

---

واژه نامه

**پروتئین هانتینگتین** پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون

**سد خونی مغزی** یک سد طبیعی، ساخته شده از تقویت کننده رگ های خونی، که از ورود بسیاری از مواد شیمیایی از جریان خون به مغز جلوگیری می کند.

**اتصال** برش دادن پیام های RNA، برای حذف مناطق غیر کدکننده و اتصال به مناطق کد کننده.

---

© 2011-2024 HDBuzz. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.
HDBuzz منبع توصیه های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید
در تاریخ 7 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از https://fa.hdbuzz.net/317 دانلود شده است