proLékaře.cz | 5.5.2024

Zpráva z 8. plenárního setkání Evropské společnosti pro Huntingtonovu nemoc

I. Valeková, P. Vochozková, Z. Ellederová
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Liběchov

Ve dnech 19.–21. září 2014 se konalo 8. plenární setkání pořádané Evropskou společností pro Huntingtonovu nemoc (European Huntington's Disease Network; EHDN) v Barceloně, Španělsko. Konference se zúčastnilo 913 vědců z Evropy a Ameriky, ale přijeli také pacienti s rodinami, a nechyběli ani zástupci společností jednotlivých zemí, např. Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě z České republiky.

Všechny spojuje společný cíl: pomoci lidem postiženým Huntingtonovou nemocí (HN). HN je autosomálně-dominantní neurodegenerativní onemocnění, způsobené mutací v genu kódujícím protein huntingtin (Htt), ve kterém dochází k prodloužení úseku DNA obsahující opakování CAG tripletu. HN představuje nejčastěji se vyskytující vrozenou poruchu z tzv. polyglutaminových nemocí, kam mimo jiné patří spinobulbární muskulární atrofie a spinocerebelární ataxie. Hlavním tématem konference bylo hledání léčby, která by oddálila nástup onemocnění nebo zmírnila probíhající příznaky, dále hledání spolehlivých metod k měření efektivity léčby, ale i studiem periferních tkání.

Hon za léčbou, oddálení klinického počátku, zmírnění symptomů

Ve vývoji nových léčiv nastal velký posun kupředu. Některé potenciální léky proti HN byly úspěšné při testování na zvířecích modelech a dostaly se do klinických studií, kde je v první fázi cílem zjistit jejich bezpečnost pro pacienty. Jedním ze slibných přístupů se zdá být snížení množství Htt v buňkách mozku. Nabízí se několik možných přístupů: antisense oligonucletide (ASO), siRNA a RNA interference. Sarah Tabriziová (Státní nemocnice, neurologie a neurochirurgie, Londýn) představila ASO-HTT-Rx vyráběné farmakologickou firmou Isis, které degraduje mediátorovou RNA Htt a brání tak produkci jejího proteinu. Lék prokazuje slibné výsledky, u myšího modelu HN zpomaluje progresi onemocnění a prodlužuje život. V roce 2015 začne první klinická studie tohoto léčebného přístupu. Ralf Reilmann (Institut George Huntingtona, Univerzita v Münsteru) zmínil lék selisistat, inhibitor sirtuinu 1, vyvinutý firmou Siena Biotech, který chrání buňky před tvorbou agregátů mutovaného huntingtinu (mHtt). Tento lék se nachází již v klinické fázi 2. V preklinických studiích se objevily dva další nadějné léky chránící před hromaděním mHtt. Leslie Thompsonová (Kalifornská univerzita, Irvine) prezentovala inhibici enzymu PIAS1, který ovlivňuje sumoylaci, jednu z proteinových modifikací, jejíž zvýšení je součástí degradační dráhy mHtt. Další možností je injekce TRiC chaperonového komplexu, který pomáhá správnému sbalení proteinu Htt a chrání tak buňky před jeho agregací.

Terapie mohou být zaměřeny i na procesy provázející HN. Jedním z nich je neinfekční zánětlivá reakce způsobená astrocyty a mikrogliemi aktivovanými přítomností mHtt. Ralf Reilmann se zmínil o léku laquinimod (projekt Legato-HD). Jedná se o imunologický modulátor. Bernhard Landwehrmeyer (Neurologická klinika, Univerzita v Ulmu) poukázal na lék pridopidin (studie Pride-HD), který potlačuje motorické symptomy a ovlivňuje uvolňování neurotransmiterů. Cristina Sampaiová (CHDI nadace, Princeton) promluvila o PDE10A inhibitorech zlepšujících fungování synapsí a spojů mezi neurony. Všechny tři výše zmíněné léky se nacházejí ve druhé fázi klinického testování. Ladislav Mrzljak (CHDI nadace, Princeton) řekl, že fungování nervových spojení podporují také KMO (Kynurenine Mono-Oxygenase) inhibitory a na jejich základě byl vyvinut lék CHDI246, který byl prozatím testován jen na myším modelu a zlepšuje aktivitu mozku.

Biomarkery – hledání spolehlivých metod k měření efektivity léčby

Úspěch klinických studií nezávisí pouze na hledání vhodného léku, ale také na získání spolehlivé metody pro měření jeho účinnosti. K tomu je důležité nalézt vhodný biomarker, který musí být objektivní, reproducibilní, snadno kvantifikovatelný a měřitelný v lehce dostupné tkáni či tělesné tekutině. Blair Leavitt (Centrum molekulární medicíny a terapie, Vancouver) uvedl, že při hledání nových biomarkerů v premanifestační a rané fázi HN se ukázaly vhodné observační prospektivní studie TRACK-HD, které detekují změny např. v rychlosti klepání prstů. Zobrazovací biomarkery (imaging biomarkers) rovněž ukázaly hodnotné výsledky, obzvláště využití pozitronové emisní tomografie, strukturální a funkční magnetické rezonance a difúzního tenzního zobrazování. Pro slibné terapie utlumující protein Htt byla biotechnologickou společností IRBM Promidis vytvořena senzitivní analýza detekující Htt v mozkomíšním moku, kde je jeho hladina extrémně nízká. Není zatím zřejmé, zda použitím této metodiky zaznamenáme změnu koncentrace Htt v důsledku léčby, neboť může být velmi malá a nezachytitelná. Dougles Macdonald (CHDI nadace, Los Angeles) představil kvantitativní analýzu Singulex založenou na počítání jednotlivých molekul analytů, prostřednictvím kterých je možné detekovat Htt v mozkomíšním moku s femtomolární senzitivitou. Beth Borowská (CHDI nadace, Princeton) poukázala na to, že biomarkery progrese onemocnění mají různé rozsahy citlivosti a inflexní body (tj. body, kdy může docházet k lokálnímu minimu nebo maximu). Není tedy a priori známé, zda a jak budou reagovat na zásah a zda budou užitečné v klinických studiích. Výběr správných biomarkerů je proto rozhodující.

Může být terapie směrována i na periferní tkáně?

HN nezpůsobuje pouze poškození mozku, abnormality byly nalezeny i v periferních tkáních, včetně kosterních svalů, kardiovaskulárního systému, krve, pohlavních orgánů a dalších tkání. mHtt je exprimovaný v každé buňce těla a patologie v periférii je znatelná už v raných stadiích HN. Mohou být tudíž terapie modifikující onemocnění zaměřené

proLékaře.cz | 5.5.2024

i na periferní tkáně? Gill Batesová (King's College, Londýn) diskutovala o srdeční dysfunkci u pacientů i u myšího modelu. Jelikož však nedetekovali agregáty mHtt v srdečním svalu, předpokládají, že kardiovaskulární abnormality jsou jen sekundární. Avšak v kosterním svalstvu agregáty detekovány byly. Pomocí inhibitorů signalizace myostatinu došlo k snížení agregace mHtt v jádrech svalových vláken, a tak i k snížení atrofie svalů u myší. Zda to bude také pravda u lidí, se teprve ukáže. Marie Björkqvistová (Univerzita Lund) představila výsledky mikročipové analýzy podkožní tukové tkáně pacientů v premanifestačním stadiu nemoci, kde zjistila změnu exprese u více než 400 genů ve srovnání s kontrolní skupinou. Zda tyto změny mají funkční důsledky, není zatím jasné.

Náš tým z Ústavu živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd ČR v Liběchově prezentoval tři postery, z nichž jeden byl vybrán k prezentaci na pódiu. Naše pracoviště vytvořilo a studuje jeden z mála velkých zvířecích modelů pro HN. Jedná se o transgenní miniprase, které nese ve svém genomu promotor a část genu pro lidský mutovaný Htt. Mozky i jiné tkáně stárnoucích miniprasat testujeme na přítomnost agregátů, zvýšenou zánětlivou odpověď a změny v expresi různých biomarkerů u transgenních jedinců v porovnání s jejich zdravými sourozenci.

HN je monogenní nemoc, proto se předpokládalo, že nalezení léku bude snadné. Nicméně na cestě k jeho objevení se vyskytuje mnoho nečekaných překážek. Ukázalo se, že na nástup nemoci a její průběh mají kromě mutace v genu pro HTT velký vliv i jiné genetické a environmentální faktory. Přesto jak shrnul i Bernhard Landwermeyer: „Léky budou!".

Erratum

V Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(6): 721–733 byly v článku Némethová M et al „Molekulárna diagnostika NF1 na Slovensku s využitím analýzy cDNA a MLPA" chybně uvedeny následující mutace:
Tab. 2a) P101** správný zápis mutace na proteinové úrovni: p.Thr915Aspfs*4.
Tab. 2b) P103 správný zápis mutace na proteinové úrovni: p.Leu161Phefs*4.
Tab. 2b) P140 správný zápis mutace na proteinové úrovni: p.Pro1087Argfs*16.
Tab. 2b) P126* správný zápis mutace na proteinové úrovni: p.Ala2174Ilefs*6.
Tab. 2b) P21* správný zápis mutace na proteinové úrovni: p.Asn2362Thrfs*13.