

## Co velký průlom v neurodegeneraci znamená pro Huntingtonovu chorobu?



Jsou zjištěny u myši injikovaných "priony" pro Huntingtonovu nemoc tak důležité, jak se o nich píše v novinách?

Autor Eric Minikel 10. Únor 2014

Editor Dr Jeff Carroll; Přeložil Monika Baxa

Poprvé publikováno 15. Říjen 2013

*Mnoho lidí z řad huntingtonické společnosti si všimlo zpráv, které upozorňují na nedávnou studii z University of Leicester, o kterých BBC prohlásila, že "by mohly léčit Alzheimerovu, Parkinsonovu, Huntingtonovu a další choroby". Tato základní studie je dobře provedeným výzkumem, který má význam. Avšak význam, který je jí připisován v tisku, je mimo všechny meze možného dopadu tohoto výzkumu. Co tahle studie vlastně ukazuje a co to znamená pro HCH?*

### Prionové onemocnění

Když pacienti umírají po boji s Huntingtonovou chorobou, lékaři pozorují, že jejich mozky jsou plné drobného odpadu, který by tam neměl být. Je to jako by buňky mozku zapoměly vysypat odpadkový koš a nechaly ho navršit se odpadky před tím než umřou. Když se tyto shluky odpadu nacházejí v mozku pacientů s HCH, vědci jim říkají „agregáty“.

Toto hromadění odpadků v mozku, kdy se v odpadu nacházejí různé proteiny, je pozorováno u mnoha "neurodegenerativních" onemocnění, včetně Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby. Kvůli tomuto všeobecnému znaku, někteří vědci věří, že právě tu může být základní příčina těchto onemocnění. Další vědci si všimli, že i když jsou tyto haldy odpadu pozorované u více onemocnění, v každém případě se haldy odpadu liší svým obsahem. V podstatě každá mozková choroba je asociovaná s **různým** druhem odpadu, takže není jasné, jestli počátek těchto problémů je v každém případě stejný.

Další rodina mozkových onemocnění asociovaných s akumulací „odpadků“ jsou takzvané "prionové choroby". Priony jsou infekční částice vytvořené z proteinů a na rozdíl od virů nebo bakterií nemají DNA nebo RNA. Protože jsou



U mnohých neurodegenerativních onemocnění, proteiny přemohou systémy, které zabezpečují úklid "odpadků" v buňkách. PERK signál zpomaluje výrobu proteinu, čímž pomáhá buňkám udržovat se v kondici. U prionových onemocnění, to však dělá více

takto neobyčejné, byla jejich existence vědci čile diskutována. A tak jsou dnes už dobře známou příčinou mozkových onemocnění.

škody než prospěchu - ale je to tak i u jiných onemocnění?

Každý má protein zvaný prion protein (PrP), který je obvykle perfektně zdravý. Ale někdy se PrP poskládá špatným způsobem. A když se to PrP molekula rozhodne udělat, všechny ostatní ji následují, jako když padají kostky domina uspořádané do řady.

Na rozdíl od HCH, která je vždy způsobena genetickou mutací, příčiny prionového onemocnění mohou být tři: 1) můžete mít genetickou mutaci v PrP genu, 2) můžete se priony infikovat (nejznámější je choroba šílených krav) anebo 3) se někdy zdá, že se priony objevily odnikud. Jakmile domino začne padat, buňky mají problém uklízet a vyhazovat odpadky a časem jsou buňky natolik preplněné odpadem, že umírají.

## PERK - tvoření se a vynášení odpadu v buňkách

Minulý rok, skupina vědců vedených profesorkou Giovanna Malluci, z Univerzity of Leicester, popsala buněčnou pathway (dráhu), která podle jejich názoru přispívá k buněčné smrti u prionových onemocnění.

Tým profesorky Malluci na myším modelu ukázal, že když jsou buňky plné nesprávně poskládaného PrP - padnutých kostek domina – vede to časem k něčemu, čemu se říká “odpověď na nesprávné poskládání” (proteinu). Tohle je nenormální buněčný proces, který instruuje buňky k uklízení, protože odpad se v buňce zhromáždí a začíná „zapáchat“.

Částí odpovědi na „uklizení domu“, je aktivace specifické buněčné pathway (dráhy) zvané **PERK**. Aktivace PERK dráhy má vliv na dramatickou redukci celkového tempa, při kterém jsou tvořeny nové proteiny. Tento drakonický mechanismus se mohl vyvinout jako způsob, který buňce umožňuje dát si přestávku v akumulaci buněčného odpadu.

V případě prionového onemocnění, má tato odpověď opačný účinek, protože priony mají ošemetné způsoby jak uniknout “uklízecímu” signálu. Ve skutečnosti, v roce 2012 profesorka Malluci a její kolegové ukázali, že PrP je produkováno v dokonce větších množstvích v případě, že je aktivována odpověď na nesprávné poskládání proteinu.

Ve studii z roku 2012 autoři hledali způsoby jak zasáhnout do prionového onemocnění pomocí ovlivnění odpovědi na špatně poskládaný protein. Inhibování odpovědi na špatně poskládaný protein použitím genetických triků prodloužilo přežívání prion-infikovaných myší o 10 %. Přičemž ošetření prion-infikovaných myší salubrinalem, léčivem které podporuje odpověď na špatně poskládaný protein, urychluje onemocnění a vede k smrti o několik dnů dříve.

Interpretace těchto výsledků byla v rozporu s očekáváními, a sice z výsledků vyplynulo, že odpověď na nesprávné poskládání proteinu je u prionových onemocnění škodlivá. Urychluje buněčnou smrt tím, že redukuje produkci proteinů, přičemž současně pokulhává v zabraňování

produkce proteinu, který je příčinou problému: PrP. Je to jako kdyby se váš dům naplňoval padajícím dominem, takže vyhodíte všechno své jídlo i nábytek, a přitom stále kupujete nové kostky domina.

V témž roce, britská společnost na výrobu léků, GlaxoSmithKline, publikovala svůj objev léčiva zvaného GSK2606414, které se může dostat do mozku a specificky inhibovat PERK. Toto otevírá příležitost atakovat stejný buněčný signál léčivem, které by mohlo být podáváno orálně a zasáhnout všechny oblasti mozku. Dobré zprávy, že ano?

” I když pokládáme tento objev za vzrušující, myslíme si, že význam, který mu média připsala je nepřiměřený.

“

## Nové objevy

V nové studii, které bylo věnováno tolik pozornosti, profesorka Malluci a její kolegové použili nový lék (GSK2606414), aby inhibovali odpověď na špatně poskládaný protein a oddálili tak klinické příznaky onemocnění u prion-infikovaných myší. Podobně jako “presymptomatická” fáze Huntingtonovy nemoci, má prionové onemocnění dlouhou a tichou inkubační dobu, kdy priony působí, ale nevykazují žádné symptomy. Myši v tomhle stadiu působí normálně a všechno v jejich mozcích vypadá dobře.

Vědci vedení profesorkou Malluci jsou průkopníky v hledání velmi brzkých indikátorových znaků prionových onemocnění u myší infikovaných priony. Zjistili, že nejranější znaky prionového onemocnění se objevují asi 56 dní po té, co jsou myši infikovány - myši nakonec podléhají onemocnění po 84 dnech.

V této nové studii, tým profesorky Malluci ošetřil myši novým lékem od firmy GlaxoSmithKline, aby viděl, jaký efekt bude mít na progresi onemocnění. Některé ošetřené myši symptomy neměly, přičemž některé myši měly symptomy prionového onemocnění již na začátku studie.

Všechny lékem neošetřené myši onemocněly za 84 dní, ale nestalo se tak u žádné lékem ošetřené myši. Behaviorální testy a vyšetření mozku lékem ošetřených myší u některých z nich odhalilo brzké příznaky prionového onemocnění, ale u žádné myši nebyly pozorovány pokročilé příznaky. Avšak myši nebyly monitorovány delší dobu, která by byla potřebná k tomu, abychom viděli, jak dlouho by přežily nebo jak dlouho by zůstaly bez příznaků onemocnění.

## Problém mimo mozku

Důležité je, že vzpomínaný lék od firmy GlaxoSmithKline nemá vliv na PERK signál jenom v mozku, ale působí v celém těle. Zdálo se, že ošetření tímto lékem částečně ovlivňuje pankreas, orgán nepostradatelný k normálnímu zpracování cukru v těle. Ve skutečnosti, to vypadá tak, že lék způsobuje pre-diabetické změny u lékem ošetřených myší. Tyto myši měly zvýšenou hladinu cukru v krvi a zhubly o asi 20 %. Dle pravidel pro práci se zvířaty na ústavu, kde profesorka Malluci pracuje, tento úbytek na hmotnosti znamenal, že myši nemohly být dál studovány (aby se jim neublížovalo). Proto studie nepokračovala a tudíž není známo, kdy by nastalo onemocnění.

A tak nám zůstává jenom odhadovat, jak efektivní ošetření lékem bylo. Jelikož všechny lékem neošetřené myši jasně měly prionové onemocnění po 84 dnech, ale žádná lékem ošetřená myš neonemocněla, ošetření lékem jistě muselo opozdit chorobu. Toto opoždění bylo pravděpodobně alespoň 10 dní, nebo kolem 12 %. Samozřejmě, to mohlo být i více - ale to z této studie nemůžeme odvodit.

Obecně je vždy těžké říct jak se procentuální vyjádření jako toto bude projektovat do průběhu lidských onemocnění. A je to speciálně těžké v tomto případě, protože PERK inhibitorový přístup nepůsobí na základní příčinu onemocnění - akumulaci prionů - ale vlastně hledá způsob jak neuronům umožnit, aby tolerovali větší akumulaci prionů.

## Háček je ale v detailech

Navzdory neznámému, je tato studie vzrušující, protože poskytuje důkaz o tom, že zaměření se na PERK pathway, může být pro prionové onemocnění terapeuticky cenné. Ale je nepravděpodobné, že odpověď na nesprávně poskládaný protein je, co se prionů týče, jedinou toxickou věcí - je tam několik dalších typů dysfunkcí, které mohou zabíjet neurony, pokud je odpověď na nesprávně poskládané proteiny nezastihne dřív.

Pokládáme tento objev za vzrušující, ale myslíme si, že význam, který mu média připsala je nepřiměřený. Máme za to, že je hned několik důvodů pro mírnější interpretaci výsledků tohoto výzkumu. Za prvé: není žádný důkaz o tom, že tato sloučenina “zabraňuje” neurodegeneraci. V prohlášení pro BBC je profesorka Malluci citována: “Skutečně vzrušující je, že sloučenina kompletně zabránila neurodegeneraci a to je jenom začátek”.

Představme si, že by ošetření nějakými jinými léky oddálilo nástup onemocnění přinejmenším o stejný čas jako v této studii. V jakékoli jiné z těchto studií, ve které by byly myši zkoumány jenom pár týdnů po tom, co nastoupila choroba u kontrolních (neošetřených) myši a myši potom nebyly dále monitorované, by se to pravděpodobně jevilo tak, že dané ošetření taky “kompletně zabraňuje” neurodegeneraci.

Avšak, sledováním myši po delší dobu, by se mohlo stát, že by vědci pozorovali jenom oddálení neurodegenerace.

Za druhé: je možné, že se nevyhneme nepříznivým účinkům. V souvislosti s nepříznivými účinky, které vedou k předčasnému ukončení studie, BBC píše: “Vedlejší účinky jsou sporné. Sloučenina taky ovlivňuje pankreas, co znamená, že si myši vyvinuly lehkou formu diabetu a zhubly.”

Ve skutečnosti, to pravděpodobně není vedlejší účinek. Je více než pravděpodobné, že je to **hlavní** účinek. V článku autoři citují důkaz, který naznačuje, že pozorované změny v pankreatu by mohly být způsobeny právě účinkem léku, čili PERK inhibicí - a ne “off-target” interakcemi.



Problémy, které se objevují u více nemocí nám můžou pomoci porozumět tomu, jak se věci můžou zhoršit. Ale je velice nepravděpodobné, že jeden lék bude mít dopad na několik onemocnění.

Jestli je to tak, potom bude skutečně výzvou vyhnout se tomuto nepříznivému účinku v případě, že by se lék měl využívat v humánní medicíně.

Poukazujíc na téma nepříznivých účinků, BBC sděluje: “Bylo by vhodné, kdyby jakýkoli lék působil jenom na mozek.” Derek Lowe, velice známý chemik věnující se vývoji léčiv, který v současné době pracuje pro Vertex Pharmaceuticals, na svém blogu uveřejnil, že “Pokud by jste inhibitor udrželi mimo pankreas, mohli by jste uspět. Mnoho štěstí. Neumím si představit jak by jste to udělali.” My taky ne!

Za třetí: zůstává dokázat platnost účinku tohoto léku pro Huntingtonovu a Alzheimerovu chorobu. Noviny jako Time, CBS, BBC a The Independent – všechna tato periodika psala články hlavně o Alzheimerově nemoci. Bez pochyb, je tam spojení mezi prionovými onemocněními a dalšími chorobami jako Huntingtonova nebo Alzheimerova choroba. Ale **důkazy nedostačují k tomu, abychom řekli, že specifická pathway, kterou se zaobírá tato studie má stejný charakter u jiných nemocí.** Neléčili bychom přeci otravu jídlem a nachlazení stejným způsobem, jen proto, že obě zahrnují zvracení. Každá choroba má svou vlastní příčinu, a pravděpodobně potřebuje vlastní léčení.

Co si z toho vzít?

Toto je dobře koncipovaná a velmi dobře provedená studie navržená tak, aby se prozkoumalo spojení mezi prionovou chorobou a odpovědí na nesprávně neposkládaný protein v buňkách. Zajímavé je, že demonstruje fakt, že pokud pochopíme vědu dostatečně, můžeme přijít s lékem, který může oddálit smrt mozkových buněk u předtím neléčitelných mozkových onemocnění.

Ale i v případě, že disponujeme něčím zvláštním, vede k tomu, abychom poznali způsob jak vyvinout lék po Huntingtonovu chorobu ještě dlouhá cesta.

*Tento článek je převzatý z blogu publikovaném na CureFFI blog na cureffi.org a byl upraven dle stylu HDBuzz.*

---

*U autorů nedochází k žádnému střetu zájmů. Pro více informací o našich zásadách pro zpřístupnění informací nahlédněte na FAQ...*

---

## Slovník

**agregáty** zhluky proteinů, které se tvoří uvnitř buněk pacientů s Huntingtonovou chorobou a také u pacientů s jinými neurodegenerativními chorobami

**neurony** buňky mozku, které ukládají a přenášejí informace

**priony** speciální proteiny, které se můžou stát škodlivými a způsobit onemocnění zvané prionová choroba. Jako padající domino, pak prionové proteiny můžou "infikovat" jiné proteiny a tak z nich udělat proteiny škodlivé.

**RNA** chemická sloučenina podobná DNA, z které jsou tvořené "molekuly se správou", které buňky využívají jako pracovní kopie genů když vytvářejí protein

---

© HDBuzz 2011-2018. Obsah HDBuzz je sdílen zdarma, v rámci Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz má informační charakter, nenahrazuje odbornou péči. Pro více informací navštivte

[hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Vytvořeno dne 22. Leden 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/145>