

## Věřili by ste tomu? GM1, ovce a Huntingtonova choroba

Výzkumníci HCH a chovatelé ovcí studují mozkový tuk zvaný GM1, no ke klinické studii vede ještě dlouhá cesta

Autor Leora Fox | 02. Prosinec 2015 | Editor Dr Ed Wild | Přeložil Monika Baxa  
Poprvé publikováno 28. Červenec 2015

**R**ozhodnutí zda je nová léčba připravena k testování u lidí vyžaduje hodně výzkumu. Před několika lety jsme psali, že v případě Huntingtonovy choroby je snížené množství "mozkového tuku", nazývaného GM1, a že substituční terapie u myší se ukázala jako potenciální možnost léčení onemocnění. Možná že jste slyšeli, že GM1 substituční terapie není připravena pro klinické využití. Ale v případě, že GM1 preklinický výzkum bude pokračovat pozitivně, je možné, že tento „mozkový tuk“ bude získáván z překvapujícího zdroje: mozku GM1 ovcí.

### GM1 a klinické použití léků

Ve snaze najít nové způsoby léčby pro jakoukoliv chorobu, se většina výzkumných cest soustřeďuje na ty nejslibnější kandidáty. Jestliže má být léčivo testováno v klinických studiích, je potřeba opakovaně prokázat, že v laboratorních podmínkách, při testování různými způsoby, funguje. Naše chápání **jak** a **proč** léčba funguje, je nebytné pro její úspěch. A očekávání toho, co potřebujeme vědět, než začneme s testováním u lidí jsou velmi vysoká.



*Je potřeba ještě spousta laboratorních testů k tomu, aby ovčí GM1 mohlo být testováno u lidských pacientů s HD ...*

Před několika lety, jsme informovali o tukové molekule, která souvisí s HCH - zvané GM1. Je důležitá pro funkci nervových buněk, a zdálo se, že v mozku pacientů s HCH chybí. Když vědci tuto molekulu u myšičího modelu HCH nahradili, viděli výrazné zlepšení jejich zdravotního stavu.

Rapid City Journal nedávno naznačil, že se schyluje ke klinické studii GM1 pro Huntingtonovu chorobu. A že GM1 bude získáno z nečekaného zdroje - mozku ovcí. GM1 může eventuálně být kandidátem pro testování na lidech, ale tento příběh je složitější, než se domnívají tiskové zprávy, a my bychom ho chtěli objasnit.

Za prvé, pojďme shrnout, co víme o **gangliozidu GM1** v souvislosti s HCH.

## Gangliozid GM1

Gangliozid je tuk, ale ne takový, z kterého se přibírá na váze. Mezi tuky patří také mnoho různých druhů olejů - vodě-odolných molekul s důležitými biologickými funkcemi. Gangliozidy jsou tuky, které pomáhají udržovat nervový systém zdravý. Mohou působit jako izolátory pro zapojení mozku, čímž mezi neurony umožňují efektivnější putování zpráv na velké vzdálenosti. Mohou se vznášet na vnější membráně buňky jako satelit a pomáhat s komunikací z vnějšku dovnitř. Jsou důležité při vývoji a růstu, jakož i při stárnutí a opravách mozku.

GM1 je typ gangliosidu, kterému se v spojitosti s mozkovými chorobami věnovala zvláštní pozornost. Nervové buňky totiž pro svou funkci potřebují správné množství tohoto životně důležitého tuku. Víme, že velké množství GM1 je toxické, protože jeho přebytek se vyskytuje u vzácné, ale závažné dědičné poruchy - GM1 gangliozidózy. Přebytek GM1 vede u kojenců a malých dětí k ničení nervových buněk.

Zatímco přebytek GM1 má pro funkci mozku ničivé následky, nedostatek GM1 byl spojen s neurologickými poruchami, zejména Parkinsonovou chorobou. Pro Parkinsonovu chorobu byla také klinicky testována GM1 substituční terapie. V roce 2012 HDBuzz informovalo o souboru studií, které prokazují, že v buňkách pacientů s HCH a také u myšičích modelů HCH je množství GM1 nižší, než je obvyklé. Nejzajímavější bylo zjištění, že injikování GM1 do mozku vedlo ke zlepšení jak chování myší tak zdraví jejich mozkových buněk.

## Význam důkladného preklinického testování

Vzhledem k nízkému množství gangliozidu GM1 u pacientů s HCH, je jeho nahrazení potencionální klinickou terapií, což podporují i data, o kterých jsme informovali před několika lety. Ale jako náročnější HDBuzz čtenáři, víte posoudit slibné pokusy - a zprávy o nich - s nepřehnaným optimismem. Vědci totiž po ošetření s GM1 pozorovali zotavení u jednoho z myšičích modelů HCH, ale od té doby toto pozorování nebylo zopakováno. Také moc dobře nechápeme, proč to funguje.

Pro získání souhlasu k uskutečnění klinických studií pro jakýkoliv lék, je potřeba provést přísný preklinický výzkum - to znamená provést experimenty na buňkách, myšičích a pokud to je možné také na větších zvířatech - aby se ještě před testováním u lidí potvrdilo, že se jedná o

životaschopnou léčební strategii. Jedna nebo dvě povzbudivé zprávy v spleťtí síti možností je dost málo na to, aby se začalo s plánováním klinických studií.

Takže proč píšeme o GM1, když ještě není připraveno pro klinické použití?

## Ovce jako zdroj GM1

GM1 se nedávno dostalo do pozornosti médií. Dr. Larry Holler, veterinář a vědec, pracuje s ovci, které produkují nadbytek GM1. Tyto ovce nesou mutaci, která způsobuje GM1 gangliozidózu, podobnou lidskému onemocnění uvedenému výše. To znamená, že v mozku jehňat s touto mutací se hromadí velmi vysoké hladiny GM1. Dr. Holler v roce 1994 popsal vytvoření tohoto ovčího modelu jako modelu GM1 gangliozidózy u velkých zvířat. Nedávno společně se svou manželkou Sue založili neziskovou společnost, které cílem je chov těchto ovcí s cílem generování GM1 pro použití v klinických studiích.

„Každá osoba, která přijímá experimentální léčbu, má právo očekávat, že tato byla předem důkladně prozkoumána“

Logikou věci je, že pokud pokusy naznačují, že GM1 je vhodné pro využití v klinice, budeme následně pro testování a léčení velkého množství jednotlivců potřebovat spoustu GM1. Proto nová neziskovka Hollerových dala dohromady rostoucí skupinu dárců a zemědělských rodin, kteří souhlasili, že ve svých stádech zvýší počet ovcí, kterých potomstvo by mohlo produkovat nadměrné množství GM1. Gangliozid by pak mohl být získán z mozků jehňat.

Ale proč bychom potřebovaly získat GM1 z ovcí? “Nasyntetizování GM1 je problematické, protože se jedná o velmi velkou molekulu,” vysvětluje Dr. Steve Hersch, který se věnuje výzkumu Huntingtonovy choroby na Massachusetts General Hospital, a který s Hollerovými diskutoval o možnosti získávání GM1 z jejich ovcí. “Získání takého množství GM1, které by mohlo být použito terapeuticky, bylo proto obrovskou výzvou.” Dříve jsme získávali GM1 z mozků krav – pak ale nemoc šílených krav proměnila tuto strategii v příliš riskantní. Hollerových ovce mají ve svém mozku tolik GM1, že by v případě potřeby mohly být jeho účinným zdrojem.

## Klinické studie vyžadují preklinické úspěchy

Ačkoli na dalších pokusech s gangliozidem GM1 se stále pracuje, nemáme ještě dostatečné preklinické důkazy o tom, že je GM1 připraveno pro testování u lidí. Mnoho výzkumníků by proto zpochybňovalo rozšíření stáda GM1 produkujících ovcí, před tím než budeme mít pádnější důkazy o tom, že by GM1 mohlo být použito k léčbě HCH. Nicméně, výzkum tohoto tuku má dlouhou historii, většinou díky jeho propojení s Parkinsonovou chorobou.

Pacienti s Parkinsonovou chorobou mají také nízké množství GM1. Výzkum již v roce 1990 ukázal, že zvýšení nízké hladiny GM1 u hlodavčích modelů přinášelo zlepšení. Vědci byli rovněž schopni identifikovat některé z molekulárních důvodů těchto pozitivních výsledků. Roky preklinických dat získaných z experimentů s buňkami, myšmi, potkany a opicemi nakonec vedlo k návržení řady klinických studií testujících GM1 pro Parkinsonovu chorobu. Z výsledku několika prvních klinických

studií u Parkinsonovy choroby, víme, že použití gangliozidu GM1 je u lidí bezpečné. Nicméně, pokusy na lidech **neprokázaly**, že GM1 zpomaluje Parkinsonovu chorobu, a GM1 výzkum u Parkinsonovy choroby se do značné míry zastavil. To naznačuje, že musíme postupovat opatrně. Několik publikací prokázalo spojení mezi GM1 a HCH. Dosud však není k dispozici dostatek důkazů k tomu, abychom se pokusili o substituční terapii u pacientů s HCH.

## Naděje a výhrady ohledně GM1

Díky zkušenostem, které již s použitím GM1 máme, by mohlo být jednodušší použít v klinickém testování GM1 než nějaký jiný zbrusu nový lék, a tak výzkum probíhá i nadále. Např. členové laboratoře Dr. Hersche, v současné době pracují na replikaci předchozích výsledků pomocí GM1 získaného z ovcí a jsou ponořeni do zkoumání důvodů jeho účinnosti u myší. Dr. Hersch spolupracuje s Hollerovými na vybudování dostatečných předběžných údajů potřebných k získání vládních prostředků a pokročení směrem k preklinickému výzkumu. To je důležitý krok pro jakýkoli akademický výzkumný projekt. Jejich návrh kromě vývoje, výroby a bezpečnostních plánů, které by byly nutné pro schválení FDA, obsahuje také farmakologické pokusy.

## Cesta k léčbě je klikatá

Chceme říct, že před tím než GM1 z ovcí bude moci být testováno u lidí je potřeba ještě spousta práce. Nejdůležitější poselství, které bychom vám chtěli sdělit, je, že každá osoba, která přijímá experimentální léčbu, má právo očekávat, že tato byla předem důkladně prozkoumána, aby bylo jisté, že je bezpečná a má rozumnou šanci být efektivní.

Hollerových ovce můžou představovat způsob jak překonat překážku na cestě v klinickém použití: vyrábět novou molekulu efektivně. Pro GM1, může být cesta k této překážce ještě dlouhá - nebo, k ní možno nikdy nepříjde, pokud se jiné cesty k léčbě ukážou přímější. Ale protože je GM1 stále v preklinické fázi, cesta zůstává otevřená. Pokud se preklinický výzkum GM1 ukáže i nadále jako perspektivní, tak časová osa tohoto projektu bude muset počítat s tím, že chov ovcí chvíli trvá.

Do té doby, můžeme i nadále pohlížet na mediální humbuk kolem GM1 trošku s odstupem. A můžeme si být jisti, že mnoho vědců a lékařů se snaží nalézt řešení pro léčbu HCH přístupem z inovativních a občas i překvapivých úhlů.

---

*Autoři nemají střet zájmů. Pro více informací o našich zásadách pro zpřístupnění informací nahlédněte na FAQ...*

---

### SLOVNÍK

**gangliozid** typ tuku s důležitou úlohou v mozku, jeho množství je i pacientů s HCH snižené  
**neurony** buňky mozku, které ukládají a přenášejí informace  
**terapie** ošetřování

© 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 29. Červen 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/199>

Některý text na této straně ještě nebyl přeložen. Níže je zobrazen v původním jazyce. Pracujeme na tom, abychom jej přeložili co nejdříve.