

Исследование Дюшенна Стратегии.

Jasbir S. Seehra, Ph.D

Содержание

- **Функции дистрофина**
- **Последствия потери дистрофина**
- **Методы терапии**
- **Составы для клинических испытаний**

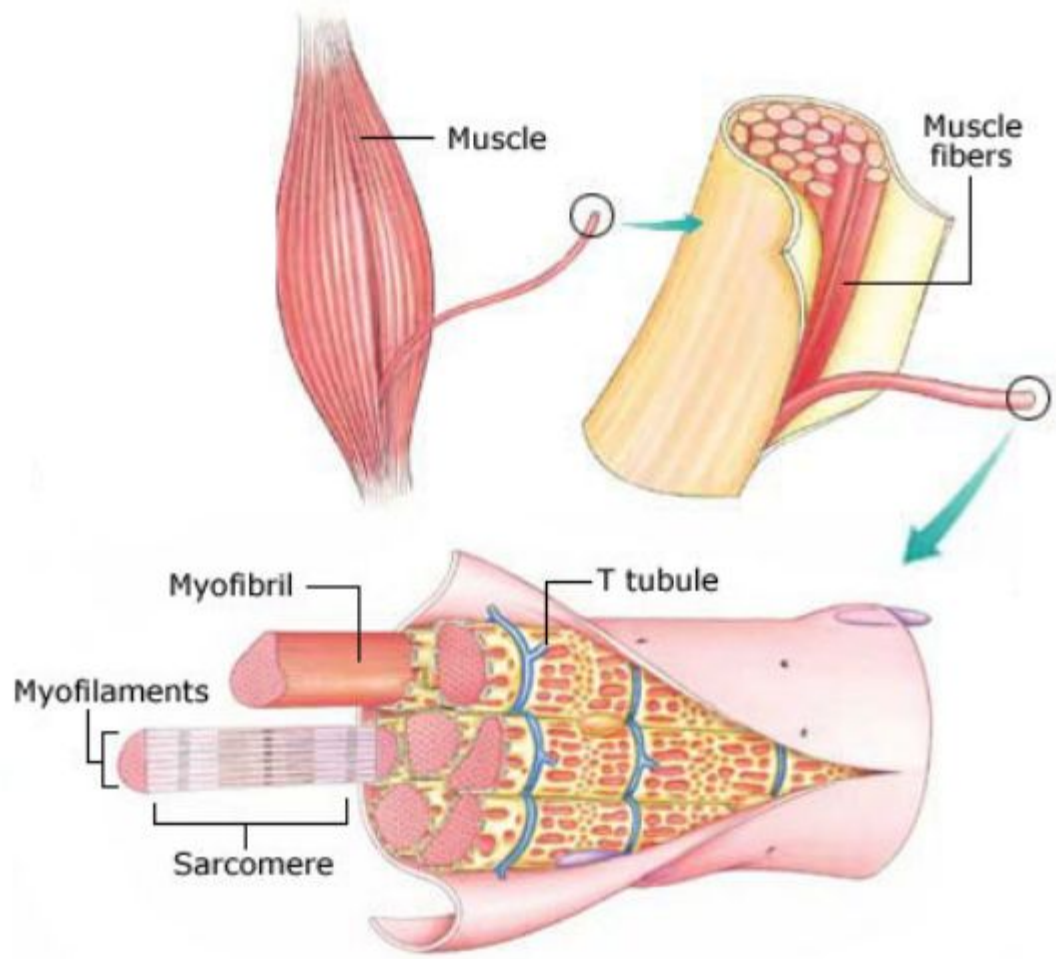
Гены и белки.

- Белки- составные части клетки
 - Состоят из аминокислот
 - Определяют функции ткани/органов/организма
- Гены- шифр для белка
- Гены находятся под контролем
 - «Термостаты », которые управляют количеством генных продуктов
- Дистрофин- структурный белок в мышцах.
- Ошибки в гене дистрофина приводят к ошибкам в белке дистрофина.
 - Аномальная мышца легко повреждается

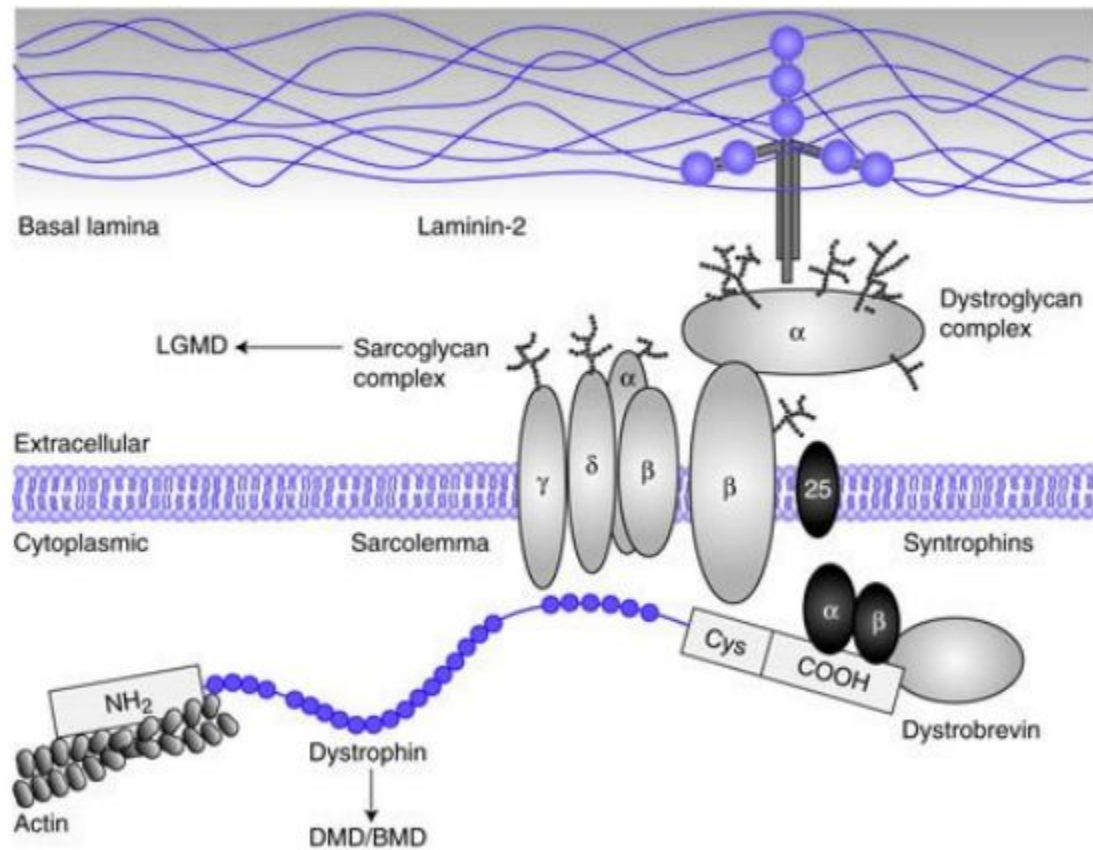
Мышцы

- У отдельных индивидов до 40% массы тела составляют мышцы
- Мышца представляет собой динамичную ткань.
- Мышца является крупнейшим потребителем энергии в организме.
- Размер мышц регулируется потребностями организма.
 - Упражнение увеличивает размер и силу мышц.
 - Постельный режим приводит к потере мышечной массы.
- Мышцы быстро восстанавливаются после повреждения.
 - Процесс восстановления.
- Дистрофин защищает мышцы от повреждений





Дистрофин поддерживает структуру мышц.



МДД. Мутация в гене дистрофина.

- МДД вызвана различными типами генетических мутаций, которые приводят к неспособности производить функциональную форму белка дистрофина.
- Мышцы становятся восприимчивыми к механической травме.
- Повторные циклы некроза и регенерации
 - Замена жировой и соединительной тканью
 - Нарушение архитектуры мышечной ткани
 - Потеря функциональных мышц
- Скелетных мышц (конечности, диафрагма) и сердечной

Нормальная мышца



Поврежденная мышца



Воспаление

Фиброз

Регенерация



Нормальная мышца

Мутация в гене дистрофина

Дистрофичные мышцы



Поврежденная мышца



Воспаление

Активация
протеинкиназ

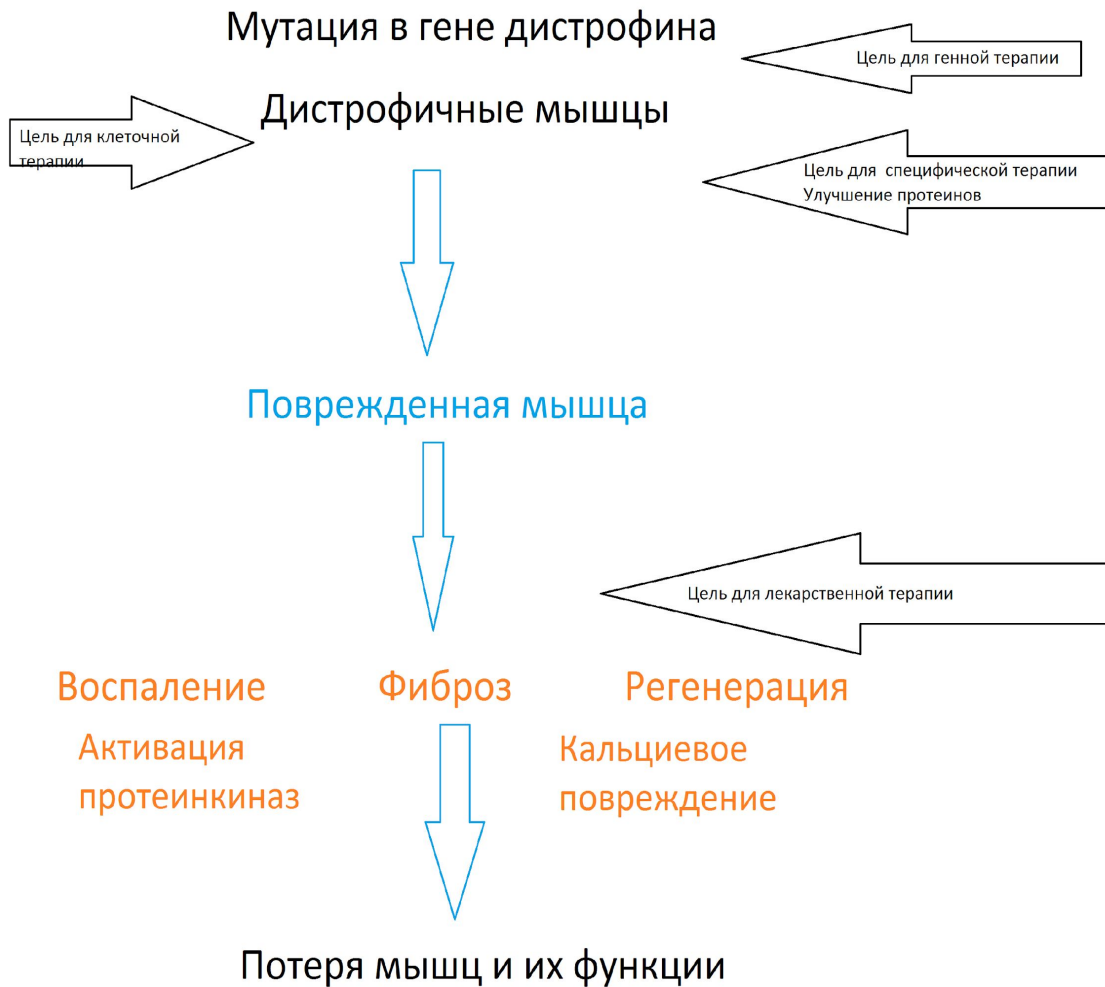
Фиброз



Регенерация

Кальциевое
повреждение

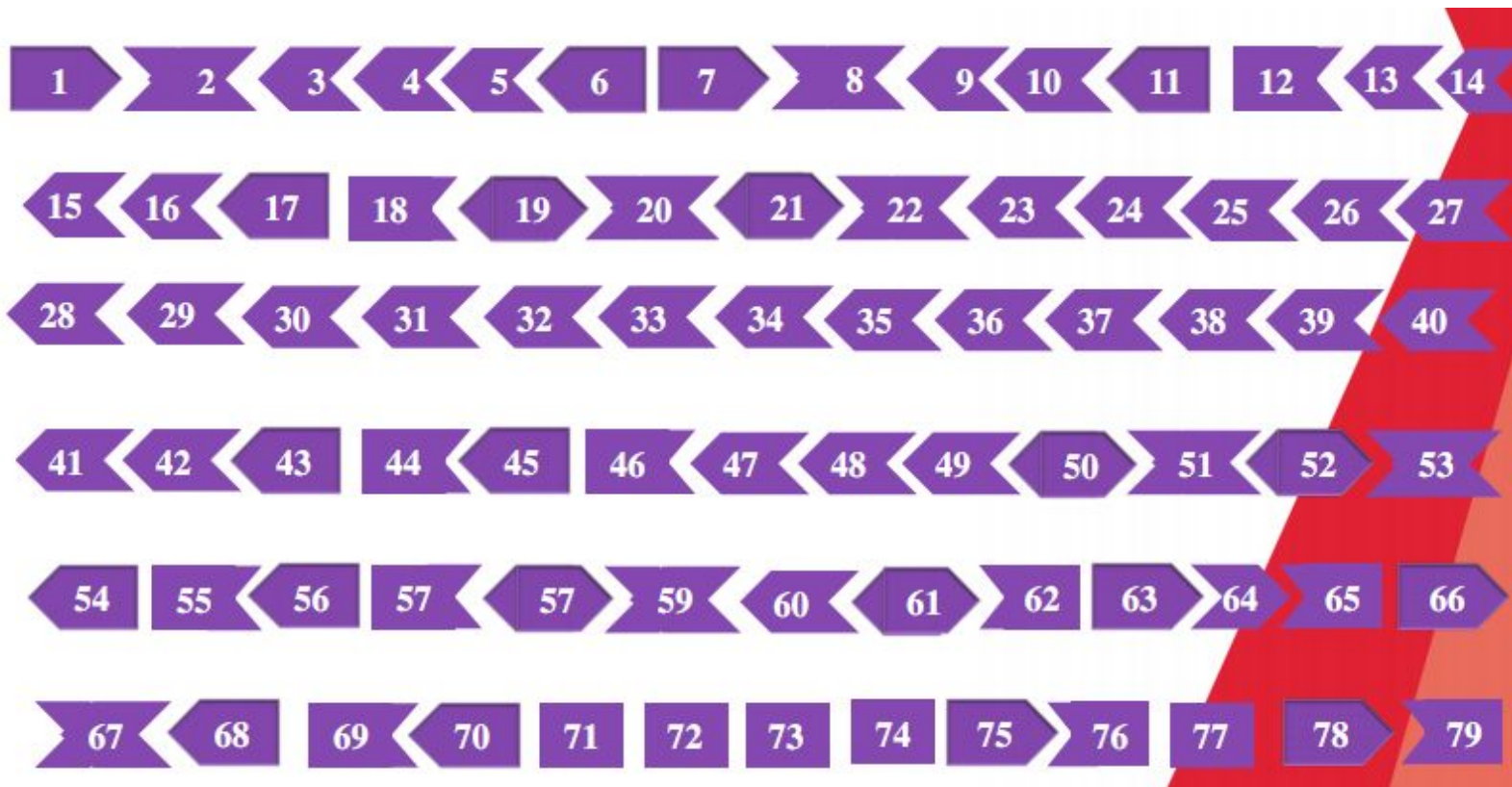
Потеря мышц и их функции



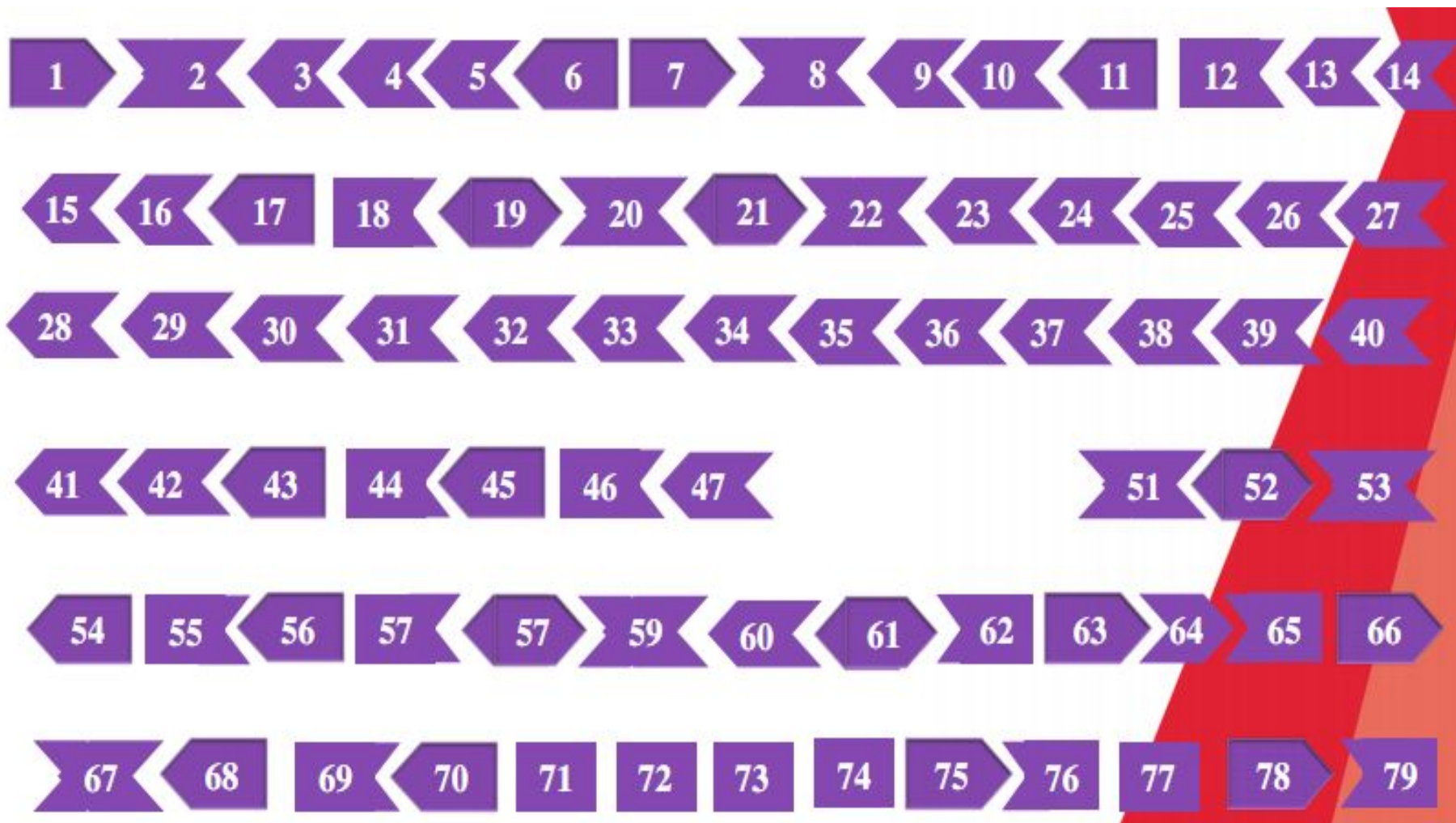
Типы терапии

- Генная терапия (перенос генов): доставить нормальный ген в клетки
 - Потенциал: лечение
 - Очень трудно доставить
- Клеточная терапия: доставить мышечные клетки от здорового донора
 - Потенциал: лечение
 - Очень трудно доставить
- Мутационная терапия: снижение эффекта, лежащих в основе генетической мутации; например, пропуск экзонов для восстановления рамки считывания, или "чтение через" остановку мутация
 - Потенциал: клиническое улучшение
- Лекарственная терапия: лечение симптомов
 - Потенциал: клиническое улучшение
- Лекарственная / генная терапия "обходная": регуляция атрофина и торможение миостатина
 - Потенциал: клиническое улучшение

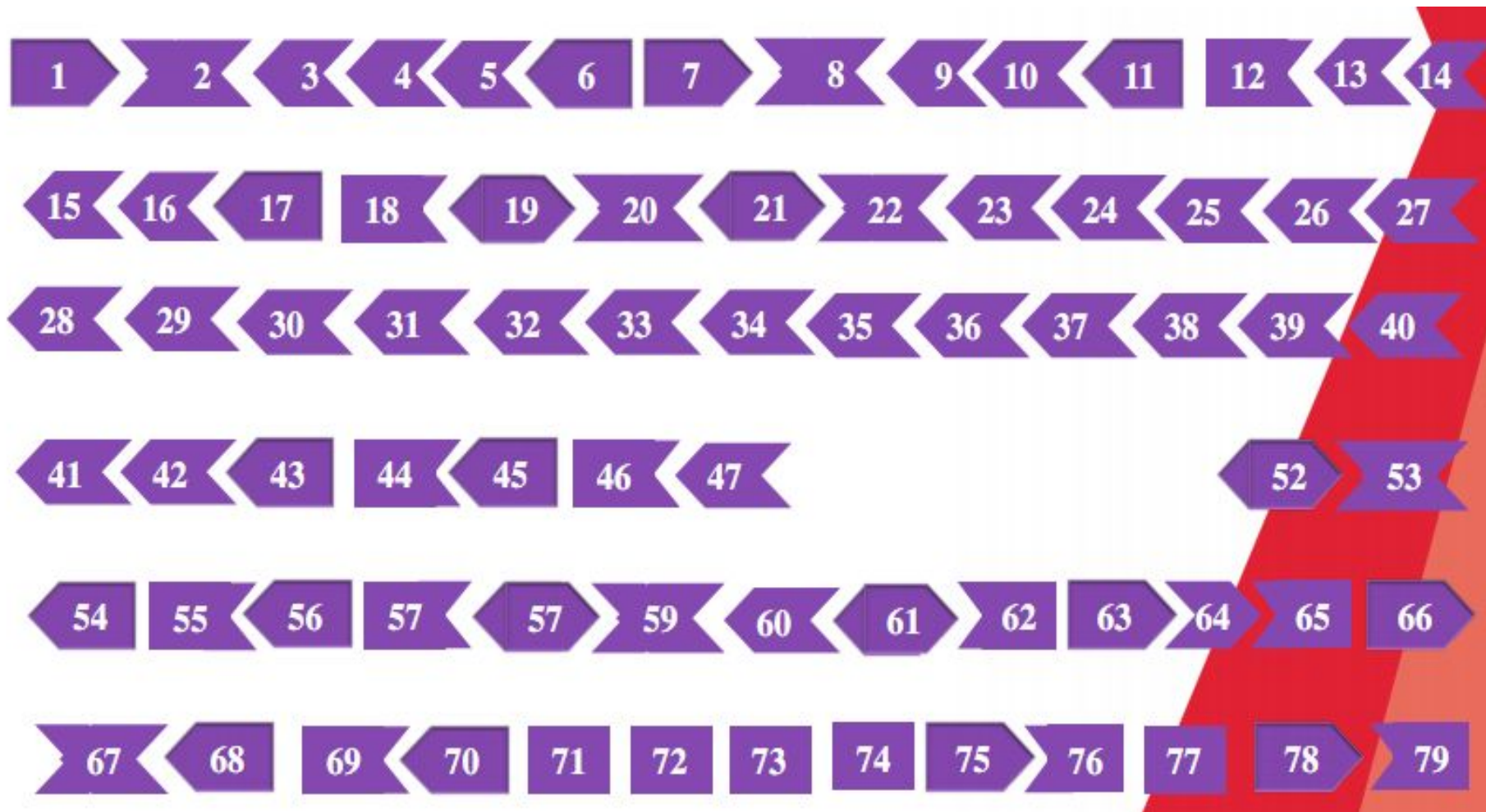
Дистрофин самый большой ген у человека



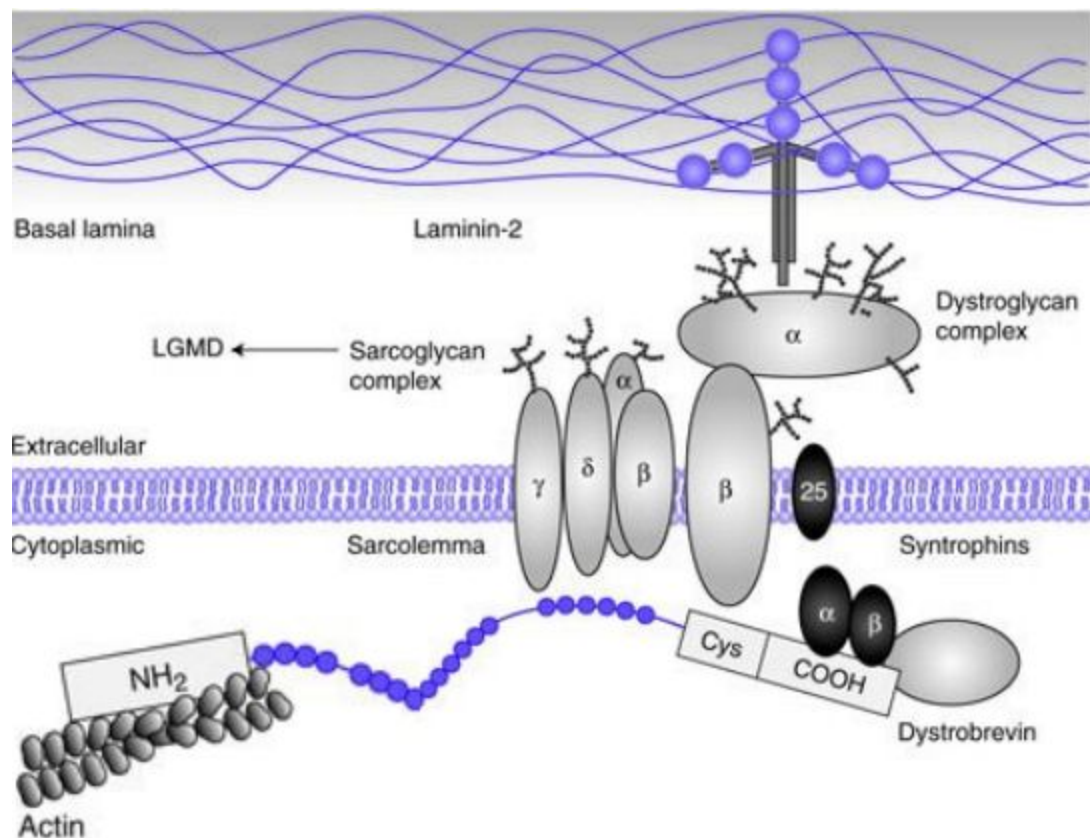
Разрушение гена дистрофина



Миодистрофия Беккера



Миодистрофия Беккера: поврежденный дистрофин функционален

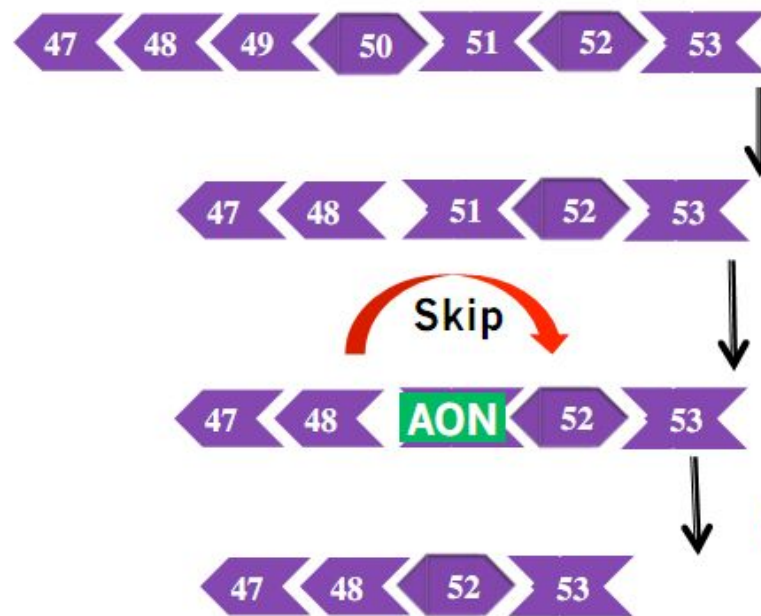


Генная терапия

- Внедрение гена дистрофина в мышечные клетки
 - Мини-дистрофин
- Ремонт гена дистрофина
 - Пропуск экзонов
 - Конкретные мутации
 - Несколько препаратов с таким же подходом, но конкретные для каждой мутации
- Чтение мутации
- Цели
 - Повышение дистрофина в мышечной ткани
 - Сильные мышцы менее восприимчивы к повреждению
 - Предотвращение потери мышечного волокна и функции

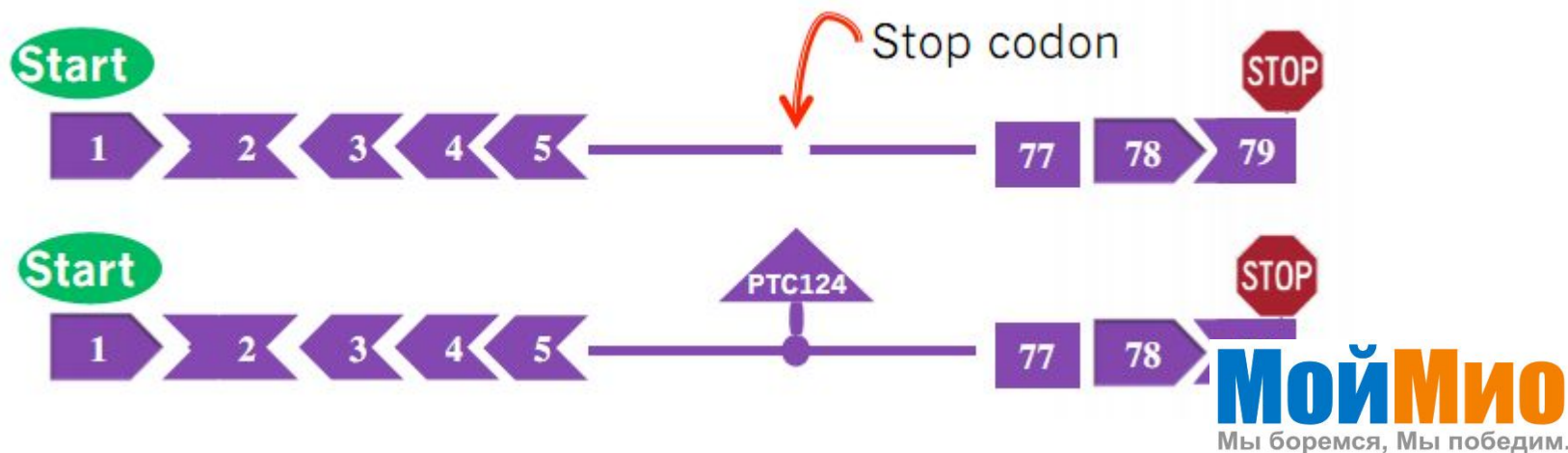
Пропуск экзона восстанавливает структуру гена

- Антисмысловые олигонуклеотиды привязаны к конкретному сайту.
- Пропуск экзона во время редактирования РНК
- Дистрофин 'короче', но функциональный
- AVI, GSK и Prosenaa



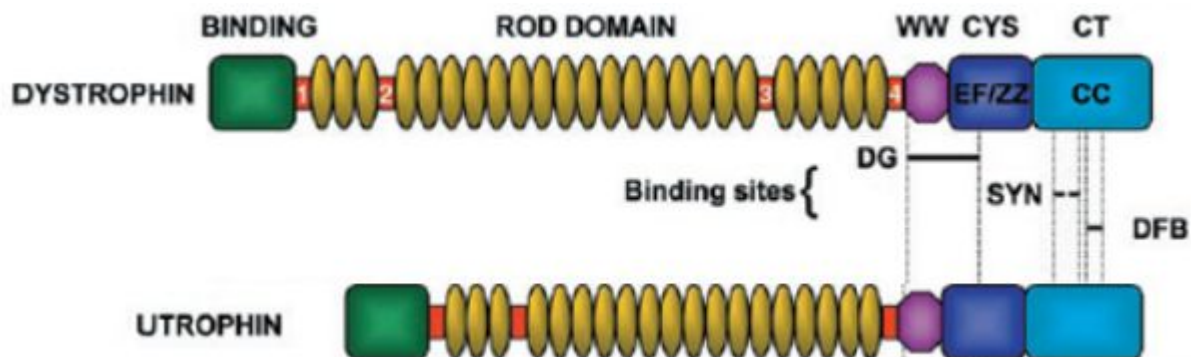
Рамка считывания. Аталурен.

- Стоп сигнал (кодон) в рамке считывания дистрофина
- Аталурен проникает в клетку и позволяет игнорировать стоп сигнал и просто продолжать чтение
- Нормальный дистрофин синтезируется в клетке



Атрофин.

- Атрофина структурно связан с дистрофином.
- Очень низкий уровень атрофина в мышцах взрослого.
- Высокий уровень во время эмбрионального развития и регенерации мышечных волокон.
- Терапевтический подход: увеличение экспрессии атрофина.
- SMT C100, PTC, Tivorsan



Клеточная терапия

- Пересадка клеток, которые содержат функциональный ген дистрофина от здоровых доноров
 - Изменить собственные клетки пациента
 - Стволовые мышечные клетки обычно дают плохие результаты
- Другие источники стволовых клеток, более перспективные, например, костный мозг
 - Низкая эффективность трансплантации
 - Повышение эффективности мезангиобластами
- Ранние исследования, не терапия

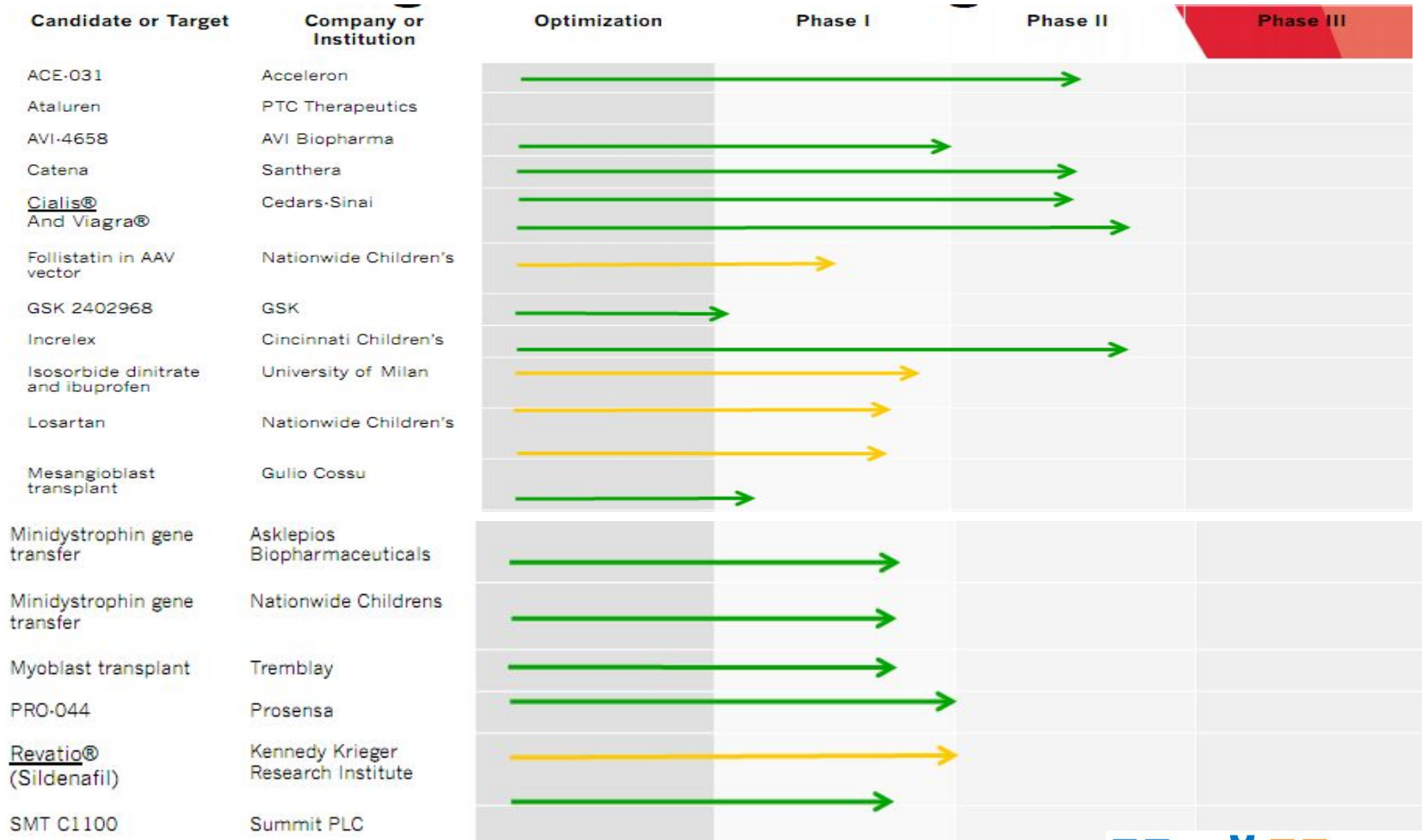
Мышечная масса

- Несколько стратегий для увеличения мышечной массы
 - Повышенни мышечной массы больше
 - Недостатки дистрофина
 - Менее подвержены повреждениям при нормальном использовании
 - Общая терапия для всех форм мышечной слабости без учета мутаций в гене дистрофина
- Блокада IGF-1 и миостатина
- IGF-1 действует на мышцы и способствует росту
 - Миостатин тормозит рост мышц
 - Блок миостатина
- РТС блок синтеза миостатина
- Фоллистатин -естественный ингибитор
- Антитела к миостатину
- ACE-031 инженерная ловушка

Блокирование повреждений

- Кортикостероиды
 - Уменьшить воспаление
 - Стероиды имеют побочные эффекты
 - Увеличение веса, проблемы с поведением, потеря костной ткани (что приводит к более слабым костям) и задержка полового созревания в долгосрочной перспективе
 - У селективных препаратов отсутствуют побочные эффекты в исследованиях
- Антиоксиданты
 - Остановить разрушительный эффект повреждения мышц
 - Предотвращение нарушения функции митохондрий(Idebenone)

Исследование препаратов для лечения миодистрофии Дюшенна



Переведено проектом
МОЙМИО:www.mymio.org