



Nová genová terapie vyvinutá pro CMN (kongenitální melanocytový névus)

Profesorka Veronica Kinsler a její vědecký tým z Francis Crick Institute a Great Ormond Street Institute of Child Health publikovali článek v *Investigate Dermatology Medical Journal*, ve kterém podrobně popisují významný průlom ve své práci na výzkumu CMN. Profesorka Veronica Kinsler a její vědecký tým pro CMN navrhli novou genovou terapii, která ztlumí gen NRAS v buňkách na mysích. NRAS je jednou z několika genetických mutací způsobujících CMN. Výzkumný tým použil genovou terapii nazývanou ztlumující RNA, která ztlumí mutaci NRAS v kožních buňkách CMN. Terapie byla podávána speciálními částicemi přímo do buněk CMN. Tým podával injekce obsahující terapii myším s CMN; ztlumění genu NRAS bylo dosaženo za pouhých 48 hodin. Terapie byla také testována na buňkách a celých kožních sekcích od dětí s CMN. Důležité je, že ztlumění genu spustilo sebedestrukci buněk CMN.

Doufáme, že tento přístup bude tvořit základ pro klinické testy během příštích 24 měsíců, pokud se podaří získat dostatek finančních prostředků. To znamená, že v budoucnu by léčba mohla potenciálně zvrátit CMN a tím snížit riziko vzniku melanomu u postižených dětí a dospělých. Mohla by také potenciálně zvrátit jiné běžnější typy rizikových névů jako alternativu k chirurgii.

Prof. Kinsler řekla: "Tyto výsledky jsou velmi vzrušující, protože genová terapie nejen že spouští sebedestrukci buněk CMN v laboratoři, ale podařilo se nám ji podat do kůže myši. Tyto výsledky naznačují, že by léčba v budoucnu mohla potenciálně zvrátit CMN u lidí, ale bude potřeba více testování, než ji budeme moci podat pacientům."

"Jsme velmi vděční našim pacientům v Great Ormond Street Hospital, kteří se aktivně účastní již mnoho let a pomáhají nám tak vyvinout tuto novou potenciální terapii. Po dalších studiích doufáme, že terapie brzy vstoupí do klinického testování u lidí."

Tento výzkum byl financován Národním institutem pro výzkum zdraví a péče (NIHR), britskou charitou Caring Matters Now, LifeArc a NIHR Biomedical Research Centre při Great Ormond Street Hospital.

Jodi Whitehouse, výkonná ředitelka Caring Matters Now, která pomohla financovat výzkum, řekla: "Tento průlom v nalezení léčby pro CMN by mohl změnit životy rodin, které podporujeme a které žijí s CMN. Jako osoba, která se narodila s CMN pokrývajícím 70 % mého těla a která podstoupila více než 30 operací v dětství, aby se pokusila odstranit CMN kvůli strachu z melanomu, bez úspěchu, je tato zpráva inspirující a vzrušující a přináší skutečnou naději do životů těch, kteří žijí s CMN."

Je důležité si uvědomit, že existuje mnoho různých projevů CMN, včetně neurologických komplikací a rizika melanomu. Více Caring Matters Now je žít ve světě, kde nikdo netrpí kvůli CMN, a tak by pro některé tato nově vyvinutá léčba mohla znamenat změnu života."

Přehledný souhrn vědeckých zjištění si můžete přečíst [zde](#):

Profesorka Veronica Kinsler a její vědecký tým z Francis Crick Institute a Great Ormond Street Institute of Child Health publikovali článek v *Investigate Dermatology Medical Journal*, ve kterém podrobně popisují významný průlom ve své práci na výzkumu CMN.

Profesorka Veronica Kinsler a její výzkumný tým pro CMN ztlížili gen nazvaný NRAS v buňkách na misce a u myši. Bylo zjištěno, že NRAS je jednou z několika genetických mutací, které mohou způsobit kongenitální melanocytový névus (CMN). RAS proteiny jsou skupinou proteinů, které regulují normální procesy buněčného dělení a buněčné smrti (známé jako apoptóza). Jeden z těchto proteinů, NRAS, je tělem vyráběn podle instrukcí obsažených v genu NRAS.

Normálně se protein NRAS zapíná, aby způsobil buněčné dělení, a poté se znovu vypne. Nicméně, když dojde k určité mutaci v genu NRAS, vadný protein NRAS zůstává zapnutý, což způsobuje nekontrolované buněčné dělení. Toto nekontrolované buněčné dělení může vést k vývoji benigních lézí, jako jsou ty, které se vyskytují u CMN, a které mohou predisponovat postižené k vývoji maligního melanomu. U osoby s CMN způsobeným mutací genu NRAS budou všechny buňky v jejich névech obsahovat vadný gen NRAS, zatímco buňky v nepostižené kůži budou mít normální gen NRAS.

Proteiny zapojené do řízení buněk spoléhají na několik úrovní cesty nebo procesu. Inhibitory mohou být použity k narušení vadné buněčné cesty. Melanom nebo jiný typ rakoviny spojený s mutací RAS/NRAS bylo obtížné cílit pomocí inhibitorů cesty. Například inhibitor cesty MEK byl použit v klinických testech, což se ukázalo jako účinné při redukci uzlin a svědění u CMN, ale nenabízí řešení pro melanom. CMN vyskytující se v důsledku mutace NRAS je v současné době neléčitelné a kdykoli se melanom objeví v CMN, je velmi agresivní.

ARL6IP1 je protein, který hraje významnou roli ve stabilizaci buněčných procesů potlačením odumření určitých buněk. Tento protein nebyl dříve spojen s NRAS. Profesorka Kinsler a její výzkumný tým zjistili, že malá interferující RNA (siRNA) molekula, cílená na buňky postižené CMN, narušuje expresi ARL6IP1, čímž umožňuje kaskádu buněčného odumírání, která je normálně potlačena, a tím snižuje počet buněk postižených CMN.

Použitím RNA cílení na RAS cestu byly buňky, které jsou "mimo kontrolu" vedoucí k rakovině, jako je melanom, zničeny jedinou dávkou. Toto vše se děje na buněčné úrovni a zahrnuje složitou buněčnou práci. Terapie byla podávána injekcemi obsahujícími speciální částice přímo do buněk CMN u myši s CMN, což ztlížilo gen NRAS po pouhých 48 hodinách. Terapie byla také testována v buňkách a celých kožních sekcích od dětí s CMN. Důležité je, že ztlížení genu spustilo sebedestrukci buněk CMN.

Tento přístup by tedy mohl tvořit základ pro klinické testy, aby se zjistilo, zda by siRNA mohla být použita k léčbě CMN způsobeného mutací NRAS a ke snížení rizika melanomu. To znamená, že v budoucnu by léčba mohla potenciálně být použita k zvrácení obrovských znamének, a tím snížit riziko vzniku rakoviny u postižených dětí a dospělých. Mohla by také potenciálně zvrátit jiné běžnější typy rizikových znamének jako alternativu k chirurgii.

Výzkumný pokrok - Často kladené dotazy

Co je to za vědecký průlom?

Profesorka Kinsler a její výzkumníci z Francis Crick Institute a Great Ormond Street Institute of Child Health navrhli v laboratoři novou genovou terapii, která dokáže ztlížít CMN gen v CMN buňkách.

Tato léčba by eventuálně mohla být použita k zvrácení CMN (kongenitálního melanocytového névu), a tím zabránit vývoji rakoviny u dětí a dospělých postižených CMN. Mohla by také potenciálně zvrátit jiné typy rizikových znamének jako alternativu k chirurgii.

V článku publikovaném v Journal of Investigate Dermatology výzkumníci blokovali gen nazvaný NRAS, který mutuje v buňkách CMN, a to v buňkách v misce a u myši. NRAS patří do skupiny genů (RAS geny), které při mutaci mohou způsobit rakovinu.

Tým použil genovou terapii nazvanou tisící RNA, která blokuje činnost mutovaného genu NRAS v kožních buňkách CMN. Terapie byla dodána ve speciálních balíčcích přímo do CMN buněk.

Výzkumníci podávali injekce obsahující terapii myším s CMN, což snížilo expresi genu NRAS po pouhých 48 hodinách. Terapie byla také testována na buňkách a celých kožních sekcích od dětí s CMN. Ztišení genu spustilo sebedestrukci buněk CMN.

Kdy se uskuteční klinické testy?

Je potřeba investice 10 milionů liber, aby se potenciální léčba dostala do klinických zkoušek. Navíc je třeba provést další testy v laboratoři, jako jsou toxikologické studie a testy bezpečnosti. Pokud budou nalezeni investoři a další testování bude úspěšné, klinické testy by mohly být zahájeny během příštích 24 měsíců.

Budou tyto testy zahrnovat lidi s vnitřním CMN? / Bude test otevřen dětem s CMN?

Je důležité zdůraznit, že se nejedná o publikaci o klinických testech. Článek pojednává pouze o buněčné práci a rané práci na myších. Zatím nemáme žádné podrobnosti o klinických testech. Návrh léčby bude založen na dalších výsledcích, které ještě potřebujeme získat z toxikologických studií a řešením různých dalších otázek.

Bude léčba měnit veškerou DNA s mutací CMN?

Žádná změna DNA se nekoná, pouze ztišení RNA.

Bude léčba fungovat u těch, kteří již podstoupili léčbu?

Nevíme zatím na koho léčba bude fungovat nebo co udělá – je příliš brzy – doufáme, že způsobí regresi CMN.

Jak bude léčba podávána pacientům?

Techniky léčby budou zváženy v další fázi vývoje. V první fázi se předpokládá, že klinické testy budou dostupné pacientům s mutací NRAS.

Co se musí stát dál?

Je potřeba provést toxikologické a bezpečnostní studie. Hledáme financování ve výši 10 milionů liber, aby se léčba mohla začít testovat.

Jak reagovat na rodiče litující neúspěšné operace, když bylo jejich dítě mladší?

Musíme si pamatovat, že jako rodiče děláme nejlepší rozhodnutí pro naše děti s informacemi a znalostmi, které máme v daném okamžiku.

Pomůže to mému dítěti, které má neurologické komplikace kvůli vnitřnímu CMN?

Tento výzkum se v současnosti soustředí na kožní buňky. Je příliš brzy na to říci, zda výzkum pokročí natolik, aby mohl zvrátit vnitřní CMN.

Jedná se o lokální podání tekutiny?

Nevíme, další informace o léčbě a mechanismu jejího podávání budou k dispozici v další fázi.

Dochází k této změně okamžitě?

V laboratoři byla tato změna zaznamenána během několika dnů od léčby, avšak je příliš brzy na to říci, zda budou nálezy stejné v klinických testech.

Bude tato léčba potřebná celoživotně nebo se jedná o jednorázovou záležitost?

V laboratoři jediná dávka léčby vedla ke zničení buněk CMN, avšak je příliš brzy na to říci, zda budou nálezy stejné v klinických testech.

Naše dítě se v současnosti účastní testování s MEK, máme pokračovat s MEK?

Ano, pokračujte v běžném životě.

Jsou tyto testy pouze pro ty, kteří jsou postiženi mutací genu NRAS?

Testování ztišení RNA bude zaměřeno na gen NRAS, s nadějí, že podobná cílená léčba by mohla v budoucnu fungovat i pro jiné genetické mutace způsobující CMN.

Zvažovali jsme operaci, měli bychom počkat, až bude tato výzkumná novinka dostupná?

Život by měl pokračovat normálně, protože tento nálezy závisí na financování, toxikologických testech a klinických zkouškách, které mohou nějakou dobu trvat. Pokud zvažujete operaci ke zlepšení kvality života vás jako dospělého s CMN nebo vašeho dítěte s CMN, prosím vyhledejte radu při své příští návštěvě v ordinaci lékaře. Jako charita (Caring Matters Now) jsme zde, abychom vás podpořili a povzbuzujeme vás, abyste vyhledali radu a vedení profesorky Kinsler.

Je očekáváno, že léčba bude účinná bez ohledu na velikost CMN?

Je těžké to říci v tuto chvíli, závisí to však na mechanismu, který bude použit, a na umístění CMN.

Je již známo, zda ochlupení na CMN také ustoupí?

Podle našich informací léčba zvrátí mutaci CMN, takže pokud je ochlupení na kůži výsledkem CMN, může být také zničeno/zvráceno/ustoupí.