

Sukces! Lek ASO zmniejsza ilość zmutowanego białka u pacjentów z chorobą Huntingtona

Niesamowite! HTTRx skutecznie redukuje poziom szkodliwego białka - huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym



Napisany przez [Dr Jeff Carroll](#) | kwiecień 18, 2018

Zredagowany przez [Dr Tamara Maiuri](#) | Przetłumaczony przez [Arkadiusz Szatkowski](#)
Po raz pierwszy opublikowany grudzień 11, 2017

W oświadczeniu, które najprawdopodobniej będzie jednym z największych przełomów w chorobie Huntingtona od czasu odkrycia genu HD w 1993 r., Ionis i Roche ogłosiły wyniki pierwszego badania klinicznego leku obniżającego poziom zmutowanego białka - huntingtyny (IONIS-HTTRx). W próbie klinicznej z udziałem pacjentów z chorobą Huntingtona wykazano, że substancja ta redukuje poziom huntingtyny w układzie nerwowym, jest bezpieczna i dobrze tolerowana.

O co chodzi w redukowaniu poziomu huntingtyny?

Najbardziej ekscytującym rodzajem terapii choroby Huntingtona jest leczenie, które prowadzi do **redukcji poziomu zmutowanego białka**. Czasem określa się je **wyciszaniem genów**, ale obniżanie poziomu huntingtyny jest bardziej odpowiednie, co zaraz wyjaśnimy.



Ionis Pharmaceuticals udzieliła licencji firmie Roche

Każdy ma dwie kopie genu HD - jedną odziedziczył po mamie a drugą po ojcu. U ludzi, u których rozwinię się HD jedna z tych kopii jest zmieniona, **zmutowana** w bardzo specyficzny sposób.

Na początku genu HD znajduje się powtarzająca się sekwencja, którą w kodzie używanym przez naukowców do opisu DNA zapisuje się jako **C-A-G**. Ludzie, którzy nie rozwinię choroby Huntingtona, mają około 20 powtórzeń tej sekwencji, podczas gdy u ludzi, u których wystąpią objawy choroby, jest ona dłuższa, najczęściej ma 40 lub więcej powtórzeń CAG.

Nasze komórki wykorzystują geny jako receptury do budowania białek - małych molekularnych maszyn, które robią użyteczne rzeczy w komórkach. Kiedy komórka musi wytworzyć więcej określonego białka, instrukcje zapisane w genach są kopiowane do substancji chemicznej zwanej RNA (ściśle związanej z DNA). Naukowcy nazywają tę kopię genu **pośłańcem RNA** (ang.: messenger RNA), ponieważ przenosi informacje zapisane w genach z DNA do miejsc wytwarzania białek w komórkach.

Oznacza to, że w komórce znajduje się więcej niż jedno miejsce, w którym możemy znaleźć informacje dotyczące mutacji HD - nienormalnie długie powtórzenie w DNA ludzi jest również kopiowane do pośłańca, RNA. Ostatecznie komórki wykorzystują RNA jako instrukcje do konstruowania białka - **huntingtyny**.

Większość badań w HD sugeruje, że to huntingtyna (nie jej gen czy poślaniec) powoduje nieprawidłowe funkcjonowanie i obumieranie komórek mózgowych u osób z HD. Wiemy na pewno, że każda osoba z HD ma zmutowaną kopię genu HD, która działa jak matryca służąca do wytwarzania toksycznego białka. Przez to zmutowany gen HD jest wrogiem numer jeden dla tych z nas, którzy pracują nad nowymi terapiami.

Szybki rozwój nauki w kilku ostatnich dekadach dał naukowcom zestaw narzędzi do selektywnego wyłączania określonych genów. Niektóre techniki, takie jak **antysensowne oligonukleotydy**, istnieją od dziesięcioleci. Nowsze techniki, w szczególności narzędzia do edycji genomu (jak **CRISPR/Cas9**), zostały odkryte i opracowane w ciągu ostatnich kilku lat.

Chociaż technologie te różnią się szczegółami, wszystkie mają ekscytujące potencjalne zastosowanie w świecie HD - zmniejszenie ilości huntingtyny. W licznych badaniach na zwierzętach, przy użyciu szerokiej gamy narzędzi wyciszania genów, kiedy naukowcy wyłączali nieprawidłowy gen huntingtyny, obserwowali poprawę stanu chorego zwierzęcia, lub nawet brak rozwoju objawów choroby.

To fajna wiedza, ale nikt nie dba o leczenie choroby Huntingtona u myszy, muszki owocowej czy robaka. Chcemy wyleczyć HD w gatunku, który jest dla nas najważniejszy - u ludzi (z HD).

Przypomnienie: jaka jest historia tego leku i

badania klinicznego?

Spośród wszystkich istniejących technologii obniżania huntingtyny najbardziej zaawansowanym sposobem jest użycie **oligonukleotydów antysensownych** lub **ASO**. Są to krótkie, sztucznie wytworzone, zmodyfikowane chemicznie fragmenty DNA, które mogą swobodnie wchodzić do komórek. Znajdując się w środku, lokalizują i niszczą konkretnego pośłańca RNA - w tym przypadku tego, który instruuje komórki, jak zrobić białko huntingtynę.

Ionis Pharmaceuticals w Carlsbad w Kalifornii od dziesięcioleci tworzy ASO będące lekami na wiele chorób. Badacze z tej firmy już wiele lat temu uznali, że HD można teoretycznie skutecznie leczyć, ponieważ wiadomo było, że u zwierząt obniżenie poziomu huntingtyny w mózgu zmniejsza nasilenie objawów choroby.

„W badaniu fazy 1 / 2a **zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ilości zmutowanej huntingtyny** u pacjentów leczonych IONIS-HTTRx ”

W ubiegłym roku Ionis odniósł ogromny sukces z ASO dla innej choroby mózgu, zwanej **rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)**. Pozytywny wynik przyniosły badania, w których sprawdzano, czy ASO dostarczane do płynu mózgowo-rdzeniowego poprawi stan dzieci urodzonych z tą okropną śmiertelną chorobą. Zastosowano tą samą technologię, ale ukierunkowaną na inny gen.

Stan dzieci biorących udział w badaniu Ionis SMA poprawił się tak znamienne, że instytucje nadzorujące przebieg prób klinicznych poprosiły o **wcześniejsze przerwanie badania**, tak aby każde dziecko biorące w nim udział, w tym także otrzymujące placebo, mogło jak najszybciej otrzymać lek. Zasadniczo, gdyby choroba przebiegała w sposób naturalny, dzieci stopniowo stawałyby się coraz słabsze i umierały. Ale wiele dzieci leczonych SMA stawało się silniejszymi i żyło znacznie dłużej.

Lek na SMA firmy Ionis został następnie dopuszczony w USA, UE i wielu innych krajach, a obecnie jest podawany dzieciom z SMA na całym świecie.

A co z HD?

Ionis pracuje nad **oligonukleotydami antysensownymi (ASO)** dla HD od wczesnych lat 2000, najpierw na prostych komórkach, a następnie na różnych gatunkach zwierząt. Obserwowane efekty były obiecujące i testowanie wśród ludzi stało się realną możliwością. Przygotowania do pierwszego badania u ludzi rozpoczęto się w 2013 r., gdy gigant farmaceutyczny Roche ogłosił partnerstwo z Ionis w celu opracowania leku ASO dla HD, który nazwano **IONIS-HTT Rx**.

W lipcu 2015 r. rozpoczęto najbardziej ekscytującą próbę lekową w chorobie Huntingtona - taką, w której ASO opracowany w celu ograniczenia produkcji huntingtyny został faktycznie podany osobom z HD. Badanie miało na celu sprawdzenie bezpieczeństwa leku i ustalenie

czy lek robi to, co powinien robić - zmniejszyć produkcję huntingtyny. Byliśmy bardzo podekscytowani rozpoczęciem tego procesu i napisaliśmy o uruchomieniu próby [tutaj](#).

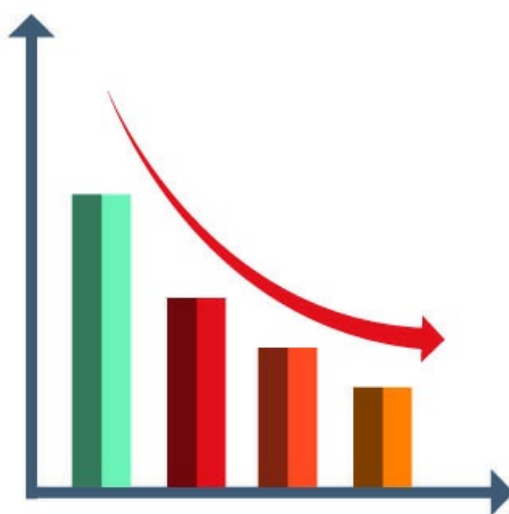
W każdym procesie opracowywania i testowania nowych leków, pierwszym celem musi być upewnienie się, że lek nie ma toksycznych działań niepożądanych. Historia dostarcza nam wielu przykładów leków, które wydawały się być dobrym pomysłem, ale miały niespodziewane skutki uboczne, gdy były podawane ludziom.

Mając to na uwadze, Ionis i Roche zaprojektowały badanie, którego głównym celem było ustalenie czy podawanie leku ludziom jest bezpieczne, co musi być pierwszym krokiem w procesie przygotowywania leku.

Pierwsze badanie objęło 46 osób z wczesnymi objawami HD z Niemiec, Kanady i Wielkiej Brytanii. Badanie rozpoczęto w lipcu 2015 r. i miało zakończyć się w listopadzie 2017 r. Jak się okazuje, cała próba przebiegła zgodnie z harmonogramem, co nie zawsze ma miejsce!

Zanim powiemy o wynikach, należy pamiętać o kilku ważnych kwestiach. Po pierwsze, leki ASO nie dostają się do mózgu po połknięciu w formie tabletek. Podaje się je poprzez wstrzykiwanie u podstawy kręgosłupa, za pomocą techniki zwanej **nakłuciem lędźwiowym**. Brzmi to trochę przerażająco, ale w rzeczywistości jest to bardzo powszechna procedura, wykonywana tysiące razy dziennie w szpitalach na całym świecie.

Po drugie, badanie to przeprowadzono z wykorzystaniem **placebo**. Oznacza to, że niektórzy uczestnicy przeszli wszystkie kroki, ale otrzymali zastrzyki bez leku. Jest to absolutnie krytyczny element prób - jeśli nie mamy grupy osób nieprzyjmujących leku, skąd możemy być pewni, że obserwowane przez nas zmiany są spowodowane lekiem a nie jakimś innym czynnikiem?



Zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ilości zmutowanej huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów, którzy otrzymywali lek

Wreszcie dawka. Zawsze, kiedy badacze dają ludziom lek po raz pierwszy, zaczynają od bardzo niskiej dawki. W takim badaniu, formalnie nazywanym badaniem z **wielokrotnym wzrastaniem dawki**, pierwsi uczestnicy otrzymują niską dawkę a kolejni pacjenci, którzy dołączają później, otrzymują wyższe dawki leku. Dzięki temu lekarze mogą uważnie monitorować ludzi na każdej kolejnej dawce, więc wszelkie negatywne skutki leczenia są wykrywane wcześniej.

Co się stało teraz?

W poniedziałek, 11 grudnia, Ionis opublikował informację opisującą główne wyniki pierwszego badania IONIS-HTTRx. Nagłówek brzmiał następująco: "Ionis Pharmaceuticals przekazuje licencje na dalsze badania nad lekiem HTT Rx partnerowi (Roche) po zakończeniu z sukcesem badania klinicznego fazy 1/2a u pacjentów z chorobą Huntingtona". Napisano również: "Zaobserwowano zależne od dawki obniżenie zmutowanego białka huntingtyny".

Jeśli zastanawiasz się, czy jest się czym ekscytować - obaj redaktorzy HDBuzza pozwolili sobie na chwilę radosnego tańca, gdy zobaczyli ten komunikat. To **naprawdę** duża wiadomość!

Wkrótce wyjaśnimy, dlaczego to jest tak ekscytujące, ale jest kilka rzeczy, o których należy pamiętać.

Po pierwsze - bezpieczeństwo. Ionis i Roche bardzo uważnie monitorowali badanych, szukając najmniejszych oznak wskazujących na to, że lek nie jest bezpieczny. W komunikacie prasowym Ionis donosi: "profil bezpieczeństwa i tolerancji IONIS-HTTRx stwierdzony w badaniu fazy 1 / 2a **pozwała kontynuować badania** nad lekiem". Oznacza to, że u uczestników nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych, więc pierwsza przeszkoda dla tego leku w HD została pokonana i możemy przejść do kolejnych kroków.

Pamiętaj - próba nie została zaprojektowana, aby wykazać, że IONIS-HTTRx redukuje objawy, lub opóźnia postęp choroby. Głównym celem tego badania było ustalenie czy lek jest **bezpieczny**. Gdy po raz pierwszy wprowadzasz nowy lek do czyjegoś ciała, chcesz narazić jak najmniej ludzi, wszystko na wypadek, gdyby pojawiły się nieoczekiwane problemy z bezpieczeństwem.

Pamiętaj również, że badanie było krótkie - pacjenci otrzymywali zastrzyki tylko przez 4 miesiące. Zbyt krótko by spodziewać się spowolnienia postępu HD. Nawet jeśli IONIS-HTTRx okaże się cudownym lekiem, po zaledwie 4 miesiącach leczenia wpływ na objawy może być niewielki i nie spodziewalibyśmy się ich wykrycia w tak małej próbie.

A więc - i to jest naprawdę ważna wiadomość - **nie będziemy jeszcze wiedzieć, czy lek złagodził objawy HD uczestników badania.**

Jednakże próba wyszła poza obszar bezpieczeństwa w jeden ważny sposób. Za każdym razem, gdy ochotnicy w badaniu otrzymywali dawkę leku, pobierano próbkę płynu

mózgowo-rdzeniowego, otaczającego mózg i rdzeń kręgowy.

Wcześniejsze prace wykazały, że poziom huntingtyny można zmierzyć w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wydaje się, że gdy komórki zaczynają chorować na skutek HD, część ich zawartości przenika właśnie do płynu, który otacza mózg.

„Kluczowe jest teraz szybkie przejście do większej próby, aby sprawdzić, czy IONIS-HTTRx spowalnia postęp choroby ”

Ponieważ celem terapii obniżających poziom huntingtyny, takich jak IONIS-HTTRx, jest zmniejszenie ilości huntingtyny we wrażliwych komórkach mózgowych, teoretycznie daje nam to świetny sposób na stwierdzenie czy lek robi to, co powinien. Po prostu mierzymy poziom huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym przed i po leczeniu.

Uważamy, że najbardziej ekscytującą wiadomością dzisiejszego komunikatu Ionis jest: “W badaniu fazy 1 / 2a **zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ilości zmutowanej huntingtyny** u pacjentów leczonych IONIS-HTTRx”. Frank Bennett, główny naukowiec Ionis, posunął się do stwierdzenia, że zaobserwowane redukcje “znacznie przekroczyły nasze oczekiwania”.

Oznacza to, że pacjenci leczeni IONIS-HTTRx mają mniej huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wynik sugeruje, że lek robi to, co powinien i udało się obniżyć poziom toksycznego białka!

Zależność od dawki oznacza, że wyższe dawki leku bardziej obniżają poziom huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym. To naprawdę niezły dowód na to, że obserwowany efekt jest faktycznie związany z lekiem a nie żadnym innym aspektem leczenia.

Co teraz?

To poważna sprawa i wszyscy członkowie społeczności HD powinni być wdzięczni odważnym wolontariuszom, którzy wzięli udział w trudnym i wymagającym badaniu klinicznym, a także ich rodzinom i opiekunom. Powinniśmy być również wdzięczni badaczom firm Roche'owi, a zwłaszcza Ionis, którzy wierzyli w ten lek i pracowali wiele lat, aby dojść do tego punktu.

Jeszcze nie skończyliśmy! Co dalej?

Po pierwsze, musimy przeprowadzić kolejne badanie z wystarczającą liczbą osób i o wystarczająco długim czasie trwania, żeby móc zaobserwować wpływ leku na objawy choroby. Sukces pierwszego badania, toruje drogę dla większej próby klinicznej z udziałem setek pacjentów HD, która powinna zostać przeprowadzona najszybciej jak to możliwe.

Naukowcy zaangażowani w to badanie wiedzą, jak pilnie jest potrzebne kolejne badanie. W komunikacie prasowym główny badacz, profesor Sarah Tabrizi, powiedziała: “kluczowe jest teraz szybkie przejście do większej próby, aby sprawdzić, czy IONIS-HTTRx spowalnia

postęp choroby”. Ogłoszona dzisiaj zdecydowana zgoda Roche jest znakomitym znakiem, że takiego badania można spodziewać się wkrótce. Gdy tylko poznamy szczegóły - przeczytasz o nich na HDBuzz.

To wielki dzień dla społeczności HD. Po raz pierwszy w historii pacjenci otrzymują leki, które **zmniejszają** ilość huntingtyny w mózgu. Dopóki nie przeprowadzimy kolejnego badania, nie będziemy wiedzieć, czy leczenie pozwoli spowolnić lub zahamować postęp choroby. I choć wiemy, że lek jest bezpieczny w krótkim okresie, będziemy również musieli uważnie obserwować wszelkie długotrwałe niekorzystne skutki. Ale zmierzmy się z tym problemem z nową ekscytacją i nadzieją. To najlepszy świąteczny prezent, na jaki mogliśmy liczyć.

Współtwórca HDBuzz - Ed Wild jest badaczem w programie Ionis HTTRx i członkiem Naukowych Komitetów Doradczych w Ionis i Roche. Właśnie dlatego, ten tekst napisał Jeff Carroll. Jeff współpracuje z Ionis, ale nie uczestniczył w opisywanym badaniu. Tamara Maiuri nie ma konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

placebo Placebo to substancja nie zawierająca aktywnych składników. Efekt placebo to efekt psychologiczny, powoduje, że ludzie czują się lepiej, nawet jeśli biorą pigułkę, która nie działa.

CRISPR System precyzyjnej modyfikacji DNA

RNA substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.

ASO Terapia wyciszająca geny, w której specjalnie zaprojektowane molekuły DNA wyłączają geny

HTT skrócona nazwa genu, który powoduje chorobę Huntingtona. Ten gen nazywany jest również HD i IT-15.

© HDBuzz 2011-2021. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net

Wygenerowano marzec 07, 2021 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/249>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.