

Dobre wieści od uniQure: badania kliniczne nad terapią genową i obiecujące dane z badań na zwierzętach

Pierwsza grupa 10 uczestników otrzymała terapię genową na HD w ramach badania klinicznego uniQure, a trzy nowe prace opisują bezpieczny, szeroko działający proces obniżania poziomu huntingtyny



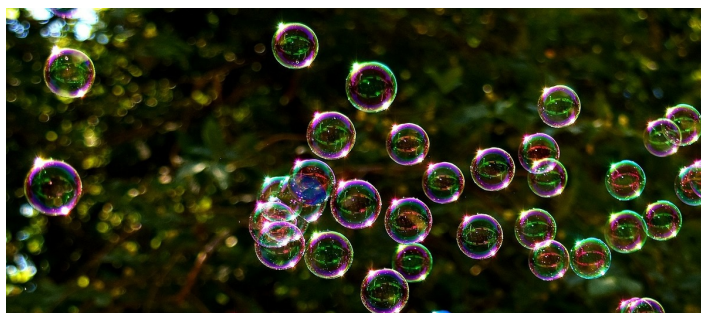
Napisany przez [Dr Leora Fox](#) | sierpień 07, 2021

Zredagowany przez [Dr Jeff Carroll](#) | Przetłumaczony przez [Helena Perenc](#)
Po raz pierwszy opublikowany kwiecień 15, 2021

O publikowane w ostatnim czasie komunikaty prasowe od firmy uniQure są pełne dobrych wiadomości: pierwsza w historii terapia genowa na HD, znana pod nazwą AMT-130, została podana drogą operacji mózgu małej grupie uczestników w ramach badania nad bezpieczeństwem. W tym samym czasie firma uniQure opublikowała wyniki badań nad zwierzętami z HD; wzmacniają one przekonanie o tym, że za pomocą tej metody leczenia jest możliwe obniżanie poziomu białka huntingtyny, zwłaszcza w częściach mózgu szczególnie dotkniętych chorobą Huntingtona.

Pierwsza terapia genowa na HD

Terapia genowa jest techniką polegającą na wprowadzeniu, zastąpieniu lub usunięciu materiału genetycznego z komórek człowieka w celu wyleczenia danej choroby. W przypadku choroby Huntingtona, obecnie powstające terapie genowe mają na celu unieczynnienie wadliwej informacji zapisanej w postaci RNA, wyprodukowanej na podstawie genu HD; inaktywacja RNA ma ostatecznie doprowadzić do zmniejszenia poziomu białka huntingtyny w mózgu bądź całym organizmie. Istnieją liczne laboratoria i firmy, z których każda na swój sposób pracuje nad tego typu metodami leczenia. Jednak terapia genowa na HD stworzona przez uniQure - AMT-130- jest pierwszą metodą testowaną na ludziach.



Pomiary zawartości pęcherzyków zewnątrzkomórkowych znajdujących się w płynie mózgowo-rdzeniowym mogłyby stać się nowatorską metodą długofalowego monitorowania aktywności AMT-130, jak i innych rodzajów terapii genowej.

Foto: [Alexas Fotos](#)

Czy naprawdę tak jest, zważywszy na to, że terapie ASO (terapię oligonukleotydów antysensownych) stworzone przez firmy takie jak Roche czy Wave, również mające na celu obniżenie poziomu huntingtyny, były już od jakiegoś czasu w fazie badań klinicznych? ASO nie są zazwyczaj uważane za metodę "terapii genowej", ponieważ muszą być podawane regularnie, podczas gdy terapia genowa polega na jednorazowym dostarczeniu leku. W przypadku AMT-130, wiąże się to z zabiegiem chirurgicznym, który ma na celu zastosowanie leczenia bezpośrednio na głęboko położonych strukturach mózgu najbardziej dotkniętych przez HD.

Badanie kliniczne na ludziach jest na dobrej drodze

5-tego kwietnia firma uniQure udostępniła informacje mówiące, że pierwsza grupa badana składająca się z 10 uczestników z USA pomyślnie otrzymała lek AMT-130 w ramach próby klinicznej. Ze względu na to, że jest to podejście bezprecedensowe, priorytetem w Fazie I i II badania stało się potwierdzenie bezpieczeństwa terapii; uczestnicy byli rekrutowani w okresie letnim w roku 2020 po pewnym opóźnieniu związanym z pandemią COVID-19. Początkowo jedna para uczestników poddała się operacji, po czym firma uniQure czekała trzy miesiące przed zastosowaniem leczenia u kolejnych dwóch osób. Po następnych trzech miesiącach bez wystąpienia niebezpiecznych skutków ubocznych, następnych sześć osób zostało włączonych do badania, zatem utworzono kohortę składającą się z dziesięciu osób.

Podsumowując, sześć osób otrzymało AMT-130, a cztery zostały poddane zabiegowi imitującemu operację z podażą AMT-130, co jest kluczowe dla porównania, czy lek jest bezpieczny. Pomimo pandemii, rekrutacja do badania zakończyła się wcześniej niż oczekiwano.

Następne kroki w kierunku badań na ludziach

Firma uniQure ma przed sobą dwa główne następne kroki. Pierwszy z nich to kontynuacja I i II Fazy badania w Stanach Zjednoczonych w grupie szesnastu dodatkowych pacjentów, z których dziesięciu otrzyma wyższą dawkę AMT-130, a sześciu zostanie poddanych zabiegowi z placebo, który przypominać będzie operację z podaniem leku. Drugim krokiem będzie rozpoczęcie nowego badania w Europie, w ramach którego piętnaście osób z HD otrzyma leczenie, co można określić jako badanie typu open-label.

Jak wszyscy uczestnicy badań klinicznych, wspomniana grupa osób z wczesnym stadium HD wykazała się wielkim bezinteresownym poświęceniem, które wpłynie na przyszłość terapii genowej.

Jak wyglądał cały proces? Po przejściu rygorystycznych badań wstępnych, rozpoczynała się trwająca około 8-10 godzin operacja, odbywająca się pod kontrolą rezonansu magnetycznego i polegająca na umieszczeniu malutkich rurek w sześciu strukturach zlokalizowanych głęboko w mózgu. W ciągu pierwszego roku po operacji często i regularnie odbywają się wizyty kontrolne, które następnie mają być kontynuowane przez okres kolejnych pięciu lat.

Typowe dla terapii genowej jest to, że dokonane procedury nie mogą zostać cofnięte: AMT-130 wywołuje trwałe zmiany w każdej komórce mózgu, do której dotrze. Za pomocą nieszkodliwego wirusa zwanego AAV, do komórki wprowadzany jest nowy fragment materiału genetycznego, którego działanie ma umożliwić zatrzymanie produkcji szkodliwego białka huntingtyny przez tę komórkę. Jest nadzieja, że to jednorazowe leczenie pozwoli na spowolnienie nieubłaganego postępu objawów HD. Pomimo ryzyka, na szczęście nie opisano dotąd żadnych problemów z bezpieczeństwem tej terapii, zatem uniQure śmiało wkracza w kolejne badanie typu open-label.

Więści ze świata zwierząt: istotne obniżanie poziomu huntingtyny i dane na temat bezpieczeństwa

„Wciąż jest nadzieja w metodach opartych na obniżaniu poziomu huntingtyny, tak jak w innych rozwiązaniach celujących w HD. ”

Zaledwie kilka dni po opublikowaniu informacji o trwających i przyszłych badaniach klinicznych, firma uniQure przekazała kolejny komunikat do prasy, w którym opisała wyniki badań na modelach zwierzęcych. Wydano dwie publikacje wzmacniające dowody na możliwość bezpiecznego i skutecznego obniżania poziomu huntingtyny poprzez jednorazowy zabieg chirurgiczny wykorzystujący wirusa; trzecia praca opisuje natomiast nową metodę monitorowania długotrwałych efektów, jakie AMT-130 wywołuje w mózgu. Wszystkie trzy prace zostały opublikowane przez naukowców z uniQure we współpracy z ośrodkami akademickimi z Holandii (gdzie znajduje się siedziba uniQure). Oto streszczenie każdego z badań.

- Pierwsza publikacja szczegółowo opisuje eksperyment, który wykazał wysokie bezpieczeństwo i skuteczne rozprzestrzenianie się AMT-130 w mózgach małych i dużych zwierząt. Szczury i mały zostały poddane operacji mającej na celu dostarczenie AMT-130 lub placebo bezpośrednio do struktur mózgu dotkniętych przez HD. Te próby, wykonane na zwierzętach, które nie były nosicielami genu HD, przeprowadzono w celu ustalenia bezpieczeństwa zabiegu oraz obserwacji, jak lek

rozprzestrzenia się po podaniu. Firmie uniQure udało się ustalić, że AMT-130 rozprzestrzenia się do różnych obszarów mózgu. Prócz tego, zwierzęta były dokładnie monitorowane przez wiele miesięcy po otrzymaniu leczenia i w tym czasie nie ujawniły się żadne problemy z bezpieczeństwem zabiegu - ani w badaniach obrazujących mózg, ani w badaniach tkanek, ani podczas ogólnej obserwacji kondycji zwierząt.

- Druga publikacja dotyczy zaobserwowanego znaczącego i długotrwałego obniżenia poziomu huntingtyny u miniaturowych świń z HD po podaniu AMT-130. Do badania zakwalifikowano zwierzęta, które *faktycznie były nosicielami genu HD*. W toku eksperymentów przeprowadzono podobne do opisanych wyżej zabiegi neurochirurgiczne; w rezultacie naukowcy obserwowali istotną i trwałą redukcję poziomu szkodliwego białka huntingtyny. Było to szczególnie widoczne w obszarach mózgu dotkniętych HD, do których bezpośrednio wstrzyknięto lek. Jednak w ciągu roku po operacji można było zaobserwować, że efekt spadku poziomu huntingtyny rozprzestrzeniony został także na inne obszary mózgu. Naukowcy byli również w stanie dokonać pomiarów poziomu huntingtyny poprzez pobranie i zbadanie próbek płynu mózgowo-rdzeniowego badanych zwierząt; jest to istotne, gdyż takie podejście może umożliwić wykrycie istotnych zmian poziomu huntingtyny i można posłużyć się nim w obecnie trwających, jak i przyszłych badaniach klinicznych.
- Trzecia publikacja jest wynikiem wysiłków zespołu badawczego, który poszukiwał nowej metody pomiaru aktywności i trwałości terapii genowej. Zespół badał zarówno małpy, jak i komórki ludzkie, pod kątem uwalniania z komórek pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które krążą następnie w płynie mózgowo-rdzeniowym. Po dostarczeniu AMT-130, badacze wykorzystali wrażliwe testy, aby sprawdzić zawartość tych pęcherzyków. Wyniki testów wskazywały, że terapia AMT-130 pozostała aktywna co najmniej przez okres dwóch lat: pęcherzyki zawierały dowód na to, że komórki mózgu stale produkowały "antidotum" przeciwko białku huntingtynie. Ta nowatorska i mało inwazyjna metoda mogłaby w przyszłości służyć sprawdzaniu długofalowej aktywności AMT-130 i innych rodzajów terapii genowej.

Wnioski z badań

Biorąc pod uwagę wszystkie prace, dane z badań na zwierzętach prowadzone przez uniQure dostarczają dowodów na to, że AMT-130 skutecznie rozprzestrzenia się w mózgu i może obniżyć poziom białka huntingtyny. Jest to świetna wiadomość w kontekście trwających obecnie oraz przyszłych badań klinicznych prowadzonych w Ameryce Północnej i Europie. Na długo przed oficjalnymi ogłoszeniami, firma uniQure z pewnością korzystała z tych obiecujących danych podczas projektowania i planowania badań AMT-130 na ludziach. Odpowiednie przygotowanie danych do publikacji w czasopiśmie naukowym wymaga czasu, a gdy dane te wreszcie ujrzą światło dzienne, jest to naprawdę ekscytujące.

W tym konkretnym przypadku oznacza to dobre wieści w postaci obiecujących wyników, a przy tym takie publikacje mają swój udział w zwiększaniu świadomości środowiska medycznego na temat istotności badań nad HD.

Warto zaznaczyć, że żadna z powyższych prac ani żadne wczesne badania kliniczne nie skupiały się na obserwacji wpływu AMT-130 na objawy HD oraz zmiany behawioralne w przebiegu HD. Opisane wyżej badania, zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach, skupione były na określeniu stopnia bezpieczeństwa terapii, na obserwacji, czy zachodzi efekt obniżania poziomu huntingtyny oraz na doborze metody dostarczenia nowatorskiej terapii genowej do mózgu. AMT-130 może obniżać poziom huntingtyny u zwierząt oraz nie stanowi większego zagrożenia dla człowieka, co widzimy na przykładzie pierwszej małej grupy badanej, jednak potrzeba jeszcze wiele pracy oraz dalszych badań by upewnić się czy jest to terapia w pełni bezpieczna, a także czy jest w stanie złagodzić objawy lub zmienić przebieg HD.

Pomimo ostatnich rozczarowujących wiadomości od Roche i Wave odnośnie ich badań nad terapią ASO, społeczność naukowców nadal jest zgodna, że genetyczna przyczyna choroby Huntingtona wciąż stanowi obiecujący cel terapeutyczny. Esperymentalne podejście uniQure jest jedną z wielu metod skupionych na obniżaniu poziomu huntingtyny, nad którymi obecnie trwają prace. Celem działania AMT-130 jest zarówno prawidłowa, jak i nieprawidłowa huntingtyna w różnych obszarach mózgu. Inne firmy skupiają się na obniżaniu poziomu szkodliwej huntingtyny z wykorzystaniem odmiennych narzędzi, sposobów podania leków czy dawkowania - zagadnienie terapii obniżającej poziom huntingtyny jest zatem analizowane pod różnymi kątami.

Wciąż jest nadzieja w metodach opartych na obniżaniu poziomu huntingtyny, tak jak i w innych rozwiązaniach celujących w chorobę Huntingtona i jej symptomy, czego dowodem są ostatnie komunikaty uniQure (i nie tylko!). Należy przeprowadzić jeszcze wiele badań nad tym zagadnieniem, potrzeba także długich lat dokładnej obserwacji dzielnych uczestników pierwszego badania. Jednak pozytywne wyniki testów przedklinicznych oraz tempo postępu eksperymentów są bardzo zachęcające.

Dr Leora Fox pracuje w Huntington's Disease Society of America (Amerykańskim Stowarzyszeniu Choroby Huntingtona), które ma powiązania, także w postaci umów o zachowaniu poufności, z firmami farmaceutycznymi, w tym uniQure, Wave Life Sciences oraz Roche. Dr Jeff Carroll przeprowadził sponsorowane badania na temat obniżania poziomu białka huntingtyny wraz z Wave Life Sciences oraz Ionis Pharmaceuticals. Żadna firma prowadząca badania na temat obniżania poziomu huntingtyny nie jest dla niego źródłem zysku finansowego. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

badanie kliniczne dokładnie zaplanowane eksperymenty mające na celu ustalenie jak lek działa na ludzi

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.

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 molekuly DNA wyłączają geny

© HDBuzz 2011-2025. 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 maj 17, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/302>