

Aktualizacje od uniQure: terapia genowa w chorobie Huntingtona

uniQure prowadzi badanie bezpieczeństwa pierwszej terapii genowej w HD. W ich komunikacie prasowym przedstawiono wyniki pierwszej grupy 10 osób, które przeszły operację i otrzymały eksperymentalny lek. Co to oznacza?



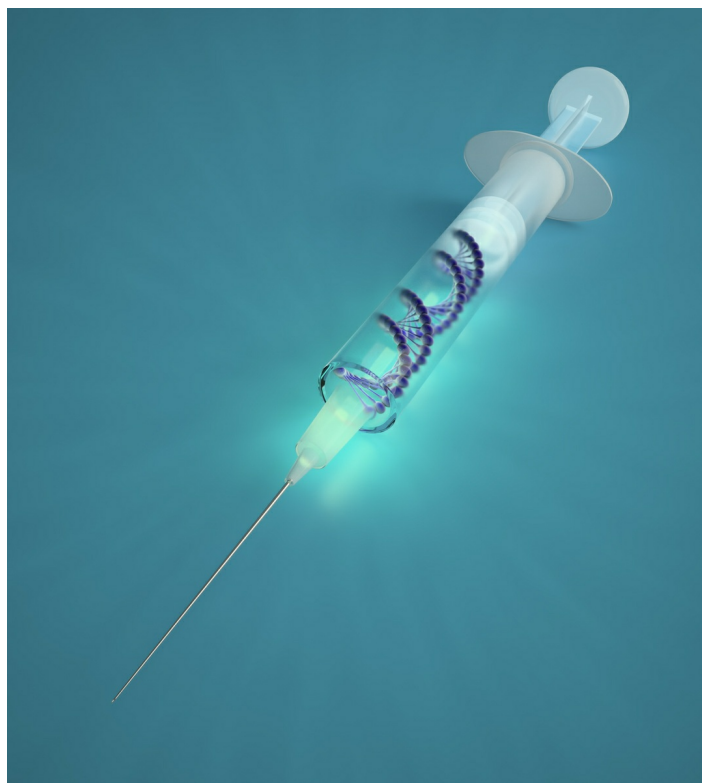
Napisany przez [Dr Leora Fox](#) i [Dr Rachel Harding](#) | listopad 04, 2022

Zredagowany przez [Dr Rachel Harding](#) | Przetłumaczony przez [Sabina Mydlarz](#)
Po raz pierwszy opublikowany lipiec 05, 2022

uniQure jest firmą specjalizującą się w terapii genowej. Firma ta pracuje nad eksperymentalnym lekiem o nazwie AMT-130, stosowanym w chorobie Huntingtona (HD) i dostarczającym poprzez operację mózgu. Ta genetyczna metoda jest bezprecedensowym podejściem w leczeniu HD, a jej bezpieczeństwo jest priorytetem pierwszych badań klinicznych na ludziach. W komunikacie prasowym i publicznej prezentacji z czwartku 23 czerwca przedstawiono 12-miesięczne dane dotyczące bezpieczeństwa i obniżania poziomu huntingtyny pierwszej kohorty (grupy) 10 osób z chorobą Huntingtona, które przeszły operację. HDBuzz miało również okazję porozmawiać z doktorem Ricardo Dolmetschem, prezesem ds. badań i rozwoju uniQure, aby uzyskać dodatkowe informacje na temat tego, co zostało udostępnione. Jak dotąd lek i operacje były dobrze tolerowane i nie wystąpiły żadne poważne problemy związane z bezpieczeństwem tej terapii. Interpretacja danych dotyczących obniżania poziomu huntingtyny może być trudna z powodu małej grupy osób, jednak to, co przedstawiono do tej pory wygląda obiecująco. Przeanalizujemy więc, co oznaczają te wyniki i sprawdzimy jakie są perspektywy tej terapii.

Pierwsza terapia genowa choroby Huntingtona

Rozpocznijmy od przypomnienia podstaw tego badania. Terapia genowa jest techniką, która ma na celu trwałą zmianę podstawowej „instrukcji”, według której zbudowane są żywe organizmy. Istnieją różne cele i metody dostarczenia takich leków do różnych części ciała i mózgu, ale istotą terapii genowej jest leczenie choroby u jej źródła, poprzez jednorazową i trwałą zmianę. Większość terapii genowych HD opiera się na metodzie obniżania poziomu huntingtyny, która ukierunkowana jest na gen huntingtyny lub jego cząsteczkę informacji genetycznej, RNA. Celem jest „wyłączenie” genu i obniżenie poziomu szkodliwego białka, które gromadzi się w mózgu, co ma za zadanie spowolnić objawy HD.



AMT-130 jest terapią genową, w której podczas zabiegu chirurgicznego lek wstrzykiwany jest bezpośrednio w kilka miejsc położonych głęboko w mózgu.

uniQure rozwija terapię genową HD o nazwie AMT-130, gdzie fragment sztucznego materiału genetycznego jest umieszczony wewnątrz nieszkodliwego wirusa i dostarczany bezpośrednio do części mózgu najbardziej dotkniętej przez HD- prądkowia. Wymaga to pojedynczego zabiegu chirurgicznego, podczas którego w czaszce wykonywane są niewielkie otwory i za pomocą maleńkich igieł wirus zostaje wstrzyknięty do sześciu różnych miejsc położonych głęboko w mózgu. Lek rozprzestrzenia się do wielu komórek mózgu i tworzy małe „fabryki” produkujące rodzaj mikro-wiadomości genetycznej, która informuje komórkę, aby wytwarzała mniej białka huntingtyny.

Etap badań klinicznych nad chorobą Huntingtona prowadzonych przez uniQure

Firma uniQure przez kilka lat testowała swój lek w różnych modelach laboratoryjnych i na różnych zwierzętach, w tym na świniami, które posiadały gen HD. Gdy można było bezpiecznie uzyskać obniżenie poziomu huntingtyny w mózgach dużych zwierząt, w 2020 roku rozpoczęto pierwsze badanie na ludziach, o nazwie HD-Gene-TRX1. Do tej pory 36 osób zostało włączonych do różnych kohort (grup) w USA i Europie; część z tych osób otrzymała niską dawkę AMT-130, część wysoką, a kolejne przeszły imitowaną operację, podczas której nie użyto igieł i nie podano leku, a jedynie wykonano małe otwory w czaszce.

W komunikacie prasowym z zeszłego tygodnia i prezentacji skierowanej do inwestorów, uniQure udostępniło pewne dane jedynie od pierwszej grupy 10 uczestników z HD. Sześciu z nich otrzymało niską dawkę AMT-130, a czterech było w grupie „kontrolnej”, która przeszła imitowaną operację. Oprócz wykazania, że lek i procedura były bezpieczne i dobrze tolerowane, udostępniono dane dotyczące obniżania poziomu huntingtyny od siedmiu osób, czterech w grupie otrzymującej AMT-130 i trzech w grupie kontrolnej.

Z powodu bardzo małej liczby osób dane te są bardzo zróżnicowane i powinny być interpretowane z rozwagą. Niemniej jednak można mieć powody do optymizmu pomimo tak małej grupy.

Co zostało przedstawione w komunikacie prasowym?

Komunikat prasowy z 23 czerwca zawierał podstawowe informacje dotyczące skutków ubocznych zabiegu operacyjnego, poziomu huntingtyny po 12 miesiącach oraz białka NfL, które służy jako wskaźnik uszkodzenia komórek mózgowych. To co przedstawiono dotyczyło przede wszystkim bezpieczeństwa, następnie „biomarkera”, który służy do oceny tego, jak komórki mózgu reagują na leczenie oraz sprawdzenia, czy lek pod względem biologicznym działa w zamierzony sposób i osiąga swój cel.

Bezpieczeństwo i tolerancja

Są najprostszą do interpretacji częścią badania, a ich wyniki są bardzo dobrą wiadomością. Dziesięciu uczestników było ściśle obserwowanych przez jeden rok i większość skutków ubocznych jakich doświadczyli była związana z operacją, która była bardzo dobrze tolerowana. Operacja zajmuje większość dnia i u jednej osoby wystąpił zakrzep krwi spowodowany unieruchomieniem przez wiele godzin, który szybko ustąpił. U kolejnej osoby po operacji wystąpiło delirium, czyli stan ostrego splątania, które może czasem pojawić się po narkozie i które również szybko minęło. Były to najpoważniejsze skutki uboczne; inne mniej poważne to ból głowy po operacji, zawroty głowy lub ból po nakłuciu lędźwiowym, które wykonano w celu pobrania próbek płynu mózgowo-rdzeniowego.

Pomiary w płynie mózgowo-rdzeniowym

U dziesięciu uczestników z pierwszej kohorty wykonano nakłucie lędźwiowe przed wykonaniem operacji (wartość wyjściowa), a następnie 1, 3, 6, 9 i 12 miesięcy później. Pozwoliło to uniQure na pomiar zmian w poziomie huntingtyny, a także innych biomarkerów, takich jak NfL, który pozwala na ocenę stanu mózgu.

- **Biomarkery: Przejściowy wzrost NfL**

Biomarker jest czymś w organizmie, co może być zmierzone, aby dać nam obraz stanu zdrowia danej osoby. W przypadku choroby neurodegeneracyjnej takiej jak HD, idealny biomarker zmienia się znacząco, gdy stan zdrowia pogarsza się i powraca do prawidłowej wartości w trakcie leczenia. NfL, który jest uwalniany przez chore komórki

mózgowe, ma tendencję do wzrostu wraz z postępem HD, więc jest coraz częściej mierzony w ramach badań klinicznych na ludziach. Jednak jego krótkotrwały wzrost może wskazywać także na różne rodzaje stresu, na który narażone są komórki mózgu taki jak ten przejściowy, związany z inwazyjnym zabiegiem operacyjnym mózgu. Zgodnie z oczekiwaniami, u uczestników HD-Gene-TRX1, którzy otrzymali lek, nastąpił wzrost NfL zaraz po operacji, a następnie powolny spadek do poziomu wyjściowego. W przypadku osób, które przeszły pozorowaną operację bez użycia igieł i bez leku, w tym okresie NfL pozostał na tym samym poziomie.

- **Cel: obniżenie poziomu huntingtyny**

Celem terapii uniQure, z biologicznego punktu widzenia, jest ukierunkowanie na genetyczną „informację” tworzoną przez gen huntingtyny, co ma spowodować zmniejszenie produkcji białka huntingtyny w komórkach mózgowych. Tak więc w przypadku AMT-130 „ukierunkowanie na cel” oznacza obniżenie poziomu huntingtyny. Jednak naukowcy mogli wykonać dokładne pomiary przed i po terapii tylko u podgrupy pacjentów, ale pomimo tej przeszkody wydaje się, że AMT-130 może obniżać poziom tego białka. U osób, które otrzymały lek zauważono, że poziom huntingtyny spadał wraz z upływem czasu i po 12 miesiącach był średnio o około 50% niższy. Uczestnicy, którzy przeszli pozorowaną operację mieli bardzo zmienny poziom huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, ale utrzymywał się on na stosunkowo stałym poziomie. Jednak liczby te są zbyt małe, aby mówić o istotności statystycznej, ale ogólnie wydaje się, że lek przynosi zamierzony efekt.

Problemy związane z mierzaniem poziomu huntingtyny

„Pomimo że te pierwsze dane są zachęcające i pokazują, że AMT-130 działa tak, jak naukowcy oczekiwali - obniża poziom huntingtyny - jest jeszcze długa droga, zanim lek ten będzie stosowany w chorobie Huntingtona.”

Byłoby idealnie, gdybyśmy mieli sprytny sposób, aby bezpośrednio w mózgu badać poziom huntingtyny przed i po terapii. Naukowcy pracują nad znacznikami, które pozwoliłyby na to, ale nie są one jeszcze gotowe do użycia w badaniach nad lekami. Zamiast tego naukowcy badają bardzo małą ilość białka huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i te pomiary stanowią wyzwanie pod względem technicznym dla całego obszaru badań nad HD. Z dziesięciu osób z tej części badania uniQure, naukowcy uzyskali wiarygodne wyniki obniżenia poziomu huntingtyny jedynie od siedmiu osób- czterech, które otrzymały lek i trzech, które przeszły operację pozorowaną. Oznacza to, że posiadamy dane od bardzo małej grupy osób i chociaż sprawy wydają się iść w dobrym kierunku, powinniśmy być nadal ostrożni.

Kolejną kwestią jest to, że lek uniQure obniża zarówno prawidłową, jak i szkodliwą formę huntingtyny. Jak wynika z danych, o około 50% u osób, które otrzymały niską dawkę AMT-

130. W publicznej prezentacji pojawiły się pytania, czy dłuższa ekspozycja na lek lub jego wyższe dawki mogą prowadzić do zbyt dużego obniżenia poziomu huntingtyny, ale wydaje się to mało prawdopodobne z kilku powodów.

Prace na modelach zwierzęcych opublikowane przez uniQure pokazują, że wyższe dawki leku są bezpieczne i dobrze tolerowane przez kilka lat. Dotychczasowe dane wskazują, że u ludzi poziom huntingtyny z czasem maleje, jednak uniQure spodziewa się, że ustabilizują się po 12 miesiącach tak, jak zaobserwowano w modelach zwierzęcych. Wykazano również, że wyższe dawki leku nie obniżają poziomu huntingtyny o wiele bardziej niż niskie dawki, natomiast powodują, że lek rozprzestrzenia się do innych obszarów mózgu, przez co ten sam poziom obniżenia jest widoczny w większej liczbie obszarów, co zdaniem naukowców będzie korzystne.

Ponadto w USA i Europie jest kilku uczestników badania, którzy otrzymali już wysokie dawki AMT-130 i do tej pory u żadnego z nich nie wystąpiły poważne skutki uboczne.

Co dalej z AMT-130?

Pomimo że te pierwsze dane są zachęcające i pokazują, że AMT-130 działa tak, jak naukowcy oczekiwali- obniża poziom huntingtyny- jest jeszcze długa droga, zanim lek ten będzie stosowany w chorobie Huntingtona. Możliwych jest wiele scenariuszy, z których każdy zależy od wyników, jakie uniQure ma opublikować w drugim kwartale 2023 roku.

Najlepszy, ale mało prawdopodobny scenariusz zakłada, że następne publikacje przyniosą niezwykle pozytywne wyniki, które skłonią uniQure do dążenia do przyspieszonego zatwierdzenia leku, aby jak najszybciej rozpocząć leczenie osób z HD. Bardziej prawdopodobnym scenariuszem, ale na tym etapie pozostaje on tylko myśleniem życzeniowym, jest to, że następna aktualizacja podtrzyma wstępne wnioski, które wyciągnęliśmy do tej pory- lek okaże się bezpieczny, osiągnie zamierzony cel- obniży poziom huntingtyny i być może złagodzi objawy lub spowolni progresję HD. W takim przypadku uniQure prawdopodobnie rozpocznie znacznie większe badanie III fazy, które obejmie ponad 100 pacjentów podzielonych na grupy kontrolne i badane, aby określić w większej populacji, czy lek działa zgodnie z oczekiwaniami naukowców, czyli opóźnia lub hamuje progresję HD.

Musimy jednak przygotować się na możliwość, że wyniki w 2023 roku nie będą takie, jak oczekiwaliśmy. Jedną z możliwości jest to, że lek nadal będzie bezpieczny, ale poziom huntingtyny nie zostanie obniżony. Jednak może okazać się, że potrzeba trochę czasu, zanim zobaczymy miarodajne wyniki AMT-130, po prostu nie wiemy czego się spodziewać na tym etapie. Najgorszy scenariusz zakłada, że objawy HD u osób, które otrzymały lek, mogą postępować szybciej- podobnie jak w badaniu klinicznym tominersenu. W takim przypadku uniQure musiałoby powrócić do punktu wyjścia.

Pomijając wszystkie te przypuszczenia, uniQure podejmuje konkretne działania, aby udoskonalić operację, a także planuje dostęp do AMT-130, jeśli wyniki tego badania okażą

się pozytywne. Wadą tej „jednorazowej” terapii jest to, że sama procedura trwa cały dzień. U trzeciej kohorty pacjentów uniQure planuje przetestować znacznie krótszą wersję operacji, która zajęłaby tylko połowę dnia.

Podsumowując, wstępne wyniki bezpieczeństwa i obniżania poziomu huntingtyny badania uniQure są obiecujące. Jesteśmy wdzięczni odważnym uczestnikom tej bezprecedensowej próby klinicznej i z niecierpliwością czekamy na kolejną publikację danych.

Dr Leora Fox pracuje dla Huntington's Disease Society of America, które ma powiązania i umowy o zachowaniu poufności z firmami farmaceutycznymi, w tym z uniQure. Dr Rachel Harding nie zgłosiła konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

biomarker Test dowolnego rodzaju – w tym badanie krwi, badanie myślenia i skany mózgu – który pozwoli mierzyć i prognozować przebieg choroby. Biomarkery mogą przyspieszyć badania kliniczne nowych leków i uczynić je bardziej wiarygodnymi.

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

© 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 16, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/327>