

موفقیت! داروی ASO سطح پروتئین جهش یافته را در بیماران مبتلا به بیماری هانتینگتون کاهش می دهد

خبرهای شگفت انگیز از Ionis و Roche! داروی HTTRx با موفقیت پروتئین مضر هانتینگتون را در مایع نخاعی کاهش می دهد

توسط Dr Jeff



Carroll

ویراستاری شده توسط Dr Tamara
Maiuri

9 ژوئن
2023

ترجمه شده توسط Hamze
Rahmani

در ابتدا در تاریخ 11 دسامبر 2017 منتشر شده است

در اعلامیه‌ای که احتمالاً به عنوان یکی از بزرگ‌ترین پیشرفت‌ها در بیماری هانتینگتون از زمان کشف ژن HD در سال 1993 شناخته می‌شود، لونیس (Ionis) و راش (Roche) امروز اعلام کردند که اولین آزمایش انسانی داروی کاهش‌دهنده هانتینگتون (IONIS-HTTRx) نشان می‌دهد که این دارو هانتینگتون جهش یافته در سیستم عصبی را کاهش می‌دهد و همچنین ایمن است و در افراد به خوبی تحمل می‌شود.

ماهیت مواد کاهش دهنده هانتینگتون چیست؟

درمانی که ما درباره‌اش برای بیماری هانتینگتون خیلی هیجان زده ایم **کاهش-دهنده هانتینگتون** نامیده می‌شود. ممکن است این درمان را با نام خاموشی ژن نیز شنیده باشید، اما همانطور که توضیح خواهیم داد کاهش-دهنده هانتینگتون دقیق‌تر است.



Ionis pharmaceuticals به دنبال این مطالعه موفق فاز 1/2a مجوز IONIS-HTTRx را به Roche داده است

همه دو نسخه از ژن HD دارند - یکی از مادرشان و دیگری از پدرشان. افرادی که قرار است به هانتینگتون دچار شوند، یکی از این نسخه‌های ژن HD در آن‌ها تغییر می‌کند یا به عبارت تخصصی‌تر **جهش** می‌یابد.

درست نزدیک به ابتدای ژن HD یک توالی تکراری وجود دارد که در کدی که توسط دانشمندان برای توصیف DNA استفاده می‌شود، **C-A-G** خوانده می‌شود. افرادی که به بیماری هانتینگتون مبتلا نمی‌شوند، حدود

20 تکرار از این توالی را دارند، در حالی که در افرادی که قرار است به هانتینگتون دچار شوند، طولانی تر است، معمولاً 40 تکرار CAG یا بیشتر.

سلول‌های ما از ژن‌ها به عنوان دستورالعمل‌هایی برای ساخت پروتئین‌ها (ماشین‌های مولکولی کوچکی که کارهای مفیدی را در سلول‌ها انجام می‌دهند) استفاده می‌کنند. هنگامی که یک سلول نیاز به ساخت تعداد بیشتری از یک پروتئین خاص دارد، کپی‌هایی از دستورالعمل‌ها را در یک ماده شیمیایی نزدیک به DNA به نام RNA می‌سازد. دانشمندان این مولکول کپی شده از یک ژن را **** RNA پیام رسان **** می‌نامند، زیرا اطلاعات هر ژن را از DNA به ماشین‌های سلولی سازنده‌ی پروتئین منتقل می‌کند.

این بدان معناست که بیش از یک مکان در سلول وجود دارد که می‌توانیم اطلاعات مربوط به جهش ژن HD را در آن پیدا کنیم - تکرار طولانی غیرعادی موجود در DNA افراد، در RNA پیام رسان نیز کپی می‌شود. در نهایت، سلول‌ها از این پیام RNA به عنوان دستورالعملی برای ساخت پروتئین (پروتئین هانتینگتون) استفاده می‌کنند.

اکثر تحقیقات در مورد هانتینگتون نشان می‌دهد که این پروتئین هانتینگتون است، نه ژن یا پیام رسان آن، که باعث اختلال در عملکرد سلول‌های مغز و مرگ در افراد مبتلا به هانتینگتون می‌شود. اما چیزی که ما با اطمینان میدانیم این است که هر فرد مبتلا به هانتینگتون دارای یک نسخه جهش یافته از ژن HD است که به عنوان عامل اولیه برای تولید پروتئین مضر هانتینگتون عمل می‌کند. این باعث می‌شود که ژن جهش‌یافته HD دشمن شماره یک ما در مسیر تلاش برای توسعه درمان‌های جدید باشد.

پیشرفت سریع علم در چند دهه اخیر به دانشمندان تکنیک‌های بزرگی برای خاموش کردن انتخابی ژن‌های به خصوصی را داده است. برخی از تکنیک‌ها مانند **الیگونوکلوئوتیدهای** ضد حس دهه‌هاست که وجود دارند. تکنیک‌های جدیدتر، به ویژه ابزارهای ویرایش ژنوم مانند **CRISPR/Cas9** تنها در چند سال اخیر کشف و توسعه یافته‌اند.

در حالی که فناوری‌ها در جزئیات با یکدیگر متفاوتند، در دنیای هانتینگتون، همه آنها یک کاربرد بالقوه همچنان انگیز دارند؛ کاهش میزان پروتئین هانتینگتون. در آزمایش‌های متعدد حیوانی، با استفاده از طیف وسیعی از این ابزارهای خاموش‌کننده ژن، زمانی که محققان ژن غیرطبیعی هانتینگتون را خاموش می‌کنند، مدل‌های حیوانی بیماری هانتینگتون بهبود می‌یابند یا در وهله اول هرگز بیمار نمی‌شوند. این فوق‌العاده است، اما هیچ کس واقعاً به درمان بیماری هانتینگتون در موش، مگس میوه یا کرم اهمیت نمی‌دهد. هدف ما این است که هانتینگتون را در گونه‌ای که برای ما مهم‌تر است درمان کنیم؛ انسان‌های مبتلا به هانتینگتون.

یادآوری: تاریخچه این دارو و آزمایشات

در میان تمام فناوری‌های کاهش دهنده هانتینگتینی که وجود دارند، توسعه‌یافته‌ترین رویکرد **الیگونوکلوئوتیدهای** ضد حس یا ASOs نامیده می‌شود. اینها قطعات کوتاه شده، سفارشی و اصلاح شده‌ی شیمیایی از DNA هستند که می‌توانند آزادانه وارد سلول‌ها شوند. پس از داخل شدن، آنها یک RNA پیام‌رسان خاص را پیدا کرده و باعث از بین رفتن آن میشوند - در این مورد، RNA که به سلول‌ها دستورالعمل ساخت پروتئین هانتینگتون را می‌رساند.

Ionis Pharmaceuticals، در کارلزباد کالیفرنیا، چندین دهه است که ASOs را برای طیف وسیعی از بیماری‌ها توسعه می‌دهد. سال‌ها پیش، آنها متوجه شدند که فناوری آنها برای هانتینگتون مناسب است، زیرا میدانیم که اگر در حیوانات، سطح پروتئین هانتینگتون را در مغز کاهش دهیم، علائم مشابه هانتینگتون آنها را بهبود خواهیم داد.

«در مطالعه فاز 1/2a، کاهش وابسته به دوز پروتئین جهش یافته هانتینگتون در بین

بیماران تحت درمان با IONIS-HTTRx مشاهده شد. «

سال گذشته، Ionis (یونیس) با یک ASO برای بیماری مغزی دیگری به نام **آتروفی عضلانی نخاعی (SMA)** موفقیت چشمگیری داشت. این کارآزمایی‌ها آزمایش کردند که آیا یک ASO از طریق مایع نخاعی می‌تواند به بهبود وضعیت نوزادانی که با این بیماری وحشتناک به دنیا می‌آیند کمک کند. همان فناوری اولیه، اما برای هدف قرار دادن یک ژن متفاوت.

کودکان در کارآزمایی Ionis SMA به قدری خوب عمل کردند که تنظیم‌کننده‌ها از آنها خواستند کارآزمایی را زودتر متوقف کنند، تا همه بچه‌های حاضر در مطالعه، از جمله کسانی که دارونما دریافت می‌کردند، بتوانند دارو را دریافت کنند. اصولاً اگر بیماری سیر طبیعی خود را طی می‌کرد، بچه‌ها به تدریج ضعیف می‌شدند و می‌مردند. اما بسیاری از بچه‌هایی که با این دارو درمان می‌شدند قوی‌تر می‌شدند و عمر طولانی‌تری داشتند.

داروی Ionis SMA متعاقباً در ایالات متحده، اتحادیه اروپا و بسیاری از کشورهای دیگر تأیید شد و اکنون به کودکان مبتلا به SMA در سراسر جهان داده می‌شود.

پس هانتینگتون چه شد؟

Ionis از سال 2000 روی **اولیگونوکلوئوتیدهای ضدحس (ASOs)** برای بیماری هانتینگتون کار میکند، ابتدا روی سلولهای ساده و سپس روی چندین گونه حیوانی. اثراتی که می‌دیدند امیدوارکننده بود و آزمایش در انسان به یک امکان واقعی تبدیل شد. پیش‌بینی در سال 2013 به وقوع پیوست، زمانی که گول دارویی Roche (راش) اعلام کرد که با Ionis همکاری می‌کند تا داروی ASO برای هانتینگتون را توسعه دهد، که آنها آن را **IONIS-HTT Rx** نامیدند. این موضوع منابع و تجربه عظیمی را در Roche به ارمغان آورد تا مشکل بیماری هانتینگتون را حل کند.

در جولای 2015، هیجان‌انگیزترین آزمایش دارویی که تاکنون وجود داشته است در بیماری هانتینگتون آغاز شد - آزمایشی که در آن یک ASO که برای کاهش تولید پروتئین هانتینگتین طراحی شده بود به افراد مبتلا به هانتینگتون تحویل داده شد. این کارآزمایی برای آزمایش ایمنی دارو و اینکه آیا این دارو می‌تواند کاری را که برای آن طراحی شده بود (کاهش تولید پروتئین هانتینگتین) انجام دهد یا خیر طراحی شد. - ما واقعاً از شروع این آزمایش هیجان زده بودیم و در مورد راه اندازی آزمایش [اینجا] نوشتیم (204/).

در هر تلاش برای توسعه دارو، اولین هدف باید اطمینان از عدم داشتن عوارض جانبی شدید باشد. در تاریخ نمونه‌های زیادی وجود دارد از داروهایی که ایده خوبی به نظر می‌رسیدند، اما وقتی به مردم داده می‌شدند، عوارض جانبی غیرمنتظره‌ای داشتند.

با در نظر گرفتن این موضوع، Ionis و Roche مطالعه‌ای را طراحی کردند که هدف اصلی آن تعیین بی‌خطر بودن دارو در هنگام تجویز برای افراد بود، که باید اولین گام در فرآیند توسعه دارو باشد.

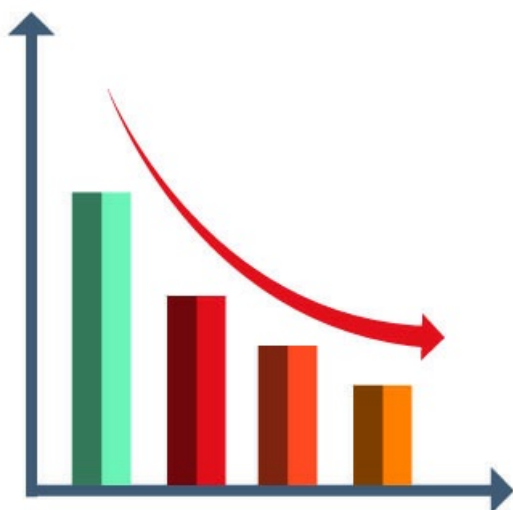
این اولین مطالعه، 46 نفر را با علائم اولیه هانتینگتون در آلمان، کانادا و بریتانیا مورد بررسی قرار داد. کارآزمایی در ژوئیه 2015 آغاز شد و قرار بود در نوامبر 2017 به پایان برسد. همانطور که خواهید دید، کل کارآزمایی درست طبق برنامه انجام شد، که همیشه اتفاق نمی‌افتد!

قبل از اینکه در مورد نتایج صحبت کنیم، چند نکته مهم وجود دارد که افراد باید در نظر داشته باشند. اول اینکه داروهای ASO در صورت بلعیده شدن به صورت قرص وارد مغز نمی‌شوند. در نتیجه، دریافت داروهای ASO برای بیماری‌های مغزی با تزریق آنها در قسمت تحتانی ستون فقرات، با استفاده از تکنیکی به نام **پونکسیون**

کمتری انجام میشود. کمی ترسناک به نظر می رسد، اما در واقع یک روش بسیار رایج است که هزاران بار در روز در بیمارستان های سراسر جهان انجام می شود.

دوم، این مطالعه شامل یک بازوی دارونما بود. این بدان معناست که برخی از شرکت کنندگان تمام مراحل را طی کردند، اما ماده ای که به آن-ها تزریق حاوی ASO نبود. این یک جزء کاملاً حیاتی از کارآزمایی ها است - اگر گروهی از افراد بدون دارو را نداشته باشیم، چگونه می توانیم مطمئن باشیم که تغییراتی که مشاهده می کنیم به دلیل دارو است و نه عامل دیگری؟

در نهایت، دوز. هر زمانی که محققان برای اولین بار دارویی را به مردم می دهند، با دوز بسیار کم شروع می کنند. در کارآزمایی مانند این، که رسماً مطالعه **چند دوز صعودی** نامیده می شود، اولین شرکت کنندگان دوز پایینی دریافت می کنند و سپس شرکت کنندگانی که بعداً به آن ملحق می شوند، دوزهای بالاتری از دارو دریافت می کنند. این امر به پزشکان امکان می دهد تا افراد را در هر دوز جدید به دقت تحت نظر داشته باشند، بنابراین هر گونه اثرات منفی درمان زود تشخیص داده می شود.



کاهش وابسته به دوز پروتئین جهش یافته هانتینگتین در مایع نخاعی بیمارانی که دارو را دریافت کرده بودند مشاهده شد

در انتها چه اتفاقی افتاد؟

روز دوشنبه، 11 دسامبر، Ionis یک بیانیه مطبوعاتی منتشر کرد که در آن نتایج اصلی اولین مطالعه-ی IONIS-HTTRX را تشریح کرد. عنوان بیانیه این بود: "به دنبال مطالعه موفقیت آمیز فاز 1/2a در بیماران مبتلا به بیماری هانتینگتون Ionis pharmaceuticals به شریکش (شرکت راش) برای IONIS-HTTRX مجوز میدهد". همچنین گفت: کاهش وابسته به دوز پروتئین جهش یافته-ی هانتینگتون مشاهده شد.

اگر تعجب می کنید که چقدر باید در این مورد هیجان زده باشید - هر دو وبلاستار HDBuzz با دیدن این بیانیه مطبوعاتی کمی به رقصیدن شاد پرداختند. این **واقعا** خبر بزرگی است!

ما به زودی توضیح خواهیم داد که این خبر چرا بسیار هیجان انگیز است، اما چند نکته وجود دارد که باید در نظر داشته باشید.

اول - ایمنی یونیس و راش به دقت افراد شرکت کننده در کارآزمایی را زیر نظر گرفتند تا علائمی مبنی بر ایمن نبودن دارو را جستجو کنند. در بیانیه مطبوعاتی، یونیس گزارش می دهد: "پروفایل ایمنی و تحمل پذیری IONIS-HTTRX مشاهده شده در مطالعه فاز 1/2a از تداوم کارآزمایی پشتیبانی می کند". این بدان معناست که هیچ مشکل ایمنی قابل توجهی در شرکت کنندگان مشاهده نشده است، بنابراین اولین مانع برای این دارو برای هانتینگتون برطرف شده است و می توانیم به مراحل بعدی برویم.

به یاد داشته باشید - این کارآزمایی برای اثبات اینکه IONIS-HTTRX به علائم یا بهبود هانتینگتون کمک میکند طراحی نشده است. هدف اولیه از این مطالعه، اثبات بی خطر بودن دارو بود. اولین باری که داروی جدیدی را وارد بدن شخصی می کنید، می خواهید در صورت بروز مشکلات ایمنی غیرمنتظره، تا حد امکان افراد کمتری را در معرض خطر قرار دهید.

همچنین، به یاد داشته باشید که این مطالعه کوتاه بود - هر بیمار فقط 4 ماه تزریق دریافت کرد. این زمان برای جستجوی تغییرات در سرعت پیشرفت هانتینگتون بسیار کوتاه است. حتی اگر IONIS-HTTRX یک داروی شگفت انگیز باشد، تأثیر آن بر علائم تنها پس از 4 ماه درمان می تواند ناچیز باشد و ما انتظار نداریم که آنها را در چنین آزمایش کوچکی شناسایی کنیم.

بنابراین - و این یک پیام واقعاً مهم است - ما هنوز نمی دانیم که آیا این دارو علائم هانتینگتون مردم را بهتر کرده است یا خیر.

با این حال، آزمایش توانست از یک راه مهم (ایمنی) فراتر برود. هر بار که به داوطلبان شرکت کننده در کارآزمایی دوز دارو داده می شد، نمونه ای از مایع مغزی نخاعی آنها - که در مغز و نخاع را جریان دارد - جمع آوری می شد.

کار قبلی نشان داده بود که سطح پروتئین هانتینگتین را می توان در مایع مغزی نخاعی اندازه گیری کرد. به نظر می رسد که با بیمار شدن سلول ها در طول دوره بیماری هانتینگتون، مقداری از محتویات آن سلول ها به داخل این مایع ریخته می شود که در اطراف مغز گردش می کند.

«اکنون نکته کلیدی این است که به سرعت به سمت یک آزمایش بزرگتر برویم تا آزمایش کنیم آیا IONIS-HTTRX سیر بیماری را کند می کند یا خیر»

از آنجایی که هدف از درمان های کاهش دهنده هانتینگتین مانند IONIS-HTTRX کاهش میزان پروتئین هانتینگتین در سلول های آسیب پذیر مغز است، از نظر تئوری این روش فرصتی عالی به ما می دهد تا بفهمیم آیا دارو همان چیزی را که قرار است انجام دهد انجام می دهد یا خیر. ما به سادگی سطوح پروتئین هانتینگتین در مایع مغزی نخاعی را قبل و بعد از درمان دارویی اندازه می گیریم.

ما فکر می کنیم هیجان انگیزترین خبر در بیانیه مطبوعاتی امروز Ionis این است: «در مطالعه فاز 1/2a، کاهش های وابسته به دوز پروتئین جهش یافته هانتینگتین در بین بیماران تحت درمان با IONIS-HTTRX مشاهده شد». فرانک بنت، دانشمند ارشد Ionis، تا آنجا پیش رفت که اظهار داشت که کاهش های مشاهده شده "به طور قابل ملاحظه ای فراتر از انتظارات ما بود".

این بدان معناست که پروتئین هانتینگتین در مایع مغزی نخاعی بیماران تحت درمان با IONIS-HTTRX کاهش می یابد. بر اساس این نتیجه، به نظر می رسد که دارو همان چیزی را که قرار است انجام دهد، انجام می دهد و کاهش هانتینگتین اتفاق افتاده است!

وابسته به دوز به این معنی است که دوزهای بالاتر دارو منجر به کاهش سطح هانتینگتین در مایع نخاعی آنها می شود. این واقعاً شواهد خوبی است که نشان می دهد تأثیر مشاهده شده واقعاً به دلیل دارو است و نه جنبه دیگری از درمان.

حالا چی؟

این کار بزرگی است و همه در جامعه هانتینگتون باید از داوطلبان شجاعی که برای این آزمایش سخت ثبت نام کردند و همچنین خانواده ها و مراقبان آنها سپاسگزار باشند. ما همچنین باید از Roche و به ویژه Ionis تشکر کنیم که به این رویکرد اعتقاد داشتند و سال ها برای رسیدن به این نقطه تلاش کردند.

اما کار ما هنوز تمام نشده است! مرحله بعد چیست؟

اول، ما باید یک کارآزمایی با تعداد افراد کافی و یک درمان به اندازه کافی طولانی انجام دهیم تا بر روند علائم هانتینگتون تأثیر بگذارد. موفقیت این اولین کارآزمایی، زمینه را برای یک مطالعه بزرگتر در صدها بیمار هانتینگتون در اسرع وقت فراهم می کند.

محققان درگیر در این مطالعه می دانند که چقدر نیاز به کارآزمایی بعدی ضروری است. در بیانیه مطبوعاتی، محقق اصلی این مطالعه، پروفیسور سارا تبریزی، گفت: "اکنون نکته کلیدی این است که به سرعت به یک آزمایش بزرگتر برویم تا آزمایش کنیم که آیا IONIS-HTTRx سیر بیماری را کند می کند یا خیر." شرکت Roche (راش) که امروز اعلام شد، نشانه بزرگی است که می توان به زودی انتظار چنین آزمایشی را داشت. به محض انتشار جزئیات، در مورد آنها در HDBuzz خواهید خواند.

این یک روز عالی در جامعه هانتینگتون است، و ما را در مسیر کارهای هیجان انگیزتر در سال 2018 قرار می دهد. برای اولین بار در تاریخ، بیماران هانتینگتون با داروهای **شناخته شده** برای کاهش میزان پروتئین هانتینگتین در مغز آنها درمان می شوند. تا زمانی که آزمایش بعدی را انجام ندهیم، نمی دانیم که آیا این تأثیر هانتینگتون را کاهش می دهد یا خیر. در حالی که می دانیم این دارو در کوتاه مدت بی خطر است، همچنین باید به دقت مراقب هرگونه عوارض جانبی طولانی مدت باشیم. اما ما با این مشکل با هیجان و امید دوباره روبرو هستیم. این بهترین هدیه کریسمس است که می توانستیم به آن امیدوار باشیم.

اد وایلد، یکی از بنیانگذاران HDBuzz، محقق برنامه Ionis HTTRx و عضو هیئت علمی مشاوران یونیس و راش است. به همین دلیل این قطعه توسط جف کارول نوشته شده است. جف با یونیس در مطالعات موش همکاری می کند، اما در این کارآزمایی شرکت نداشت. تانارا مایوری هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارد. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

واژه نامه

پروتئین هانتینگتین پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون

مایع مغزی نخاعی مایع شفافی که توسط مغز تولید می شود و مغز و نخاع را احاطه کرده و از آنها محافظت می کند

ویرایش ژنوم استفاده از نوکلئازهای انگشت روی برای ایجاد تغییرات در DNA. "ژنوم" کلمه ای برای تمام DNA هایی است که هر یک از ما داریم.

تکرار CAG کشش DNA در ابتدای ژن هانتینگتون که حاوی توالی CAG است که بارها تکرار شده است و در افرادی که به هانتینگتون مبتلا می شوند به طور غیر طبیعی طولانی است.

خاموشی ژن رویکردی برای درمان HD که از مولکولهای هدفمند استفاده می کند تا به سلولها

بگوید پروتئین مضر هانتینگتین را تولید نکنند
دارونما دارونما یک داروی قلبی است که هیچ ماده فعالی ندارد. اثر دارونما یک اثر روان‌شناختی است که باعث می‌شود افراد حتی اگر قرص‌هایی مصرف می‌کنند که موثر نباشد، احساس بهتری داشته باشند.

CRISPR سیستمی برای ویرایش DNA با روش‌های دقیق

درمانی درمان

ضد حس نیمی از ماریج دوگانه DNA که بیشتر به عنوان پشتیبان استفاده می‌شود، اما گاهی اوقات مولکول‌های پیام را تولید می‌کند.

ASOs نوعی درمان خاموش‌کننده ژن که در آن از مولکول‌های ویژه DNA طراحی شده برای خاموش کردن یک ژن، استفاده می‌شود

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه‌های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید
در تاریخ 27 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/249> دانلود شده است