



## به روزرسانی‌هایی از یونیکور درباره ژن درمانی برای بیماری هانتینگتون

یونیکور در حال انجام آزمایش‌های ایمنی اولین ژن درمانی برای هانتینگتون است. یک بیانیه مطبوعاتی اخیر یک به روزرسانی یک ساله را در مورد اولین گروه 10 نفری که برای دریافت این داروی آزمایشی تحت عمل جراحی قرار گرفتند، ارائه کرد. بیایید بیشتر در مورد تفسیر

21 ژوئیه  
2023

ترجمه شده توسط Hamze Rahmani

توسط Dr Rachel و Dr Leora Fox  
Harding

ویراستاری شده توسط Dr Rachel  
Harding

در ابتدا در تاریخ 5 ژوئیه 2022 منتشر شده است

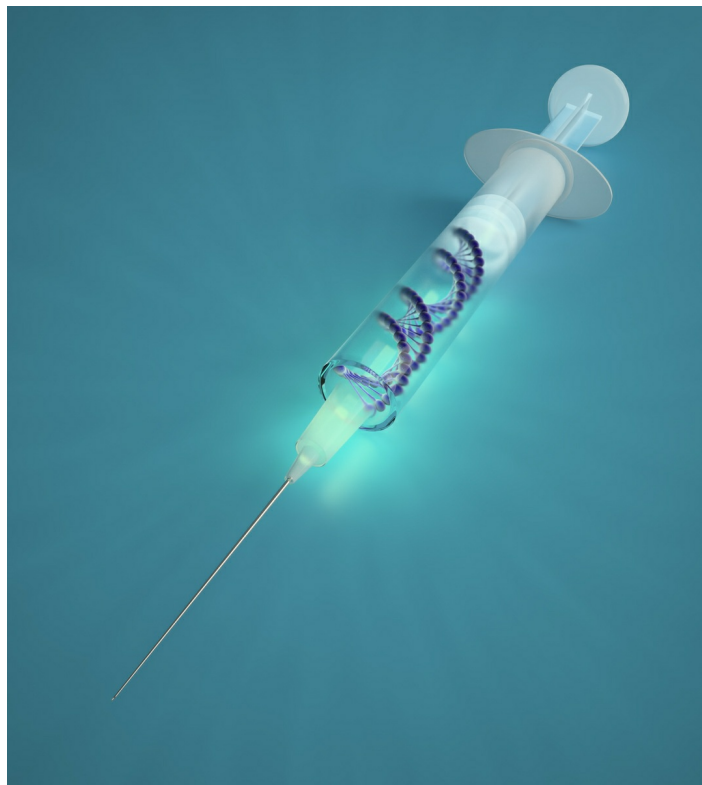
یونیکور یک شرکت تخصصی در ژن درمانی است. آنها روی یک داروی آزمایشی برای بیماری هانتینگتون (HD) به نام AMT-130 کار می‌کنند که از طریق جراحی مغز تزریق می‌شود. این یک رویکرد ژنتیکی بی سابقه برای درمان هانتینگتون است و ایمنی اولویت اصلی برای این اولین کارآزمایی انسانی است. یک بیانیه مطبوعاتی و ارائه عمومی در روز پنجشنبه 23 ژوئن، داده‌های 12 ماهه را در مورد ایمنی و کاهش دادن هانتینگتین، از اولین گروه (کوهورت) 10 نفری با هانتینگتون که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، اعلام کرد. HDBuzz همچنین این فرصت را داشت که با دکتر ریکاردو دولمچ، رئیس تحقیق و توسعه در یونیکور صحبت کند تا شفافیت بیشتری در مورد آنچه به اشتراک گذاشته شده است به دست آورد. به طور کلی، دارو و جراحی به خوبی تحمل می‌شدند و هیچ مشکل ایمنی عمده‌ای تاکنون ایجاد نشده بود. تفسیر داده‌های کاهش‌دهنده هانتینگتین از چنین گروه کوچکی می‌تواند دشوار باشد، اما آنچه تاکنون به دست آمده است می‌تواند امیدوارکننده باشد - بیایید تفسیر و ادامه این مطالعه را بررسی کنیم.

## اولین ژن درمانی برای هانتینگتون

بیایید با یک تجدید نظر در مورد اصول اولیه این آزمایش شروع کنیم. ژن درمانی تکنیکی است که هدف آن اصلاح دائمی دستورالعمل‌های اصلی-ای است که موجودات زنده از آن ساخته می‌شوند. اهداف مختلف و روش‌های متفاوتی برای انتقال چنین داروهایی به بخش‌هایی از بدن و مغز وجود دارد، اما نکته کلیدی این است که هدف ژن درمانی ماندگاری و تحویل یک‌باره برای درمان ریشه‌ای یک بیماری ژنتیکی است. اکثر ژن درمانی‌های هانتینگتون بر روی تکنیکی به نام کاهش هانتینگتین متمرکز هستند که ژن هانتینگتین یا مولکول پیام ژنتیکی آن، یعنی RNA، را هدف قرار می‌دهد. هدف این است که ژن را خاموش کنیم و میزان پروتئین مضر هانتینگتین را که در مغز انباشته می‌شود، کاهش دهیم، با هدف کند کردن وخیم‌تر شدن علائم هانتینگتون.

یونیکور در حال توسعه یک ژن درمانی هانتینگتون به نام AMT-130 است. آنها از روشی استفاده می‌کنند که در آن یک قطعه از مواد ژنتیکی ساخته دست بشر در داخل یک ویروس بی ضرر بسته بندی می‌شود و مستقیماً به بخشی از مغز که بیشتر تحت تأثیر هانتینگتون است، یعنی جسم مخطط، تحویل داده می‌شود. این کار به یک روش جراحی نیاز دارد که در آن سوراخ‌های کوچکی در جمجمه ایجاد می‌شود و از سوزن‌های ریز

برای تزریق ویروس به شش مکان مختلف در اعماق مغز استفاده می‌شود. این دارو در بسیاری از سلول‌های مغزی پخش می‌شود و کارخانه‌های کوچکی را برای تولید نوعی ریزپیام ژنتیکی ایجاد می‌کند که به سلول می‌گوید پروتئین هانتینگتین کمتری بسازد.



AMT-130 یک ژن درمانی است که با استفاده از یک روش جراحی به طور مستقیم به چندین مکان در عمق مغز تزریق می‌شود.

## وضعیت کارآزمایی‌های بالینی یونیکور برای بیماری هانتینگتون

یونیکور چندین سال را صرف آزمایش داروی خود در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانات مختلف کرد، از جمله خوک‌هایی که دارای ژن هانتینگتون بودند. سپس، هنگامی که به نظر می‌رسید می‌توانند با خیال راحت به کاهش هانتینگتین در مغز حیوانات بزرگ دست یابند، در سال 2020 اولین آزمایش را با عنوان HD-Gene-TRX1 روی انسان آغاز کردند. تاکنون 36 نفر در گروه‌های (کوهورت‌های) مختلف این کارآزمایی در آمریکا و اروپا ثبت‌نام کرده‌اند که برخی دوز پایین AMT-130 را دریافت کرده‌اند، برخی با دوز بالا و برخی تحت عمل جراحی قلبی قرار گرفته‌اند که در آن هیچ سوزنی استفاده نمی‌شود و هیچ دارویی داده نمی‌شود اما سوراخ‌های ریز ایجاد می‌شود.

بیانیه مطبوعاتی هفته گذشته و یک ارائه‌ی متمرکز بر سرمایه‌گذاری از طرف یونیکور برخی از داده‌ها را از اولین گروه از 10 شرکت‌کننده با هانتینگتون به اشتراک گذاشت. 6 نفر از این افراد دوز پایین AMT-130 را دریافت کردند و 4 نفر در گروه "کنترل" بودند که تحت عمل جراحی قلبی قرار گرفتند. یونیکور علاوه بر اینکه نشان داد که دارو و روش، ایمن و قابل تحمل هستند، همچنین قادر بود به اشتراک گذاری داده‌های کاهش هانتینگتین از 7 نفر از شرکت‌کنندگان، 4 نفر در گروه AMT-130 و 3 نفر در گروه کنترل.

تعداد بسیار کم افراد به این معنی است که داده‌ها متغیر هستند و باید با احتیاط تفسیر شوند. گفته می‌شود، حتی با چنین گروه کوچکی ممکن است دلیلی برای هیجان وجود داشته باشد.

# چه چیزی در بیانیه مطبوعاتی به اشتراک گذاشته شد؟

بیانیه مطبوعاتی 23 ژوئن داده های اساسی در مورد عوارض جانبی عمل جراحی، سطوح هانتینگتین پس از 1 سال و پروتئینی به نام NfL که می تواند به عنوان شاخص سلامت مغز عمل کند به اشتراک گذاشت. اساساً، آنچه آنها به اشتراک گذاشتند، در درجه اول ایمنی را مورد توجه قرار می دهد، به دنبال آن یک «نشانگر زیستی» از واکنش سلول های مغزی به درمان و معیاری برای اینکه آیا دارو از نظر بیولوژیکی به روشی که قرار است، عمل می کند یا نه - به عبارتی آیا تعامل با هدف دارد.

## ایمنی و تحمل

این ساده ترین قطعه اطلاعات برای تفسیر است و خبر خوبی است. 10 شرکت کننده در طول یک سال به دقت تحت نظر قرار گرفتند و عوارض جانبی اصلی که تجربه کردند مربوط به جراحی بود که در مجموع به خوبی تحمل شد. این جراحی می تواند بیشتر یک روز طول بکشد و یک نفر به دلیل بی حرکتی چند ساعته لخته خون داشت که خیلی زود برطرف شد. فرد دیگری پس از جراحی دچار هذیان شد، دوره ای از سردرگمی جدی که گاهی پس از بیهوشی اتفاق می افتد و این نیز به سرعت برطرف شد. این جدی ترین عوارض جانبی بود. نمونه های جزئی دیگر، سردرد پس از جراحی و درد یا سرگیجه پس از سوراخ های کمری (لومبار پانکچر) برای نمونه برداری از مایع نخاعی بود.

## اندازه گیری در مایع نخاعی

10 شرکت کننده در گروه اول، قبل از شروع جراحی، لومبار پانکچر (به عنوان مایع پایه ای قبل از درمان) داشتند و سپس 1، 3، 6، 9 و 12 ماه بعد. این کار اجازه می دهد تا یونیکور تغییرات در سطوح هانتینگتین و همچنین نشانگرهای زیستی دیگر مانند NfL را اندازه گیری کند که می تواند به ارائه تصویری از سلامت مغز کمک کند.

- ### نشانگرهای زیستی: افزایش موقت NfL نشانگر زیستی ماده ای در بدن است که می توان آن را اندازه گیری کرد تا تصویری از جنبه ای از سلامت یک فرد به ما ارائه دهد. برای یک بیماری عصبی مانند هانتینگتون، یک نشانگر زیستی ایده آل با بدتر شدن اوضاع و با درمان به طور قابل اعتمادی تغییر می کند. NfL که توسط سلول های مغز بیمار آزاد می شود، با پیشرفت هانتینگتون تمایل به افزایش دارد، بنابراین به طور فزاینده ای به عنوان بخشی از آزمایش های بالینی انسانی اندازه گیری می شود. با این حال، افزایش کوتاه مدت NfL همچنین می تواند نشان دهنده انواع مختلفی از استرس بر روی سلول های مغز باشد، مانند استرسی که به طور موقت در اثر جراحی تهاجمی مغز ایجاد می شود. همانطور که انتظار می رفت، شرکت کنندگان HD-Gene-TRX1 که دارو را دریافت کردند، افزایش NfL داشتند که بلافاصله پس از جراحی افزایش یافت و به آرامی به سطح اولیه بازگشت. برای کسانی که جراحی ساختگی داشتند و بدون سوزن یا دارو بودند، سطح NfL در آن دوره زمانی ثابت ماند.
- ### تعامل با هدف: کاهش سطح هانتینگتین هدف از درمان یونیکور، از نقطه نظر بیولوژیکی، هدف قرار دادن "پیام" ژنتیکی ایجاد شده توسط ژن هانتینگتین است تا پروتئین هانتینگتین کمتری در سلول های مغز ساخته شود. بنابراین برای AMT-130، "تعامل با هدف" به معنای سطوح پایین تر هانتینگتین است. آنها فقط توانستند اندازه گیری های دقیق قبل و بعد را در زیرمجموعه ای از شرکت کنندگان انجام دهند، اما با وجود این مانع، به نظر می رسد که AMT-130 ممکن است پروتئین هانتینگتین را کاهش دهد. برای افرادی که این دارو را دریافت کردند، آنها دریافتند که سطح هانتینگتین به مرور زمان کاهش می یابد و در عرض 12 ماه به طور متوسط حدود 50 درصد کاهش می یابد. افرادی که در گروه جراحی ساختگی قرار گرفتند، تنوع زیادی در سطوح هانتینگتین در مایع نخاعی خود داشتند، اما نسبتاً ثابت به نظر می رسیدند. باز هم، اعداد برای صحبت در مورد اهمیت آماری بسیار کوچک هستند، اما در کل به نظر می رسد که دارو همان کاری را انجام می دهد که برای آن طراحی شده است.

# کارآزمایی‌ها و مصیبت‌های اندازه‌گیری هانتینگتین

در حالت ایده‌آل، ما یک راه هوشمندانه برای بررسی مستقیم سطح هانتینگتین در مغز قبل و بعد از درمان خواهیم داشت، و دانشمندان روی ردياب‌ها کار می‌کنند (<https://en.hdbuzz.net/319>) که به ما این امکان را می‌دهد که این کار را انجام دهیم، اما اینها هنوز آماده استفاده در آزمایشات دارویی نیستند. در عوض، دانشمندان مقادیر بسیار کمی از پروتئین هانتینگتین موجود در مایع نخاعی را به عنوان یک ردياب اندازه‌گیری می‌کنند و این اندازه‌گیری‌ها یک چالش فنی برای کل زمینه تحقیقات هانتینگتون است. از 10 نفر در این بخش از مطالعه یونیکور، محققان تنها توانستند داده‌های قابل اعتماد کاهش هانتینگتین را از 7 مورد بدست آورند. 4 نفر دارو دریافت کردند و 3 نفر درمان ساختگی دریافت کردند. این بدان معناست که ما به داده‌های تعداد بسیار کمی از افراد نگاه می‌کنیم، بنابراین، در حالی که به نظر می‌رسد همه چیز در مسیر درست پیش می‌رود، همچنان باید محتاط باشیم.

**«اگرچه این داده‌های اولیه دلگرم‌کننده است که AMT-130 همان کاری را انجام می‌دهد که دانشمندان امیدوار بودند - یعنی کاهش سطح هانتینگتین - هنوز راه زیادی در پیش است تا بتواند دارویی برای درمان هانتینگتون باشد.»**

نکته دیگر این است که داروی یونیکور بر اساس این داده‌ها، هانتینگتین سالم و مضر را در افرادی که دوز پایین AMT-130 دریافت کرده‌اند، حدود 50 درصد کاهش می‌دهد. سوالاتی در ارائه عمومی در مورد اینکه آیا قرار گرفتن در معرض طولانی‌تر یا دوزهای بالاتر می‌تواند منجر به کاهش "بیش از حد" هانتینگتین شود، مطرح شد، اما این به دلایل متعدد بعید به نظر می‌رسد.

کارهایی که یونیکور در مدل‌های حیوان (<https://en.hdbuzz.net/302>) منتشر کرده است نشان می‌دهد که دوزهای بالاتر دارو در طول چندین سال بی‌خطر بوده و به خوبی قابل تحمل است. در انسان، داده‌ها تاکنون نشان می‌دهد که سطح هانتینگتین در طول زمان کمتر و کمتر می‌شود، اما یونیکور انتظار دارد که این کاهش پس از 12 ماه ثابت بماند، همانطور که در آزمایش‌های مدل حیوانی خود مشاهده کرده‌اند. آنها همچنین نشان می‌دهند که دوزهای بالاتر دارو، سطوح هانتینگتین را خیلی بیشتر از دوزهای پایین کاهش نمی‌دهد. در عوض، دارو قادر است به بخش‌های بیشتری از مغز سرایت کند، بنابراین همان سطح کاهش در نواحی بیشتری دیده می‌شود که فکر می‌کنند مفید خواهد بود.

در نهایت، چندین شرکت‌کننده در کارآزمایی در ایالات متحده و اروپا وجود دارند که قبلاً دوزهای بالایی از AMT-130 دریافت کرده‌اند و هیچ‌یک از آنها تاکنون عوارض جانبی خطرناکی نداشته‌اند.

## بنابراین آینده AMT-130 چه خواهد بود؟

اگرچه این داده‌های اولیه دلگرم‌کننده است که AMT-130 همان کاری را انجام می‌دهد که دانشمندان امیدوار بودند - یعنی کاهش سطح هانتینگتین - هنوز راه زیادی در پیش است تا بتواند دارویی برای درمان هانتینگتون باشد. سناریوهای مختلفی ممکن است، که همه آنها به خروجی نتایجی که یونیکور قرار است در سه ماهه دوم سال 2023 منتشر کند، بستگی دارد.

در بهترین حالت و احتمالاً سناریوی بعید (اما می‌توانیم امیدوار باشیم!)، انتشار داده‌های بعدی یافته‌های بسیار مثبتی خواهد داشت، که می‌تواند یونیکور را ترغیب کند تا تأیید سریع دارو را برای شروع درمان افراد مبتلا به هانتینگتون در اسرع وقت انجام دهد. آنچه در این مرحله محتمل‌تر است، اما در این مرحله همچنان آرزوست، این است که به روزرسانی داده‌های بعدی نتایج آزمایشی را که تا کنون گرفته‌ایم حفظ کند - دارو بی‌خطر به نظر می‌رسد، از طریق تعامل با هدف هانتینگتین را کاهش می‌دهد و شاید ممکن است نشانه‌هایی از بهبود

علائم یا کاهش سرعت پیشرفت بیماری هانتینگتون را بروز بدهد. در چنین سناریویی، یونیکور احتمالاً یک مطالعه فاز 3 بسیار بزرگتر با بیش از 100 بیمار ثبت نام شده و تقسیم به گروه‌های کنترل و درمان راه اندازی می‌کند تا در جمعیت بزرگتری مشخص کند که آیا دارو واقعاً همان چیزی را که دانشمندان امیدوارند انجام می‌دهد - یعنی کند کردن یا متوقف کردن پیشرفت هانتینگتون.

با این حال، ما باید برای این احتمال آماده شویم که نتایج در سال 2023 آن چیزی نیست که ما امیدواریم. یک احتمال این است که دارو همچنان ایمن باشد، اما سطح هانتینگتین کاهش نیافته است. این ممکن است آنقدرها هم که به نظر می‌رسد نباشد، ممکن است مدتی طول بکشد تا اثر قابل اندازه‌گیری AMT-130 را مشاهده کنیم، فقط نمی‌دانیم در این مرحله چه انتظاری داریم. بدترین سناریو این است که علائم هانتینگتون در افرادی که تحت درمان قرار می‌گیرند سریع‌تر پیشرفت می‌کنند - شبیه به نتایج کارآزمایی تومینرسن. در آن صورت، یونیکور باید به مرحله طراحی کارآزمایی برگردد.

در کنار همه این حدس و گمان‌ها، در صورتی که نتایج این کارآزمایی مساعد باشد، یونیکور در حال انجام گام‌های مشخصی برای بهبود جراحی و همچنین برنامه ریزی برای دسترسی به AMT-130 است. یکی از اشکالات این درمان "تک دوز" این است که خود این روش تمام روز طول می‌کشد. در گروه سوم از بیماران، یونیکور قصد دارد نسخه بسیار کوتاه‌تری از جراحی را آزمایش کند که تکمیل آن فقط نیم روز طول می‌کشد.

در مجموع، نتایج اولیه ایمنی و کاهش هانتینگتین یونیکور دلگرم‌کننده است. ما از شرکت‌کنندگان شجاع در این آزمایش‌ها زنی بی سابقه سپاسگزاریم و مشتاقانه منتظر انتشار اطلاعات بعدی هستیم.

---

دکتر لورا فاکس در انجمن بیماری هانتینگتون آمریکا کار می‌کند که با شرکت‌های داروسازی از جمله یونیکور دارای روابط و قراردادهای عدم افشای اطلاعات است. دکتر ریچل هاردینگ هیچ تعارضی 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

**نشانهگر زیستی** آزمایشی از هر نوع - از جمله آزمایش خون، تست تفکر و اسکن مغز - که می‌تواند پیشرفت بیماری مانند هانتینگتون را اندازه‌گیری یا پیش‌بینی کند. نشانهگرهای زیستی ممکن است آزمایش‌های بالینی داروهای جدید را سریع‌تر و قابل اعتمادتر کنند.

**درمانی درمان**

**کوهورت گروهی** از شرکت‌کنندگان در یک مطالعه تحقیقاتی بالینی

**فاز 3** مرحله توسعه یک درمان جدید که در آن کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از بیماران زیادی انجام می‌شود تا مشخص شود آیا درمان مؤثر است یا خیر

---

© 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](https://hdbuzz.net) را ویزیت کنید در تاریخ 10 ژانویه 2024 ایجاد شده است - از <https://fa.hdbuzz.net/327> دانلود شده است