

عوارض جانبی جدی گزارش شده برای برخی از افراد تحت درمان با داروی کاهش هانتینگتین -AMT-130 که در حال حاضر در آزمایشات بالینی قرار دارد.

پس از دریافت دوز بالای ژن درمانی یونیکور برای بیماری هانتینگتون، چند بیمار عوارض جانبی جدی را تجربه کردند، اما اکنون در حال بهبودی هستند. HDBuzz معنی این را برای داروی آزمایشی کاهش دهنده هانتینگتین، یعنی AMT-130 بررسی می کند.

توسط <u>Dr Rachel و Dr Sarah Hernandez Harding</u>	25 اوت 2023
ویراستاری شده توسط <u>Dr Rachel Harding</u>	ترجمه شده توسط <u>Hamze Rahmani</u>
در ابتدا در تاریخ 29 اوت 2022 منتشر شده است	

ماه گذشته، ما اخبار مثبتی را از کارآزمایی uniQure AMT-130، یک ژن درمانی که از طریق جراحی مغز برای کاهش هانتینگتین (HTT) ارائه می شود، مخابره کردیم. داده های منتشر شده توسط یونیکور در ژوئن نشان می دهد که AMT-130 بی خطر است (<https://en.hdbuzz.net/327>) و در گروه کوچکی از افرادی که با دوز پایین دارو درمان شده اند، به خوبی قابل تحمل است. اکنون ما بازگشته ایم تا به روزرسانی یافته های گروهی از افرادی که با دوز بالاتر AMT-130 درمان شده اند را ارائه کنیم. این مجموعه جدید از داده ها نشان می دهد که دوز بالاتر دارو ممکن است عوارض جانبی جدی ایجاد کند. این لزوماً به این معنی نیست که AMT-130 کاربرد ندارد و به جلو پیش نمی رود، اما به این معنی است که ما باید مکث کنیم، به طور واقع بینانه به آنچه داده ها به ما می گویند نگاه کنیم و یک برنامه ایمن برای حرکت رو به جلوی افرادی که با این دارو درمان می شوند ایجاد کنیم.

با وجود مشکلات، کاهش هانتینگتین هنوز هم توسط بسیاری از محققان یک استراتژی جذاب در نظر گرفته می شود

یکی از مزایای محققانی که بیماری هانتینگتون (HD) را مطالعه می کنند این است که ما دقیقاً می دانیم چه چیزی باعث هانتینگتون می شود - انبساط ژن هانتینگتین. ژن منبسط شده هانتینگتین یک پیام هانتینگتین منبسط شده تولید می کند که سپس به شکل منبسط شده پروتئین هانتینگتین پردازش می شود که باعث آسیب به سلول های مغز می شود. بنابراین، بر روی کاغذ، کاهش حضور این پروتئین هانتینگتین منبسط شده می تواند علائم مرتبط با هانتینگتون را کاهش دهد، زیرا مستقیماً علت اصلی بیماری را هدف قرار می دهد. این بدان معناست که علیرغم شکست های اخیر برای چندین آزمایش بالینی که برای کاهش سطح هانتینگتین طراحی شده اند، کاهش هانتینگتین همچنان یک استراتژی جذاب برای درمان هانتینگتون توسط بسیاری از محققان در نظر گرفته می شود. چندین روش مختلف وجود دارد که محققان در تلاش برای کاهش هانتینگتین هستند. اولین اسبی که در مسابقه کاهش هانتینگتین از دروازه خارج شد الیگونوکلیوتیدهای ضد حس (ASOs)

بودند. اینها دنباله های کوتاهی هستند که به یک پیام خاص متصل می شوند و سپس باعث تخریب آن می شوند. بدون پیام هیچ پروتئینی تولید نمی شود. بنابراین در حالی که ژن دست نخورده باقی می ماند، پروتئین هرگز ساخته نمی شود. این نوع فناوری کاهش هانتینگتین توسط شرکت راش با داروی tominersen مورد بررسی قرار گرفته است که برای یافتن دوز مناسب و جمعیت بیمار یک قدم به عقب برداشته است. Wave Life Sciences نیز از ASOها برای پایین آوردن انتخابی کپی منبسط شده هانتینگتین با آزمایش فاز I/II خود برای WVE-003, SELECT-HD استفاده می کند. روش دیگر کاهش هانتینگتین که در کارآزمایی های بالینی آزمایش می شود، از طریق «تعدیل کننده های اتصال» است. اینها داروهایی هستند که نحوه ویرایش پیام ژنتیکی را تغییر می دهند. مانند یک داستان، هر ژن یک شروع، میانه و پایان دارد. پایان یک توالی خاص است که به مولکول های سلول می گوید خواندن کد آن ژن را متوقف کنند. تعدیل کننده های اتصال با ویرایش پیام سعی می کنند تا کد پایانی را به سمت بالا منتقل کنند و توالی آن ژن را گنج کنند. بنابراین به جای آغاز، میانه و پایان، داستان فقط یک آغاز و پایان است. سلول تشخیص می دهد که این کار معنی ندارد و تولید آن پروتئین را متوقف می کند. HDBuzz اخیراً در مورد تعدیل کننده اتصال براناپلام نوشت که توسط نوارتیس در مطالعه VIBRANT-HD آزمایش شده است، که دوز آن به دلیل نگرانی های ایمنی به حالت تعلیق درآمد. یکی دیگر از تعدیل کننده های اتصال، PTC-518، توسط PTC Therapeutics در حال آزمایش است. با وجود اینکه PTC-518 به روشی مشابه براناپلام عمل می کند، مقایسه سر به سر این داروها نشان می دهد که آنها در واقع کاملاً متفاوت هستند. بنابراین خبر بد برای یکی لزوماً به این معنی نیست که خبر بدی برای دیگری وجود خواهد داشت. ما هنوز مشتاقانه منتظر اخبار مربوط به آزمایش PTC-518 هستیم!

AMT-130 یک رویکرد ژن درمانی یکباره برای کاهش هانتینگتین است

راه سوم برای کاهش هانتینگتین از طریق ژن درمانی است، که فناوری مورد استفاده یونیکور با AMT-130 است. این دارو با استفاده از یک ویروس بی ضرر برای ارائه دستورالعمل های DNA که پیام هانتینگتین را از بین می برد، کار می کند. ژن هانتینگتین هنوز به شکل اصلی خود وجود دارد، اما اکنون سلول حاوی پیام جدیدی است که از تولید پروتئین هانتینگتین جلوگیری می کند. از آنجایی که سلول های آلوده به ویروس بی ضرر حاوی دستورالعمل های ژنتیکی هستند، می توانند پیام کاهش هانتینگتین را به تنهایی ایجاد کنند. این بدان معناست که AMT-130 یک رویکرد یکباره است - درمان را از طریق یک روش انجام می دهد، و سلول ها به ساخت دستورالعمل هایی ادامه می دهند که به آنها اجازه می دهد هانتینگتین را کاهش دهند. این هم هیجان انگیز است و هم اعصاب خردکن. در حالی که به این معنی است که فقط یک بار درمان کافی است، اما همچنین به این معنی است که هر گونه تغییر، احتمالاً دائمی است. برای دریافت مستقیم AMT-130 در جایی که بیشتر مورد نیاز است (مغز). این تکنولوژی با استفاده از جراحی مغز وارد مغز می شود. از آنجایی که جراحی مغز همیشه پرخطر است، این آزمایش بسیار آهسته انجام شد تا با نهایت احتیاط انجام گیرد. پس از تکمیل 2 عمل اول، شرکت کنندگان تحت نظر قرار گرفتند تا مطمئن شوند که هیچ اثر منفی فوری وجود ندارد. وقتی همه چیز خوب پیش رفت، جراحی برای بقیه شرکت کنندگان در مطالعه ادامه یافت. کارآزمایی بالینی AMT-130، HD-Gene-TRX1، فاز I/II است که برای آزمایش ایمنی و تحمل دارو و همچنین یافتن دوز مناسب برای افراد مبتلا به هانتینگتون طراحی شده است. از آنجایی که یکی از اهداف اولیه این مطالعه یافتن دوز مناسبی بود که برای افراد مبتلا به هانتینگتون بهترین کارایی را داشته باشد، 2 گروه مورد آزمایش قرار گرفتند: یک گروه با دوز کم و یک گروه با دوز بالا. دانشمندان در یونیکور معتقدند که دوز بالاتر دارو لزوماً باعث کاهش بیشتر هانتینگتین در هر سلول نمی شود، اما داروی بیشتر به این معنی است که سلول های مغزی بیشتری سطح هانتینگتین خود را به همان میزان کاهش می دهند. در مجموع 36 نفر در مطالعه AMT-130 شرکت یونیکور ثبت نام کردند: 10 نفر که یک عمل جراحی تقلبی را دریافت کردند، به عنوان گروه کنترل، بخش مهمی از مطالعه هستند و 26 نفر در گروه درمان. از 26 نفر در گروه درمان، 12 نفر با دوز کم AMT-130 تحت درمان

قرار گرفتند و 14 نفر در گروه دوز بالا بودند. تاکنون 12 نفر از این 14 مورد تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند. در ماه ژوئن، ما یک به‌روزرسانی از یونیکور درباره افرادی دریافت کردیم که 12 ماه پس از جراحی، با دوز پایین AMT-130 درمان شده‌اند، که HDBuzz در مورد آن نوشت. در آن گروه، جراحی‌ها و داروها به خوبی تحمل شدند و هیچ مشکل ایمنی عمده‌ای گزارش نشد. یونیکور آن داده‌های اولیه را به اشتراک گذاشت که نشان می‌دهد به نظر می‌رسد هانتینگتین در گروه تحت درمان با AMT-130 بیشتر از گروه کنترل کاهش یافته است. در حالی که این خبر هیجان‌انگیزی است، زیرا به این معنی است که به نظر می‌رسد AMT-130 کاری را که ما می‌خواهیم انجام می‌دهد - کاهش هانتینگتین - ولی در یک گروه بسیار کوچک از تنها 4 شرکت‌کننده گزارش شده است.



اخبار یونیکور ناامید کننده است، اما ما امیدواریم که این فقط یک دست انداز در مسیر باشد.

برخی از شرکت کنندگان در مطالعه AMT-130 دچار عوارض جانبی جدی شده‌اند

در اوایل آگوست، یونیکور اطلاعاتی درباره شرکت کنندگان از گروه دوز بالا در مطالعه AMT-130 منتشر کرد. سه شرکت کننده (از 14 نفر) از این بخش از مطالعه، توسط یک کمیته مستقل بررسی ایمنی، دارای واکنش‌های نامطلوب شدید بودند. دو نفر که در اروپا تحت عمل جراحی قرار گرفتند تورم را گزارش کردند و نفر سوم که در یکی از مناطق ایالات متحده تحت درمان قرار گرفت، بلافاصله پس از جراحی سردرد شدید و علائم مرتبط را گزارش کرد. در حالی که این خبر بسیار ناراحت کننده و ناامید کننده است، مهم این است که هر سه بیمار یا به طور کامل یا قابل توجه بهبود یافته‌اند و اکنون از بیمارستان مرخص شده‌اند.

اقدامات بعدی برای AMT-130 چیست؟

تئوری‌های زیادی در مورد اینکه چرا این بیماران از این عوارض جانبی رنج می‌برند، از جمله نوعی پاسخ ایمنی وجود دارد. با این حال، هنوز توضیح روشن یا قطعی وجود ندارد و قبل از نتیجه‌گیری سریع باید منتظر اطلاعات بیشتر باشیم. در حالی که کمیته بررسی ایمنی مشکوک نیست که اثرات مشاهده شده در گروه با دوز بالای کارآزمایی به دلیل خود دارو باشد، جراحی برای 2 شرکت کننده باقی مانده در این بخش از مطالعه در حال حاضر متوقف شده است. گروه با دوز کم طبق برنامه ریزی پیش می‌رود و همه شرکت کنندگان در کارآزمایی - در هر دو گروه با دوز کم و بالا - در طول دوره کارآزمایی پیگیری خواهند شد. یونیکور همچنان انتظار دارد داده‌های آزمایشی را طبق برنامه اولیه برنامه‌ریزی شده گزارش کند و ما در اوایل سال 2023 به‌روزرسانی‌های بیشتری را از این شرکت در مورد این آزمایش خواهیم شنید.

این برای کاهش هانتینگتین به عنوان رویکردی برای درمان هانتینگتون به چه معناست؟

اکنون جامعه هانتینگتون اخبار ناامیدکننده‌ای از بسیاری از آزمایش‌های کاهش هانتینگتون دریافت کرده است و به راحتی می‌توان احساس کرد که شاید این استراتژی خوبی برای ادامه پیگیری برای تلاش و درمان افراد مبتلا به هانتینگتون نباشد. مهم است که چند نکته را در نظر داشته باشید، اگرچه هنوز همه چیز از دست نرفته است. همه این آزمایش‌ها با مشکلات بسیار متفاوتی روبه‌رو شده‌اند و ما فقط نظریه‌هایی داریم که چرا آن‌طور که انتظار داشتیم به نتیجه نرسیده‌اند، که همه آنها ممکن است با کاهش خود هانتینگتون ارتباطی نداشته باشند. همه این کارآزمایی‌ها همچنین در حال درمان افرادی با هانتینگتون هستند که در حال حاضر علائم را نشان می‌دهند و شاید این افراد در برابر عوارض جانبی احتمالی این داروها آسیب‌پذیرتر باشند. توجه به این نکته مهم است که هیچ یک از این کارآزمایی‌ها به ما پاسخ قطعی نداده‌اند که آیا کاهش هانتینگتون در افراد مبتلا به هانتینگتون باعث بهبود علائم یا تغییر مسیر بیماری می‌شود. همان‌طور که آزمایش یونیکور ادامه دارد، ما امیدواریم که انتشار داده‌های بعدی بتواند این سوال مهم را روشن کند.

ریچل هاردینگ هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارد. سارا هرماندرز در بنیاد بیماری‌های ارثی کار می‌کند که از شرکت‌های ذکر شده در این مقاله حمایت مالی دریافت کرده است. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

واژه نامه

پروتئین هانتینگتون پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون

کارآزمایی بالینی آزمایش‌هایی با برنامه‌ریزی بسیار دقیق برای پاسخ به سؤالاتی خاص که در مورد چگونگی تأثیر دارو بر انسان طراحی شده‌اند

درمانی درمان

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

اتصال برش دادن پیام‌های RNA، برای حذف مناطق غیر کدکننده و اتصال به مناطق کدکننده. **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 7 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/329> دانلود شده است