

اخبار ناامیدکننده از نوارتیس درباره براناپلام و کارآزمایی VIBRANT-HD

شرکت نوارتیس (Novartis) اعلام کرده است که به توسعه داروی براناپلام در بیماری هانتینگتون پایان می دهد. در اینجا، آخرین اخبار و تأثیر آن بر جامعه هانتینگتون را بررسی می کنیم.

ویراستاری شده توسط Dr Jeff Carroll

29 ژوئن
2023

توسط Dr Rachel Harding

ترجمه شده توسط Hamze Rahmani

در ابتدا در تاریخ 9 دسامبر 2022 منتشر شده است

شرکت داروسازی Novartis (نوارتیس) یک به روزرسانی اجتماعی منتشر کرده است که اعلام می کند در حال پایان دادن به توسعه براناپلام، یک داروی کاهش دهنده هانتینگتون، برای درمان احتمالی بیماری هانتینگتون (HD) است. این خبر به دنبال اخبار بد اخیر در مورد عوارض جانبی براناپلام در بیماران هانتینگتون منتشر شد که در کارآزمایی بالینی VIBRANT-HD مورد آزمایش قرار گرفته بود و دوز آن در اوایل سال جاری متوقف شد. در این مقاله ما این اعلامیه و تفسیر این خبر برای جامعه هانتینگتون را بررسی خواهیم کرد.

درمان های کاهش دهنده هانتینگتون در کلینیک توسط بسیاری از شرکت ها دنبال میشود

بسیاری از شرکت ها در حال بررسی کاهش هانتینگتون به عنوان یک استراتژی برای درمان هانتینگتون هستند. هانتینگتون ناشی از جهش در ژن هانتینگتون است که منجر به تولید نسخه معیوب پروتئین هانتینگتون میشود. پروتئین معیوب باعث ایجاد انواع مشکلات در مغز و از جمله مرگ سلول های عصبی می شود که منجر به علائم هانتینگتون میشود. هدف داروهای کاهش دهنده هانتینگتون کاهش سطح پروتئین معیوب هانتینگتون در مغز، با هدف کند کردن یا توقف پیشروی بیماری هانتینگتون است.

درمان های کاهش دهنده هانتینگتون با استفاده از روش های مختلف، مانند الیگونوکلوئوتیدهای ضد حس (شرکت Wave Life Science و شرکت راش) یا ژن درمانی های در حال توسعه (شرکت یونیکور) انجام می گیرند. یک مشکل این است که داروهایی که این شرکت ها تولید کرده اند نمی توانند به راحتی در کل بدن پخش شوند، بنابراین از طریق تزریق در مایع نخاعی یا تزریق مستقیم به مغز به بیماران داده می شوند. دادن دارو به این روش برای بیماران گران و پرهزینه است، بنابراین نمی توان این نوع درمان را به طور گسترده در جامعه جهانی هانتینگتون مورد استفاده قرار داد.

برای غلبه بر این مشکلات، محققان مشتاقند تا «درمان های مولکولی کوچک» را توسعه دهند که ساخت و مدیریت آن ارزان تر باشد. داروهای مولکولی کوچک را می توان برای مصرف خوراکی به صورت قرص یا شربت، مانند اکثر داروهای رایجی که قبلاً مصرف کرده اید، مانند مسکن ها یا داروهای آلرژی فرموله کرد. از آنجا که این داروها می توانند در جریان خون حرکت کنند، داروهای مولکولی کوچک نیز در انتشار تقریباً به تمام اندام های بدن بهتر هستند. برخی از داروهای مولکولی کوچک، اگرچه نه همه آنها، حتی می توانند از خون به مغز نفوذ کنند - که درمان همزمان بدن و مغز را با یک دارو ممکن می سازد.

براناپلام هانتینگتین را کاهش می دهد اما در ابتدا برای درمان بیماری دیگری به نام SMA طراحی شده بود

دو شرکت مختلف نوارتیس (Novartis) و PTC Therapeutics هر دو در حال آزمایش داروهای مولکولی کوچک هستند که می تواند هانتینگتین را در بیماران هانتینگتون کاهش دهد. داروهای هر دو شرکت تعدیل کننده های اتصال نامیده می شوند زیرا سلول های ما را که پیام های ژنتیکی را ویرایش می کنند، هدف قرار می دهند. هر پیام ژنتیکی را می توان مانند یک کتاب داستان در نظر گرفت، و وقتی داستان به پایان رسید، قسمت پایانی پیام معادل ژنتیکی "پایان" را می خواند تا به سلول بگوید که توالی آن پیام کامل شده است. داروهای تعدیل کننده اتصال ترتیب صفحات کتاب داستان را تغییر می دهند تا «پایان» از همان اول خوانده شود، بنابراین سلول پیام را از بین می برد و پروتئین مربوطه را اصلا نمی سازد. درست مثل این است که کتابی را که هیچ معنایی ندارد با پایان زود هنگام به یک گوشه پرت کنید، به عبارتی کتابی با این محتوا بخوانید: «روزی روزگاری، پایان».

تعدیل کننده اتصال توسعه یافته توسط نوارتیس براناپلام نام دارد، دارویی که در اصل برای بیماری کاملا متفاوتی به نام آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) ساخته شده است، زیرا سطح پروتئینی به نام SMN2 را نیز تغییر می دهد که زمینه ساز آن بیماری است. به طور غیرمنتظره ای، دانشمندان نوارتیس کشف کردند که براناپلام همچنین سطح پروتئین هانتینگتین را در مدل های مختلف تغییر میدهد (<https://en.hdbuzz.net/323>)؛ بنابراین می خواستند در آزمایشی به نام VIBRANT-HD بررسی کنند که آیا این دارو ممکن است درمان خوبی برای افراد مبتلا به هانتینگتون باشد یا خیر.

براناپلام برای برخی از افراد تحت درمان با این دارو عوارض بدی دارد

VIBRANT-HD با هدف بررسی اینکه آیا براناپلام در کاهش سطح هانتینگتین ایمن و مؤثر است یا خیر، به وجود آمد. اما قبل از تکمیل استخدام، مرحله تعیین دوز برای آزمایش به دلیل نگرانی های ایمنی متوقف شد (<https://en.hdbuzz.net/328>). تصمیم برای توقف کارآزمایی توسط یک کمیته مستقل نظارت بر داده ها گرفته شد، که داده های تولید شده توسط کارآزمایی را قبل از اینکه پزشکان، بیماران یا حامی مطالعه (نوارتیس) از نتایج مطلع شوند، ارزیابی می کند تا اطمینان حاصل شود که شرکت کنندگان در صورت بروز مشکلات ایمن هستند.

از آن زمان در این آخرین اطلاعیه متوجه شدیم که نوارتیس (Novartis) تصمیم گرفته است به دلیل نگرانی های ایمنی مرتبط با این دارو، به تولید براناپلام برای هانتینگتون پایان دهد. هنگامی که مرحله تعیین دوز در ماه آگوست متوقف شد، اطلاعاتی منتشر شد که نشان می دهد در برخی از شرکت کنندگان مطالعه مشکلاتی به نام نورویاتی محیطی وجود دارد - آسیب به سلول های عصبی خارج از مغز و نخاع. در این آخرین اطلاعیه، نوارتیس اطلاعات بیشتری در مورد مسائل ایمنی که در بسیاری از شرکت کنندگان، نه همه آنها، دیده می شود، ارائه کرده است.

همانطور که انتظار داشتیم، علائم و تغییرات در معاینات عصبی مطابق با نورویاتی محیطی در برخی از شرکت کنندگان تایید شد. برخی از شرکت کنندگان همچنین سطوح زنجیره سبک نوروفیلانمنت (NFL) را افزایش دادند، یک آزمایش که برای ارزیابی آسیب یا تخریب سلول های عصبی استفاده می شود. این بدان معنی است که ممکن است پس از درمان با براناپلام به سیستم عصبی آسیب وارد شود. همچنین مشاهده افزایش اندازه بطن (ناحیه ای از مغز)، نگران کننده است. بطن ها فضایی پر از مایع در اعماق مغز هستند و افزایش اندازه این ناحیه می تواند به معنای چندین چیز باشد که ما هنوز اطلاعات کافی برای درک کامل آنها نداریم. نوارتیس

در نامه خود عنوان می کند که تا به امروز هیچ علامت بالینی با این یافته-های اسکن مغز مرتبط نبوده است.

این برای بیماران هانتینگتون که براناپلام دریافت کرده اند به چه معناست؟

نوارتیس اعلام کرده است که همه شرکت کنندگان در مطالعه که براناپلام دریافت کرده اند همچنان تحت نظر خواهند بود. ما هنوز نمی دانیم که آیا عوارض جانبی تجربه شده توسط شرکت کنندگان در کارآزمایی دائمی است یا اینکه اکنون که دوز دارو متوقف شده است، بهبود می-یابند، بنابراین نظارت بر علائم مهم است.

از آزمایش هایی که به این شکل ختم می شوند چه می توانیم بیاموزیم؟

شکست کارآزمایی-های مانند این می تواند بسیار سخت باشد و احساس ناراحتی از این نوع اخبار بسیار طبیعی است، مخصوصاً برای اعضای شجاع و فداکار جامعه هانتینگتون که در این آزمایش شرکت کردند. علی رغم این پیشرفت غم انگیز، هنوز چیزهای زیادی می توانیم از کارآزمایی هایی بیاموزیم که آن طور که انتظار داشتیم به نتیجه نمی رسند. هزاران داده در طول دوره کارآزمایی جمع آوری می شود و در ماه های آینده با پایان یافتن کارها، جمع آوری بیشتری ادامه خواهد یافت. این داده ها می توانند بینش های مهمی در مورد آنچه ممکن است اتفاق افتاده باشد به ما بدهند تا جامعه بتواند از این آزمایش بیاموزد و ادامه دهد. نوارتیس اعلام کرده است که آنها متعهد هستند آنچه را که می آموزند با خانواده های هانتینگتون، محققان و سایر متخصصان در جامعه هانتینگتون به اشتراک بگذارند.

آیا می دانیم چرا براناپلام آن طور که انتظار داشتیم کار نکرد؟

این اعلامیه آخرین مورد از یک سری اخبار ناامید کننده در مورد آزمایش های هانتینگتون است؛ بنابراین چه اتفاقی می افتد؟ توجه به این نکته مهم است که براناپلام برای درمان هانتینگتون ساخته نشده بود. ما می دانستیم که عوارض جانبی غیرمنتظره ممکن است رخ بدهد، زیرا براناپلام علاوه بر کاهش هانتینگتین، سطح پروتئین SMN2 را نیز تغییر می دهد. تغییر سطح بسیاری از پروتئین های مختلف می-تواند فرآیندهای پیچیده انجام شده توسط سلول های عصبی را مختل کند، که می تواند برخی از علائم مشاهده شده را توضیح دهد.

در واقع، نوارتیس در اعلامیه خود خاطرنشان می کند که سمیت اعصاب به عنوان یک عارضه جانبی درمان براناپلام در برخی از مطالعات حیوانی دیده می شود، به همین دلیل است که آنها رویه های نظارت ایمنی قوی را در کارآزمایی VIBRANT-HD گنجانده-اند. جالب اینجاست که کودکان مبتلا به SMA که با براناپلام تحت درمان قرار می گیرند، به نظر نمی رسد این علائم را داشته باشند، به همین دلیل است که هنوز خوش بینی وجود دارد که این اتفاق به عنوان یک مشکل در بیماران هانتینگتون اثبات نمی شود. با جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده های بیشتری از کارآزمایی، احتمالاً درباره دلیل این اتفاق بیشتر خواهیم آموخت.

این برای سایر داروهای تعدیل کننده اتصال برای درمان هانتینگتون چه معنایی دارد؟

سایر شرکت‌ها در حال توسعه یک تعدیل کننده اتصال برای درمان هانتینگتون هستند، از جمله شرکت راش (<https://twitter.com/HDBuzzFeed/status/1588263374118191105?s=20&t=5->) PIVOT-، آزمایش تعدیل کننده اتصال PTC-518 است که در این زمینه تحقیقاتی را انجام می‌دهند. آزمایش دیگری به نام PIVOT-HD، آزمایش تعدیل کننده اتصال PTC-518 است که توسط PTC therapeutics ساخته شده است که بسیار شبیه به براناپلام است. این آزمایش در اروپا و استرالیا در حال انجام است، اگرچه ثبت نام در ایالات متحده متوقف شده است زیرا PTC برای ارائه برخی داده‌های اضافی به آژانس نظارتی ایالات متحده (FDA) (<https://en.hdbuzz.net/336>) کار می‌کند. مهم است که توجه داشته باشید که PTC-518 به طور خاص برای هانتینگتون طراحی شده است، و داده‌های PTC نشان می‌دهد که این دارو به طور موثرتری نسبت به براناپلام در مغز پخش می‌شود، بنابراین امیدواریم که عوارض جانبی مشاهده شده برای براناپلام مشکلی برای PTC-518 نباشد. با ادامه کارآزمایی اطلاعات بیشتری کسب می‌کنیم.

چه زمانی اطلاعات بیشتری کسب می‌کنیم؟

نوارتیس متعهد شده است که جامعه را در جریان تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از کارآزمایی، به روز نگه دارد. به محض اینکه اطلاعات بیشتری در مورد براناپلام یا کارآزمایی VIBRANT-HD به دست بیاوریم HDBuzz مقاله دیگری خواهد نوشت.

مهم است که به خاطر داشته باشید آزمایش‌های بالینی برخی از بزرگترین و پیچیده‌ترین آزمایش‌هایی هستند که بدون هیچ تضمینی برای نتایج خوب، می‌توانیم انجام دهیم. اما هر کارآزمایی به دانش ما می‌افزاید و ما را به یافتن داروهایی برای درمان هانتینگتون نزدیک‌تر می‌کند. ما از اعضای شجاع و فداکار جامعه هانتینگتون که در این آزمایش شرکت کردند بسیار سپاسگزاریم.

نویسندگان هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارند. 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

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

درمانی درمان

ضد 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. **بطن** فضاهای طبیعی پر از مایع در مغز.

© 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 8 فوریه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/338> دانلود شده است