



# بروزرسانی از کارآزمایی های کاهش دهنده هانتینگتین انجام گرفته توسط شرکت های یونیکور و PTC Therapeutics

هر دو شرکت PTC Therapeutics و uniQure (یونیکور) به روزرسانی های کارآزمایی های بالینی مربوطه خود و آزمایش روش های مختلف کاهش میزان هانتینگتین را به اشتراک گذاشته اند. ما داده های ارائه شده از هر دوی این مطالعات را برای خانواده هانتینگتون بررسی می کنیم

توسط Dr Rachel و Dr Leora Fox



20 ژوئیه  
2023

ترجمه شده توسط Hamze Rahmani

Harding

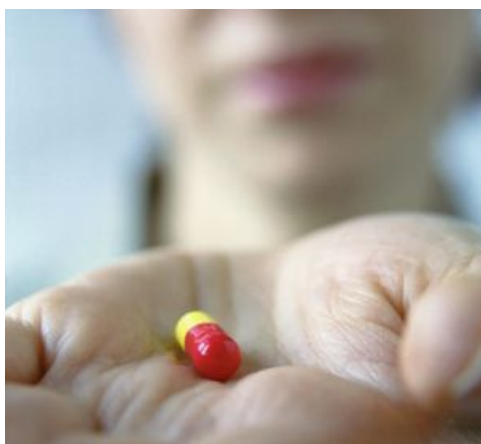
ویراستاری شده توسط Dr Jeff Carroll

در ابتدا در تاریخ 21 ژوئن 2023 منتشر شده است

در 21 ژوئن، شرکت داروسازی PTC Therapeutics و شرکت uniQure (یونیکور) داده های کارآزمایی های بالینی مربوطه-ی خود را به اشتراک گذاشتند، هر دو کاهش هانتینگتین را به عنوان رویکردی برای درمان هانتینگتون، اما با انواع مختلف درمان، آزمایش کردند. در این مقاله به بررسی داده هایی که هرکدام از آنها ارائه کرده اند، معنی آن و گام های بعدی این شرکت ها می پردازیم.

## درمان هانتینگتون با کاهش دهنده هانتینگتین

هر دو رویکرد PTC و یونیکور برای درمان بیماری هانتینگتون از اصول ژنتیک هانتینگتون استفاده میکنند. ژنی به نام هانتینگتین منبسط می شود و منجر به تولید پروتئینی بسیار طولانی می شود که تصور میشود به سلول های مغز آسیب میرساند. ده ها شرکت داروسازی و بیوتکنولوژی در حال کار بر روی روش های درمانی-ای هستند که سعی می کنند میزان این پروتئین طولانی و معیوب هانتینگتین را کاهش دهند، رویکردی که به "کاهش دهنده هانتینگتین" معروف است. PTC و یونیکور دو شرکت از این قبیل هستند که کارآزمایی های بالینی در حال انجام در این زمینه دارند، اگرچه رویکردهای آنها کاملاً متفاوت است.



PTC-518 نوعی دارو به نام تعدیل کننده اتصال است که می تواند به صورت خوراکی تجویز شود

PTC: با مصرف یک قرص به ژن ها می رسید؟

بیشتر داروهای کاهش دهنده هانتینگتین که در حال توسعه هستند، هدفشان دلال بین ژن و پروتئین، یک پیام رسان ژنتیکی به نام RNA، است. داروی PTC یعنی PTC-518 یک مرحله برش و چسباندن پیچیده را انجام می دهد، به طوری که اکنون دلال علامت توقف را در دست گرفته است. ماشین سلول علامت توقف را می بیند و تصمیم می گیرد به ساخت پروتئین ادامه ندهد.

این نوع دارو به عنوان تعدیل کننده اتصال شناخته می شود و یکی از مزایای اصلی این روش این است که می توان آن را به صورت خوراکی مصرف کرد. بر اساس داده های حیوانات، می دانیم که PTC-518 خوراکی می تواند به بسیاری از قسمت های مغز و بدن بدون روش های تهاجمی مانند تزریق به ستون فقرات یا جراحی مغز برسد. PTC-518 هر دو نوع منبسط شده و منبسط نشده (معمولی) هانتینگتین را هدف قرار می دهد، بنابراین هر دو نوع پروتئین پس از درمان با این دارو کاهش می یابد.

uniQure: درمان تک دوز برای کاهش هانتینگتین، برای همیشه؟

ما قبلاً چندین بار در مورد رویکرد منحصر به فرد یونیکور برای درمان هانتینگتون - اولین در نوع خود - نوشته ایم. ژن درمانی یک تغییر اساسی در ژنتیک فرد ایجاد می کند تا یک بیماری را درمان کند یا بهبود بخشد. رویکرد یونیکور با داروی خود، AMT-130، کاملاً متفاوت از PTC است، هرچند هنوز مولکول پیام رسان ژنتیکی را هدف قرار می دهد. AMT-130 قطعه ای از مواد ژنتیکی ساخته دست بشر است که درون یک ویروس خالی و بی ضرر بسته بندی شده و از طریق جراحی به قسمت های عمیق مغز منتقل می شود. ایده این است که این روش یکبار مصرف به درمان اجازه می دهد تا در بسیاری از سلول های مغزی گسترش یابد و کارخانه های کوچکی را راه اندازی کند که به تولید «پادزهر» ژنتیکی برای سال های آینده ادامه دهد. این دارو باید از تولید پیام ژنتیکی تولید کننده پروتئین هانتینگتین در هر سلول مغزی که AMT-130 واردش می شود، جلوگیری کند.

## به روز رسانی از PTC

محوری برای PIVOT-HD

HDBuzz در شروع این پروژه -ی در حال انجام (<https://en.hdbuzz.net/317>) PTC-518) و همچنین به روز رسانی آن (<https://en.hdbuzz.net/336>) گزارش داد، پس بیاید مرور کنیم. این آزمایش تقریباً 3 ماهه با شرکت حدود 160 شرکت کننده در محل های در سراسر ایالات متحده، کانادا، اروپا و استرالیا برنامه ریزی شده بود. شرکت کنندگان دارونما یا PTC-518 را با چند دوز مختلف (5 میلی گرم یا 10 میلی گرم) از طریق خوراکی دریافت می کردند. برای ارزیابی های مربوط به ایمنی، عوارض جانبی، سطح هانتینگتین در خون، و آزمایش های مربوط به حرکت، خلق و خو و توانایی های تفکر محل های مطالعه مورد بازدید قرار می گرفتند. کسانی که این مطالعه را تکمیل کردند، این گزینه را خواهند داشت که در یک "برنامه افزودنی باز" ثبت نام کنند، که در آن همه PTC-518 را دریافت می کنند و به طور دوره ای بازدیدهای مطالعاتی را ادامه می دهند.

یکی از جنبه های منحصر به فرد این آزمایش این است که برای افرادی طراحی شده است که علائم بسیار اولیه هانتینگتون را دارند، احتمالاً حتی قبل از اینکه علائم حرکتی یا تغییرات عمده در توانایی های روزانه خود را تجربه کنند. اما PTC چند تغییر را اعلام کرد. آنها تصمیم گرفتند این مطالعه را گسترش دهند تا افرادی را با علائم حرکتی قابل اندازه گیری و مشکلات اولیه در انجام کارهای روزانه، که گاهی اوقات به عنوان "هانتینگتون آشکار" شناخته می شود، شامل شود. علاوه بر این، آنها دوره آزمایشی دارو را از 3 ماه به 12 ماه افزایش دادند. به دلیل این طولانی شدن، تأخیر در دریافت تأییدیه برای حرکت رو به جلو از اداره داروی فدرال

ایالات متحده وجود داشت، بنابراین استخدام برای آزمایش در ایالات متحده متوقف شد، اما طبق برنامه در جاهای دیگر ادامه یافت. در نوامبر 2022 (<https://en.hdbuzz.net/336>) بیشتر درباره این اعلامیه ها نوشتیم.

داده های به اشتراک گذاشته شده از PIVOT-HD نشان می دهد که PTC-518 سطح هانتینگتین را کاهش می دهد.

در همان زمان که PTC این تغییرات در کارآزمایی را به اشتراک گذاشت، اعلام کردند که داده های بخش اول و 3 ماهه مطالعه را در نیمه اول سال 2023 به اشتراک خواهند گذاشت. نکته مفید: زمانی که یک شرکت قصد خود را برای اخبار را در یک بازه زمانی خاص ارائه می کند، معمولاً در آخرین قسمت آن پنجره زمانی به اشتراک می گذارند - در این مورد، اواخر ژوئن 2023.

PTC جلسه ای با سرمایه گذاران برگزار کرد و بیانیه ای را منتشر کرد و یافته های خود را از آزمایش PIVOT-HD تا به امروز به اشتراک گذاشت. یکی از یافته های کلیدی در این مرحله کاهش سطح هانتینگتین در افرادی بود که PTC-518 دریافت کردند و گروهی که دوز بالاتری از دارو دریافت کردند، کاهش بیشتری در سطح هانتینگتین داشتند. این اخبار جدید نشان می دهد که تأثیر روی سطوح هانتینگتین وابسته به دوز است، یعنی هر چه داروی بیشتری مصرف کنید، تأثیر آن بیشتر است، بنابراین اگر ممکن است در مراحل بعدی آزمایش های بالینی نیاز به اصلاح داشته باشد، این به راهنمایی استراتژی های دوز آینده کمک می کند.

### «سطح هانتینگتین در افرادی که PTC-518 دریافت کردند کاهش یافت»

این کارآزمایی هم سطح پیام ژنتیکی و هم خود مولکول پروتئین هانتینگتین را در نمونه های خون شرکت کنندگان اندازه گیری کرد. ارتباط خوبی بین این دو معیار وجود داشت که ما بر اساس نحوه عملکرد دارو با هدف قرار دادن پیام ژنتیکی انتظار داریم؛ بنابراین این یک یافته دلگرم کننده بود.

PTC-518 میتواند از خون به سمت سیستم عصبی مرکزی حرکت کند

یکی از نگرانی های رایج در مورد داروهای خوراکی که برای درمان اختلالات مغزی طراحی شده اند، این است که عبور این مولکول ها از جریان خون به سیستم عصبی مرکزی بسیار دشوار است. در داده های مطالعه ارائه شده، PTC سطوح دارو را در جریان خون و مایع مغزی-نخاعی اندازه گیری کرد و نشان داد که PTC-518 واقعاً راه خود را به مایع مغزی-مغزی-نخاعی که مغز را احاطه کرده است، باز می کند. تعادل سطح دارو در خون و مایع مغزی-مغزی-نخاعی تقریباً برابر بود که خبر خوبی است، اگرچه اطلاعاتی در مورد اینکه آیا دارو قادر است به مناطق مهم مغز در بیماری هانتینگتون مانند جسم مخطط برسد یا خیر، به ما نمی دهد. PTC امیدوار است بتواند برسد.

درمان با PTC-518 به خوبی قابل تحمل است

به دنبال اخبار ناامید کننده از کارآزمایی بالینی Novartis VIBRANT-HD که براناپلام را آزمایش کرد، دارویی شبیه PTC-518، که به دلیل عوارض جانبی بد متوقف شد. همه مشتاق بودند که بدانند کارآزمایی PIVOT-HD چگونه ممکن است از نظر ایمنی پیشرفت کند.

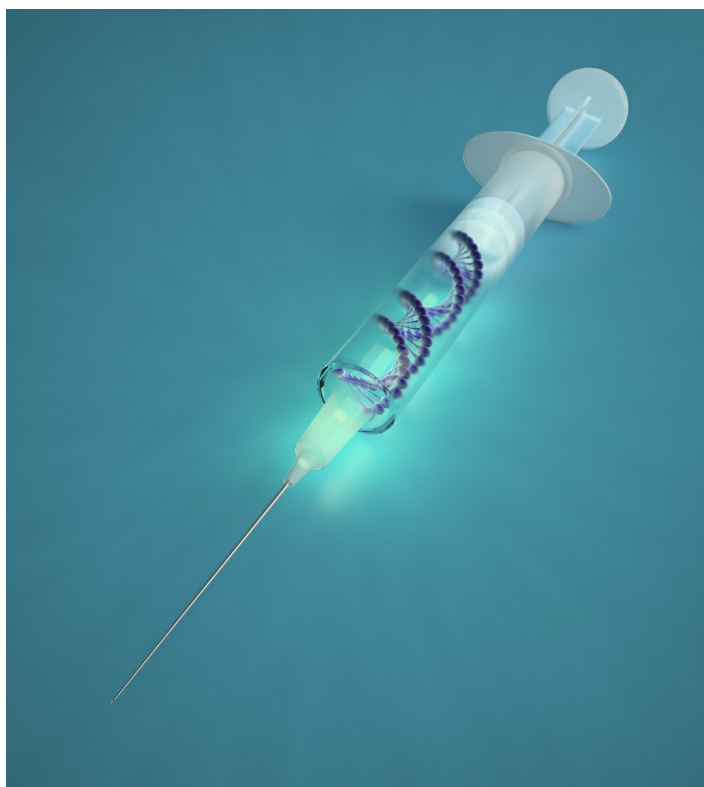
داده های PTC ارائه شده از این مطالعه کوچک دلگرم کننده بود، و نشان داد که هیچ عارضه جانبی جدی مرتبط با درمان رخ نداده است و هر گونه عارضه جانبی جزئی که شرکت کنندگان در کارآزمایی تجربه کرده اند (مانند سردرد) در سطوح یکسان در هر دو گروه درمان و گروه دارونما (که دارونما را دریافت کرده بودند) مشاهده شد. گروه دارونما، نشان می دهد که این عوارض به خود دارو مرتبط نیستند.

یکی دیگر از نشانه های سلامت مغز، سطح پروتئینی به نام NfL است. سطح NfL زمانی که مغز بیمار است افزایش می یابد و به خوبی ثابت شده است که سطح NfL در افراد مبتلا به هانتینگتون در طول زمان با پیشرفت بیماری افزایش می یابد. PTC سطوح NfL را در مایع مغزی-نخاعی شرکت کنندگان در کارآزمایی اندازه گیری کرد و کاهش اندکی را برای افرادی که با هر دوز دارو تحت درمان قرار گرفتند در مقایسه با دارونما مشاهده کرد. این خبر خوبی است زیرا دیگر آزمایش های کاهش دهنده هانتینگتون در واقع شاهد جهش یا افزایش سطح NfL بوده اند. با این حال، داده ها نسبتاً متغیر هستند و فقط از یک دوره کوتاه درمان به دست می آیند، بنابراین تا زمانی که افراد بیشتری برای مدت طولانی تری تحت درمان قرار نگیرند، هنوز مشخص نیست که این کاهش چقدر قابل توجه است.

## به روز رسانی از یونیکور

آزمایشات HD-Gene-TRX تاکنون

با توجه به جدید بودن ژن درمانی هانتینگتون، آزمایشات بالینی فعلی AMT-130 در مراحل اولیه است و بر تضمین ایمنی متمرکز است. در چندین کارآزمایی کوچک در ایالات متحده آمریکا و اروپا، تنها حدود 40 نفر با علائم اولیه هانتینگتون تحت عمل جراحی قرار گرفته اند، 26 نفر در ایالات متحده آمریکا و 15 نفر در اروپا.



AMT-130 یک ژن درمانی یک شات است که توسط جراحی مغز انجام می شود

دوز پایین و بالای AMT-130 در این کارآزمایی آزمایش می شود. تعداد کمی از آن ها جراحی های ساختگی بودند، بدون اینکه دارویی تحویل داده شود، به عنوان گروه مقایسه (کنترل). شرکت کنندگان تا چند هفته پس از جراحی با دقت بسیار تحت نظر قرار می گیرند و سپس به مدت یک سال با ویزیت های کمتر تا 5 سال به دقت تحت نظر قرار می گیرند. آنها برای ویزیت های مطالعه و آزمایش خون کامل، معاینات اعصاب، و ارزیابی هانتینگتون خود، مانند تست های تفکر و حرکت می روند.

ژوئن گذشته 2022، یونیکور برخی داده های اولیه را به اشتراک گذاشت (<https://en.hdbuzz.net/327>) از اولین گروه از ده نفر در گروه دوز پایین - آنها هیچ مشکل ایمنی عمده ای را مشاهده نکردند، و سطوح هانتینگتون، اگرچه فقط در یک گروه بسیار کوچک قابل اندازه گیری بود، اما روند نزولی داشت.

سپس، در ماه اوت، برخی از عوارض جانبی عصبی خطرناک به دنبال 3 عمل جراحی با دوز بالا، که منجر به یک مکث کوتاه شد گزارش شد (<https://en.hdbuzz.net/329>). این مشکلات برای همه شرکت‌کنندگان حل شد، به طوری که در ماه نوامبر جراحی‌های جدید می‌توانند با نظارت اضافی دوباره انجام شوند (<https://en.hdbuzz.net/337>).

آنچه امروز در مورد AMT-130 آموختیم

از نوامبر گذشته، ما منتظر داده‌های بیشتری از یونیکور در مورد کارآزمایی در حال انجام AMT-130 هستیم که در ژوئن پیش‌بینی می‌شود. این نسخه شامل دو سال داده از اولین گروه ده نفری با دوز کم و یک سال از داده‌های گروه دوم با دوز بالا از شانزده شرکت‌کننده آمریکایی است.

خبر خوب از یونیکور این است که به نظر می‌رسد افزایش NFL که پس از عمل جراحی تا زمان تحویل دارو رخ می‌دهد تا حدود 18 ماه به حالت اولیه باز می‌گردد و هیچ افزایش دیگری مشاهده نمی‌شود. تغییر در سطوح NFL در مقایسه با گروه کنترل در بلندمدت هنوز مشخص نیست. هیچ تغییر معنی‌داری در حجم کل مغز مشاهده نشد که خبر خوبی است.

از نظر علائم، یونیکور چندین اندازه‌گیری انجام شده در بیماران تحت درمان را گزارش کرد. این گزارش شامل مجموعه‌ای از ارزیابی‌ها می‌شود که بسیاری از جنبه‌های حرکتی افراد را در بر می‌گیرد که امتیاز حرکتی کل نامیده می‌شود. در مقایسه با مسیر مورد انتظار این تغییرات در حرکات، بیماران تحت درمان با AMT-130 در طی 18 ماه کمی بهتر عمل کردند.

معیاری به نام ظرفیت عملکردی کل، نحوه انجام وظایف افراد در زندگی روزمره را در بر می‌گیرد. به نظر می‌رسد بیماران تحت درمان با AMT-130 تثبیت این اندازه‌گیری را نشان می‌دهند، که شامل نقاط عطف مانند ادامه کار، توانایی انجام امور مالی خانه و غیره است. مطابق با آن، به نظر می‌رسد آزمون‌های رسمی توانایی افراد برای تفکر انعطاف‌پذیر نیز در مقایسه با مسیر مورد انتظار برای بیماران هانتینگتون ثابت و پایدار مانده است.

با این حال، برخی از داده‌های به اشتراک گذاشته شده توسط یونیکور کمی گیج‌کننده است. هنگامی که آنها سطوح هانتینگتون را در مایع مغزی-نخاعی بررسی کردند، این میزان در گروه دوز پایین کاهش یافت اما در گروه دوز بالا با بررسی میانگین‌های گروهی افزایش یافت. این می‌تواند به دلیل وجود مجموعه اختلال در داده در تعداد کمی از شرکت‌کنندگان، یا شاید برخی از مشکلات فنی در اندازه‌گیری سطح هانتینگتون باشد، اما هنوز مشخص نیست.

## «بیماران تحت درمان با AMT-130 به نظر می‌رسد تا حدی تثبیت در ظرفیت

### عملکردی کل را نشان می‌دهند»

شایان ذکر است که مخصوصاً در مورد AMT-130، این احتیاط بسیار لازم است، و ما در این زمینه درگیر یک شکاف دشوار هستیم. از یک طرف، ما می‌خواهیم تعداد بیشتری از افراد تحت درمان با AMT-130 داشته باشیم تا بتوانیم تغییرات قوی در اندازه‌گیری‌های انجام شده بر روی سوژه‌ها را مشاهده کنیم. اما به یاد داشته باشید، این یک ژن درمانی بسیار جدید با ویروسی است که نمی‌توان آن را خاموش کرد! بنابراین، شرکت یونیکور و افراد تنظیم‌کننده باید بین ثبت نام تعداد کافی افراد برای تولید داده‌های قوی و ایمنی بیمار، مسیر دشواری را طی کنند.

## خط نهایی و آنچه در ادامه می‌آید

به دنبال بسیاری از نتایج آزمایشی ناامیدکننده از سوی شرکت‌های دیگر که درمان‌های کاهش دهنده هانتینگتین را در کلینیک آزمایش می‌کنند، دیدن پیشرفت از دو رویکرد متفاوت دلگرم‌کننده است.

داده‌های ارائه شده توسط PTC به طور کلی دلگرم‌کننده است و نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد این دارو در کاهش سطح هانتینگتین، همانطور که در نظر گرفته شده، با حداقل عوارض جانبی کار می‌کند. توجه به این نکته مهم است که این آزمایش در حال حاضر بسیار کوچک است - داده‌های مربوط به تنها 22 نفر در این به‌روزرسانی خاص گزارش شده است. اینکه چگونه این یافته‌ها ممکن است در یک مطالعه با یک گروه بزرگتر تغییر کند، باید دید. همچنین ما هنوز نمی‌دانیم که آیا کاهش مشاهده شده هانتینگتین منجر به توقف یا کند شدن علائم در افراد مبتلا به هانتینگتون می‌شود یا خیر. PTC در این به‌روزرسانی اظهار داشت که از داده‌های ارائه شده در این به‌روزرسانی برای استدلال به FDA برای شروع مجدد ثبت‌نام آزمایشی در محل‌های مطالعه در ایالات متحده که قبلاً متوقف شده بود، استفاده خواهد کرد. آنها همچنین اکنون به ثبت نام در محل‌های اروپایی خود ادامه خواهند داد.

در حالی که داده‌های یونیکور لزوماً دلسردکننده نیستند، اما همچنین صراحتاً واضح نیستند. این اغلب در مورد کارآزمایی‌های کوچک اتفاق می‌افتد که در آن تنوع بین شرکت‌کنندگان زیاد است، بنابراین تلاش برای بررسی اینکه آیا یک دارو اثر مطلوبی دارد می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. یونیکور قصد دارد به استخدام آزمایشی خود در ایالات متحده و اروپا ادامه دهد، که اولی درمان AMT-130 و استروئیدها را همزمان بررسی خواهد کرد که امیدواریم برخی از عوارض جانبی که با این دارو دیده‌اند کاهش یابد. با پیشرفت همه چیز شما را در تمام زمینه‌ها در جریان خواهیم گذاشت.

---

لئورا فاکس در انجمن بیماری هانتینگتون آمریکا کار می‌کند که با شرکت‌های داروسازی از جمله یونیکور و PTC روابط و قراردادهای عدم افشای اطلاعات دارد. ریچل هاردینگ و جف کارول هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارند. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط‌مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

---

واژه نامه

**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.

**اتصال** برش دادن پیام‌های RNA، برای حذف مناطق غیر کدکننده و اتصال به مناطق کدکننده.

---

© 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 9 مه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/346> دانلود شده است