

## ادامه فازهای آزمایشی داروی PTC-518 برای درمان هانتینگتون

PTC Therapeutics داده های 12 ماهه از آزمایش PIVOT-HD را به اشتراک گذاشت و داروی خوراکی کاهش دهنده هانتینگتین را آزمایش کرد. در حالی که برای ارزیابی ایمنی طراحی شده بود، آنها نتایج دلگرم کننده ای را به اشتراک گذاشتند که این دارو نشانه های امیدوارکننده

توسط Dr Sarah



Hernandez

ترجمه شده توسط Dr Ahmad

Fotoohi

ویراستاری شده توسط Dr Rachel  
Harding

22 ژوئن  
2024

در ابتدا در تاریخ 21 ژوئن 2024 منتشر شده  
است

در تاریخ 20 ژوئن 2024، ما اطلاعاتی از شرکت PTC Therapeutics درباره آزمایش پیوت-اچدی (PIVOT-هانتینگتون) آنها دریافت کردیم. پیوت برای آزمایش PTC-518، یک داروی با مولکول های کوچک، که به صورت قرص مصرف می شود و HTT (هانتینگتین) را در افراد مبتلا به بیماری هانتینگتون (هانتینگتون) کاهش می دهد، طراحی شده است. به تازگی ترین به روزرسانی آنها داده های افرادی را که 12 ماه است از دارو استفاده می کنند، به اشتراک گذاشت. ادامه مطلب برای آشنایی بیشتر با نتایج جدید آنها!

## کاهش HTT

قبل از ورود به جزئیات دقیق داده های منتشر شده، بیاید ابتدا به برخی مفاهیم اساسی درباره اینکه چرا PTC علاقه مند به کاهش HTT است و امیدوارند این اقدام چه اثری داشته باشد، بپردازیم. ما می دانیم که علت ژنتیکی بیماری هانتینگتون، گسترش کد ژنتیکی در داخل ژن HTT است. به طوریکه در این ژن معیوب حروف C و A و G بیشتر از حد معمول تکرار می شود. هنگامی که شخصی 40 یا بیشتر از 40 تکرار CAG در ژن HTT خود داشته باشد، اگر پژوهشگران نتوانند راهی برای مداخله پیدا کنند، به بیماری هانتینگتون مبتلا خواهد شد. بنابراین حالا که یک تست تشخیصی مطمئن برای تشخیص بیماری هانتینگتون وجود دارد، پژوهشگران امروزه بیشتر بر ژن HTT متمرکز شده اند تا درمان های بالقوه ای را برای این بیماری توسعه دهند. اکنون تکنولوژی ای برای هدف گذاری HTT و کاهش مقدار پروتئینی که تولید می شود، وجود دارد. فرضیه این است که با کاهش کمتر این بازیگر شیطانی، پیشرفت خود بیماری کند، یا حتی متوقف شود. کاهش HTT در آزمایشگاه در مدل های حیوانی از هانتینگتون موفقیت زیادی داشته است و اکنون در افراد آزمایش می شود.

## رویکرد PTC برای کاهش HTT

چندین شرکت در حال آزمایش کاهش HTT هستند و بسیاری از آنها به رویکردهای متفاوتی می پردازند. ما آزمایش های جاری کاهش HTT مانند UniQure، Roche و Wave Therapeutics را پوشش داده ایم. در حال حاضر، PTC Therapeutics یکی از دو شرکتی است که قرص هایی را آزمایش می کند که می تواند HTT را در آزمایش های بالینی کاهش دهد. شرکت دیگر Skyhawk Therapeutics است که قرص های کوچک کاهنده HTT به نام SKY-0515 را پیش می برد. (داروی شرکت PTC، PTC-518، با بازچینی مولکول پیام HTT کار می کند) مانند داستان ها، همه پیام های ژنتیکی یک شروع، یک میانه و یک پایان دارند. پایان بخشی از کد است که

به مولکول‌ها می‌گوید داستان ژنتیکی تمام شده است، مانند صفحه آخر در یک کتاب داستان که می‌خواند: "پایان". PTC-518 کار خود را با قرار دادن "پایان" در میان پیام آغاز می‌کند. بنابراین به جای یک داستان منطقی، پیام توسط "پایان" متوقف می‌شود و در نتیجه سلول درک می‌کند که پیام هیچ معنی ندارد و به ساخت آن پروتئین ادامه نمی‌دهد. با اطلاعات خوبی از مطالعات حیوانی، PTC Therapeutics داروی خود را به آزمایش‌های بالینی منتقل کرده است. PIVOT-HD یک آزمایش فاز 2 است که به طور اصلی برای آزمایش ایمنی و تحمل پذیری PTC-518 طراحی شده است. این آزمایش 2 دوز (5 میلی‌گرم و 10 میلی‌گرم) را در طی 12 ماه برای افراد در مرحله 2 و مرحله ابتدایی 3 هانتینگتون (بر اساس HD-ISS) آزمایش می‌کند. یعنی افرادی که شروع به نمایش نشانه‌های بالینی هانتینگتون کرده‌اند و به تازگی مشکلاتی در عملکرد روزانه نشان می‌دهند. پس از 12 ماه، همه شرکت‌کنندگان می‌توانند دارو را تمدید کنند و مصرف آن را ادامه دهند.



PTC-518 چیزی به نام تعدیل‌کننده اتصال است و برای کاهش هانتینگتین، با تنظیم مجدد پیام ژنتیکی کار می‌کند. به عبارتی با قرار دادن "پایان" در وسط داستان، پیام دیگر معنی ندارد و سلول پروتئین هانتینگتین را تولید نمی‌کند.

PIVOT-HD یک آزمایش بسیار کوچک و نسبتاً کوتاه است، با فقط 32 نفر ثبت نام شده برای مطالعه 12 ماهه - ما نمی‌خواهیم به افراد زیادی دارو بدهیم تا مطمئن شویم که ایمن است. اگرچه ایمنی یکی از اهداف اصلی مطالعه است، اقدامات بسیار دیگری انجام می‌شود تا ببینیم دارو چگونه کار می‌کند. این اطلاعات نکات جذابی را فراهم می‌کنند، اما ما واقعاً نیاز به یک آزمایش فاز 3 داریم که دارو را در یک تعداد بیشتری از افراد و به مدت زمان بیشتری بررسی کند تا ببیند آیا PTC-518 واقعاً باعث کند شدن روند پیشرفت هانتینگتون می‌شود یا نه.

## آنچه که یک سال پیش یاد گرفتیم

آخرین به‌روزرسانی که درباره PTC-518 دریافت کردیم دقیقاً یک سال پیش بود. این به‌روزرسانی داده‌های 12 هفته از افرادی با هانتینگتون که PTC-518 را دریافت می‌کردند، منتشر کرد. در تابستان 2023 ما یاد گرفتیم که PTC-518 به نظر می‌رسد سطوح HTT را در خون کاهش می‌دهد. این ممکن است نکته‌ای مهمی به نظر برسد، اما بررسی اینکه آیا دارو به درستی کار می‌کند یا نه، موضوع دیگریست تا می‌توانیم شویم که همه چیز در مسیر درستی قرار دارد و همچنین یاد گرفتیم که PTC-518 به طور کلی تحمل خوبی داشت، به مغز می‌رسد، و سطوح نشانگر بیوشیمیایی به نظر می‌رسد در طی 12 هفته پایدار می‌ماند. نشانگر خاصی که اندازه‌گیری شده بود، neurofilament light (NfL) بود، که تجزیه سلول‌های مغزی را اندازه‌گیری می‌کند و به عنوان شاخصی برای اندازه‌گیری سلامت کلی مغز استفاده می‌شود. افزایش پیوسته NfL در افراد با هانتینگتون همراه با پیشرفت بیماری رخ می‌دهد. اطلاعات منتشر شده سال گذشته نشان می‌دهد که PTC-518 به نظر می‌رسد در مسیر صحیح است، بنابراین مطالعه ادامه پیدا کرد.

# 12 ماه بعد - نشانگرهای بیوشیمیایی در جهت صحیح حرکت می‌کنند!

افراد در آزمایش PIVOT-HD اکنون 12 ماه است که PTC-518 را مصرف می‌کنند. اهداف اصلی برای زمان 12 ماهه عبارتند از: (1) نشان دادن اینکه دارو هنوز هم به مغز می‌رسد و HTT را کاهش می‌دهد (2) بررسی نشانگرهای بیماری (3) اندازه‌گیری تغییرات در عملکرد شرکت‌کنندگان که در کل، به نظر می‌رسد که برای همه اهداف 12 ماهه‌شان وضعیت مثبتی دارند!

**«این نتایج نشان می‌دهد که مصرف PTC-518 به نظر می‌رسد هیچ آسیبی به مغز وارد نمی‌کند، و در واقع، حتی ممکن است آسیب سلول‌های مغز را که در HD اتفاق می‌افتد، کند کند.»**

برای تعیین اینکه PTC-518 پروتئین هانتینگتین را در مغز کاهش می‌دهد، یک نمونه از مایع نخاعی (CSF)، گرفته می‌شود. از آنجا که نمی‌توانند به طور مستقیم سلول‌های مغز را نمونه برداری کنند، این بهترین گزینه برای اندازه‌گیری میزان HTT در مغز است. PTC گزارش کرده است که 5 میلی‌گرم PTC-518 سطح پروتئین هانتینگتین را در CSF حدوداً 20٪ کاهش می‌دهد، و 10 میلی‌گرم حدوداً 40٪. به همین میزان، کاهش‌های مشابهی در نمونه‌های خونی نیز مشاهده شده است. در 12 ماه، یکی از نشانگرهایی که مورد بررسی قرار گرفت، سطوح NfL در خون بود. مطالعات سیر طبیعی هانتینگتون، مانند Enroll-HD نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به هانتینگتون در مرحله 2، سطوح NfL در خون معمولاً سالانه حدود 10-12٪ افزایش می‌یابد. در افرادی که 12 ماه است PTC-518 مصرف می‌کنند، افزایش به نظر می‌رسد که کاهش یافته است و در دوز 5 میلی‌گرم، حدود 3٪ و در افرادی که دوز 10 میلی‌گرم مصرف می‌کنند، حدود 4٪ بوده است. این نتایج نشان می‌دهند که مصرف PTC-518 به نظر می‌رسد به مغز هیچ آسیبی وارد نمی‌کند و در واقع ممکن است حتی باعث کاهش آسیب سلول‌های مغزی شود که در هانتینگتون رخ می‌دهد.

## 12 ماه بعد - امتیازهای بالینی بهبود یافته!

برای معیارهای بالینی برای تعیین اینکه PTC-518 چگونه بر عملکرد افراد مبتلا به هانتینگتون تأثیر می‌گذارد، total motor score یا TMS، مقیاس جامع امتیازدهی بیماری هانتینگتون (CUHDRS) ظرفیت کل عملکردی (TFC) بررسی شد. این همه اطلاعات! بیایید بررسی کنیم که چه چیزی یافت شده است. مقیاس TMS علائم حرکتی را در افراد مبتلا به هانتینگتون اندازه‌گیری می‌کند. برای افرادی که PTC-518 دریافت کرده‌اند، پیشرفت روی مقیاس TMS بیش از 70٪ کاهش یافته است! در به‌روزرسانی وبکست، PTC Therapeutics توضیح داد که TMS یکی از قابل اعتمادترین معیارها برای تعیین پیشرفت بیماری در افراد مبتلا به هانتینگتون است. بنابراین، کاهش پیشرفت TMS بسیار دلگرم‌کننده است زیرا نشان می‌دهد ممکن است پیشرفت بیماری کاهش یابد. CUHDRS نیز یکی از جامع‌ترین شاخص‌های بالینی برای ارزیابی پیشرفت هانتینگتون است. این شاخص، تغییرات در حرکت، تفکر، رفتار و عملکرد را بررسی می‌کند. به طور معمول، افرادی که هانتینگتون دارند به اندازه 1 امتیاز در این مقیاس در سال پیشرفت می‌کنند. در افرادی که PTC-518 می‌گیرند، این پیشرفت به نظر می‌رسد حدوداً به نصف کاهش یافته است. TFC توانایی یک نفر را برای انجام وظایف روزمره اندازه‌گیری می‌کند و نگاهی به توانایی شخص برای نگهداری یک شغل، انجام امور مالی خود و انجام فعالیت‌های روزانه دارد. در افرادی که PTC-518 می‌گیرند، این نیز به نظر می‌رسد به سمت جهت مثبت حرکت کرده است. در مجموع، این بهبودها در امتیازهای بالینی مختلف، نشان می‌دهد که مصرف PTC-518 ممکن است منجر به کاهش یا متوقف کردن پیشرفت هانتینگتون شود که به نوبه خود خبر بسیار بزرگی محسوب می‌شود!

## توقف FDA برداشته شد

هرچند به روزرسانی‌های هیجان‌انگیزی در مورد نشانگرها و امتیازهای بالینی رویت شده است، اما PTC همچنان درگیر ایمن بودن دارو است. در نهایت باید گفت که این مطالعه فاز 2 برای آزمایش و تحمل PTC-518 طراحی شده است. خوشبختانه، همه معیارهای ایمنی نشان می‌دهند که PTC-518 این معیار را هم پاس می‌کند. شایعترین عوارضی که در این مدت گزارش شده اند، سردرد، افتادن و علائم شبیه به انفلوانزا بودند، که همچنین در گروه کنترل نیز گزارش شده اند. نکته مهم دیگر، به ویژه برای خوانندگان بسیار دقیق، این است که FDA تعلیق خود را بر روی PTC-518 برداشته است. ما پیش‌تر گزارش کردیم که FDA آزمایش داروی PTC-518 را در ایالات متحده متوقف کرده بود. این توقف آزمایش با ایمنی دارو مرتبط نبود، بلکه مربوط به مقدار داده‌هایی بود که تا آن نقطه تولید شده بود و با FDA به اشتراک گذاشته شده بود. سازمان‌های نظارتی دوست دارند که داده‌های حیوانات گسترده تری را تا قبل از آزمایش انسانی برای بررسی در اختیار داشته باشند، و PTC تنها داده‌های 3 ماهه را در اختیار داشت. به طور هیجان‌انگیز، داده‌های جدید 12 ماهه اخیر، موفق به متقاعد کردن FDA شده است که تعلیق قبلی خود در ایالات متحده بردارد.



انتشار داده‌های 12 ماهه از PTC Therapeutics یک خبر خوب است! به نظر می‌رسد PTC-518 روندهایی را دنبال می‌کند که می‌تواند نشان دهد که ممکن است به بهبود نشانگرهای زیستی سلامت مغز و معیارهای بالینی عملکرد روزانه منجر شود. این یک خبر فوق‌العاده برای جامعه‌ای است که تشنه یک خبر خوب است!

## آینده PTC-518 چیست؟

در کل، این اخبار خوب هستند! و ما می‌فهمیم که جامعه هانتینگتون بسیار تشنه برای خبرهای خوب در این نقطه است. با این حال، ما نیاز داریم تا انتظارات خود را نسبت به همه این هیجان رویت کنیم. اگرچه این نتایج دلگرم‌کننده هستند، نمی‌توانند با قطعیت اظهار کنند که آیا PTC-518 در تغییر دوره بیماری هانتینگتون موثر خواهد بود یا خیر. هدف نهایی این مطالعه فاز 2 این است که تصمیم بگیرد که آیا PTC-518 به اندازه کافی ایمن است که به یک مطالعه بزرگتر فاز 3 منتقل شود یا نه. تعداد افراد در آزمایش بسیار کم و سرجمع 32 نفر می‌باشد. بنابراین هر نتیجه‌گیری از داده‌های نشانگر و بالینی باید به عنوان مثنی نمونه خروار نگریسته شود. برای تصمیم قطعی اینکه آیا PTC-518 برای درمان هانتینگتون موثر است یا خیر، نیاز به یک آزمایش فاز 3 داریم. خوشبختانه، PTC در به‌روزرسانی خود اعلام کرده است که در حال برنامه‌ریزی این آزمایش فاز 3 هستند. این کارآزمایی به طور خاص برای آزمایش عملکرد PTC-518 در کاهش یا توقف پیشرفت HD طراحی شده است. آنها امیدوارند که این کارآزمایی کمک کند تا به تایید قانونی نزدیک شوند و اولین درمان اصلاح‌کننده بیماری برای HD باشد، دارویی که همه ما مشتاقانه منتظر آن هستیم!

---

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  
**تکرار CAG** کسش 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.  
**اتصال** برش دادن پیام های RNA، برای حذف مناطق غیر کدکننده و اتصال به مناطق کد کننده.  
**فاز 3** مرحله توسعه یک درمان جدید که در آن کارآزمایی های بالینی با استفاده از بیماران زیادی  
انجام می شود تا مشخص شود آیا درمان مؤثر است یا خیر  
**Nfl** بیومارکر سلامت مغز

---

© HDBuzz 2011-2025. اشتراک گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-  
ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net) را ویزیت کنید  
در تاریخ 21 فوریه 2025 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/370> دانلود شده است

برخی از متن های این صفحه هنوز ترجمه نشده است. در زیر به زبان اصلی نمایش داده شده است. ما در تلاش هستیم تا همه مطالب را  
در اسرع وقت ترجمه کنیم.