

اخبار مثبت زا کارآزمایی شرکت Wave Life Sciences به نام SELECT-HD

نتایج کارآزمایی بالینی SELECT-HD منتشر شده است، با اخبار دلگرم کننده برای این درمان انتخابی آلل کاهش دهنده شکار.

توسط Dr Rachel



Harding

ویراستاری شده توسط Dr Tamara Maiuri

30 ژوئن
2024

در ابتدا در تاریخ 26 ژوئن 2024 منتشر شده است

ترجمه شده توسط Dr Ahmad Fotoohi

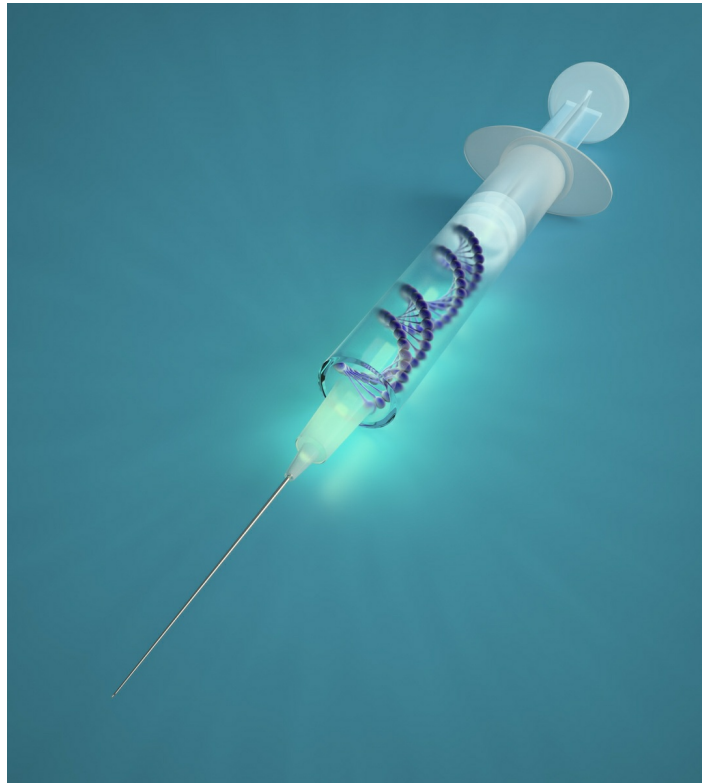
در 25 ژوئن 2024، Wave Life Sciences، نتایج کارآزمایی بالینی SELECT-HD خود را به اشتراک گذاشت. این کارآزمایی بالینی دارویی به نام WVE-003 را آزمایش کرد که فقط برای کاهش شکل گسترش یافته و مضر پروتئین هانتینگتین (HTT) در افراد مبتلا به هانتینگتون (HD) طراحی شده بود. داده‌های منتشر شده امروز به روزرسانی‌های مثبتی را در مورد ایمنی این درمان و همچنین نحوه عملکرد آن نشان می‌دهد. بیایید به این داده‌ها نگاهی بیاندازیم!

کاهش انتخابی آلل - داستان چیه ؟

درمان‌های کاهش HTT یکی از رویکردهای پیشرو در آزمایش‌های بالینی هستند که در حال حاضر با هدف کند یا متوقف کردن پیشرفت هانتینگتون در حال انجام هستند. همانطور که از نام آن پیداست، هدف همه این درمان‌ها کاهش میزان پروتئین مضر HTT است که در افرادی که هانتینگتون دارند ساخته می‌شود.

از آنجایی که همه ما دو نسخه از هر ژن را به ارث می‌بریم - یکی از مادر و دیگری از پدر - تقریباً هر کسی که هانتینگتون دارد یک نسخه معمولی از ژن HTT و یک نسخه توسعه یافته از ژن HTT را به ارث برده است که دارای بیش از 36 تکرار از توالی CAG است. ژن گسترش یافته HTT یک فرم گسترش یافته از پروتئین HTT می‌سازد که تصور می‌شود مضر باشد. دانشمندان امیدوارند با کاهش میزان این پروتئین مضر، علائم و نشانه‌های هانتینگتون را بهبود ببخشند. روش‌های مختلفی وجود دارد که دانشمندان برای کاهش سطح پروتئین HTT در افراد مبتلا به هانتینگتون در نظر گرفته‌اند. بسیاری از کسانی که در حال حاضر در کلینیک هستند، سطح HTT معمولی و گسترش یافته را هدف قرار می‌دهند، بنابراین هر دو شکل پروتئین کاهش می‌یابد. این مورد برای داروی تومینرسین (شرکت AMT-130، Roche) (توسعه یافته توسط uniQure و PT-518) (توسعه یافته توسط PTC Therapeutics) صادق است. اما شرکت Wave رویکرد متفاوتی را نسبت به سایر شرکت‌ها در نظر گرفته است زیرا درمان آنها فقط شکل توسعه یافته HTT را هدف قرار می‌دهد. WVE-003 یک الیگونوکلوئید آنتی سنس است که از تغییرات تک حرفی بسیار خاص در کد ژنتیکی که فقط در ژن گسترش یافته HTT یافت می‌شود، استفاده می‌کند. دانشمندان در Wave فکر می‌کنند که این مهم است زیرا پروتئین HTT معمولی وظایف مهم زیادی در سلول‌های بدن ما دارد. بنابراین با حفظ سطح پروتئین معمولی و کاهش سطح HTT گسترش یافته، داروی آنها ممکن است ایمن‌تر باشد و عوارض جانبی کمتری داشته باشد. البته این رویکرد دارای اشکالاتی است. تمام افرادی که علاقه مند به شرکت در آزمایش این دارو هستند ابتدا باید آزمایش ژنتیکی انجام دهند. تنها افرادی که تغییرات حروف خاصی را که دارو را هدف قرار داده است و SNP3

نامیده می‌شوند واجد شرایط این درمان هستند. این بدان معنی است که در حال حاضر تنها بخشی از افراد مبتلا به هانتینگتون ممکن است با WVE-003 درمان شوند. بر اساس داده‌های ژنتیکی کنونی، دانشمندان تخمین می‌زنند که این حدود 40 درصد از جمعیت بیماران است. WVE-003 به افرادی که در کارآزمایی SELECT-HD شرکت می‌کنند با استفاده از تزریق اینتراتکال (داخل مایع مغزی نخاعی در ستون فقرات) تجویز می‌شود. این همان روشی است که تومینرسن، الیگونوکلوئوتیدهای ضد سن دیگر یا درمان ASO، تجویز می‌شود. این امر باعث می‌شود افرادی که این دارو را دریافت می‌کنند، نسبت به دارویی که به شکل یک قرص خوراکی است، سختی بیشتری را تحمل کنند، زیرا باید توسط یک متخصص در یک کلینیک و با مجموعه‌ی خاصی از امکانات تجویز شود.



WVE-003 یک درمان الیگونوکلوئوتیدی آنتی سنس است که از طریق تزریق داخل مایع مغزی نخاعی انجام می‌شود

SELECT-HD چگونه طراحی شد؟

در مطالعه‌ی SELECT-HD دو بازوی مختلف برای مطالعه وجود داشت: یک بازوی تک دوز و یک بازوی چند دوز. بازوی تک دوز، یک شات از دارو را در دوزهای مختلف آزمایش کرد و سپس شرکت کنندگان را در طول تقریباً 90 روز پیگیری کرده است. بازوی چند دوز سه تکرار از کمترین دوز داده شده در فواصل 8 هفته را آزمایش کرد و شرکت کنندگان تقریباً 200 روز پیگیری شدند. هر دو گروه از این مطالعه یک گروه کنترل دارونما داشتند که تزریقات نخاعی بدون تجویز دارو دریافت کردند.

این کارآزمایی 45 نفر را در بازوی تک دوز و 23 نفر را در بازوی چند دوز ثبت نام کرد. در هر دو بازو، اکثر شرکت کنندگان یا مرحله 2 یا 3 هستند، با تنها دو نفر از مرحله 0 در بازوی تک دوز (مراحل بر اساس سیستم HD_ISS می‌باشد). همه افراد حاضر در کارآزمایی در ارزیابی‌های بالینی تحت نظر قرار گرفتند، اسکن‌های MRI از مغزشان گرفتند و نمونه‌های مایع نخاعی را در فواصل زمانی منظم دریافت کردند.

نتایج کارآزمایی چه بود؟

مهمترین چیز برای آزمایش فاز 1/2 مانند این، اطمینان از ایمن بودن درمان مورد آزمایش است. در گروه تک دوز مطالعه، عوارض جانبی تجربه شده توسط افرادی که دارو یا دارونما دریافت کردند تقریباً یکسان بود، که نشان می‌دهد این رژیم دوز بی‌خطر است و دارو به خوبی تحمل می‌شود. در بازوی چند دوز، عوارض جانبی خفیف و متوسط بیشتری در شرکت کنندگانی که دارو را دریافت کردند مشاهده شد. هیچ عارضه جانبی جدی در 30 میلی گرم برای هر دو بازو مشاهده نشد. اندازه گیری دیگری که آزمایش مورد بررسی قرار گرفت نوروفیلانمنت سبک (NFL) است، که به عنوان یک نشانگر زیستی برای سلامت مغز شناخته می‌شود. در افراد مبتلا به HD، سطح NFL در طول زمان افزایش می‌یابد، زیرا سطوح بالاتر NFL به طور کلی نشان می‌دهد که مغز بیشتر بیمار می‌شود. در این کارآزمایی، Wave دریافت که افرادی که تحت درمان با این دارو قرار گرفته‌اند، تا حد زیادی، تغییرات مشابهی در سطح NFL خود داشتند که افرادی که دارونما دریافت کردند. تعداد کمی از افراد بودند که سطح NFL آنها بالاتر از گروه کنترل دارونما بود، اما این داده‌ها بر اساس مرحله HD یا رژیم دوز در داده‌های ارائه شده تجزیه نشدند. در چنین آزمایش کوچکی، گفتن اینکه دقیقاً چه معنایی می‌تواند داشته باشد دشوار است، اما این چیزی است که Wave و دیگران با پیشروی این برنامه مراقب آن خواهند بود. به طور کلی، اخبار تا حد زیادی از نظر ایمنی مثبت است. داده‌های جمع‌آوری شده تاکنون نشان می‌دهد که WVE-003 به طور کلی به خوبی در دوزهای آزمایش شده تحمل شده است و عوارض جانبی محدودی داشته است.

«مهمترین چیز برای آزمایش فاز 1/2 مانند این، اطمینان از ایمن بودن درمان مورد آزمایش است.»

کاهش انتخابی HTT گسترش یافته

نکته مهم بعدی که در این کارآزمایی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد این است که آیا WVE-003 واقعاً سطوح پروتئین مضر و گسترش یافته HTT را به طور انتخابی کاهش می‌دهد، در حالی که پروتئین سالم معمولی را دست نخورده باقی می‌گذارد. هنگام بررسی تغییرات در سطوح HTT گسترش یافته، در هر دو گروه تک دوز و چند دوز این کارآزمایی، سطح پروتئین در شرکت کنندگانی که دارو را مصرف می‌کردند در مقایسه با افرادی که دارونما مصرف می‌کردند کاهش یافت. در هر دو بازو، این اثر از نظر آماری معنی‌دار نشان داده شد، به این معنی که ما می‌توانیم در تغییرات سطوح HTT گسترش یافته تحت تأثیر این دارو بسیار مطمئن باشیم - خبر خوب! در بازوی تک دوز، به نظر نمی‌رسد اینکه شرکت کننده دوز 30، 60 یا 90 میلی‌گرم از دارو را دریافت کرده باشد تفاوتی ایجاد کرده باشد و همگی منجر به کاهش 20 تا 30 درصدی HTT گسترش یافته در مقایسه با دارونما شدند. آنچه جالب است این است که این تک شات از دارو یک اثر کاهش پایدار HTT ایجاد کرد که تا 90 روز بعد اندازه‌گیری شد، و نشان می‌دهد که این دارو پایدار باقی می‌ماند و در یک دوره زمانی نسبتاً طولانی به کار خود ادامه می‌دهد. به طور مشابه، در بازوی چند دوز، کاهش 44 درصدی سطوح HTT گسترش یافته در روز 197 کارآزمایی (12 هفته کامل پس از آخرین درمان با WVE-003) مشاهده شد. این نوع داده‌ها برای کمک به دانشمندان مفید است تا بفهمند از چه نوع استراتژی دوزی برای حرکت رو به جلو استفاده کنند. داده‌های ارائه شده توسط Wave همچنین نشان می‌دهد که سطوح پروتئین HTT طبیعی تا حد زیادی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و احتمالاً حتی با درمان کمی افزایش می‌یابد. باز هم این خبر خوبی است. این نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد WVE-003 فقط سطوح پروتئین HTT منبسط شده را تغییر می‌دهد و سطوح منظم HTT را دست نخورده باقی می‌گذارد.

سایر اندازه‌گیری‌های کارآزمایی

این کارآزمایی برای اندازه‌گیری اینکه آیا WVE-003 بر علائم یا علائم HD تأثیر می‌گذارد طراحی نشده است. نشان دادن کاهش موثر HTT با یک دارو با نشان دادن اینکه دارو اصلاح کننده بیماری است بسیار متفاوت است. با این وجود، Wave در این کارآزمایی مطالعات اکتشافی انجام داد تا تغییرات احتمالی در ساختار مغز و

همچنین سایر معیارهای بالینی را بررسی کند. اسکن‌های MRI از شرکت‌کنندگان در کارآزمایی برای اندازه‌گیری چگونگی تغییر ناحیه‌ای از مغز به نام هسته دم دار، در طول زمان گرفته شد. هسته دم دار در افراد مبتلا به هانتینگتون با گذشت زمان کوچکتر می‌شود. به نظر می‌رسد که افراد در بازوی چند دوز کارآزمایی ممکن است در طول زمان تغییرات کمی در اندازه این هسته داشته باشند. ناحیه دیگری از مغز به نام بطن‌ها نیز در افرادی را که دارو مصرف نمی‌کنند، ردیابی می‌کند. هیچ یک از این یافته‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند، اما اگر در مطالعه بعدی صحت داشته باشند، می‌توانند نشان دهند که WVE-003 مرگ سلول‌ها را در مغز کاهش می‌دهد. با این حال، در حال حاضر، داده‌ها امیدوارکننده، اما غیرقطعی هستند. این کارآزمایی همچنین امتیاز کل موتور (TMS) را ارزیابی کرد، یک معیار بالینی که علائم حرکتی را در افراد مبتلا به HD ارزیابی می‌کند. هر چه امتیاز بالاتر باشد، علائم پیشرفته‌تر است. باز هم، به نظر می‌رسد که داده‌ها به کاهش جزئی TMS برای افرادی که در آزمایشی WVE-003 را به مدت کمی بیش از شش ماه دریافت کردند، در مقایسه با دارونما اشاره می‌کند. اگر این خبر درست باشد، خبر خوبی خواهد بود، اما برای پی بردن به این موضوع به یک مطالعه بسیار بزرگتر نیاز داریم.

پس آینده WVE-003 چیست؟

به طور کلی، یافته‌های کارآزمایی SELECT-HD مثبت است: این دارو تا حد زیادی بی‌خطر به نظر می‌رسد و همانطور که در نظر گرفته شده بود، به طور موثر HTT گسترش یافته را کاهش می‌دهد. این اولین بار است که نشان داده شده است که هر دارویی فقط بر شکل مضر گسترش یافته HTT تأثیر می‌گذارد، بنابراین یک نقطه عطف بزرگ برای جامعه هانتینگتون است. همچنین برخی پیشنهادات مثبت وجود دارد مبنی بر اینکه این دارو ممکن است به علائم و نشانه‌های HD کمک کند، اما برای اطمینان از آن به داده‌های بیشتری نیاز داریم. لازم به ذکر است که کارآزمایی‌های فاز 1/2 مانند این، از نظر طراحی، بسیار کوچک هستند: تا زمانی که دارو را بی‌خطر بدانیم، نمی‌خواهیم آن را روی افراد زیادی آزمایش کنیم. با در دست داشتن این داده‌های ایمنی دلگرم‌کننده، گام بعدی این است که این دارو را در گروه بسیار بیشتری از افراد آزمایش کنیم تا بفهمیم آیا WVE-003 واقعاً ممکن است پیشرفت هانتینگتون را کند یا متوقف کند یا خیر. با توجه به داده‌های دلگرم‌کننده، تیم Wave به فکر مسیری بالقوه برای تایید سریع WVE-003 برای درمان هانتینگتون هستند. آنها حتی شروع به تهیه پیش نویس طرح مطالعه بعدی خود کرده‌اند که بسیار بزرگتر است (حدود 150 نفر) و بر روی آزمایش WVE-003 در افراد در مراحل 1 یا 2 هانتینگتون هستند تمرکز می‌کنند. ما مشتاقانه منتظریم تا در ماه‌های آینده از Wave در مورد مطالعه آتی آنها اطلاعات بیشتری کسب کنیم

نویسندگان هیچ تضاد منافی 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

مایع مغزی نخاعی مایع شفاف که توسط مغز تولید می‌شود و مغز و نخاع را احاطه کرده و از آنها

محافظت می‌کند

نشانگر زیستی آزمایشی از هر نوع - از جمله آزمایش خون، تست تفکر و اسکن مغز - که می

تواند پیشرفت بیماری مانند هانتینگتون را اندازه گیری یا پیش بینی کند. نشانگرهای زیستی ممکن است آزمایش‌های بالینی داروهای جدید را سریع‌تر و قابل اعتمادتر کنند.

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.

هسته قسمتی از سلول که حاوی ژنها (DNA) است
بطن فضاهاى طبیعى پر از مایع در مغز.
Nfl بیومارکر سلامت مغز

© HDBuzz 2011-2025. 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 19 فوریه 2025 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/371> دانلود شده است

برخی از متن‌های 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.