

## Meddelelse om klinisk forsøg for Huntingtons Sygdom: huntingtin-sænkende medicin på vej i fase I-forsøg i 2015



Et klinisk studie af en spændende behandling for HS er planlagt til at starte i 2015. Første skridt er sikkerheden.

Skrevet af Leora Fox den 12. november 2014

Redigeret af Dr Tamara Maiuri; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 4. november 2014

---

*Et nyt klinisk forsøg, der netop er blevet annonceret for 2015, har til formål at afprøve en "huntingtin-sænkende" behandling, kaldet et antisense oligonukleotid (ASO), der angriber mutant huntingtin direkte. Vi er meget begejstrede - det er det første menneskelige HS-forsøg nogensinde, hvor man forsøger at bekæmpe HS ved roden af problemet, og det har vist sig meget lovende i dyremodeller. Hvorfor er det så stort?*

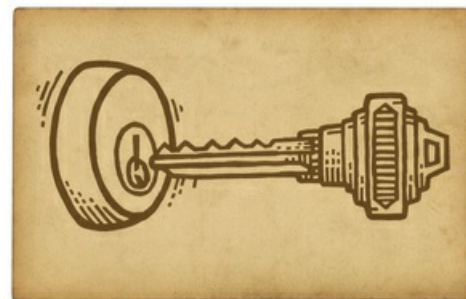
### Et potentielt lægemiddel rettet mod HS-genet

Det bebudede kliniske forsøg repræsenterer et samarbejde mellem "ISIS Pharmaceuticals", der har base i Californien, og den schweiziske farmaceutiske gigant 'Roche'. Det potentielle lægemiddel, kaldet ASO-HTT-Rx, sigter mod at behandle HS ved at ramme selve det muterede gen.

Det centrale problem ved HS ligger i en defekt strækning af DNA - en ekstra lang strækning af CAG-byggesten i huntingtin-genet. Instruktionerne i det muterede gen kopieres først ind i en mellemliggende "budbringer-kopi", hvorfra det skadelige protein dannes. Så det muterede gen er roden til problemet, men det er kun skidt, fordi cellerne bruger oplysningerne i genet til at lave et skadeligt protein.

Strategien bag ASO-HTT-Rx er at "skyde budbringeren ned" og derved angribe det mellemliggende trin mellem gen og protein ved at ødelægge budbringer-kopien.

Disse typer af lægemidler kaldes "antisense-oligonukleotider", eller ASOs. Det er syntetiske DNA-lignende molekyler, der kan trænge ind i cellerne, binde sig til den muterede huntingtin RNA-besked (budbringeren), og dermed forårsage dens nedbrydning. Hvis det fungerer som forventet, vil denne terapi stoppe huntingtin-proteinet fra at blive lavet - en "huntingtin-sænkende strategi", der på lang sigt har potentiale til at bremse eller standse sygdommens udvikling.



Ligesom man kan skære specifikke mønstre af fordybninger i en blank nøgle, så har hver ASO en grundlæggende struktur, der kan tilpasses, så molekylet kan binde til den rigtige budbringer og samtidig ignorere

Hver ASO har en grundlæggende struktur, der kan finjusteres således, at man kan hjælpe det til at binde sig til

tusinder af andre budbringere i cellen.

den rigtige budbringer og ignorere de tusindvis af andre budbringere, der findes i cellen. Det er lidt ligesom, når du går til låsesmedens butik for at få en nøgle kopieret - låsesmeden vælger en blank nøgle og derefter graveres den rigtige rækkefølge af riller, så nøglen passer til din lås, men ikke til nogen af dine naboers låse. Det samme gør sig gældende med hensyn til ASOs - forskere ved ISIS bruger en af deres velkendte molekyler som "rygrad", der tilpasses således at lægemidlet kun angriber huntingtin-budbringeren.

Alt dette lyder som helt ny teknologi, men den gode nyhed er, at ISIS før har testet ASO-baserede lægemidler i den menneskelige hjerne - i eksperimentelle behandlinger for ALS (Lou Gehrig, eller Amyotrof Lateral Sclerose) og SMA (spinal muskeltrofi), og der er ikke rapporteret om problemer med sikkerheden.

## Lægemiddellevering

ASO'er adskiller sig fra konventionelle lægemiddelbehandlinger på en væsentlig måde, idet de ikke kan indtages oralt (igennem munden) som en pille, men skal leveres direkte til nervesystemet.

For at komme ind i hjernen, vil ASO- HTT-Rx blive givet via en kanyle i det væskefyldte rum under den nedre del af rygmarven. Hvis du synes, at dette lyder ekstremt, så vær forvisset om, at denne metode anvendes rutinemæssigt i mange områder af lægevidenskaben. En lignende strategi bruges af kræftlæger til at levere kemoterapi til patienter med hjernetumorer. Et mere almindeligt eksempel er, at mange kvinder får samme 'epidurale' levering af smertestillende medicin under fødslen.

En stor fordel ved stoffer som ASO-HTT-Rx er, at forskere mener, at man kan nøjes med at give dem med jævne mellemrum, og at de stadig vil være effektive. Forskere har døbt denne tilgang til periodisk behandling for HS "en huntingtinferie", idet den sigter mod at give hjernen en helbredende pause fra skader forårsaget af mutant huntingtin-protein.

Når det er sprøjtet ind i spinalvæsken, tager det omkring 4 til 6 uger før ASO-HTT-Rx har opnået sin virkning, og fra dyreforsøg tyder det på, at nedreguleringen vil vare i omkring 4 måneder. I øjeblikket er studiet planlagt således, at patienterne vil modtage medicinsk behandling én gang om måneden.



Lægemidler, der ligner ASO-htt-Rx har genoprettet normal adfærd i HS dyremodeller uden at forårsage bivirkninger, og det er et interessant skridt for hele HS-fællesskabet at behandlingen nu flyttes over i mennesker.

## Sikkerhed kommer først

Beslutningen om at gå videre med et klinisk forsøg, der starter i 2015, er resultatet af mere end ti års arbejde, der involverer mange forskere i både den akademiske verden og industrien. Når HS-laboratorie-mus behandles med ASO-HTT-Rx, ses generelle forbedringer - selv når de først

behandles med ASOs efter de er begyndt at udvise symptomer, fører det til forbedringer i deres hjerner og adfærd.

ISIS-forskere og professor Sarah Tabrizi fra "University College London", der skal være global leder af ASO-HTT-Rx-studiet understreger, at dette første kliniske studie er designet udelukkende til at vurdere lægemidlets sikkerhed.

Dette er et kritisk punkt. Uanset hvor spændende denne fremgangsmåde er, er det første planlagte studie udelukkende designet til at finde ud af, om lægemidlet er sikkert eller ej. At sprøjte et lægemiddel direkte ind i nervesystemet kan ikke tages med lethed - alle de potentielle risici og bivirkninger skal undersøges til bunds i et lille antal frivillige patienter.



## Opbygning af et klinisk forsøg

Alle kliniske fase I-studier sigter først og fremmest imod at evaluere sikkerhed og tolerance af nye lægemidler. Dette betyder, at en lille gruppe patienter (sandsynligvis omkring 36) vil blive behandlet med forskellige mængder af ASO-HTT-Rx, med henblik på at afgøre, om lægemidlet har bivirkninger, og for at finde den optimale dosis.

Ca. 25% af de involverede patienter vil modtage en placebo-injektion (en, der ikke indeholder noget lægemiddel) for at fungere som en sammenligningsgruppe. Læger vil overvåge patienternes symptomer som reaktion på behandlingen, men det vigtigste fokus i dette studie er, hvorvidt det nye lægemiddel er sikkert eller ej.

Når et lægemiddel er blevet anset for sikkert i fase I, kan det fortsætte til fase II. Det er i dette andet trin, at læger kan rekruttere et større antal patienter og begynde at undersøge, hvor effektivt lægemidlet er til behandling af sygdomssymptomerne. Efter at have undersøgt sikkerhed og dosis i første forsøg, kan forskerne nu stille spørgsmålet, "gør denne behandling folks HS-symptomer bedre (eller værre!)"?

Hvis resultaterne af fase II-forsøget er positive, kan en fase III-undersøgelse opstartes, der indebærer forsøg med et endnu større antal patienter for omhyggeligt at undersøge lægemidlets bivirkninger, effektivitet og sikkerhed. Et vellykket fase-III forsøg er nødvendigt for at medicinalfirmaerne kan få et lægemiddel godkendt af de nationale regulerende myndigheder.

## Hvad betyder det for HS-patienter?

Uanset hvor spændende denne behandlingsstrategi end lyder, så er det første forsøg udelukkende designet til at undersøge om lægemidlet er sikkert eller ej.



Det første kliniske studie er designet til udelukkende at undersøge lægemidlets sikkerhed.  
Foto af: Shutterstock

Hele processen med at bringe et lægemiddel på markedet tager årevis selv om alt går perfekt. Hvis ASO-HTT-Rx viser sig at være sikkert i det netop annoncerede fase I-studie, er det kun begyndelsen på en lang vej i klinikken. Hvert forsøg, der gennemføres langs denne vej, fase-I, -II og -III, vil indebære et relativt lille antal behandlede patienter. Desuden vil nogle af de frivillige indenfor hvert af disse forsøg modtage placebo-behandling for at kunne sammenlignes med de patienter, der fik HTT-ASO-Rx.

De patienter, der skal deltage i fase I-forsøget med HTT-ASO-Rx, vil blive rekrutteret fra ganske få medicinske centre i Europa og Canada. Et lille antal udpegede HS-forskningscentre, der vil blive annonceret i begyndelsen af 2015, vil forsøge at rekruttere forsøgsdeltagerne. Forsøgsdeltagerne vil være personer i de tidlige stadier af HS, men de specifikke inklusionskriterier, centre og tidspunkter er endnu ikke offentlig tilgængelig information. Vi ved med sikkerhed, at der sker en masse detaljeret planlægning bag kulisserne, og at alle arbejder virkelig hårdt for at få dette studie igang så hurtigt som muligt.

## Sikkerhed, usikkerhed, håb

Så hvis vi skal sammenfatte, er vi glade for, at det første forsøg i mennesker med et lægemiddel, der er rettet mod årsagen til HS starter allerede næste år. Denne begejstring dæmpes dog af erkendelsen af, at dette første studie udelukkende handler om sikkerhed, kun involverer et meget lille antal HS-patienter, og at mange detaljer i studiet stadig er usikre.

Lægemidler, der svarer til ASO-HTT-Rx har genskabt den normale adfærd i HS-dyremodeller uden at give bivirkninger, og at flytte behandlingen over i mennesker er et spændende skridt for hele HS-fællesskabet. Vi vil følge studiet med et vågent øje, så vi forhåbentlig kan vi give periodiske doser af forsigtig optimisme.

---

*HDBuzz' chefredaktører Dr. Ed Wild og Dr. Jeff Carroll har begge udført forskning i samarbejde med ISIS Pharmaceuticals, der har givet dem ikke-finansielle forskningsressourcer. Dr. Wild arbejder under tilsyn af professor Sarah Tabrizi, der er global leder af ASO-HTT-Rx studiet. Dr. Carroll er en navngivet opfinder på et patent, der involverer målrettet antisenseoligonukleotid nedregulering af det muterede huntingtingen - teknologien i dette patent bliver ikke anvendt i ASO-HTT-Rx studiet, hvori han ikke har nogen personlig økonomisk interesse. Denne artikel er skrevet af en ekstern skribent og redigeret af Dr. Maiuri, der ikke har konkurrerende interesser. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## Ordliste

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet

**Fase III** den fase i udviklingen af et nyt lægemiddel, hvor klinisk afprøvning udføres på mange patienter for at afgøre om behandlingen er effektiv.

**Placebo** placebo er et snyde-lægemiddel, der ikke indeholder nogen aktive stoffer. Placebo-effekten er en psykologisk effekt, der får folk til at have det bedre, selvom de tager en pille, der ikke virker.

## **Terapi** behandlinger

**RNA** det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

**HTT** en forkortelse for genet, som forårsager Huntingtons Sygdom. Genet kaldes også HS eller IT-15

---

© HDBuzz 2011-2017. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Dannet 16. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/182>