

## I luften: de første mennesker behandles med genhæmmende lægemidler for HS!



Vigtig meddelelse: Første HS-patienter behandlet med genhæmmende lægemidler  
Skrevet af Dr Jeff Carroll den 21. oktober 2015  
Oversat af Mette Gilling Nielsen; Redigeret af Dr Tamara Maiuri  
Oprindeligt offentliggjort 19. oktober 2015

*I dag forlyder det, at de første patienter med Huntingtons Sygdom (HS) med succes er blevet givet genhæmmende lægemidler rettet mod HS-genet. Disse modige frivillige er de første HS-patienter nogensinde, der behandles med medicin designet til at angribe HS ved roden af den egentlige årsag til sygdommen - en behandlingstilgang med stort potentiale. Hvad er det ved denne nyhed, vi er så begejstrede over?*

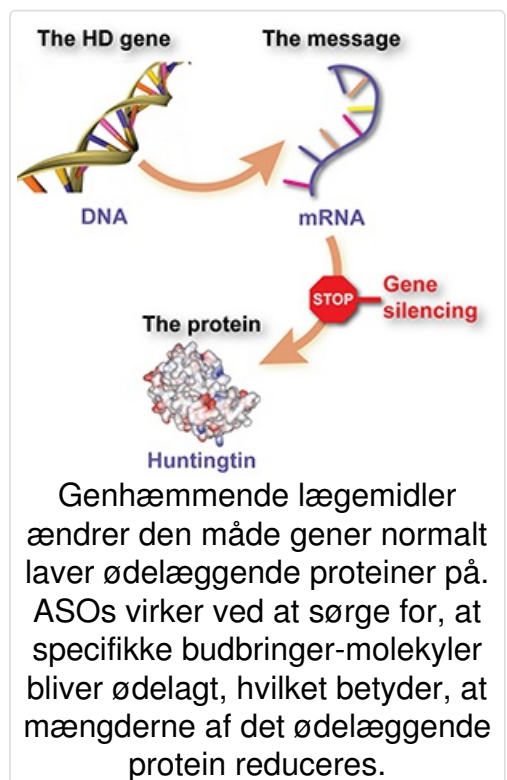
### Genhæmning

Mange HS-forskere, herunder redaktørerne af HDBuzz, mener, at en behandlingstilgang kaldet *genhæmning* er det mest spændende, der sker i HS-forskningen lige nu. For at forstå hvorfor er vi nødt til at forklare en lille smule af det basale omkring HS.

Alle HS-patienter har arvet en ændret (muteret) version af et gen, som vi sommetider kalder *HS-genet*. I videnskabelige kredse kaldes genet faktisk *Huntingtin* og forkortes *HTT*, men det kan være en smule forvirrende.

Alle mennesker på Jorden har to kopier af HS-genet: en kopi de har arvet fra mor og en fra far. I alle HS-patienter har en af disse kopier af HS-genet en slags "genetisk stammen" - en gentagelse af en del af den genetiske kode i den ene ende af genet, som ændrer den måde genet fungerer på. Dette har vist sig at være ret uheldigt, idet Huntingtons Sygdom netop skyldes, at denne forlængelse af genet kommer over en kritisk grænse.

Der er stadigvæk meget omkring HS, vi ikke forstår. Hvilken funktion har HS-genet normalt, hvorfor har det denne gentagelse i DNA'et og hvad er det, der gør, at gentagelsen forlænges er alle spørgsmål, der stadig ikke er videnskabelig enighed om.



Men det der uden skyggen af tvivl står klart er, at alle HS-patienter har den samme type mutation - en forlængelse af en gentaget DNA-sekvens i HS-genet. Ved hjælp af den kode som forskerne bruger til at beskrive genetiske sekvenser på, kan den gentagne sekvens i HS-genet forkortes "CAG", hvilket er grunden til, at du måske har hørt folk tale om "CAG-gentagelser".

Denne genetiske sammenhæng er frygtindgydende for familiemedlemmer - hvis din mor eller far har HS, har du præcis 50% sandsynlighed for at arve denne forfærdelige mutation. Men den dårlige nyhed kan også anskues på en anden måde, idet denne genetiske sammenhæng giver os et rigtig godt mål at forsøge at angribe ved HS. Når nu alle HS-patienter har et mutant HS-gen, hvorfor prøver vi så ikke bare at slippe af med selve det muterede gen?

I tidligere tider ville dette have været som at bede en person om at række op i himlen og plukke sin favorit-stjerne ned, men vi lever i fantastiske tider. Det viser sig, at dette faktisk kunne være muligt nu, for i løbet af de sidste 20-30 år har forskere udviklet teknikker, der mere eller mindre gør det muligt at slukke udvalgte gener efter behag.

Forskere er grundlæggende et nysgerrigt folkefærd. Efter at have prikket og stukket i hvordan celler udfører særlige opgaver, har de afdækket en lang række måder hvorpå man kan slukke visse gener på. Du hører måske om "antisense oligonukleotider (ASOs)", eller "zink finger nukleaser (ZFNs)" eller endda "transkriptionsaktivator-lignende effektor-nukleaser (TALENs)". Ideen bag dette udvalg af tilgange er den samme: at narre cellerne til at lukke for HS-genet og kun HS-genet.

## Isis og ASOs

Et bredt udvalg af forskere anvender alle de ovennævnte fremgangsmåder (og flere!) til problemet med at slukke for HS-genet. Den mest avancerede metode anvender en type lægemidler kaldet "antisense-oligonukleotider" eller "ASOs". Basalt set er ASO-lægemidler korte, stærkt modificerede stykker DNA, der instruerer en celle i at ødelægge et bestemt gen.

Sammenlignet med nogle af de andre teknologier, der tænder eller slukker gener, har ASOs eksisteret i lang tid. Virksomheden med det mest avancerede HS genhæmmende projekt kaldes "Isis Pharmaceuticals" og blev grundlagt i 1989. For de af os, der husker Berlinmurens fald, synes 1989 måske ikke så længe siden, men i den bioteknologiske verden er det længe siden.

Fordelen ved al denne erfaring er, at Isis i mange år har anvendt ASOs til humane sygdomme. Forkellige versioner af deres forskellige ASO-lægemidler er blevet testet i i



Denne genetiske sammenhæng er frygtindgydende for familiemedlemmer - hvis din mor eller far har HS, har du præcis 50% sandsynlighed for at arve denne forfærdelige mutation. Men den dårlige nyhed kan også anskues på en anden måde, idet denne genetiske sammenhæng giver os et rigtig godt mål at forsøge at angribe ved HS.



tusindvis af mennesker med en bred vifte af helbredsproblemer. Det er også lykkedes dem at få lægemidler godkendt af regulerende organer som FDA, så de har en realistisk idé om hvad det kræver at få et lægemiddel ud på markedet.

Heldigvis for os har Isis udviklet et ASO-lægemiddel, de kalder "ISIS-HTTRx", som rammer HS-genet for at destruere det. Dyr behandlet med muse-versionen af dette stof viser bemærkelsesværdige og vigtige forbedringer af de HS-lignende symptomer, hvilket har fået en masse forskere til at blive begejstrede.

Succesen med HS-hæmmende lægemidler i mus er nydelig videnskab, men at rent faktisk køre en klinisk afprøvning i HS-patienter er et stort og kostbart problem. Isis var klar over, at de havde brug for partnere med dybe lommer (mange penge) og endnu mere erfaring med kliniske forsøg for at få lægemidlerne ud til patienterne så hurtigt som muligt. Af denne årsag har de indgået et samarbejde med den farmaceutiske gigant Roche for at teste ISIS-HTTRx så hurtigt og kompetent som muligt.

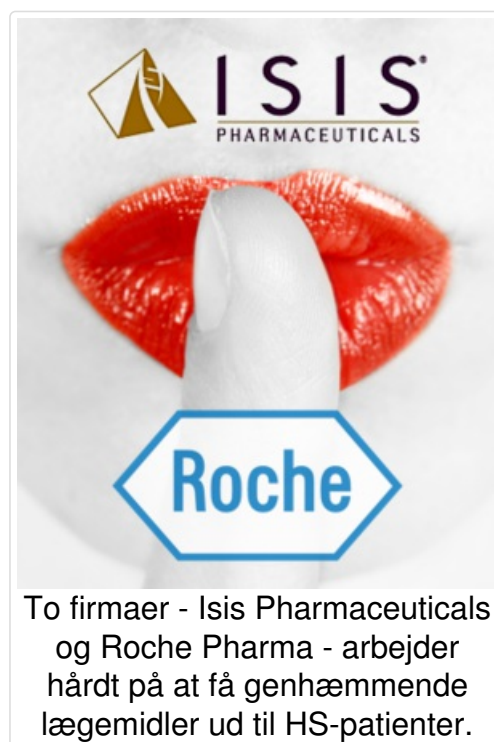
## Det første HTTRx studie

Som vi for nylig beskrev på HDBuzz (<http://en.hdbuzz.net/203>), er det en lang og kompliceret proces at få lægemidler godkendt. Det første skridt på vejen er hvad der kaldes et *Fase 1* studie. Ethvert fase 1-studie har et enkelt, afgørende, mål: at sikre, at et eksperimentelt lægemiddel er sikkert at benytte i mennesker. Ikke mus, ikke aber, ikke rotter, men mennesker.

Oftest udføres fase 1-studier i raske forsøgspersoner, men i dette tilfælde bliver fase 1-studiet af ISIS-HTTRx udført i 36 HS-patienter i Canada, Storbritannien og Tyskland. Dette kan synes som et lille antal patienter, men husk, at målet med denne undersøgelse er at undersøge sikkerheden, så det vi ønsker er at behandle et lille antal frivillige for at undersøge, om der er eventuelle problemer inden vi tester lægemidlet i en større gruppe.

Dette gælder især for et lægemiddel som ISIS-HTTRx, der skal leveres direkte ind i hjernen. Efter en masse eksperimenter udarbejdede Isis en plan om at levere ASOs direkte i den væske, der omgiver hjernen, *cerebrospinalvæsken* (eller CSF). Da denne væske cirkulerer rundt i hele hjernen, vil en lille mængde lægemiddel leveret ved rygsøjlels bund blive ført rundt i hele hjernen.

En masse forarbejde er blevet gjort i både dyr og mennesker for at finde frem til dette leverings-trick, men selvfølgelig skal man altid udvise ekstrem forsigtighed, når man leverer et eksperimentelt lægemiddel til en persons hjerne. Derfor er et relativt lille antal patienter blevet udvalgt til dette første fase 1-studie af ISIS-HTTRx.



Spørgsmålet omkring spredningen af lægemidlet i hjernen rejser en vigtig bekymring. Data indsamlet af Isis indtil nu tyder på, at lægemidlet fordeles næsten overalt i hjernen, men ikke ret meget kommer ind i den del af hjernen, der kaldes *striatum*.

Det er ærgerligt, for striatum er den del af hjernen, der beskadiges mest ved HS. Håbet er, at det også vil være en stor gevinst for striatum, at andre dele af hjernen repareres ved brug af ASOs - om dette rent faktisk viser sig at holde stik, er en af målene at svare på med disse undersøgelser.

## Hvad er der sket?

Så hvad er den store nyhed? Simpelt - Isis har netop meddelt, at de første par patienter har fået lægemidlet ISIS-HTTRx uden problemer. Professor Sarah Tabrizi (fra University College London), der globalt er den ledende læge involveret i studiet har sagt: "Jeg er begejstret over, at dette antisense lægemiddel nu er blevet givet til de første patienter uden problemer. Familier hvor Huntingtons Sygdom hænger har ventet på denne milepæl i årtier. Jeg ser frem til at sikre en smidig afvikling af denne første afprøvning og forhåbentlig at sørge for, at ISIS-HTTRx går videre til afprøvning for effektivitet og senere godkendelse som lægemiddel".



Heldigvis for os har Isis udviklet et særligt ASO-lægemiddel, de kalder "ISIS-HTTRx", som medfører, at budbringermolekyler fra HS-genet ødelægges.



Det betyder, at studiet er i gang, og at de første frivillige HS-patienter er blevet behandlet uden nogen umiddelbare komplikationer. Det næste års tid vil være en periode med intens undersøgelse af disse forsøgspersoner for at sørge for, at de ikke har uventede komplikationer ved behandlingen. De vil også blive undersøgt på forskellig vis for at finde ud af, om lægemidlet virker, hvilket vil være en vigtig information i forbindelse med planlægning af fremtidige studier med HS genhæmmende lægemidler.

## Hvor er det her på vej hen?

Denne bekendtgørelse udgør en enorm milepæl, men det er kun ét skridt på vejen i retning af at udvikle genhæmmende behandlinger til HS. Hvis dette fase 1-studie bliver vellykket, og lægemidlet viser sig at være sikkert, vil det kræve et nyt studie at bevise, at lægemidlet har en virkning på HS-symptomerne. Husk, at disse studier er eksperimenter, som vi ikke kender resultatet af endnu - det er muligt, at lægemidlet viser sig at være sikkert, men at det ikke har tilstrækkelig virkning i hjernen til signifikant at påvirke HS-symptomerne.

Det lyder udfordrende, men HS-patienter og familier kan trøste sig med, at planlægningen af det næste studie allerede er i gang. Alle, der er involveret i dette projekt ønsker sikre og effektive lægemidler mod HS i klinikken så hurtigt som muligt.

Dagens meddelelse beskriver et bemærkelsesværdigt skridt i den lange kamp mod HS. Vi er meget spændte og føler samtidig en dyb taknemmelighed over for de forskere og deltagere i

dette afgørende studie. Hold øje med HDBuzz for flere løbende opdateringer undervejs i disse studier.

---

*Ed Wild, co-chefredaktør på HDBuzz, deltager som forsker i ISIS-HTTRx-studiet. Dr. Wild var ikke involveret i at skrive eller at redigere denne artikel, eller i beslutningen om at offentliggøre den. Jeff Carroll, forfatteren, har et mangeårigt ikke-finansielt samarbejde med Isis Pharmaceuticals, der ikke involverer det lægemiddel, som undersøges i HTTRx-studiet. Ingen medarbejdere ved hverken Isis eller Roche var involveret i at skrive eller at redigere denne artikel. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## Ordliste

**Klinisk afprøvning** meget nøje planlagt studie designet til at besvare specifikke spørgsmål om hvordan et lægemiddel påvirker mennesker

**genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtin-protein

**CSF** en klar væske, der produceres af hjernen og som omgiver og støtter hjernen og rygsøjlen

**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 9. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/204>