

Forsøg med huntingtin-sænkende lægemiddel der rammer det mutante protein

WAVE Life Sciences offentliggør de kliniske studier kaldet PRECISION, der sænker niveauet af det mutante protein i Huntingtons Sygdom

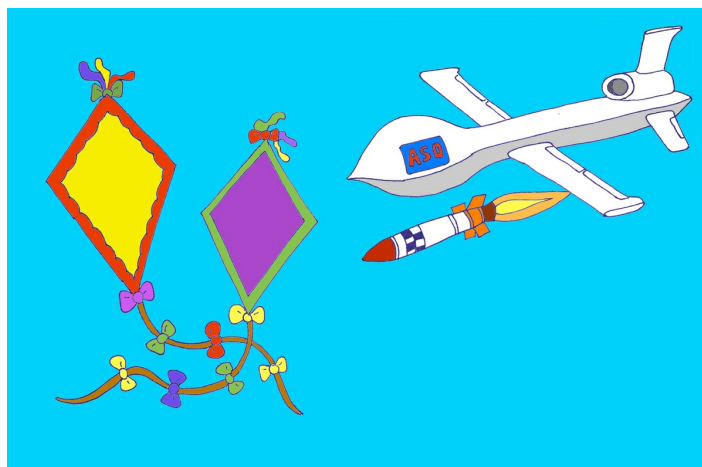
Skrevet af Dr Michael Flower 13. august 2019 Redigeret af Dr Tamara Maiuri

Oversat af Majken Siersbæk Oprindelig offentliggjort 25. august 2017

Et nyt spændende kapitel i behandlingen af Huntingtons Sygdom (HS) er ved at begynde - "WAVE life Sciences" har offentliggjort PRECISION-HD1 og -2 som er kliniske studier af to nye lægemidler, der sænker det mutante protein for HS. Vi er begejstrede for denne nye tilgang til huntingtin-sænkende behandlinger, men det er stadig tidligt i udviklingen, og vi har lang vej igen for at kunne vise, at de er sikre og effektive at benytte for mennesker.

Hvorfor forsøger vi at sænke mængden af huntingtin proteinet?

Hvis generne er instruktionsmanualen, som vores celler bruger til at danne vores krop, så er DNAet sproget som manualen er skrevet på. Hvert kapitel producerer forskellige proteiner og det er disse tusindvis af forskellige proteiner, der danner alle cellerne i vores krop. Officielt kaldes genet for Huntingtons Sygdom *HTT* og proteinet, som genet koder for, kaldes huntingtin.



WAVEs ASO virker ligesom en drone, der vil skyde det dårlige HS-gen ned og lade den normale kopi være tilbage. Hvis vi siger, at HS-genet er en drage, kan dronen ikke kende forskel på den gode og dårlige drage. Heldigvis kan den genkende de forskelligfarvede

sløjfer i dragens hale. Nedskydning af sløjferne, i stedet for selve dragen, er dog lige så effektivt.

Foto af: Mike Flower

Mennesker har to kopier af *HTT* genet, og HS opstår, når en mutation gør en af kopierne for lang. Det forlængede protein, der er lavet ud fra den mutante kopi af genet, er giftigt for vores celler - specielt dem i hjernen. Vi ved, at hvis man i musemodeller for HS sænker niveauet af det mutante huntingtin protein, så forbedres HS-symptomerne, hvilket bringer håb om, at lignende behandlinger i mennesker vil være effektive.

Hvad betyder huntingtin-sænkende?

På samme måde som med mange typer af antibiotika og lægemidler mod kræft, kan vi drage fordel af en af naturens egne processer til at undertrykke huntingtin-proteinet. I dette tilfælde en proces, hvor cellen opretholder og kopierer dets eget DNA.

DNAet, som findes inde i vores celler, består normalt af to sammenviklede strenge af DNA, der er krænget rundt om hinanden i den velkendte *dobbelt helix*-struktur. Disse parrede strenge tillader cellen at *replikere* eller kopiere DNAet ved at tvinge strengene fra hinanden og bruge dem som skabelon til at lave en ny kopi. På forskellige tidspunkter i denne proces benytter cellen RNA som en form for stillads for at hjælpe med at replikere DNAet. Når kopieringen er udført, skal disse stilladser fjernes, så cellerne er blevet rigtig effektive til at nedbryde små stykker af RNA og DNA, der er bundet sammen.

Cellerne bruger RNA til et andet formål, nemlig at bære genetiske beskeder rundt i cellerne. Når en celle har brug for et bestemt protein - f.eks. huntingtin-proteinet - til at udføre en funktion, sendes en anmodning til cellens DNA-bestyrer. DNA er dyrbart - hvis vi ødelægger vores DNA medfører det kræft, eller død - så cellens DNA-bestyrer laver en kopi af genet der blev anmodet om. Kopien laves ikke i DNA, men i et andet sprog kaldet RNA. Denne RNA besked - kaldet *mRNA* - bruges af cellernes protein-fabrik til at lave mere huntingtin-protein.

Denne mRNA mellemand, som videregiver information mellem DNA og protein-fabrikken, er målet for *huntingtin-sænkende* lægemidler. Målet med disse lægemidler er, på forskellige måder, at ødelægge denne besked og nægte protein-fabrikken i cellen adgang til instruktionerne for et specifikt protein.

Hvad har det at gøre med HS? Her kommer "antisense oligoer" ind i billedet, også kaldet 'ASOer'. ASOer forekommer ikke naturligt, men laves af forskere, der vil snyde cellen til at ødelægge en specifikt mRNA-molekyle. Kort fortalt ligner ASOer korte strenge af DNA, der er blevet modificeret, så de kan trænge ind i cellen. Så snart de er inde, binder ASOerne til en specifik sekvens, som kun findes i mRNAet for HS-genet.

Kan I huske stilladserne for DNA kopierne og hvordan de fjernes? Når cellerne ser en DNA streng (i dette tilfælde ASO) bundet til et stykke RNA (HS-besked), tror de, det er rester fra DNA-kopieringen og ødelægger det. Voila, vi har snydt cellen til at nedbryde et enkelt ud af mange RNA-molekyler i cellen.

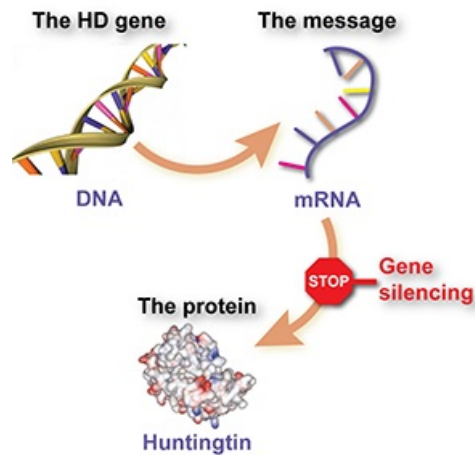
En stor udfordring er at få de fremstillede ASOer ind i hjernen, fordi de ikke kan krydse blodkarenes væg i hjernen. Det er lykkedes os at komme uden om dette ved at injicere dem direkte ind i cerebrospinalvæsken (CSV), væsken der omgiver og polstrer hjernen og rygmarven. Derfra optages ASOerne i hjernens celler, hvor de fortsætter med at sænke deres mål-protein i en måneds tid eller lignende, hvorefter mere ASO skal injiceres.

Hvordan er dette forskelligt fra det igangværende ASO forsøg?

Ionis Pharmaceuticals benytter lige nu nærmer sig enden af et spændende klinisk studie en ASO, der rammer huntingtin RNA. Ionis ASOen skelner ikke mellem RNA, der kommer fra hhv. en normal of mutant kopi af genet, så den sænker både niveauet af det normale og mutante protein. Det er en af grundene til, at vi er gået så forsigtigt frem med denne behandling - sænkning af mængden af det normale protein kan være sikkert, men det kunne potentielt være skadeligt på lang sigt. Vi ved, at det normale huntingtin protein er vigtigt for en babys udvikling. På trods af dette har studier i forskellige voksne dyr vist, at en delvis sænkning på ca. 50% af både det normale og mutante protein er sikkert og forbedrer symptomerne.

I det kliniske studie fra WAVE benyttes to lægemidler specifikt rettet mod det mutante protein og dermed undgår de at ramme det normale protein. De gør det ved at sigte efter en lille genetisk forskel i DNAet kaldet "single nucleotide polymorphism" eller 'SNP' (udtales 'snep'). Tænk på disse SNPer som forskelligfarvede sløjfer, der hænger i halen fra en drage. Alle med HS flyver to drager - en 'god' og en 'dårlig'. Forestil dig ASOen som en drone der vil skyde den dårlige drage ned. Desværre kan dronen ikke selv kende forskel på den gode og dårlige drage. Dog kan den genkende de forskelligfarvede sløjfer i dragens hale og nedskydning af disse sløjfer, istedet for selve dragen, er lige så effektivt.

De ASOer, som WAVE har designet, rammer to SNPer i HTT genet, hvilket er derfor de lancerer to separate kliniske forsøg. Disse SNPer blev valgt, fordi deres sekvenser er en lille smule forskellige i det normale og muterede HTT-gen; Sløjferne i den gode og dårlige drages haler er i forskellige farver og kan derfor adskilles af dronen. Det sted, hvor den første SNP sidder, kaldes i forskersprog 'rs362307'. Halvdelen af HS-patienter har forskelligfarvede sløjfer i den gode og dårlige drage på dette sted. For den anden SNP, 'rs362331', er der forskelligfarvede sløjfer hos 40% af HS-patienter. Alt i alt burde mindst 2/3 af alle mennesker med HS i Europa og USA have forskelligfarvede sløjfer, der tillader en af disse lægemidler at ødelægge den dårlige drage.



Vi ved, at sænkning af niveauet af det mutante huntingtin-protein i HS musemodeller signifikant forbedrer de symptomer, der er karakteristiske for HS. Det giver håb for, at lignende behandlinger i mennesker måske er effektive.

Desværre betyder det også, at ca. 1/3 HS-patienter har den samme farve sløjfe disse to steder i både den gode og dårlige drage, så her vil disse lægemidler ikke specifikt ramme det mutante HTT-gen. Men, hvis lægemidlerne virker i mennesker, vil det være et stærkt incitament til at udvikle nye ASOer, der rammer andre sløjfer.

Hvad er beviserne for at disse lægemidler vil virke?

Disse studier fra WAVE er ret unikke, fordi firmaet ikke har udført studier med deres specifikke lægemidler i HS dyremodeller. Mus, og andre dyr brugt i forskning, har også to kopier af HS-genet. Dog er der meget mere variation mellem mennesker og mus end mennesker imellem. Det betyder, at SNP-variationer, der rammes af WAVEs ASOer, ikke findes i mus og dermed ikke kan testes i mus.

Hvad har WAVE gjort? De specifikke lægemidler designet af WAVE er blevet testet på celler i en petriskål, hvor de effektivt sænkede niveauet af det mutante protein og lod den normale version relativt urørt. WAVEs forskere forklarer, at for HS er chancen for at sænke niveauet af HS-genet så klar, at traditionelle dyrestudier ville være spild af tid.

Det betyder ikke, at disse studier ikke er sikre - før et lægemiddel kan gives til mennesker, selv eksperimentelt, skal det grundigt testes i dyr for at være sikker på, at det ikke er giftigt. WAVE har ikke offentligt beskrevet deres arbejde i dyr for at bevise at lægemidlerne ikke er giftige, men de regulatoriske agenturer, der leder disse studier, har set resultaterne af sådanne eksperimenter.

Hvordan er studierne organiseret?

WAVE-studierne er officielt kaldet *fase 1b/2a* forsøg. Et *fase 1* studie er et, hvor det primære mål af studiet er at forstå, hvorvidt lægemidlet er sikkert i en lille gruppe af frivillige. Normalt bliver et *fase 2* studie udført i en lidt større gruppe af mennesker med det

formål at sikre en lille smule bevis for at lægemidler måske virker. Fordi alle i dette tilfælde ønsker at det skal gå så hurtigt som muligt, har WAVE konstrueret et studie der kombinerer aspekterne af et fase 1 og fase 2 studie. Det betyder, at de vil undersøge om lægemidlet er giftigt (fase 1), men også om det har tilstrækkelig effekt på forskellige vigtige symptomer af HS (fase 2).

Tilsvarende det igangværende Ionis-studie, vil WAVEs lægemiddel blive injiceret i CSV ved lumbalpunktur. Dette tillader forskerne at opsamle en lille smule af den spinalvæske, der omgiver hjernen og rygmarven, hvori de så kan måle niveauerne af det skadelige huntingtin protein. Vi håber, at dette tillader WAVE rent faktisk at måle det de ønsker, nemlig at sænke niveauerne af det mutante huntingtin-protein i hjernen.

Hvordan kan man medvirke i studiet?

WAVE stiler mod at rekruttere 50 mennesker med HS fra hele verden til hvert af de to studier. Det er et lille tal, men hvis lægemidlet er sikkert, vil de fortsætte til større studier med flere HS-patienter for at se om lægemidlet har nogen effekt. Det nuværende studie starter i Canada, derefter vil de rekruttere patienter i Europa og USA. For at komme i betragtning skal man være over 18 år og skal have begyndt at udvise symptomer på HS. Det er ikke muligt at se farverne på dine sløjfer i DNAet blot ved at kigge på dig, så patienter, der umiddelbart opfylder inklusionskriterierne, skal have foretaget en genetisk test, og hvis de har en af de to SNPer, vil de blive inkluderet i studiet. Den bedste måde at blive inkluderet er at udtrykke ønske herom i den klinik hvor man bliver fulgt.

Hvad betyder dette for HS?

Vi håber alle på, at Ionis ASOen vil være det første lægemiddel, der sinker eller stopper udviklingen af HS. Men det er vigtigt at huske på, at det er første gang disse lægemidler bliver brugt i mennesker. Selvom det havde gode effekter i mus, så er mennesker en helt anden art. Selv hvis det viser sig, at de sænker proteinniveauet i voksne, så er de måske ikke effektive, fordi skader, der er opstået tidligere i livet, ikke kan repareres. De kunne også have bivirkninger i mennesker, som ikke ses i mus. Selvom WAVEs lægemiddel ikke burde påvirke niveauet af det normale protein, så kan de interagere med andre RNA-molekyler og sænke deres proteinniveauer. Vi er dog spændte og optimistiske omkring huntingtin-sænkende behandlinger og WAVEs seneste videreudvikling ser ud til at kunne blive en interessant fordel.

HDBuzz' chefredaktør, Ed Wild, er konsulent for Wave Life Sciences på deres huntingtin-sænkende programmer og tilsvarende for Ionis Pharmaceuticals på deres programmer. Jeff Carroll har også rådgivet WAVE Life Sciences og var involveret i den tidlige udvikling af allele-specifikke ASOer med Ionis. Derfor er denne artikel skrevet af Michael Flower og redigeret af Tamara Maiuri, der ikke har nogen potentielle interessekonflikter. [For mere information om vores offentlighedspraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

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

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

ASOer en slags genhæmningsbehandling hvor specialdesignede DNA-molekyler anvendes til at slukke for et bestemt gen

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

CSF en klar væske, der produceres af hjernen, og som omgiver og støtter hjernen og rygmarven.

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

© HDBuzz 2011-2021. 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

Dannet 3. oktober 2021 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/245>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.