

## Succes! ASO-lægemiddel reducerer niveauer af mutant protein for patienter med Huntingtons Sygdom

Fantastiske nyheder fra Ionis og Roche! HTTRx-lægemidlet sænker succesfuldt skadeligt huntingtinprotein



Skrevet af [Dr Jeff Carroll](#)

18. december 2017

Redigeret af [Dr Tamara Maiuri](#)

Oversat af [Cecilie Bornakke](#)

Oprindelig offentliggjort 11. december 2017

en meddelelse, der sandsynligvis står som et af de største gennembrud i Huntingtons Sygdom siden opdagelsen af HS-genet i 1993, meddelte Ionis og Roche i dag, at den første undersøgelse af et huntingtinsænkende lægemiddel, IONIS-HTTRx, i mennesker viser, at det reducerer mutant huntingtin i nervesystemet, og er sikkert og veltolereret.

## Hvad handler denne huntingtin-sænkende ting om?

Den behandling vi tror mest på vil virke ved Huntingtons Sygdom kaldes **huntingtinsænkning**. Denne fremgangsmåde kan man også høre omtalt som **genhæmning**, men huntingtin-sænkning er en mere præcis betegnelse, som vi vil forklare herunder.



*Ionis pharmaceuticals har licenseret IONIS-HTTRx til Roche efter dette succesfulde fase 1/2a-studie*

Alle mennesker har to kopier af HS-genet - en de arvede fra deres mor, og den anden fra far. Hos mennesker, der udvikler HS, ændres en af disse kopier af HS-genet, eller **muteres**

på en helt bestemt måde.

Lige i starten af HS-genet er der en **C-A-G**-gentagelse i den genetiske DNA-kode. Personer, der ikke udvikler Huntingtons Sygdom, har omkring 20 gentagelser af denne sekvens, mens den er længere i de mennesker, der udvikler HS. Mest almindeligt er 40 CAG-gentagelser eller mere.

Vores celler bruger gener som opskrifter til at opbygge proteiner - små molekylære maskiner, der gør nyttige ting i cellerne. Når en celle har brug for at producere mere af et bestemt protein, fremstilles kopier af instruktionerne i et kemisk stof kaldet RNA, der meget ligner DNA. Forskere kalder denne kopi af et gen for **messenger RNA**, fordi det bærer hvert gens information fra DNAet til cellernes protein-fabrikker.

Da den unormalt lange CAG-gentagelse, der findes i folks DNA, også bliver kopieret til messenger RNA, og da disse mRNA-molekyler kan bevæge sig rundt i cellen, findes det muterede mRNA ikke kun et sted. I sidste ende bruger cellerne disse RNA-beskeder som instruktioner til at bygge **huntingtin-proteinet**.

Meget HS-forskning indikerer, at det er huntingtinproteinet, ikke dets gen eller budbringer, der forårsager, at hjerneceller ikke fungerer korrekt og dør hos mennesker med HS. Men det vi med sikkerhed ved er, at hver enkelt person med HS har en muteret kopi af HS-genet, som fungerer som instruktion for det giftige protein. Dette gør det mutante HS-gen til fjende nummer et for de af os, der arbejder for at udvikle nye behandlinger.

De sidste årtiers hurtige videnskabelige fremskridt har givet forskere en stor værktøjskasse af metoder til selektivt at slukke for bestemte gener. Nogle teknikker, som **antisense-oligonukleotider** har eksisteret i årtier. Nyere teknikker, især genomredigeringsværktøjer som **CRISPR/Cas9** er først lige blevet opdaget og udviklet i løbet af de sidste par år.

Mens detaljerne i teknologierne i HS-verdenen er forskellige, har de alle en spændende potentiel anvendelse - at reducere mængden af huntingtin-proteinet. I mange dyreforsøg, hvor man bruger forskellige af disse teknikker til at slukke for HS-genet, får dyrene med HS-mutationen det bedre, eller bliver slet ikke syge, når forskere slukker det unormale huntingtin-gen.

Det er mega-seje forsøg, men der er ingen, der virkelig interesserer sig for at helbrede Huntingtons Sygdom i en mus, bananflue eller orm. Vi vil helbrede HS i den art, der betyder mest for os - mennesker med HS.

## Påmindelse: Hvad er historien bag dette lægemiddel og forsøg?

Blandt alle de huntingtinsænkende teknologier, der findes, er den mest udviklede tilgang **antisense oligonukleotider** eller **ASO'er**. Det er korte, specialbyggede, kemisk modificerede stykker af DNA, som frit kan trænge ind i celler. Når de er inde, finder de et bestemt

messenger-RNA og hjælper med at ødelægge det - i dette tilfælde det messenger-RNA, der instruerer celler i at lave huntingtinproteinet.

Ionis Pharmaceuticals, i Carlsbad Californien, har udviklet ASO'er til en række sygdomme i årtier. For mange år siden indså de, at HS passede perfekt til deres teknologi, fordi vi ved, at hvis vi reducerer niveauerne af huntingtinproteinet i hjernen i dyr, forbedrer vi deres HS-lignende symptomer.

»I dette fase 1/2a-studie blev der observeret en dosis-afhængig reduktion af mutant huntingtin blandt patienter behandlet med IONIS-HTTRx «

Ionis havde sidste år stor succes med en ASO for en anden hjernesygdom, kaldet **spinal muskelatrofi (SMA)**. I disse forsøg undersøgte de, om det forbedrede tilstanden hos babyer født med denne forfærdelige dødelige sygdom, hvis ASO blev givet til spinalvæsken. Det er samme grundlæggende teknologi, men målrettet et andet gen.

De børn, der deltog i Ionis' SMA-forsøg, klarede sig så godt, at lovgiverne bad dem om at *standse forsøget tidligt*, så alle børn i forsøget, inklusive dem, der fik placebo, kunne modtage lægemidlet. Hvis sygdommen havde udviklet sig som sædvanligt, ville børnene være blevet gradvist svagere og til sidst døde, men mange af de børn, der blev behandlet med lægemidlet, blev stærkere og levede meget længere.

Ionis' SMA-lægemiddel blev efterfølgende godkendt i USA, EU og mange andre lande og gives nu til børn med SMA over hele verden.

## Så hvad med HS?

Ionis har arbejdet på **antisense oligonucleotider (ASO'er)** til HS siden begyndelsen af 00'erne, først i simple celler og derefter i flere forskellige dyrearter. De effekter de så var lovende, og forsøg med mennesker blev en reel mulighed. Forventningen voksede i 2013, da den farmaceutiske gigant Roche annoncerede et partnerskab med Ionis med henblik på at udvikle ASO-lægemidlet til HS, som de kalder **IONIS-HTTRx**. Dette tilførte enorme ressourcer og den store erfaring i Roche til at hjælpe med at løse udfordringerne ved Huntingtons Sygdom.

I juli 2015 begyndte det hidtil mest spændende lægemiddelstudie i Huntingtons Sygdom, hvor en ASO designet til at reducere produktionen af huntingtinprotein, virkelig blev givet til mennesker med HS. Forsøget blev designet til at undersøge lægemidlets sikkerhed og om det kunne reducere produktionen af huntingtinproteinet. Vi var virkelig begejstrede for at dette forsøg startede, og vi skrev om lanceringen af forsøget [her](#).

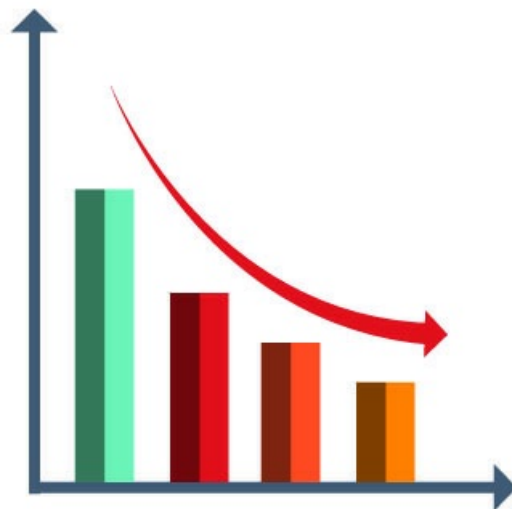
Når man udvikler lægemidler er det første mål altid at sikre, at lægemidlet ikke har giftige bivirkninger. Igennem tiderne har der været mange eksempler på lægemidler, der syntes at være en god ide, men som viste sig at have uventede bivirkninger, når de blev givet til mennesker.

Med dette i tankerne designede Ionis og Roche et forsøg, hvis hovedformål var at afgøre, om lægemidlet var sikkert, når det blev givet til mennesker.

Dette første forsøg inkluderede 46 personer med tidlige HS-symptomer i Tyskland, Canada og Storbritannien. Forsøget startede i juli 2015 og var planlagt til at slutte i november 2017. Som du vil se, foregik hele forsøget efter planen, hvilket ikke altid er tilfældet!

Før vi taler om resultater, er der nogle få vigtige detaljer, som man skal huske. For det første kommer ASO-lægemidler ikke ind i hjernen, hvis de sluges i pilleform. Derfor gives ASO-lægemidler mod hjernesygdomme ved at sprøjte det ind i ryggen med en teknik, der hedder **lumbalpunktur**. Det lyder lidt skræmmende, men det er faktisk en meget almindelig procedure, der udføres tusindvis af gange dagligt på hospitaler verden over.

For det andet omfattede dette forsøg en **placebogruppe**. Det betyder, at nogle af deltagerne gennemgik hele forløbet, men modtog indsprøjtninger uden medicin. Det er et absolut nødvendigt element af et forsøg - hvis vi ikke har en gruppe mennesker, der ikke modtager lægemidlet, hvordan kan vi så være sikre på, at de forandringer vi observerer skyldes lægemidlet og ikke en anden faktor?



*Dosisafhængig reduktion af mutant huntingtinprotein blev set i rygmarvsvæske fra patienter, der modtog lægemidlet*

Endelig er der dosis. Hver gang forskere giver et lægemiddel til mennesker for første gang, starter de med en meget lav dosis. I et studie som dette, der formelt kaldes et studie med **flere stigende doser**, modtager de første deltagere en lav dosis, og deltagere, der inkluderes senere, modtager højere doser af lægemidlet. Dette giver lægerne mulighed for at holde øje med forsøgsdeltagerne hver gang dosis øges, så uønskede bivirkninger af behandlingen opdages tidligt.

# Hvad er der sket nu?

Mandag den 11. december udsendte Ionis en pressemeddelelse, der beskriver de vigtigste resultater af det første studie af IONIS-HTTRx. Overskriften var: "Ionis pharmaceuticals overdrager IONIS-HTTRx til partner efter succesfuldt fase 1/2a studie med patienter med Huntingtons Sygdom". Der stod også: "Der er observeret dosisafhængige reduktioner af mutant Huntingtonprotein".

Hvis du spekulerer over, hvor begejstret du skal være over dette - så kan vi informere om, at begge HDBuzz-redaktører brød ud i en lille glædesdans, da de så pressemeddelelsen. Det er **virkelig** store nyheder!

Vi forklarer hvorfor det er så spændende snart, men der er et par ting at huske på.

Først - sikkerhed. Ionis og Roche fulgte deltagerne i forsøget meget omhyggeligt for at holde øje med tegn på, at lægemidlet ikke var sikkert. I pressemeddelelsen rapporterer Ionis: "Sikkerhed og tolerabilitet i fase 1/2a-studiet i IONIS-HTTRxs **understøtter fortsat udvikling**". Det betyder, at der ikke blev observeret væsentlige sikkerhedsproblemer hos deltagerne. Så den første hindring for dette lægemiddel mod HS er ryddet af vejen, og vi kan gå videre til de næste trin.

Husk - dette forsøg var ikke designet til at vise, at IONIS-HTTRx hjælper mod HS-symptomer eller mod udviklingen af sygdommen. Det primære mål med denne undersøgelse var at slå fast, at lægemidlet er **sikkert**. Første gang du putter et nyt lægemiddel ind i et menneskes krop, vil du benytte så få mennesker som muligt, hvis det nu viser sig, at der er uventede problemer med lægemidlets sikkerhed.

Husk også, at dette forsøg var kort - hver patient modtog kun indsprøjtninger i 4 måneder. Det er for kort tid til at se efter ændringer i den hastighed som HS udvikler sig med. Selv hvis IONIS-HTTRx viser sig at være et vidunder-lægemiddel, kan virkningen på symptomer efter kun 4 måneders behandling være lillebitte, og vi ville ikke forvente at opdage dem i et så lille forsøg.

Så - og det her er en virkelig vigtig meddelelse - **Vi ved endnu ikke, om lægemidlet hjalp på deltageres HS-symptomer.**

Forsøget kunne imidlertid fortælle os om andet end sikkerheden på et vigtigt område. Hver gang frivillige i forsøget fik en dosis af lægemidlet, blev der opsamlet en prøve af deres rygmarvsvæske, som ligger rundt om hjernen og rygmarven.

Tidligere forskning har vist, at niveauerne af huntingtinproteinet kan måles i rygmarvsvæsken. Det ser ud til, at når cellerne bliver syge i forløbet med HS, overføres noget af deres indhold i denne væske, som cirkulerer rundt om hjernen.

»Det vigtige er nu at komme hurtigt i gang med et større studie, der undersøger hvorvidt IONIS-HTTRx bremser sygdomsudviklingen «

Da målet med huntingtinsænkende behandlinger som IONIS-HTTRx er at reducere mængden af huntingtinproteinet i sårbare hjerneceller, giver det teoretisk set en fantastisk mulighed for at undersøge, om lægemidlet fungerer, som det er tiltænkt. Vi måler simpelthen niveauet af huntingtinprotein i rygmarvsvæsken før og efter behandling med lægemidlet.

Vi synes, at den mest spændende nyhed i dagens pressemeddelelse fra Ionis er denne: "I fase 1/2a-studiet blev **dosisafhængige reduktioner af mutant huntingtin** observeret hos patienter behandlet med IONIS-HTTRx". Frank Bennett, Ionis chefforsker, gik så langt som at sige, at reduktionerne af mutant huntingtin "i betydelig grad overskred vores forventninger".

Det betyder, at patienter behandlet med IONIS-HTTRx har mindsket mængden af huntingtinprotein i deres rygmarvsvæske. Baseret på dette resultat ser det ud til, at lægemidlet gør, hvad det er meningen at det skal gøre, og at en sænkning i huntingtin er opnået!

**Dosisafhængig** betyder, at højere doser af lægemidlet fører til lavere niveauer af huntingtin i deres rygmarvsvæske. Det er rigtig godt bevis for, at den effekt, der observeres, virkelig skyldes lægemidlet, og ikke et andet aspekt af behandlingen.

## Hvad nu?

Det her er stort, og alle i HS-fællesskabet bør være taknemmelige over for de modige frivillige, der meldte sig til det krævende forsøg, og deres familier og pårørende. Vi bør også være taknemmelige over for Roche, og især Ionis, som troede på denne tilgang og arbejdede i mange år for at nå til dette punkt.

Men vi er ikke færdige endnu! Hvad er det næste skridt?

Først skal vi gennemføre et forsøg med tilstrækkeligt mange mennesker og en lang nok behandling til at påvirke HS-symptomernes forløb. Succesen i dette første forsøg sætter scenen for en større undersøgelse med hundredvis af HS-patienter hurtigst muligt.

Forskerne, der er involveret i dette studie ved, hvor presserende behovet for det næste forsøg er. I pressemeddelelsen udtalte den ansvarlige forsker i studiet, professor Sarah Tabrizi: "Det vigtige er nu at komme hurtigt videre til et større forsøg for at undersøge, om IONIS-HTTRx bremser sygdomsudviklingen". Roches positive udmelding, der blev annonceret i dag, er et godt tegn på, at et sådant forsøg kan forventes snart. Så snart der er frigivet detaljer, vil du kunne læse om det på HDBuzz.

Dette er en fantastisk dag i HS-fællesskabet, og det leder vejen til endnu mere spændende arbejde i 2018. For første gang i historien behandles HS-patienter med lægemidler, der **vides** at reducere mængden af huntingtinprotein i deres hjerner. Indtil vi har gennemført det næste forsøg, ved vi ikke, om dette reducerer påvirkningen ved HS. Og selvom vi ved, at lægemidlet er sikkert på kort sigt, skal vi også se nøje på eventuelle langsigtede

bivirkninger. Men vi står over for dette problem med fornyet spænding og håb. Det er den bedste tidlige julegave, vi kunne have håbet på.

---

*HDBuzz med-grundlægger Ed Wild er forsker på Ionis HTTRx-programmet og medlem af Scientific Advisory Boards for Ionis og Roche. Af den grund er denne artikel skrevet af Jeff Carroll. Jeff samarbejder med Ionis i musestudier, men var ikke involveret i dette studie. Tamara Maiuri har ikke nogen interessekonflikt. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)*

---

## ORDLISTE

**CAG-gentagelse** Den del af DNA'et ved begyndelsen af HS-genet, der indeholder den CAG-sekvens, der er gentaget mange gange, og som er abnorm lang hos personer, der vil udvikle HS

**Messenger RNA** et RNA budbringer-molekyle, som bruges af cellerne til at lave de endelige arbejdskopier til produktionen af proteiner

**Genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

**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.

**Effekt** et mål for om en behandling virker eller ej

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

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Dannet 6. november 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/249>

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.