

## Klinická studie pro léčbu Huntingtonovy choroby: lék snižující množství huntingtinu vstupuje v roce 2015 do první fáze klinických testů

Na rok 2015 je plánována klinická studie pro terapii HCH. Prvním krokem je ujištění se o její bezpečnosti.

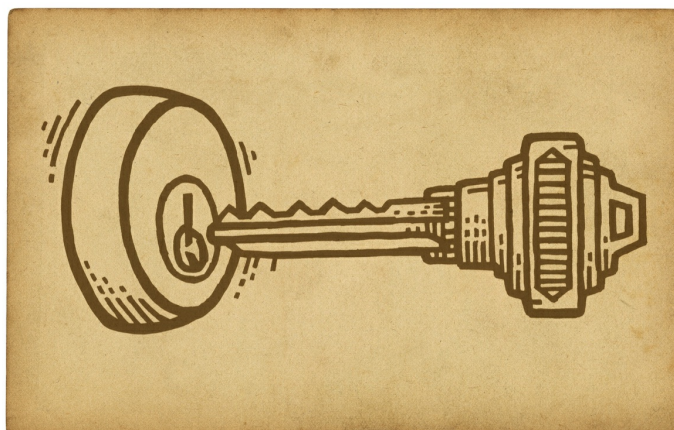
Autor Leora Fox | 17. Zář 2015 | Editor Dr Tamara Maiuri | Přeložil Monika Baxa  
Poprvé publikováno 04. Listopad 2014

**V** roce 2015 se bude klinicky testovat terapie "snižující množství huntingtinu". Tato působí přímo na mutovaný huntingtin a nazývá se terapie antisense oligonukleotidy (ASOs). Jsme nadšeni - je to vůbec první klinická studie pro Huntingtonovu chorobu prováděná na lidech, která se zaměřuje na jádro problému. Navíc její aplikace na zvířecích modelech vypadá velice slibně. O co jde?

### Potenciální lék cílí na mutovaný gen

Tato klinická studie představuje spolupráci mezi Isis Pharmaceuticals se sídlem v Kalifornii, a švýcarským farmaceutickým gigantem Roche. Lék, nazvaný ASO-HTT-Rx, představuje terapii, které cílem je léčit HCH tak, že se zaměří na gen samotný.

Jádro problému HCH spočívá v chybném úseku DNA - jedná se o extra dlouhý úsek CAG stavebních bloků v rámci genu huntingtin. Pokyny obsažené v mutovaném genu jsou nejprve zkopírované do meziprojektu - tzv. "messenger", neboli posla, z kterého je pak škodlivý protein vyroben. Problémem je tedy mutovaný gen, díky kterému buňky pro vytvoření proteinu používají "špatné" (mutované) informace v genu, čímž vzniká "špatný" (škodlivý) protein.



*Podobně jako se do prázdného klíče vyleptá specifická sekvence drážek, každý ASO má základní*

*strukturu, která může být pozměněná (vylepšená) tak, aby se mohl "nalepit" na správnou cílovou zprávu a ignoroval tisíce dalších zpráv v buňce.*

Strategií ASO-HTT-Rx je zničení "messangera/posla," v procesu, kdy se z genu tvoří protein.

Tento typ léků se nazývá "antisense oligonukleotidy", nebo ASOs. Jsou to syntetické DNA molekuly, které mohou vstupovat do buněk, "nalepit se" na zprávu určenou k vytvoření RNA pro mutovaný huntingtin, a způsobit její degradaci. Pokud to funguje tak, jak se očekává, tato terapie zastaví vytváření proteinu huntingtin – proto jí říkáme strategie "snížení množství huntingtinu". Tento typ léčby má, v dlouhodobém horizontu, potenciál zpomalit nebo zastavit progresi onemocnění.

Každý ASO má základní strukturu, která může být pozměněná (vylepšená) tak, aby se lépe „nalepila“ na správnou cílovou zprávu, a současně ignorovala tisíce dalších zpráv v buňce. Je to trochu jako když si jedete do železářství nechat udělat kopii klíče - pracovník vybere odpovídající nový klíč a pak do něj leptá správné pořadí drážek, aby zapadly do vašeho zámku, ale zároveň do žádného ze zámků vašich sousedů. V případě ASOs, vědci z Isis používají jednu z molekul, co vyvinuli a přizpůsobují ji, čímž dosáhnou toho, že lék útočí pouze na zprávu/posla pro huntingtin.

Dobrou zprávou je, že Isis již léky na báze ASOs testovalo na lidských mozcích - u experimentální léčby ALS (amiotrofická laterální skleróza, neboli nemoc motorových neuronů) a SMA (spinální muskulární atrofie) - a tam nebyly pozorovány problémy s bezpečností.

## Doručení léků

Na rozdíl od jiných konvenčních léků, ASOs nelze užívat perorálně ve formě tablet. ASOs lék musí být dodáván přímo do nervového systému.

Aby se ASO-HTT-Rx dostalo do mozku, bude jehlou injikováno do tekutinou naplněného prostoru pod spodní míchou. Jestli to zní nebezpečně, ujišťujeme vás, že tato metoda je běžně používána v mnoha oblastech medicíny. Podobnou strategii používají onkologové při chemoterapeutické léčbě pacientů s nádory na mozku. Mnohem běžnější však je podobné "epidurální" dodání léků ženám proti bolesti při porodu.

Výzkumní pracovníci za hlavní výhodou léků jako ASO-HTT-Rx považují skutečnost, že mohou být podávány přerušovaně a i přesto být stále účinné. "Dovolená pro huntingtin" – tak vědci nazvali tento přístup „přerušované“ léčby HCH. Cílem je nechat mozku léčebný odpočinek od škody způsobené mutovaným proteinem huntingtin.

Účinek ASO-HTT-Rx je pozorován asi 4 až 6 týdnů po jeho vstříknutí do mozkomíšního moku. Z výsledků studií na zvířatech usuzujeme, že tlumení pak bude trvat po dobu asi 4 měsíců. V současné době, je studie navržena tak, aby pacienti dostávali lék jednou za měsíc.

„Léky podobné ASO-HTT-Rx bezpečně obnovily zdravé chování u zvířecích modelů HCH, a směřování léčby k lidským pacientům je vzrušujícím krokem pro celou huntingtonskou komunitu.

“

# Bezpečnost na prvním místě

Rozhodnutí začít s klinickou studií v roce 2015 je výsledkem více než deseti let práce, které se věnovalo mnoho výzkumníků z akademického prostředí i průmyslu. Podávání ASO-HTT-Rx laboratorním myším ukázalo jejich robustní zlepšení. ASOs léčba vedla ke zlepšení v jejich mozku a chování dokonce i když se s ní začalo až po tom, co u myší byly pozorovány příznaky HCH.

Výzkumníci z Isis a prof. Sarah Tabrizi z University College London, která je vedoucí studie ASO-HTT-Rx, zdůrazňují, že tato první klinická studie je určena čistě pro vyhodnocení její bezpečnosti.

Toto je kritický bod. Při tom jak je věda vzrušující, první plánovaný pokus je přísně navržen tak, abychom zjistili, zdali je lék bezpečný. Přímé vstříkávání jakéhokoli léku do nervového systému nemůže být provedeno jen tak - všechna potenciální rizika a vedlejší účinky, musí být důkladně prozkoumány na malém počtu dobrovolníků z řad pacientů.

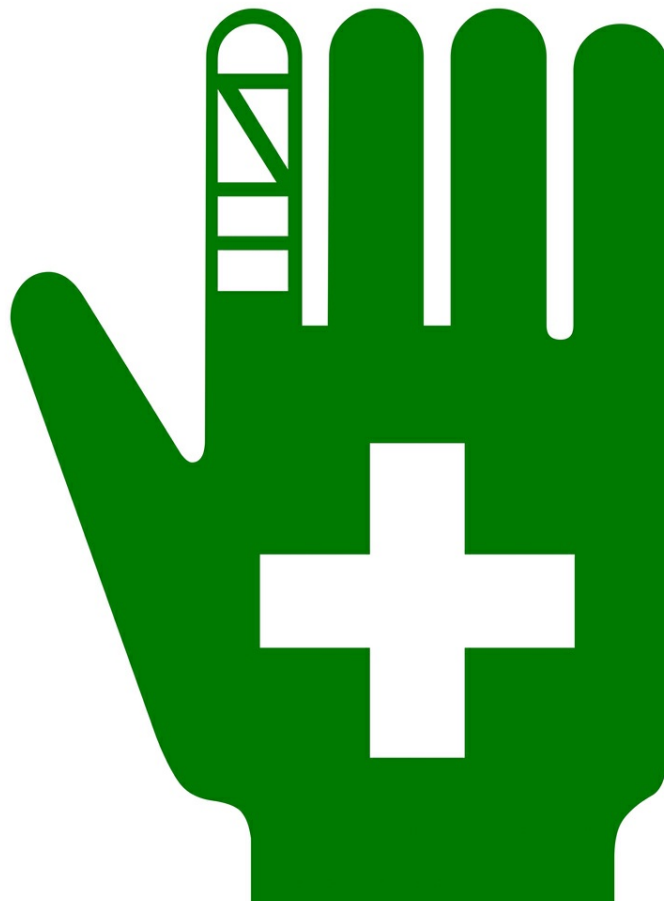
## Anatomie klinického studie

Všechny klinické studie ve fázi I mají za cíl především zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti nových léků. To znamená, že malé skupině pacientů (pravděpodobně asi 36) bude podáváno různé množství ASO-HTT-Rx, aby se zjistilo, zda lék má nežádoucí vedlejší účinky, a aby se našla optimální dávka.

Asi 25% zapojených pacientů obdrží placebo injekci (ta neobsahuje žádné léčivo), a bude sloužit jako srovnávací skupina. Doktorů budou sledovat také symptomy pacientů v reakci na léčbu, ale tato studie se zaměřuje hlavně na to, zdali je nový lék bezpečný.

Jakmile by lék byl ve fázi I považován za bezpečný, může postoupit do fáze II. V tomto druhém kroku, lékaři mohou nabrat do studie větší počet pacientů a začít zkoumat, jak je lék v léčbě příznaků onemocnění účinný. Tedy až po zjištění jestli je lék bezpečný a jaká je jeho optimální dávka v první fázi studií, si mohou vědci položit otázku, "zlepšuje (nebo zhoršuje!) tato léčba u pacientů příznaky HCH"?

Pokud by byly výsledky studie z fáze II pozitivní, následuje fáze III, která zahrnuje ještě větší počet pacientů, pečlivě zkoumá nežádoucí účinky léku, jeho účinnost a bezpečnost. Úspěšná fáze III je druh výsledku, kterým farmaceutické společnosti musí disponovat, když chtějí, aby byl lék schválen národními regulačními orgány.



*Tato první klinická studie je určena čistě pro vyhodnocení její bezpečnosti.*

*Foto: [Shutterstock](#)*

## **Co to znamená pro pacienty s HCH?**

Celý proces uvedení léku na trh trvá roky, i v případě že všechno jde skvěle. Pokud se v této studii ukáže ASO-HTT-Rx jako bezpečný lék, je tento první výsledek jen začátkem dlouhé cesty ke klinice. Každá část klinických studií - fáze I, II a III - bude zahrnovat relativně malý počet léčených pacientů. Kromě toho, v rámci každé z těchto studií, někteří z dobrovolníků obdrží placebo, které slouží jako porovnání pro pacienty, kteří dostanou HTT-ASO-Rx.

Pacienti pro klinickou studii HTT-ASO-Rx ve fázi I budou pocházet z několika málo zdravotnických center v Evropě a Kanadě. Vybrané výzkumné centra HCH se budou snažit získat účastníky pro studii. Účastníci budou lidé v raných stádiích HCH, ale konkrétní účastnické kritéria, umístění a načasování zatím nejsou zveřejněny. Víme jistě, že v zákulisí se hodně detailně plánuje, a že každý opravdu usilovně pracuje na tom, aby tato studie začala tak rychle, jak je to možné.

## **Bezpečnost, nejistota, naděje**

Na jedné straně jsme nadšeni, že první lidská klinická studie léku, který se zaměřuje na příčinu HCH začne již v roce 2015. Naše nadšení je ale zmírněno poznáním, že tato první fáze je především o bezpečnosti a zahrnuje jen velmi malý počet pacientů s HCH.

Léky podobné ASO-HTT-Rx bezpečně obnovily zdravé chování u zvířecích modelů HCH, a směřování léčby k lidským pacientům je vzrušujícím krokem pro celou huntingtonskou komunitu. Bystrým okem budeme sledovat pokrok této studie a doufáme, že vám čas od času budeme moci opatrně dávkovat optimismus plynoucí z výsledků této studie.

---

*HDBuzz šéfredaktoři, Dr. Ed Wild a Dr. Jeff Carroll, provádějí výzkum ve spolupráci s Isis Pharmaceuticals, které jim poskytlo nefinanční výzkumní zdroje. Dr. Wild pracuje pod vedením prof. Sarah Tabrizi, která je vedoucí studie ASO-HTT-Rx. Dr. Carroll je vynálezcem patentu zahrnujícího cílení antisense oligonukleotidů na mutantní huntingtin gen. Technologie tohoto patentu není používána pro studium ASO-HTT-Rx, a Dr. Carroll na studiu ASO-HTT-Rx nemá žádný osobní finanční zájem. Tento článek byl prověřen externí editorkou Dr. Maiuri, u které nedochází ke střetu zájmů. Pro více informací o našich zásadách pro zpřístupnění informací nahlédněte na FAQ...*

---

## SLOVNÍK

**klinická studie** Velice důkladně naplánované experimenty navržené k získání odpovědí na specifické otázky o tom, jak léčiva ovlivňují.

**fáze III** fáze ve vývoji nové léčby, kdy jsou klinické studie provedené na velkém množství pacientů, aby se zjistilo, zda-li je léčba účinná

**účinnost** měřítko dosažení požadovaného výsledku

**terapie** ošetřování

**placebo** placebo je "falešný" léčivý přípravek, který neobsahuje žádné aktivní složky. Placebo efekt je psychologický efekt, který způsobuje, že se lidé cítí lépe, i když užívají pilulky, které nefungují

**jádro** část buňky obsahující geny (DNA)

**ASOs** způsob umlčení genu, v němž se pro vypnutí genu používají speciálně konstruované molekuly DNA

**RNA** chemická sloučenina podobná DNA, z které jsou tvořené "molekuly se správou", které buňky využívají jako pracovní kopie genů když vytvářejí protein

**HTT** jedna ze zkratk pro gen, který způsobuje Huntingtonovu chorobu. Stejný gen je také nazýván HD a IT-15

---

© HDBuzz 2011-2018. Obsah HDBuzz je sdílen zdarma, v rámci Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz má informační charakter, nenahrazuje odbornou péči. Pro více informací navštivte [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Vytvořeno dne 29. Červen 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/182>

Některý text na této straně ještě nebyl přeložen. Níže je zobrazen v původním jazyce. Pracujeme na tom, abychom jej přeložili co nejdříve.