

ASO药物HTT-RX 第一次试验完成，成功降低病人的突变蛋白水平

来自Ionis制药和罗氏的好消息！HTTRx药物成功降低亨廷顿蛋白水平。



Dr. Jeff Carroll撰写

2017年12月12日

Dr. Tamara Maiuri编辑

Xi Cao译制

最早发布于2017年12月11日

Ionis和罗氏公司今天宣布，首个进行人体试验的亨廷顿蛋白降低药物，IONIS-HTTRx，显示能够降低神经系统的突变蛋白，并且安全性和耐受性都良好。这可能是1993年亨廷顿舞蹈症基因被发现以来，最重大的突破。

亨廷顿蛋白降低是什么意思呢？

最令人兴奋的亨廷顿舞蹈症疗法称为亨廷顿蛋白降低。你也可能会有人称它称为基因沉默，但是亨廷顿蛋白降低这个名字更为准确。



Ionis制药将HTTRx的后续开发授权给罗氏制药

每个人都有两个HD基因的拷贝，一个是从妈妈那里遗传来的，另一个是爸爸的。在HD携带者中，HD基因的其中一个拷贝发生了突变。

靠近HD基因开始的地方，有一个DNA的重复序列，C-A-G。普通人的CAG重复数会有大概20个，而HD携带者的重复数要更长，大多数超过40。

我们的细胞利用基因作为构建蛋白质的配方——蛋白质在细胞中发挥作用。当一个细胞需要制造更多的一种蛋白质时，细胞会通过DNA的朋友RNA来发送指令，科学家称这种为“信使RNA”，因为它把信息从DNA传递到细胞蛋白质的生产工厂。

大多数HD研究表明，是亨廷顿蛋白，而不是它的基因或信使，导致HD病人的大脑细胞出现异常。但我们可以肯定的是，每个HD病人都有HD基因的突变拷贝，最终导致有毒蛋白的累积。这所以突变HD基因成了我们努力开发新疗法的头号敌人。

近几十年来科学的迅速发展，给科学家们提供了一个选择性关闭特定基因的大工具箱。一些相关技术，如ASO(反义寡核苷酸)已经存在了几十年。而较新的技术，特别是基因组编辑工具如CRISPR/Cas9在过去的几年才被开发出来。

虽然技术细节上有所不同，但对于HD，他们都有降低亨廷顿蛋白水平的应用潜力。研究人员尝试了在大量的动物实验中，使用这些沉默工具，关闭异常亨廷顿基因，这些HD动物模型都会出现好转或者不发病。

这是一门很酷的科学，但是我们最想知道的还是这些技术在人类亨廷顿舞蹈症患者中的应用，是否能治愈人类。

提醒一下：这个药物和试验的历史是什么？

在所有现存的亨廷顿降低技术中，最发达的技术被称为反义寡核苷酸或ASOs。这是定制的、经过化学修饰的短DNA片段，可以自由进入细胞。一旦进入，它们可以帮助定位并摧毁一个特定的信使RNA，比如说指示细胞生产亨廷顿蛋白的RNA。

美国加利福尼亚州的Ionis药企，已经为各种疾病发展了几十年的ASOs技术。几年前，他们意识到治疗HD会是他们技术的完美应用，因为我们已经知道，如果我们在动物中减少大脑的亨廷顿蛋白水平，可以改善动物的症状。

去年Ionis的ASO药物取得了巨大的成功，是一个被称为SMA的大脑疾病。这些试验测试了ASO药物是否能到达脊髓液中，有助于改善这种可怕的致命疾病的婴儿的病情。相同的技术，但针对不同的基因。

“在1/2a阶段的研究中，病人出现了突变亨廷顿蛋白的剂量依赖性减少”

参与SMA试验的孩子们表现得非常好，以至于监管机构很快要求他们停止试验的，让参与试验的每一位志愿者可以接受药物治疗（而不是安慰剂）。对于SMA,如果病情正常发展，孩子们就会逐渐虚弱并死去。但是许多服用这种药物的孩子变得越来越强壮，活得更长了。

Ionis的SMA药物随后在美国欧盟和许多其他国家获得批准上市。

那么，HD呢？

Ionis自从2000年以来一直致力于用反义寡核苷酸（ASO）治疗HD，首先在简单的细胞里试验，然后试验不同的动物物种。终于他们看到在人类身上进行测试的可能性。2013年制药巨头罗氏公司宣布与Ionis合作开发ASO治疗和HD的药物，他们称之为*IONIS-HTT Rx*，罗氏带来了很多的资源和经验。

2015年7月，迄今为止最令人兴奋的亨廷顿舞蹈症药物试验开始了，ASO疗法真的运用在人类HD患者身上。试验的目的是测试药物的安全性、是否有药物可以降低亨廷顿蛋白的水平。我们对这次试验的开始感到非常兴奋，也报道了。

在任何药物开发工作中，第一个目标必须确保药物没有毒性副作用。许多看似好的药物，但会给人们带来意想不到的副作用。

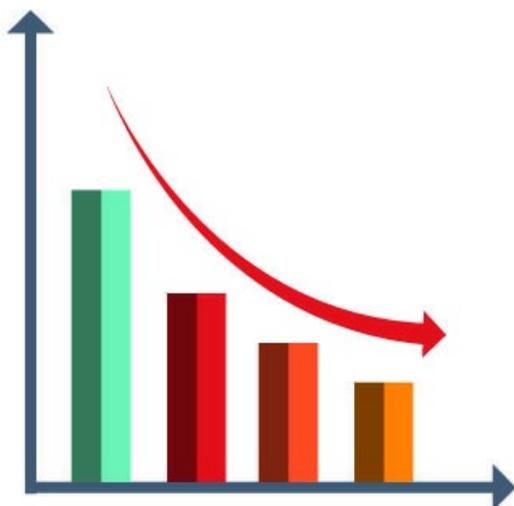
想到这，作为药物研发的第一步，Ionis和罗氏公司设计了一个研究，主要目的是确定药物对人类是否安全。

第一项试验在德国、加拿大和英国招募了46名早期HD的患者。试验开始于2015年7月，计划在2017年11月结束，幸运的是，整个试验如期进行！

在讨论结果之前，有几个重要的细节需要记住。首先，如果按照传统的方式制作成可以吞下去的药片，ASO药物是不能到达大脑的，也就无法发挥作用。所以，用于治疗大脑疾病的ASO药物通过在腰椎底部注射，称为腰椎穿刺。这听起来有点吓人，但实际上这是一个非常常见的医疗过程。

其次，这项研究包括安慰剂对照组。这意味着一些志愿者参加了了所有步骤，但没有接受真正的药物注射。这是试验的一个绝对关键的组成部分——如果在试验里，没有一群没有接受药物的人做对比，我们怎么能确定我们观察到的变化是由药物引起的，而不是其他因素导致？

最后，剂量。在试验中，志愿者从接受很低的剂量开始。在这样的试验中，正式称为多次递增剂量研究，第一组参与者接受低剂量，随后加入的参与者接受更高剂量的药物。这使得医生能够在每次新剂量的情况下仔细监测病人，因此治疗的任何负面影响都会被及早发现。



病人的脑脊髓液出现了突变亨廷顿蛋白的剂量依赖性减少

现在在发生什么？

上星期一，12月11日，Ionis的新闻发布稿中描述了HTTRx第一研究的主要结果。它说：“观察到突变亨廷顿蛋白的剂量依赖性减少。”

如果你想知道你应该有多兴奋-要知道，我们hdbuzz编辑看到新闻稿的时候，都已经高兴得跳起舞了！

有一些事情要记住。

第一、安全。Ionis和罗氏很仔细监控受试者、寻找任何药物不安全的迹象。在新闻发布会上，Ionis报道：“1 / 2A阶段观察到药物的耐受性和安全性都支持持续发展”。这意味着参与者没有观察到明显的安全问题，因此HD中的第一个障碍已经清除，我们可以进入下一步。

记住—这试验的目的不是证明HTT-Rx能够改善HD症状或疾病进展。这项研究的主要目标是确定该药是安全的。当你第一次把一种新药放进某人的身体时，你要尽量避免出现意外的安全问题。

另外，请记住，这项研究时间很短——每个病人只接受了4个月的药物注射，所以很难观察HD疾病进展的变化。即使IONIS的HTTRx是一个神奇的药物，仅4个月的治疗对于症状的影响是非常微小的。

所以，这是一个非常重要的信息——我们还不知道这种药物是否能改善人们的HD症状。

每次试验中的志愿者接受了了一个剂量的药物后，研究人员都会采集他们的脑脊液。

以前的研究表明，亨廷顿蛋白的水平可以在脑脊液里检测。由于细胞在HD开始发展时生病，细胞里的内容会漏到脑脊髓液中，而这种液体在大脑周围循环。

由于HTT-RX治疗的目的是降低大脑中的亨廷顿蛋白水平，我们可以测量药物治疗前后，在脊液中亨廷顿蛋白的水平。

“现在的关键是开始更大的试验来研究 IONIS-HTTRx 是否缓解疾病进展”

我们认为，Ionis今天的新闻稿中最令人兴奋的消息是：“在1 / 2A阶段的研究中，观察到突变亨廷顿蛋白的剂量依赖性减少”。而Frank Bennett，Ionis的首席科学家，也声称亨廷顿蛋白的降低“大大超出了我们的预期”。

这意味着，接受Htt-Rx治疗的患者，他们的脑脊液中的亨廷顿蛋白出现减少。在此基础上，看起来是药物起效了，亨廷顿降低的目的已经达到！

剂量依赖意味着更高剂量的药物会导致的脊髓液中较低水平的亨廷顿蛋白。这是很好的证据，证明观察到的效果确实是由于药物导致的，而不是治疗的其他方面导致的。

现在是什么？

这是大事情！HD社区的每个人都应该感谢参加试验的勇敢志愿者。我们也应该感谢罗氏，特别是Ionis，深信这种方法、并耕耘多年，最终获得了成功。

但我们还没有完成！下一步呢？

首先，我们必须进行一个人数足够多试验，进行足够长时间的治疗，长到足以影响HD症状的进程。第一次试验的成功为更大的研究奠定了基础。

参与这项研究的研究人员也知道下一次试验的紧迫性。在新闻发布会上，该试验的主要研究者，Sarah Tabrizi教授说：“现在的关键是快速移动到一个更大的试验来检验HTT-Rx是否能延缓疾病进展”。今天宣布罗氏公司将会继续这个试验，这是一个很好的迹象，表明试验会尽快开展。

这是HD社区的一个伟大的日子，我们将走上2018更令人兴奋的工作之路。有史以来第一次，HD患者正在接受的治疗是明确能降低致病蛋白水平的。直到下次试验结束以后，我们才能知道这是否能改善症状。我们也需要密切关注这个药物可能的长期副作用。

这是最好的新年礼物！

HDbuzz的联合创始人Ed Wild 是Ionis HTTRx 项目的调查员，也是Ionis和罗氏公司科学建议委员会的成员。所以这篇文章是由Jeff Carroll撰写，Jeff和罗氏有动物试验的合作，但是并没有参加这个试验。Tamara Maiuri 没有利益冲突。想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2020. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。了解更多请访问hdbuzz.net

于2020年10月21日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/249>下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。