

Uniqure公司领先HD基因治疗

FDA批准AMT-130疗法IND申请



Dr Jeff Carroll撰写

2019年2月12日

Professor Ed Wild编辑

Xi Cao译制

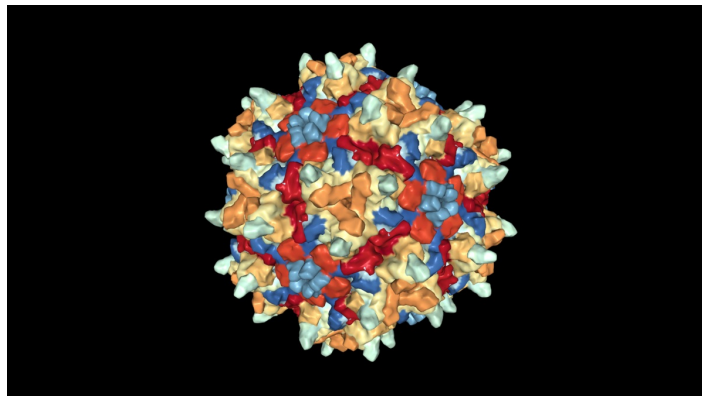
最早发布于2019年1月29日

总

总部位于荷兰的生物技术公司 UniQure，已获得美国FDA药品监管机构的批准，首次开始对HD进行基因治疗试验。根据 UniQure 提供的方案，他们通过向大脑注射病毒，病毒进入大脑后、降低有害的亨廷顿蛋白。

亨廷顿蛋白降低

HDbuzz团队对降低亨廷顿蛋白——这是治疗HD的一系列方法HD特别感兴趣。可以尝试使用许多不同的技术去降低亨廷顿蛋白来达到一个目标：降低细胞中突变亨廷顿蛋白的水平。



Uniqure的AMT-130疗法将会使用一种腺相关病毒（AAV）来输送基因疗法到大脑。

HD的主要病因是HD基因突变导致，这个基因是导致HD的根本原因，但是根据这个基因的指令生产的突变蛋白质，才是主要的捣蛋分子。

我们的细胞不断地读取我们的基因来制造新的蛋白质分子。蛋白质是让细胞保持健康并完成工作的小机器。但细胞不直接使用DNA作为模板来构建新的蛋白质 - 它们非常小心地将DNA中的指令复制到DNA的亲戚，叫信使RNA，以创建基因的临时拷贝。然后使用信使RNA拷贝告诉蛋白质制造机器该生产哪种蛋白质。

降低亨廷顿蛋白这个策略的目的是减少幕后黑手- 突变亨廷顿蛋白的产量。由于信使RNA分子是将遗传信息从DNA传递到蛋白质制造机器的中间人，因此最靠谱的策略就是干掉中间人 - 信使RNA分子。

现在的进展和UniQure的新闻

目前在Ionis，Roche和Wave Life Sciences的临床试验中使用了几种降低亨廷顿蛋白的药物。这些

依赖于反义寡核苷酸或ASO-也就是一小部分合成DNA，它可以识别单个信使RNA分子并标记它们进行破坏。

在2017年底，我们了解到RG6042的治疗首次降低了神经系统中的突变亨廷顿蛋白，而就在本周，第一批患者加入罗氏的3期临床实验-GENERATION-HD1，如果试验证明RG6042可以缓解疾病恶化，RG6042也会被批准上市。

但是，还有其他一些不同的方法可以降低亨廷顿蛋白，其中一种方法在上周得到了美国食品和药物管理局（FDA）的信心。一家名为UniQure的公司，该公司总部位于荷兰阿姆斯特丹和美国马萨诸塞州。他与众不同的是，他们试图通过基因疗法来降低亨廷顿蛋白。

基因疗法有什么与众不同？

像罗氏公司的RG6042这样的ASO药物可能是由DNA制成的，但这种DNA并不是永久性地整合接受治疗的患者的细胞中。相反，基因治疗包括改变人类DNA或将新的遗传指令插入人体细胞。

理论上只有细微差别，但实际上会产生巨大的差异，因为基因治疗可以持续数年甚至数十年，不像ASO或传统药物必须一次又一次地注射药物，因为它们药效褪去得更快。

最明显的基因治疗方法可能是编辑我们的基因、去除导致HD的突变。这当然很有吸引力，但很难安全地做到。相反，大多数致力于HD基因治疗的公司正在尝试使用它来实现类似于我们现在知道的ASO药物可以做的事情 - 干掉RNA信使，减少有害突变亨廷顿蛋白的生产。

问题是大脑中的每个细胞都有HD突变，并且每天都在产生突变亨廷顿蛋白。目前HD基因治疗方法的目的是将神经元变成小工厂，为他们自己的问题制造解决的药物。他们通过为细胞提供一个额外的基因来实现这一目标，这个基因携带有寻找并摧毁亨廷顿信使RNA的指令。这种武器是一小块RNA，称为**微型RNA**，具有非常精确的设计，让它能黏住亨廷顿RNA。当细胞看到两片RNA粘在一起时，它会激活它自己的RNA删除机制、破坏它们。

再说一遍



你可能需要脑外科手术，需要在头上开一个洞.....但是通过一次性的神经外科手术将基因疗法注射到大脑中，可以产生持久的，甚至终身的治疗。

这有点复杂，所以让我们回顾一下。

我们需要解决的问题是一个不断制造亨廷顿蛋白信使RNA的突变HD基因，告诉细胞制造这种突变亨廷顿蛋白。

解决方案是添加一个新的基因，产生另一个RNA，即微型RNA武器。它粘附在亨廷顿蛋白信使RNA huntingtin messenger RNA,上、并除掉它。较少的亨廷顿信使RNA意味着较少的亨廷顿蛋白被制造出来。

像病毒一样传播

神经元大体上是不可替换的。一般来说，一旦这样的脑细胞被杀死，它们就不会再回来了。

从治疗HD的角度来看，这绝对是一个好消息+坏消息的情况。到目前为止，我们还没有替代HD患者大脑中死亡的脑细胞的技术。但是，好消息是，如果我们能欺骗一个神经元、并让它自己成为一个制药厂，我们只需要做一次，假设神经元能活得和携带它的人一样长。

大脑疾病的基因治疗就是利用病毒来做到这一点。几十年来，研究人员一直在研究一种叫做腺相关病毒（AAV）的微小无害病毒。这种病毒在生命中实际上只有一个目标——潜入一个细胞，让这个细胞复制DNA、制造更多病毒。

通常情况下，这是非常糟糕的情况。然而，如果我们弄出病毒自己的DNA，并在其中填充有用而不是有害的指令，会发生什么？通过这样做，我们可以利用病毒出色的能力潜入一个细胞，并用新的DNA重新编程细胞。

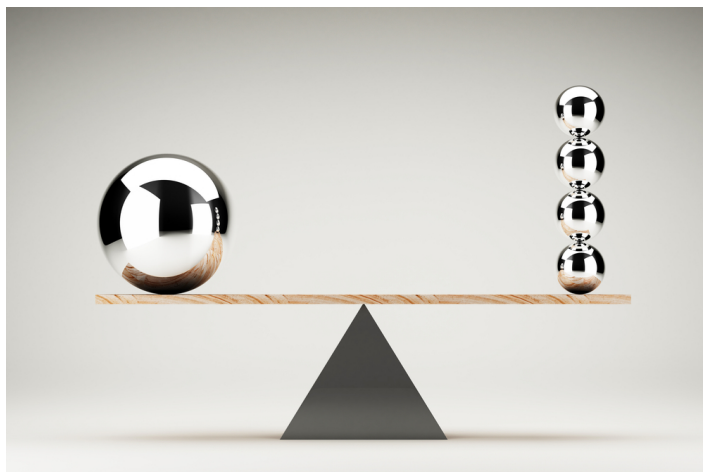
一次性给药就能长期治疗听起来很好，但毫无疑问有几个缺点。

首先，病毒只能通过直接注射进大脑才能进入神经元。这种治疗需要进行神经外科手术才能精确地将病毒载物输送到大脑的右侧。不用说也知道，脑部手术不是一个轻松的事情。

另一个主要的潜在缺点是，这种治疗带来的任何益处和副作用，都可能是长期的，而且可能无法停止。

这是一种高风险、高回报的方法。

AMT-130和IND批准



基因治疗是一种高风险、高回报策略。这些治疗带来的益处可能是持久的，但伴随的任何副作用也可能是长期的。它对临床试验的设计和进行都要求非常严格。

针对HD的基因治疗研究，Uniqure公司通过创造一种AAV病毒，它会带有一个微型RNA武器指令，再粘上亨廷顿信使RNA。病毒和这些指令——一起构成了“药物”，药物的名称叫**AMT-130**。

Uniqure本周的重大声明是，负责监管药物和临床试验的美国食品药品监督管理局（FDA）已授予**AMT-130**，**试验用新药(IND)**地位。这是任何新药开发的一个巨大里程碑，也是一个在进入人体试验前必须攻克的主要障碍。Uniqure的声明表明，FDA已经审查了他们的AMT-130数据和计划的研究，并对他们继续进行感到高兴。

IND申请是保密的，所以我们不知道Uniqure公司提交的具体细节。但在2018年的科学会议上，Uniqure提供的数据显示，AMT-130在注射到HD小鼠大脑后，可以很好地将基因产品输送到神经元中，从而减少产生的亨廷顿蛋白的水平。在运动功能测试中，经过治疗的小鼠比未经治疗的动物表现更好，并且寿命更长。在拥有更大的大脑的猪中，他们还证明病毒的载体在大脑脑区中的扩散表现可喜，这些脑区在HD中被认为是很重要的。

除了公司进行的动物研究外，IND申请还将提供大量的安全数据、治疗方法的详细信息，以及大量有关计划的人体实验的信息，包括相关研究人员的专业知识以及提议的研究将如何进行。

下一步是什么？

现在IND的申请成功，Uniqure正在推进一些雄心勃勃的计划。

IND之后的下一步通常是制药公司进行他们第一次人体实验。在HD试验中，我们也看到一些公司将1期实验（安全性研究）和2期实验（有效性研究）一起进行。

Uniqure在新闻稿里也声明，“FDA批准IND使Uniqure能够启动计划的剂量递增、随机和对照的1/2期临床试验，以评估一次性治疗AMT-130对HD患者的安全性、耐受性和疗效。Uniqure预计今年下半年将在美国开设多个临床点，并开始给患者用药。”

尽管新闻稿有时承诺的比他们能提供的更多，但令人兴奋的是，Uniqure似乎计划在2019年下半年开始测试他们的药物，并显然有一个详细的初步研究计划。我们仍然不知道拟议研究的确切细节（或研究地点的位置），但随着计划的制定，预计将在2019年一切都会浮出水面。

这些意味着什么？

这里有很多信息需要消化，但总的来说，这是朝着正确方向迈出的一大步。今年就已经有两个优秀的HD人体临床实验，在患者中测试ASO药物，现在看来，HD的第一个基因治疗方法也将可能同时发生。其他几家公司也在研究基因治疗，包括Voyager和Spark——尽管目前还没有一家公司能像Uniqure那样获取IND审批、进行基因治疗。

每种方法都有自己的一组潜在风险和收益。在这个阶段，没有人知道治疗的最佳方法是什么，这就是为什么需要同时进行所有这些人类研究。

所有这些公司和监管机构都看到了这些项目的潜力，这真是令人鼓舞。随着2019年的到来，我们期待着为您带来更多好消息。

作者没有利益冲突需要申明 [想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。](#)

HDBuzz2011-2025. 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2025年5月17日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/267>下载