

# 解读 Wave降低亨廷顿蛋白临床试验PRECISION-HD2初步数据

Wave宣布ASO药物WVE-120102降低了脑脊液中突变亨廷顿蛋白的水平，但是令人困惑的是，投资者对此表示了不满，我们对此有什么了解呢？



Dr Jeff Carroll撰写 | 2020年2月15日 | Professor Ed Wild编辑 | Xi Cao译制

最早发布于2020年1月03日

**反**义寡核苷酸(ASOs)是一种基于修饰DNA的药物，目前正在亨廷顿舞蹈症(HD)中开展多个临床试验，目标皆是降低大脑中有害的突变亨廷顿蛋白(mHTT)。Wave公司已对两种新的ASO药物进行了平行试验，方式都是通过腰椎穿刺注入患者的脑脊液。在2020年到来之前，Wave宣布PRECISION-HD2试验中的药物已成功降低了脑脊液中突变亨廷顿蛋白的浓度。浓度降低的幅度很小，为12%，因此Wave公司将在两个试验中增加更高剂量的队列。虽然投资界似乎对此感到失望，但我们更迫切地需要去看完整试验结果，对我们而言好消息是，目前世界上有多种降低突变亨廷顿蛋白的药物。

## 降低突变HTT

正常的亨廷顿基因发生突变，突变亨廷顿基因通过让细胞产生有害的蛋白质(突变HTT)，从而损害了大脑。减少这种蛋白质的产生，或者降低突变HTT是HD药物研发的重点。

几年前，一种叫做HTTRx的药物引起了轰动，当时该药物成功降低了HD患者脊液中突变HTT的水平。该药物后来改名RG6042，现在正由罗氏(Roche)在GENERATION-HD1试验中进行测试，该试验有望告诉我们降低突变HTT是否会减慢HD的发病进程。RG6042是一种由DNA制成的药物，可中断蛋白质生产链。像这样的DNA药物被称为反义寡核苷酸或ASO。

Wave是第二家开始测试针对HD的ASO药物的公司。Wave同样希望能实现降低突变HTT蛋白水平的目标，不过会有一些改变。

每个人都有亨廷顿蛋白基因的两个复制，其中一个继承自母亲，另一个继承自父亲。一个异常的复制足以导致细胞产生突变HTT(mHTT)，从而引起HD。但是这些细胞也会产生正常并健康的蛋白质，科学家将健康的蛋白称为野生型亨廷顿蛋白(wtHTT)，因为这中蛋白在自然中更常见。

罗氏的RG6042对突变HTT和野生HTT具有相同的效果。这款药物无法区分两种蛋白质，预期同时降低突变HTT和野生HTT。

Wave的ASO药物目标只针对突变HTT，而野生HTT的水平则保持不变。

这是一项更艰巨的任务，所以Wave必须设计两种不同的药物。每种药物各针对一个小小的基因拼写差异，这些差异有时会与导致HD的突变基因一起遗传下去。这些拼写差异本身并不能做出什么改变，但是在携带这些遗传标记的人群中，它们可以将药物带到突变HTT蛋白的生产线。Wave估算大约三分之二的HD患者拥有这两种必要的遗传标记中的一个，适合使用两种药物之一进行治疗。

Wave于2017年启动了两项试验，名为PRECISION-HD1和PRECISION-HD2，测试称为WVE-120101和WVE-120102的药物。在每个试验中，患者被随机分配接受药物或安慰剂（无的药物注射）治疗。随着进度发展，四种不同剂量（分别为2、4、8、16毫克）的药物被试验，我们观察这项研究结果时，记住这一点很重要。每个病人大约有五个月的治疗时间，所以试验过程很短暂。

## 头条新闻

Wave公司最近发布了PRECISION-HD2试验的初步数据。同时观察了全部有效药物治疗组，也和安慰剂治疗组做了对比之后，发现WVE-120102成功降低了脑脊髓液中的突变HTT。Wave的公告显示突变HTT降低的程度约为**12%**。

如果一种药物有效，我们就期望更高的剂量能产生出更大的效果，这叫**剂量依赖性**。在临床试验中出现了这种反应，则意味着药物正在按照预期发挥它的作用。尽管Wave的公告中没有给出太多细节，但他们声明了在所有试验组中，最高药物剂量下降低突变HTT，确实出现了剂量依赖性。

我们需要明确的是Wave尚未公布足够的信息。所以目前无法让我们确切了解脑脊液中突变HTT的含量与PRECISION-HD2药物剂量之间的关系。这是这些小型早期试验的常态，我们期望很快会有更多数据公布，未来将能够评估突变HTT水平和药物剂量之间的关系。

安全，是容易被轻视的重要试验原则。从现有信息来看，该药物的短期安全性良好。“不良事件”（adverse events）在接受药物治疗的患者中出现的频次，并没有比在接受安慰剂治疗的患者中更高。因此就其本身而言，这种药物的首次人体试验结果非常可靠。

## 苹果还是桔子？

第一个登山者的经历充满探险的艰辛，但获得的赞扬也是最多的。第二个登山者在享受前人的宝贵经验时不免会被拿来与前人比较：你是否比前人爬得更快了？

药物研发也是一样，罗氏的RG6024是第一例用于降低亨廷顿蛋白的反义寡核苷酸药物（ASO drugs）。在这之后的两年中，我们得到了这种药物的研发细节以及大量试验结果。今天，WAVE着手研究的药物与罗氏两年前的药物着眼点相同——均为反义核苷酸。所以，WAVE的药研结果不可避免地被拿来与罗氏的RG6024比较了。事实上，两种药物之间有着重要的不同之处，因此两者的对比也没有人们想象中那么必要。但是我们还是来比较一下，看能从中学到什么。

WAVE的药物在试验中成功降低了12%的HD突变蛋白（mHTT），而RG6042降低的HD突变蛋白降幅则在40%到60%之间。12%比40%少，这意味着Wave的药效要差一点吗？先别着急，让我们来看看...

目前为止，没有任何药物可以减缓HD的病程恶化，所以我们并不知道理想的亨廷顿突变蛋白降幅是多少。对于哪一种将会是更好更安全的治疗——是WAVE药物的方向（只针对性减少突变蛋白）？还是罗氏的RG6042（同时减少突变和野生亨廷顿蛋白）？我们尚未可知。而我们试验这两种药物的目

的正是为了明确哪种药物对治疗HD症状最为有效，同时也更加安全。

在两种药试验使用的药物剂量也是不同的，罗氏的RG6042的最高用药剂量是120毫克；而在WAVE的PRECISION-HD2试验中，WVE-120102的最大用药剂量是16毫克。由此我们可以看出，在用药剂量上，两者有非常大的差异。

基于这些试验数据，我们可以得出WAVE的药物在低剂量（16毫克）使用时是安全的。因此，WAVE宣布将在下一轮PRECISION-HD2中增加试验组把注射药量从16毫克加大到32毫克（原本最大安全剂量的两倍）。所以，已经试验得出的12%的mHTT降幅也许有机会看到更大的降幅。

即使完全一样的试验在以人为试验对象之前，已经在动物身上被相当细节化完成过，但理想的药物剂量仍有可能难以被预测，因此前文提到的对药物的酌量增加成为了药物研发中较常见的策略。在必要时这种策略会被应用，它以药效的成功性（有效且安全）作为指引，逐步增加剂量。如果达到某一药剂量时出现问题，那么试验将会返回到之前的安全剂量，在更大的试验中进行测试。

WAVE正是通过尝试更高的剂量来获得突变亨廷顿蛋白的更大降幅。如果32毫克的剂量在试验中表现良好，那么WVE-120102的剂量可能就还有上调空间。

WAVE不仅在PRECISION-HD2中将药物剂量升高至32毫克，药物试验PRECISION-HD1中的药物的使用剂量也被提高了。因此，原本定于2020年下半年的两个实验结果将被推迟公布。

## 突变蛋白，野生型蛋白和总蛋白

然而试验结果还有另外一个理解的难点是：WAVE致力于研发针对突变蛋白（mHTT）的减少，同时不损伤正常的野生型亨廷顿蛋白（wtHTT）；而罗氏的药物则会同时降低突变和野生型蛋白。

因此，即使两种药物都使突变蛋白达到了相同的降幅，在突变蛋白降幅数据的背后其实有更多细节值得被关注。在罗氏的大型试验结束前，我们很难明确在减少突变蛋白的同时带来的野生型蛋白降低是否会造成任何不利影响。

所以起码值得庆幸的是，我们现在已经知道只降低突变蛋白这个途径是可行的，接下来我们要做的就是给予耐心等待更多信息。

对于WAVE的药物是否可以在不改变野生亨廷顿蛋白的情况下减少突变蛋白，目前也尚未有足够多的数据来分析。

由于突变亨廷顿蛋白的特殊性，它们很是容易被精确测量的，然而脊髓液中所包含的野生亨廷顿蛋白是无法被直接测量的。但是，两者的总和（突变蛋白和野生亨廷顿蛋白）是可以通过测量得出的。WAVE在试验中测量两者的总和时，并未发现药物对这个总和产生改变。

这可能看起来很奇怪-如果WAVE的药物在试验中减少了12%的突变亨廷顿蛋白，并且野生亨廷顿蛋白的水平并未改变，那么蛋白总和是不是应该出现6%的降幅呢？这其实不一定，因为每一次的测量都会有一定的误差，这个推论的前提也未必精准。

并且，基于突变亨廷顿蛋白的降幅较小，我们也很难确定WVE-120102对野生亨廷顿蛋白完全没有影响。所以，在目前的情况下，我们没有办法得到任何结论。因此，为了使我们更好理解HD患者脑脊液中突变亨廷顿蛋白改变和亨廷顿蛋白总和之间的关系，我们仍需多方资源的更多信息。

# 生活是复杂的

在WAVE公布消息后，人们社交媒体频频发出猜测，投资人之间仿佛也有一个普遍的论调认为这些数据是应该让WAVE失望的。

说实话，我们并不支持这种把一切过于简单化的说法。这种说法武断地将重点放在了亨廷顿突变蛋白降幅的数据上的比较和昂贵的大剂量药物试验组的增加，这样无疑是狭隘的。

事实上，RG6042在Ionis制药的第一次人体临床试验阶段也有完全相同的经历。试验刚开始的时候，计划之中的剂量是四个剂量，再到第五个更高的剂量，试验进行顺利时药剂量会逐渐升高。而WAVE公司的操作的不同之处在于，他们宣布初次试验数据的同时，也决定增加一个更高剂量的实验组。

我们的建议一如既往，在从新闻尤其是社交媒体上获得资讯或听取论调时要斟酌再三。我们应该尽可能结合多方面的资讯，令人疑惑的事情时常发生，那是因为大家其实都各执一词亦无完整的答案。

随着科学家们的研究不断取得进展，我们也对各种试验结果和数据产生着兴趣。假设WAVE公布的是试验数据是完全精确的，那它将意味着一个重要的里程碑：世界上不止一种药物可以减少HD患者脊髓液中的突变蛋白了。客观来说，现有的药物中，不仅有可以减少亨廷顿蛋白总数的药物，也有仅仅以变异亨廷顿蛋白为目标的靶向性药物。这样一来，我们就可以对比或权衡这两种治疗方式对于HD患者的收益以及风险。

WAVE研发的药的最佳剂量是多少呢？它是否能减缓HD的疾病进展呢？它们与其它HD治疗药物比起来怎么样呢？有很多问题仍待解答，但我们现在只能耐心一点、等待试验结束、期待更明确的答案付出水面。无论如何，2020新年初始的这一缕光终归是让人谨慎地欣慰的。

---

卡罗尔博士曾为Wave Life Sciences进行过临床前研究，但在公司没有个人财务利益。Wild博士在PRECISION-1和-2研究启动前曾担任Wave生命科学的顾问，但自这些研究启动以来，他没有在其中扮演任何角色，在Wave也没有个人财务利益。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](http://hdbuzz.net)

于2025年5月16日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/277>下载