亨廷顿病临床试验汇总

亨廷顿病临床试验汇总

Dr Rachel Harding撰写 | **2021年7月07日** | **Dr Leora Fox编辑** | **Xi Cao译制**
最早发布于2021年4月26日

HD群体最近似乎被来自不同公司和临床试验的消息更新所淹没。新闻以及消息并非完全的悲观和绝望。尽管一些临床实验的领跑者存在一些令人失望的地方，但是也仍然有许多不同公司在更新和散播积极的消息，让我们有理由继续保持希望。在这篇临床试验综述中，我们希望为您提供一个关于亨廷顿病各种潜在治疗方法的简要概述。我们希望这篇文章让读者们可以在第一时间了解到正在发生的一切。

解决问题的根源——寻找降低亨廷顿蛋白的疗法

我们在HDBuzz(亨廷顿舞蹈症研究信息网)谈论降低亨廷顿蛋白的疗法已经有很长一段时间了，包括正在进行的先进临床试验。降低亨廷顿蛋白治疗的基本前提是，旨在减少亨廷顿患者身体和大脑中产生的有害形式的亨廷顿蛋白的数量。研究这些方法的科学家们希望，通过减少有害蛋白的数量，他们可能会减缓甚至逆转亨廷顿舞蹈症的进程。亨廷顿是一种必不可少的基因，特别是在大脑发育过程中，这意味着我们必须警惕从细胞中完全消除它。因此，降低亨廷顿蛋白是一种谨慎的平衡行为，即减少足够的蛋白以希望改善症状，同时留下足够的功能性蛋白在细胞内继续完成其正常工作。 但是制药公司采取了哪些不同的策略来进行降低亨廷顿蛋白的治疗呢?

即使试验没有给我们我们希望的结果，我们仍然可以从他们的发现中学习到很多，以帮助我们为患有HD的人寻找新的药物。

使用ASOs药物来降低亨廷顿蛋白

研究人员已经开发出一种被称为反义寡核苷酸(简称ASOs)的分子，它会把亨廷顿的遗传基因信息mRNA作为靶向。这个遗传信息给细胞提供制造亨廷顿蛋白的配方，所以如果我们用ASO让配方变得没法读，那么亨廷顿蛋白的水平就会下降。ASOs的一个缺点是，因为它们是大而笨重的分子，需要重复给药，所以它们必须通过脊髓注射给药。

罗氏公司的临床候选ASO药物，叫做tominersen，它把正常的和有害的亨廷顿蛋白的配方都作为靶点。Wave公司也使用ASO疗法，但他们的策略与罗氏略有不同。Wave设计的ASOs将只针对有害形式的亨廷顿蛋白的遗传信息，因为它们被设计为，识别只在有害的亨廷顿蛋白基因中发现的微小遗传片段。这一策略将使健康的亨廷顿蛋白保持完整，但并不是每个人都有这个特殊的遗传片段，所以这意味着这种药物，如果成功，并不能治疗所有的HD患者。

不幸的是，罗氏和Wave公司近期针对亨廷顿病的 ASOs试验并不成功。在Wave的PRECISION-HD试验中，ASOs药物并没有像科学家们希望的那样发挥作用:治疗是安全的，但只是不能降低亨廷顿蛋白。然而，Wave正在开发第三种有所改进的化学结构的ASO，会在不久的将来进行临床试验。在罗氏的案例中，由于一个独立委员会的建议，GENERATION-HD1试验被叫停给药，该委员会可以查看和访问所有的实验选取数据。

必须要强调一点，临床试验并不等同于治疗。 临床试验是科学家们所能进行的规模最大、最为复杂的实验之一，即使它们没有像我们希望的那样成功，但是它们也提供了丰富的信息和数据，可以为未来的决策和治疗方案的设计提供帮助。Wave和罗氏都表示，他们都在致力于开发治疗亨廷顿舞蹈症的方法。

基因疗法来降低亨廷顿蛋白

尽管罗氏和Wave的试验并没有如我们所希望的那样进展顺利，但许多亨廷顿的研究人员仍然达成了广泛的共识，即降低亨廷顿蛋白可能是一种很有潜力的治疗HD的方法。ASOs并不是降低亨廷顿蛋白水平的唯一方法，其他公司也正在使用不同的策略。

uiQure公司开发了一种名为AMT-130的疗法，他们希望这种疗法可以成为一种一次性治疗亨廷顿舞蹈症的方法。AMT-130需要脑部手术，通过病毒吧药物扩散到整个脑部来展开治疗。这种疗法以有害的和正常的亨廷顿蛋白的遗传信息为靶点，同时降低两者。

最近，uniQue宣布了多个关于AMT-130的重要更新。首先，他们在美国的I/II期安全性试验中，给第一批10名参与者注射了药物。尽管在全球性疫情期间进行试验存在各种困难，但由于试验参与者们无私的帮助与奉献，这个步骤也提前完成了。他们还计划在欧洲进行另一项小规模人体试验。他们还公布了其在小型和大型动物身上进行的实验数据，这三份资料都显示了良好的安全性、稳定性以及AMT-130药物在整个大脑中的传播情况。

所有这些关于AMT-130疗法的技术方面的消息都很积极，但我们仍在等待长期的安全性数据，以及AMT-130疗法是否有助于治疗亨廷顿舞蹈症的症状。

> **“尽管最近遇到了挫折，HD治疗的前景是丰富的新思想和方法。 ”**

一粒降低亨廷顿蛋白的药丸

脑部手术或定期的脊椎穿刺并不是理想的治疗方式，当然也不会对世界上所有亨廷顿病患者都广泛适用。因为ASOs和基因疗法是大而笨重的分子，它们不能穿过血脑屏障，所以它们也只能降低中枢神经系统中的亨廷顿蛋白水平。 出于这些原因，科学家们对制造小分子更为感兴趣，这些小分子可以作为药丸服用，目的是降低整个身体的亨廷顿蛋白。

但是小分子是如何降低亨廷顿蛋白水平的呢? 到目前为止开发的小分子降低亨廷顿蛋白的疗法不能像ASOs或基因治疗方法那样干扰遗传信息。 相反，它们的目标是我们细胞中剪切、粘贴和准备制造蛋白质的遗传信息的机制——这个过程被称为剪接。这些小分子因此经常被科学家称为剪接调节剂。

诺华是一家对这种方法感兴趣的公司。诺华在研发的一种名为branaplam的药物，原本是用来治疗脊髓性肌肉萎缩(SMA)，现在可能被用来治疗亨廷顿病。诺华的branaplam用于治疗亨廷顿舞蹈症的临床试验已获得孤儿药资格，该试验将于今年启动。

PTC公司也有一种剪接调节剂，叫做PTC518，它能在不同动物和实验室模型中降低亨廷顿蛋白水平。目前，一项针对健康人群的一期临床试验正在进行，以调查PTC518的安全性。PTC在最近的一次投资者会议上分享的数据看起来很有希望，目前还尚未发现危险的副作用。

治疗亨廷顿舞蹈症的新基因技术

我们生活在一个由于基因技术的巨大进步，从而为治疗不同的疾病提供了新的方法的时代。为COVID-19开发的RNA疫苗就是一个惊人的例子，同时，也有一些公司在研究治疗亨廷顿病的新基因技术。

亚特兰大公司正在研究针对不同的神经退行性疾病的RNAi疗法，包括亨廷顿病。RNAi疗法的运作方式与ASOs类似，通过干扰特定的遗传信息来降低特定蛋白质的水平。亚特兰大制造了一种特殊形式的RNAi，它有一个分支结构，可以很好地扩散到整个大脑，所以他们认为这将有助于治疗与大脑相关的疾病。

Locanabio是另一家也在开发新的遗传技术的公司，其目的是针对包含指令的基因信息，给细胞提供指令，针对导致疾病的蛋白质，如有害形式的亨廷顿蛋白。我们期待在未来几个月听到这两家公司的更多细节。

其他治疗HD的方法

小分子亨廷顿降低疗法的目标是我们细胞中切割、粘贴和准备用于制造蛋白质的遗传信息的机器。

一些公司正在从非常不同的角度来研究亨廷顿病的治疗，这些角度是基于HD生物学的其它方面，而不是亨廷顿蛋白本身。这种方法的多样性应该会让我们有更好的机会找到一种或多种治疗方法，可能帮助到更多人。

Annexon公司的药物ANX005目前正在进行一项II期临床试验，用于治疗亨廷顿舞蹈症患者。这种疗法针对免疫系统的一部分，即补体系统。亨廷顿病患者似乎有过度活跃的补体系统，导致神经细胞损伤和脑细胞之间连接的改变。该疗法旨在通过阻止补体系统过度活跃来纠正这一点。

Prilenia正在进行一个PROOF-HD试验，这是一种名为pridopidine的药物的III期研究。最近，科学家们通过理解一种被称为sigma 1受体的神经细胞的作用，来探索理解pridopidine在大脑中的潜在保护作用，并取得了进展。尽管之前的pridopidine在HD患者身上的试验结果令人失望，但这项新试验将会用更久的时间来治疗早期症状明显的患者，希望能看到更好的结果。

停止CAG重复扩展

基于全基因组关联研究的大量数据，为HD症状的发病为何如此多变提供了线索，一些公司正在探索潜在药物去发现新的途径，以延迟发病年龄。虽然较长的CAG重复数通常与疾病症状的早出现有关，但有些CAG数值完全相同的人也会在非常不同的年龄开始HD发病。结果发现，造成这种变异的原因之一是在DNA损伤修复过程中所涉及的基因的DNA密码中发现的。我们现在知道，这些基因中

的一个字母拼写差异，通常情况下没有影响，但可能成为亨廷顿病症患者较早出现症状的驱动因素，并与另一个叫体细胞不稳定性的过程相关联， 这也是HD疾病进展的重要因素。Triplet公司和LoQus23公司是两家致力于DNA损伤修复过程的公司，旨在减缓或停止HD的基本进展。

Triplet目前正在进行一项名为SHIELD-HD的研究，该研究不涉及药物，但旨在跟踪随时间的推移HD病情的发展与变化，并进一步探索随着症状发展，CAG重复扩张的情况。Triplet正在进行的研究的首要目标是确定给予治疗的最佳时间。

针对亨廷顿病症状的试验

虽然基因疗法的目的是改变HD的进程，但是另一个重要的方法是开发针对症状的治疗和改善HD患者的生活质量。

Sage公司正在致力于解决亨廷顿病症患者发生的一些认知变化。他们正在开发和验证相关的工具来衡量思考和计划能力，特别是来自HD患者的报告。这种类型的评估被称为“患者量表”(PRO)，它涉及的内容是由患者直接回答的问题，而不是由医生进行的测量。Sage公司还在准备开始一项I/II期临床试验，以观察其药物Sage -718是否有助于改善亨廷顿病患者的认知症状。

Neurocrine正在与亨廷顿研究组合作，对一种名valbenazine（缬苯那嗪）的药物进行III期临床试验。该试验被称为KINECT-HD，将研究缬苯那嗪对HD(舞蹈病)运动症状的影响。缬苯那嗪在化学性质上与丁苯那嗪和氘代丁苯那嗪类似，已经被批准用于治疗一种被称为迟发性运动障碍的疾病，这种疾病会导致一些服用精神药物的人的面部和四肢运动。

观察性研究是寻找治疗HD药物的重要组成部分，希望能揭示HD生物学的新方面

观察研究及本地研究

我们已经在上面描述了目前正在开发的用于治疗亨廷顿病的主要方法，这些方法是由制药公司在当前或未来的多中心临床试验中开发的。除了上面提到的SHIELD-HD，还有一些大型的观察性研究(不涉及药物)，这些研究对于理解HD和识别HD生物学的新方面非常重要，为未来的药物开发提供了焦点及关注。

ENROLL-HD是一项针对HD家庭的观察性研究，它监测了随着时间的推移患者的HD疾病表现和变化。通过更好地了解HD，科学家们希望他们可以学习如何制造更好的HD药物。

HDClarity是一个脑脊液收集的研究倡议，以促进亨廷顿病的治疗进展。研究人员使用完全相同的方法从世界各地的参与者中收集脑脊髓液，这些样本为了解HD如何影响神经系统提供了一个窗口。

其他学术团体正在进行观察性探索，以研究HD的进展(比如PREDICT-HD)以及青少年HD或有患HD风险的年轻人(ChAnGE-HD)。许多研究小组在当地进行小型试验尝试用工具来研究HD，如新的成像方法或问卷，调查家庭和专业人士的沟通方式或基因测试经验，开发干预措施以改善生活质量，如物理治疗和语言病理疗法，或者测试现有的药物组合或替代疗法来改善副作用或睡眠。这项研究的规模较小，但可以产生新的方法来改善HD患者的现状和生活质量。

更多更新即将到来-请继续关注我们!

未来仍然可期，尽管最近出现了很多挫折，HD治疗的蓝图依然可观，还是有丰富的新想法和方法在不断出现。

风信子翻译组：赵昕润

雷切尔·哈丁没有冲突要宣布。Leora Fox在美国亨廷顿病协会工作，该协会与本文中提到的公司有关系和保密协议。 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. 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2024年1月07日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/303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。