

2021国际亨廷顿病治疗学大会-第一天

2021CHDI国际治疗学大会第一天最新进展



Dr Rachel Harding, Dr Leora Fox, 和 Dr Jeff Carroll撰写

2021年4月28日 | **Dr Rachel Harding**编辑 | **Xi Cao**译制

2021年CHDI 基金会的国际亨廷顿病（HD）治疗学大会今天开始了。这篇文章总结了大会上发布的关于令人兴奋的科学的实时进展。第一天上午的重点是临床试验的更新，下午的重点是HD的基因修饰因子，以及如何利用它们来延缓发病的年龄。

Wave和Roche的临床试验更新

首先，我们听到了来自Wave和罗氏药企的一些重要更新。我们之前也听到了两家公司HD临床试验的令人失望的消息，



总的来说，tominersen的安全性和耐受性良好，然而它没有减缓或者停止HD的症状

来自Wave公司的进展

Wave药企的Vissia Viglietta分享了最新进展。遗憾的是，PRECISION HD1和PRECISION HD2试验的结果都令人失望。Viglietta首先感谢了所有参与PRECISION-HD试验的患者，并重申Wave仍致力于寻找治疗HD的药物。然后，她回顾了最近的试验结果，试验结果显示这两个试验药物对亨廷顿蛋白的降低效果很差，而且不一致，因此Wave认为这些2个药物不值得进一步研究。当患者接受更高剂量的药物治疗时，与安慰剂相比，未观察到亨廷顿蛋白的降低。这些结果并不理想，也不同于临床试验早期观察到的比较有希望的效果。

Wave的药物旨在特别针对HD患者产生的有害的亨廷顿蛋白，同时保持正常版本的亨廷顿蛋白完好无损。一个好消息是，当患者接受治疗时，正常蛋白没有出现变化。Wave还观察到一种名为NfL的蛋白质水平没有变化，NfL是一种大脑损伤的生物标志物。然而，接受最高剂量Wave药物的患者确实有最多的副作用和安全问题，其中一些是严重的。

Wave的第三款候选新药WVE-003，也将使用“等位基因特异性（allele-specific）”的方法，也是只针对有害的亨廷顿蛋白。Wave对第三种药物抱有希望，因为他们改进了这种新型ASO药物的化学结构。在实验室培养皿中的细胞中，WVE-003看起来有望降低有害的亨廷顿蛋白的水平。在HD小鼠模型中，受HD影响的大脑某些区域的亨廷顿蛋白水平也会降低。

Wave的药物不能用于治疗所有患者，因为它们依赖于特定的DNA条形码，只有某些HD患者的HD基因中才有这种条形码。Viglietta也介绍了一种新方法，可以快速筛选患者，确定谁有参与试验的资格。她宣布了一项即将进行的1b/2a期研究，以测试药物WVE-003在患者中的安全性，并研究该新药的最佳剂量。

来自罗氏的更新

罗氏的Scott Schobel在接下来的发言中向我们介绍了GENERATION-HD1全球三期临床试验的最新情况。试验中的剂量被提前停止，但直到现在都没有具体的原因。今天，他们分享了初步数据，试验停止也是基于这些数据提供的信息。

Schobel首先表达了对研究参与者、科学家和患者组织的感谢，由于这些人的支持，让开展了全球合作成为可能。然后他回顾了该药物tominersen的发展时间表，并强调了为什么亨廷顿蛋白降低仍然被认为是一个有前途的治疗策略。Tominersen的I期/II期试验结果表明，具有良好的亨廷顿蛋白作用和安全性，因此罗氏选择了120mg作为GENERATION-HD1三期试验的最高剂量。在开放扩展研究中，所有参与者都接受了Tominersen，这些数据帮助罗氏决定了在三期临床试验中的给药频率。

最终，在GENERATION-HD1研究中，患者每8周或每16周给药一次。根据初步结果，一个独立的数据监测委员会建议罗氏停止该试验给药，在过去的几周里，罗氏获得了数据的访问权，并一直在分析数据。Schobel的分享是基于大约60%的试验人员的数据，在他们会继续增加数据并分析全部结果时。

下面是遗憾的现状：跟服用安慰剂的患者比，服用该药的患者的症状没有改善或延缓。对于每8周服用药物的人，患者的HD疾病进展可能还要稍微差一些。对许多运动和认知功能进行了测量，结果是相同的：平均而言，所有试验参与者的状况在试验过程中都持续下降。

本试验未发现新的危险副作用或安全问题。然而，那些接受药物治疗的人的脑室体积较大，液体通过脑室流经大脑。这一数据很难解释，在未来几周和几个月内需要进行更深入的分析。

总之，药物tominersen是安全的并且耐受性好，但遗憾的是，它并没有帮助减缓或停止HD的症状。这一结果是灾难性的，这也是为什么试验给药提前停止的原因。

这项研究将继续，虽然不会继续给药，但罗氏将继续在试验参与者中进行测量，以获得尽可能多的数据，以帮助未来的HD药物发现。有许多重要的问题，比如疾病阶段是否对药物tominersen的反应起作用，以及某些群体是否能比其他群体获益更多。进一步探索这些数据将有助于开始回答这些问题。

Schobel强调，罗氏致力于开发HD治疗方法，他们计划分析剩余的试验数据，并尽快与HD合群分享所吸取的经验和教训。

答疑环节

两位演讲者都回答了在线听众的问题。

问：为什么Wave的药物不能像之前预期的那样降低患者的亨廷顿蛋白水平？

答：Viglietta强调了，Wave当时没有一个好的动物模型能够提前在动物体内测试他们的ASOs药物。而新药物WVE-003试验的情况就非常不同了，在该试验中，他们有在动物中降低亨廷顿蛋白的数据。她接着解释说，在PRECISION-HD试验中，大脑和神经系统不同部位的ASOs药物水平没有达到他们所希望的高度，这也可能解释了令人失望的结果。

“大自然已经发现了一种可以改变HD疾病的治疗方法，科学家在这些不同的基因中发现了变异——现在我们需要研究如何利用这些信息为HD患者群体制造药物。”

问：WVE-003的新化学结构是否可以用于改进之前PRECISION-HD试验中的药物？

答：是的；Viglietta解释说，这种化学结构有潜力被应用于制造针对PRECISION-HD试验中拥有相同基因条形码的ASO药物。至于新药WVE-003，这也需要患者的基因里有一个特定的条形码-因此，如果药物成功了，大约40%的患者可以用WVE-003治疗。

问：tominersen的给药方式（脊髓注射给药）是不是对罗氏GENERATION-HD1试验的结果产生了影响？

答：Schobel表示，目前还不清楚，但希望通过对GENERATION-HD1试验的完整数据分析，我们会有更好的想法。

问：考虑到tominersen研究中脑室容积的增加，大脑炎症会不会成为WVE-003的一个重要安全考虑因素？

答：Viglietta回应说这是一个考虑因素，但需要更多的分析，不同的药物可能会引起不同的反应。

问：这些结果将如何影响Wave和罗氏这两家药企未来的努力？

答：Schobel强调，这些数据将使罗氏和整个HD研究界更好地了解生物标志物与临床指征的关系，这将为整个HD领域的未来药物试验提供更多信息。

我们都曾经期待在这两项试验中取得不同的结果，但由于这些试验的设计和执行都非常良好，它们为HD社群提供了丰富的数据，我们可以从中学习，并建设性地向前迈进。

HD人类遗传学：药物的修饰因子和机制

下午的会议集中在HD的基因修饰和它们能告诉我们HD生物学的信息。遗传修饰物是DNA密码中的微小变异，可能是亨廷顿病患者早期症状的驱动因素，可能解释了为什么一些CAG数相同的人会在非常不同的年龄出现症状。到目前为止发现的许多遗传修饰基因都参与了一个叫做DNA损伤修复的过程，这个过程也被认为会影响CAG重复序列的扩展，这个过程被称为体细胞不稳定性。

在大型人体研究中发现新的基因修饰物

James Gusella分享了需要进行基因研究来帮助我们理解和治疗HD的演讲。他提醒我们，虽然较长的CAG通常会导致HD症状的发病年龄提前，但这里存在很多差异，他的研究旨在了解原因。他强调说，大自然已经发现了一种可以改变HD疾病的治疗方法，科学家在这些不同的基因中发现了变异——现在我们需要研究如何利用这些信息为HD患者群体制造药物。

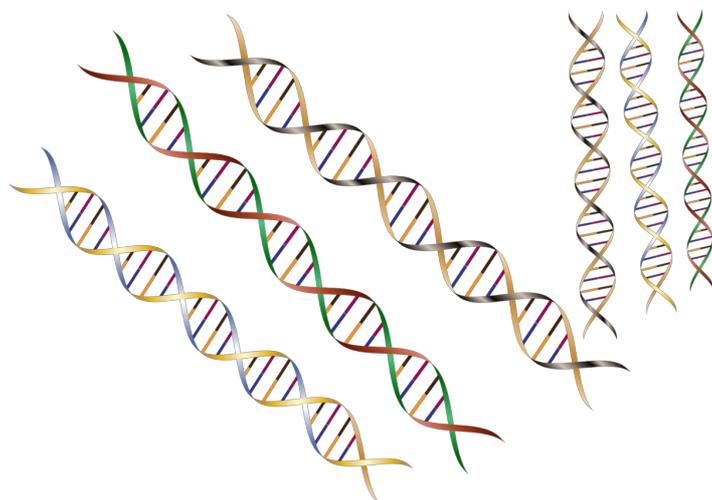
一些HD患者的CAG重复出现中断，当我们根据他们的基因检测结果预测他们开始出现症状时，这种中断可能会改变。一些症状发生的重要修饰因子是FAN1这样的基因，它们在DNA受损时如何维持和修复起着重要作用。

有助于识别这些修饰基因的全基因组关联研究正在进行中，像Gusella这样的科学家正在收集更多的数据，并使用各种统计工具来更好地理解它们的重要性。不同的修饰物可能影响不同类型的症状，在疾病的不同阶段或不同细胞类型中相对重要。成千上万的HD患者参与了这些研究，使这种大规模的数据分析成为可能，Gusella感谢他们为这项研究付出的时间和精力。

透析HD的遗传修饰：理解机制

Vanessa Wheeler在下一次演讲中深入探讨了如何解剖和解释HD基因修饰因子的数据，以帮助我们了解疾病是如何运作的。目的是在老鼠身上测试基因修饰剂的效果，特别是影响大脑和身体中CAG重复序列随时间扩展的基因，也叫体细胞不稳定性。

Wheeler为HD的工作方式提出了一种新的模式。首先是CAG重复序列的重复扩增达到临界阈值，其次是有害的亨廷顿蛋白引起的毒性。她的实验室的方法是针对前者，利用一种病毒将基因编辑技术（CRISPR）传递到小鼠的肝脏，以敲除某些导致CAG重复扩增的基因。



遗传修饰物是DNA密码中的微小变异，可能是亨廷顿病患者早期症状的驱动因素

然而，这是一个复杂的系统；敲除某些修饰基因可以增强或抑制HD小鼠模型中CAG重复序列的扩增，而其他基因则没有作用。Wheeler及其同事对具有相反作用的修饰因子之间的相互作用特别感兴趣，以便梳理出不同基因对最终影响HD发病的体细胞不稳定性的复杂影响。深入了解不同修饰剂如何独立和共同发挥作用，对于设计新HD疗法非常重要，例如Triplet therapeutics等公司正在开发的药物，我们今天稍后会听到他们的消息。

FAN1如何稳定HTT中的CAG重复

Michael Flower随后介绍了一种名为FAN1的基因，FAN1是迄今为止遗传研究中发现的最重要的HD基因修饰因子之一。Flower为观众提供了关于FAN1蛋白如何工作的背景知识，以及FAN1蛋白在细胞中的正常作用是什么——如果我们想了解FAN1的变异为什么会影响HD发病的关键信息。

他的团队开发了一种基于细胞的方法，用于分析特定基因或药物治疗对体细胞不稳定性的影响，使他们能够测量FAN1与DNA结合的位置。FAN1水平的降低大大加速了体细胞的不稳定性，突出了FAN1在这一过程中的重要性。其他基因——其他讲者之前讨论过的那些基因——也影响这个细胞系

统中的体细胞不稳定性，这表明他们正在研究同样的过程。

他现在正在对FAN1基因进行切片和切割，研究基因的哪一部分对影响体细胞不稳定性最重要。这项研究表明，FAN1可能至少有两个不同的区域影响着体细胞的不稳定性。他的团队现在正致力于探索FAN1如何与其他已知调节Huntingtin基因体细胞不稳定性的蛋白质相互作用——他们正在观察FAN1和其他控制体细胞不稳定性的基因之间有趣的相互作用。这项工作有助于勾勒出我们如何将控制躯体不稳定性的蛋白质作为HD潜在治疗试验的靶点。

阻断亨廷顿病模型的体细胞扩张

Daniel O'Reilly谈到了另一种基因修饰剂，一种叫做MSH3的基因。MSH3在体细胞不稳定过程中很重要。O'Reilly使用一种名为“RNA干扰”（RNAi）的技术来降低大脑中特定基因的水平。他的研究小组此前利用RNAi技术降低了整个大脑中HD基因的水平，取得了突破性的成果，具有强大而持久的效果。这些RNAi药物在老鼠的大脑中起作用，在猴子较大的大脑中也起作用，这是一个很好的迹象，表明它们可以在人脑中起类似的作用。

O'Reilly描述了他寻找HD有效治疗方法的个人动机，HD影响了他自己的家庭。O'Reilly工作的目标是找到能够降低MSH3水平的RNAi药物，MSH3是已知的调节体细胞不稳定性的基因之一。希望是，如果我们能够降低这种基因的水平，我们也许能够减缓体细胞不稳定。首先，他们开发了一种RNAi药物，当注射到小鼠大脑中时，它能成功地降低MSH3的水平。他们发现，降低MSH3的水平会导致HD基因体细胞不稳定性的显著降低，这表明这个过程可以通过药物治疗来控制。

O'Reilly的团队还开发了一系列RNAi分子，有效地降低了影响体细胞不稳定性的所有已知基因的水平，这将是该领域非常有用的工具。

通过停止体细胞不稳定来治疗/预防HD和其他重复扩张障碍疾病

Irina Antonijevic介绍了由Triplet公司开发的一种新的治疗HD和其他重复扩张疾病的潜在疗法TTX-3360。首先强调了，有许多不同的神经系统疾病都是由于重复扩张导致-比如果在HD中的CAG重复。

Triplet的方法是通过针对前面讨论的一个修饰基因MSH3来制造药物，用来靶向CAG重复序列的扩增。尽管有几个基因已经被确认可以改变CAG重复序列的扩增，Triplet还是选择了关注人类的MSH3基因，因为在动物中去除MSH3不会影响它们的寿命，而且致癌的风险最低。将HD小鼠模型中的MSH3水平降低50%，可减少体细胞扩张。加上更高水平的体细胞扩张导致早期疾病症状，这证明了为什么MSH3是一个很好的药物靶点。

Tripet的临床候选药物被称为TTX-3360，它是一种ASO药物，已经在小型和大型动物模型中进行了安全性测试并在动物的大脑传播。Tripet试验了将药物送入大脑的最佳方法，以观察药物最好地扩散到受HD影响的大脑关键区域。通过直接向脑室内注射药物，他们希望药物能在大脑得到均匀传播。

Triplet计划于2021年底开始在症状前和早期症状的HD患者中进行I/IIa期临床试验。他们将测量MSH3的降低以及一些成像和液体生物标志物。Antonijevic接着描述了一个由Triplet进行的名为SHIELD-HD的观察性临床试验，以更好地了解CAG重复扩张如何与HD症状一起进展。尽管面临疫情的挑战，SHIELD-HD试验的招募比预期更顺利。合格的SHIELD参与者将被邀请参加即将到来的TTX-3360的I/II期试验。感谢参与者和HD组织使SHIELD-HD成为可能。

直到明天...

会议第一天的会谈到此结束。我们明天会有更多的新闻和最新消息。

雷切尔·哈丁没有冲突要宣布。Leora Fox为美国亨廷顿疾病协会工作，该协会与本文中提到的许多公司都有关系和保密协议。杰夫·卡罗尔是三联疗法的科学顾问委员会成员，和Triplet有经济利益。他没有写任何与Triplet的报告有关材料。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/304>下载