

## 来自PTC Therapeutics和uniQure关于其降低亨廷顿蛋白试验的最新消息

PTC Therapeutics和uniQure带来关于其降低亨廷顿蛋白试验的最新消息

Dr Leora Fox 和 Dr Rachel Harding撰写 | 2023年7月31日 | Dr Jeff Carroll编辑 | Xi Cao译制  
最早发布于2023年6月21日

**6**月21日，PTC Therapeutics和uniQure分享了各自临床试验的数据，两家机构都测试了通过降低亨廷顿蛋白来作为治疗HD的方法，但却采用了不同类型的治疗手段。在本文中，我们将介绍他们各自提供的数据，这些数据的含义以及两家公司将采取的下一步措施。

### 降低亨廷顿蛋白以医治HD

PTC和uniQure治疗亨廷顿舞蹈症的方法都是基于亨廷顿舞蹈症遗传学的基础。一种叫做亨廷顿蛋白的基因会扩增，产生一种被认为会损害脑细胞的超长蛋白质。数十家制药和生物技术公司正在研究减少这种有缺陷的长亨廷顿蛋白数量的疗法，这种方法被称为降低亨廷顿蛋白。PTC和uniQure是两家正在进行该领域临床试验的公司，尽管它们的方法截然不同。



PTC-518是可以口服的药物

#### PTC：通过吃药来接近基因？

大多数正在开发的降低亨廷顿蛋白的药物都是针对基因和蛋白质之间的“中间人”，一种被称为RNA的遗传信使。PTC的药物PTC-518采取了一个复杂的剪切-粘贴的策略，让“中间人”出现停止的标识。细胞的机制看到了停止标识，决定不再继续制造蛋白质。

这种类型的药物被称为拼接调节剂，这种方法的一个主要好处是它可以口服。根据动物实验的数据，我们知道口服PTC-518可以到达大脑和身体的许多部位，而不需要脊椎注射或脑部手术等开刀手术。PTC-518的目标不仅是已经扩展的亨廷顿蛋白，同时也包含常规形式的亨廷顿蛋白，因此在使用这种药物治疗后，两种形式的蛋白都会降低。

## uniQure: 一针疗法就能永远降低亨廷顿蛋白？

我们之前已经写过几次关于uniQure治疗HD的独特方法，这是同类产品中的第一个。基因疗法从根本上改变了一个人的基因，从而尝试治疗或治愈一种疾病。尽管仍然以遗传信息分子为目标，但是uniQure公司的药物AMT-130的方法与PTC公司的方法大不相同。

AMT-130是一种人造遗传物质，被包装在一个空的、无害的病毒中，通过手术进入大脑深处。他们的想法是，通过一次性的大脑手术将治疗扩散到许多脑细胞中，建立一个小工厂，在未来的许多年里继续生产基因“解毒剂”。这将阻止亨廷顿蛋白RNA信息在AMT-130进入的每个脑细胞中产生更多的亨廷顿蛋白。

## 来自PTC的更新

### PIVOT-HD的核心

HDBuzz报道了PTC-518正在进行的试验的开始，接下来让我们回顾一下相关内容。这项为期约3个月的试验计划涉及到美国、加拿大、欧洲和澳大利亚的约160名参与者。参与者将口服几种不同剂量的安慰剂或PTC-518 (5mg或10mg)，并前往研究地点进行与安全性、副作用、血液中亨廷顿蛋白水平相关的相关评估，以及与他们的运动、情绪和思维能力相关的测试。完成研究的人可以选择参加“开放扩展研究”项目，参与者都可以收到PTC-518，并继续定期进行研究访问。

这项试验的一个独特之处在于，它是为有非常早期症状的HD患者设计的，甚至可能在他们出现运动症状或日常能力发生重大变化之前就开始进行干预。但在中途，PTC宣布了一些变化。他们决定扩大研究范围，将有可测量的运动症状和日常工作早期困难的患者纳入研究范围，这些人有时被称为“早期HD”。此外，他们将药物试验期从3个月延长到12个月。由于这一延长，在获得美国联邦药物管理局的批准方面随之延迟，因此美国暂停了试验的招募，但在其它地方仍然按计划继续进行。我们在2022年11月中写了更多关于这些公告的内容。

### PIVOT-HD共享的数据显示PTC-518降低了亨廷顿蛋白水平

在PTC分享这些试验变化的同时，他们宣布他们将在2023年上半年分享研究的前三个月部分数据。一则有帮助的报导: 当一家公司宣布他们打算在一个特定的时间窗口发布新闻时，通常情况下他们会在这个时间窗口的最晚时间进行分享——在这种情况下，发布时间预估为2023年6月下旬。

### “接受PTC-518治疗的患者的亨廷顿蛋白水平降低”

PTC与投资者举行了会议，并发表了一份声明，分享了他们迄今为止在PIVOT-HD试验中的发现。这一阶段的一个重要发现是，接受PTC-518治疗的患者体内的亨廷顿蛋白水平被降低了，而接受更高剂量药物治疗的患者体内的亨廷顿蛋白水平被降低得更多。这是一个积极的消息，因为它表明对亨廷顿蛋白水平的影响是存在剂量依赖的，即你给的药越多，效果就越好，所以这将对指导未来的剂量策略带来很大的益助，如果后续的临床试验阶段需要进行调整的话。

该试验测量了参与者血液样本中遗传信息和亨廷顿蛋白分子本身的水平。这两种方法之间有很好的—致性，这也是我们所期望看到的，基于药物如何针对遗传信息起作用，所以这是一个令人鼓舞的发现。

### PTC-518可以从血液进入中枢神经系统

对于用于治疗脑部疾病的口服药物来说，一个常见的担忧是，这些分子很难从血液中进入中枢神经系统。

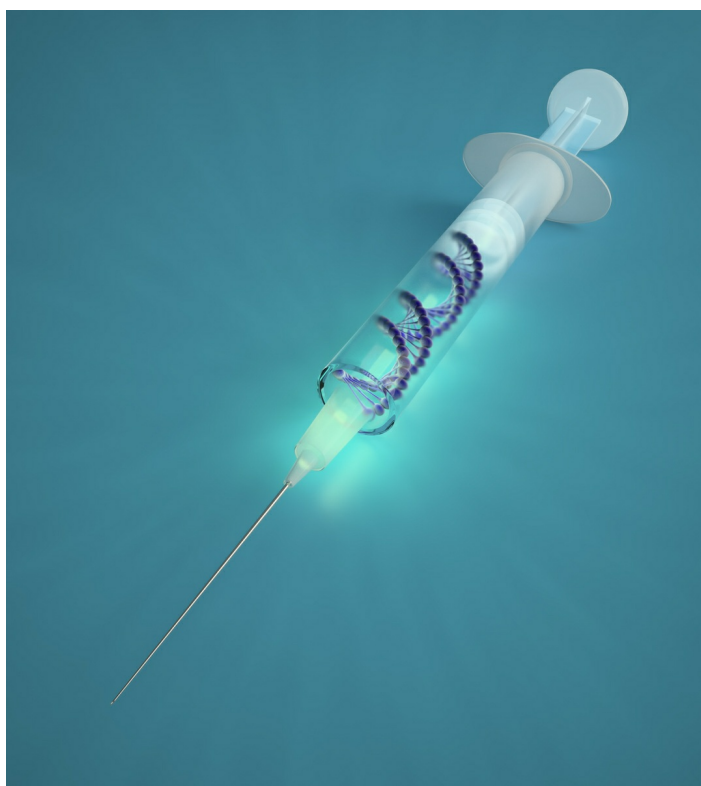
在研究数据中，PTC测量了血液和脊髓液中的药物水平，表明PTC-518确实进入了大脑周围的脊髓液。血液和脊髓液中的药物达到了平衡相当的水平，这是一个好消息，尽管这并不能告诉我们药物是否能够到达对HD至关重要的大脑区域，比如PTC希望靶向的纹状体。

### PTC-518治疗耐受性良好

诺华公司的VIBRANT-HD临床试验曾经测试了一种类似PTC-518的药物branaplam，该药物因不良副作用而被停止，在此之后，每个人都非常渴望了解PIVOT-HD试验在安全性方面的表现。PTC从这项小型研究中提供的数据目前令人鼓舞，数据表明实验过程中没有发生与治疗相关的严重不良事件，试验参与者所经历的任何轻微副作用(例如头痛)在治疗组和安慰剂组中都是相同的水平，这表明它们与药物本身无关。

大脑健康的另一个指标是一种叫做NfL的蛋白质的水平。当大脑生病时，NfL的水平会增加，并且有充分的证据表明，随着疾病的发展，HD患者的NfL水平会随着时间的推移而增加。PTC测量了试验参与者脊髓液中NfL的水平，发现与安慰剂相比，接受每剂量药物治疗的人的NfL水平都有小幅下降。这是一个好消息，因为其他降低亨廷顿蛋白的试验实际上已经看到了NfL水平的飙升或增加。然而，这些数据是相当多变的，而且只是来自于短期的治疗，所以在更多的人接受更长时间的治疗之前，还不清楚这种下降会有多显著。

## 来自uniQure的更新



AMT-130需要大脑手术的一次性基因治疗

### 到目前为止的HD-Gene-TRX实验

鉴于HD基因治疗的前沿性，目前AMT-130的临床试验处于早期阶段，重点是确保安全性。在美国和欧洲的多个小型试验中，只有大约40名患有早期HD症状的患者接受了手术，美国有26人，欧洲有

15人。

低剂量和高剂量的AMT-130正在这项试验中接收测试。其中一些是“假”手术，没有给药，只作为对照组。在手术后的几周内，对参与者进行了非常仔细的监测，然后密切随访一年，在随后的5年里随访次数减少。他们进行研究访问，完成血液检查、神经学检查，并对患者的HD进行评估，比如思维和运动测试。

2022年6月，uniQure分享了一些早期数据,来自第一批低剂量组的10人——这些患者没有被观察到任何重大的安全问题，而且亨廷顿蛋白水平虽然只在很小的群体中可测量到，但呈下降趋势。

然后，在8月，在3次高剂量手术后一些危险的神经系统副作用被报道了,导致短暂停顿。之后，所有参与者的副作用问题都被解决了，因此在11月，在保证额外的监测到位的前提下，新的手术可以再次进行。

### 我们现今学到的AMT-130相关内容

自去年11月以来，我们一直在等待uniQure关于正在进行的AMT-130试验的更多数据，预计将于6月公布。此次发布的数据包括来自第一个低剂量队列(10人)的两年数据，以及来自第二个高剂量队列(16人)的一年数据。

来自uniQure的好消息是，在给药手术后出现的NfL峰值似乎在大约18个月后恢复到接近基线的水平，并且没有观察到进一步的增加。从长远来看，与对照组相比，NfL水平的变化还不是很清楚。总脑容量也未见明显变化。在症状方面，uniQure报告了治疗患者的几项测量结果。这也包括一套总运动评估。与这些运动变化的预期轨迹相比，接受AMT-130治疗的患者在18个月内似乎表现得稍微好一点。

“总功能能力”评估的用来测量HD患者在日常生活中的表现。接受AMT-130治疗的患者似乎在此项测量中显示出得稳定性更好，其中包括持续工作、处理家庭财务能力等的突破。与此一致的是，与HD患者的预期轨迹相比，针对患者的灵活思考能力的正式测试似乎也趋于稳定。

### “接受 AMT-130 治疗的患者的总功能评分趋缓”

然而，uniQure共享的一些数据有点令人困惑。当他们观察脊髓液中的亨廷顿蛋白水平时，在低剂量组中，亨廷顿蛋白水平下降了，但在高剂量组中，亨廷顿蛋白水平上升了。这可能是由于只有少量的研究样本，或者可能是亨廷顿蛋白水平测量的一些技术问题导致，但目前还不清楚具体原因。

值得记住的是，对于AMT-130，尤其需要非常谨慎，，目前在这个领域正存在一处棘手的分歧。一方面，我们希望有更多的人接受AMT-130治疗，这样我们就可以看到在受试者身上进行的测量结果的强劲变化。但需要谨记的是，这是一种非常新的基因疗法，没有暂停键! 因此，uniQure和监管机构在招募足够多的人以产生可靠的数据方面和患者安全方面之间必须进行如履薄冰般的判断。

## 底线以及下一步

经历了其它公司在临床测试降低亨廷顿蛋白方面失利的结果之后，我们在此又看到了两种不同方法的进展，这足以令人鼓舞。

PTC提供的数据总体上令人鼓舞，且表明该药物似乎能够降低亨廷顿蛋白水平，副作用最小。值得注意的是，这项试验目前规模很小——在这次特别的更新中，总共只有22人的数据被报道。在一个

更大的队列研究中，这些发现如何被改变还有待观察。我们还不知道观察到的亨廷顿蛋白降低是否会导致患者的症状的缓解。PTC在此更新中表示，他们将使用此更新中提供的数据向FDA提出申请，要求在之前暂停的美国站点重新开始试验招募。他们现在也将继续在他们的欧洲网站进行招募。

虽然uniQure的数据并不一定令人沮丧，但坦率地说，它们也不明确。这通常是小型试验的情况，参与者之间的差异很大，所以试图弄清楚一种药物是否有预期的效果可能是具有挑战性的。uniQure的计划是继续在美国和欧洲招募他们的试验，前者也将同时研究AMT-130和类固醇的治疗，希望能减少使用这种药物的一些副作用。

后续进展，我们将随时关注并更新。

风信子翻译组：赵昕润

---

*Leora Fox在美国亨廷顿舞蹈症协会工作，该协会与包括uniQure和PTC在内的制药公司有关系和保密协议。Rachel Harding和Jeff Carroll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](#)。*

---

---

HDBuzz2011-2024. 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](https://hdbuzz.net)

于2024年1月09日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/346>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。