

Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

Gendeaktiverende medikamenter trygge for ALS pasienter ... fremskynder studier på Huntingtons sykdom



Gendeaktiverende medisin injisert i spinalvæsken til ALS pasienter er trygge. Gode nyheter for planlagte HD studier.

Av Joseph Ochaba den 17. juli 2013

Redigert av Dr Ed Wild; Oversatt av Knut Ellefsen

Opprinnelig publisert 29. juni 2013

Gendeaktiverende-medikamenter, som forteller cellene at de skal slutte å produsere det skadelige huntingtinproteinet, er blant de viktigste tilnæringsmåter for å bekjempe Huntington sykdom. En studie på mennesker på motornevronsykdom som bruker ASO (antisense oligonucleotide) gendeaktiverende-medikamenter har nylig vist at medikamentene og administrasjonsmetoden er trygg, hvilket fremskynder planene for å få startet kliniske studier på disse medikamentene for HS.

Gendeaktivering er en gylden mulighet

Unormale eller endrede proteiner er årsaken til mange sykdommer som rammer hjernen, inkludert Huntingtons sykdom. Gendeaktiverende behandling er spesiellagede medikamenter som forteller celler at de skal slutte å produsere et bestemt skadelig protein. Et gen er en oppskrift for et protein, men cellene lager en kopi av genet med en melding som leses om igjen og om igjen for å produsere proteinene mange ganger. Gendeaktiverende-medikamenter er nøyte laget for å feste seg til meldingsmolekylet til et bestemt protein slik at det ikke kan leses, og det produseres derfor mindre av dette proteinet.

Gendeaktiverende-medikamenter er sannsynligvis det viktigste man arbeider med for å behandle Huntingtons sykdom. Mange gendeaktiverende medikamenter har fungert bra i dyremodeller for HS. Det er forskjellige metoder av gendeaktivering som benytter noe ulike kjemiske strukturer og metoder for å få medikamentet inn i hjernen.

Denne artikkelen gjelder en pasientstudie på "antisense oligonucleotides" eller ASO'er. ASO er en spesiell metode av gendeaktivering som er i stand til å spre medikamentet ganske godt i sentralnervesystemet når det injiseres direkte i spinalvæsken og det er også i stand til å krysse vår hjernes



Denne gendeaktiveringsstudien involverer pasienter med ALS, også kjent som motonevronsykdom og Lou Gerhig's sykdom, etter den berømte baseballspilleren som

tilpassede sjekkpunkt kjent som blod-hjerne barrieren - en stor utfordring for forskere som utvikler medikamenter for hjernesykdommer.

hadde sykdommen. Fysikeren Stephen Hawking, her vist i vektløs tilstand, har også ALS.

Hvem er Lou?

Pasientene i denne studien hadde en sykdom som går under tre navn - amyotrofisk lateralsklerose (*ALS*), motornevronsykdom og Lou Gehrig's sykdom. Gehrig var en berømt baseballspiller som led av denne sykdommen som angriper nerveceller i hjernen og ryggmargen og fører til slutt til lammelser og død.

Ved Huntingtons sykdom har alle pasienter den samme feilen i genet som er ansvarlig for å produsere huntingtinproteinet. Ved ALS har kun en liten andel av pasientene en kjent genmutasjon. Omtrent 2% har en spesiell mutasjon i et protein kalt "superoxide dismutase 1" (*SOD1*), som forårsaker en familiær eller arvelig form av sykdommen.

Mens det arbeides med å utvikle ASO gendeaktiverings-medikamenter for Huntingtons sykdom er den første studien av ASO'er på mennesker for å behandle sykdom i nervesystemet akkurat ferdigstilt innen ALS. Studien var et samarbeid mellom forskere fra Washington University School of Medicine, Massachusetts General Hospital, Johns Hopkins University og Methodist Neurological Institute, i samarbeid med Isis Pharmaceuticals. Resultatene ble nylig publisert i tidsskriftet *Lancet Neurology*.

Forskerne ville teste sikkerhetsprofilen til eksperimentelle ASO'er med mål om å deaktivere *SOD1*-genet. Alle pasientene var gentestet og bekreftet å ha mutasjoner i *SOD1*-genet som har forårsaket deres ALS. For første gang ble ASO'er injisert direkte i væsken som omgir hjerne og ryggmargen, kalt cerebrospinalvæsken (CSF).

Hvordan gjorde de det?

Studien delte 21 pasienter tilfeldig i fire forskjellige grupper. I hver gruppe fikk noen pasienter inaktivt placebo mens andre fikk aktivt medikament. Medikamentdosen var forskjellig i alle gruppene. En liten elektrisk pumpe ble kirurgisk plassert under huden og leverte kontinuerlig små medikamentdoser gjennom et kateter til spinalvæsken. Du kan forestille deg dette som noe lignende til spinalbedøvelse som kvinner kan få under fødsel, men det varer mye lengre.

Sikkerhet først!

Det er viktig å merke seg at målet med denne studien ikke var å se om ASO-medikamentet ville kurere ALS, men derimot å studere sikkerheten og toleransen av en enkelt dose med det Isis-produserte ASO'et som reduserer mengden med *SOD1*-protein. I tillegg ville forskerne se om medikamentet krysset blod-hjernebarrieren når det administreres via den



ASO er en spesiell metode av gendeaktivering som er i stand til å spre medikamentet ganske godt i sentralnervesystemet når det injiseres direkte i cerebrospinalvæsken



elektriske pumpen. Etter studien konkluderte forskerne med at sikkerhetsprofilen var meget god. Ingen av deltagerne opplevde noen alvorlige bivirkninger eller toleranseproblemer som hadde sammenheng med prosedyrene eller injeksjonen av ASO'et. En av bivirkningene som de fleste pasientene rapporterte var en form for forbigående hodepine eller ryggsmarter etter injiseringsprosedyren og i forbindelse med innhenting av spinalvæskeprøve, men det hadde mest sannsynlig sammenheng med selve prosedyren og ikke medikamentet. I tillegg til å studere medikamentets sikkerhetsprofil etter injisering ble det også tatt prøver for å sjekke at gendeaktiveringsmedikamentet sirkulerte i pasientenes spinalvæske og at konsentrasjonen økte ved behandling og deretter raskt utskilt av kroppen. Alt ble bekreftet.

Nådde de målet?

Siden målet med ASO-medikamentet er å redusere nivået av SOD1-proteinet er det naturlig å stille spørsmålet om det gjorde det eller ikke. Men husk at dette var en sikkerhets-studie som skulle gi en pekepinn om det er farlig å administrere ASO direkte inn i sentralnervesystemet. Forskerne hadde ingen forventninger til at behandlingen med små doser i kort tid ville endre nivået av det endrede SOD1-proteinet. De analyserte nivåene av SOD1-protein i spinalvæsken, men fant ingen endringer. Alle dosene var lave og det er sannsynligvis behov for større doser i fremtidige studier for å effektivt stanse det skadelige proteinet.

Flere ledetråder

Forskerne fikk anledning til å analysere SOD1-nivåene i spinalvæsken til en av studiedeltagerne som døde av ALS noen måneder etter behandling. De fant at hans nivå av SOD1-protein, sammenlignet med andre pasienter med sykdommen, var i nedre ende av normalnivået. I tillegg var det mulig å påvise ASO-medikamentet i spinalvæsken. Det antyder at ASO-medikamenter kan være tilstede i lang tid.

Hva nå?

ASO-medikamentet i denne studien var utviklet og produsert av Isis Pharmaceuticals. Noe av deres suksess skyldes smarte kjemiske endringer de gjør med sine ASO'er for at de skal være lengre i kroppen og feste seg godt til sine mål-molekyler. Firmaet arbeider med å utvikle ASO'er for å behandle forskjellige sykdommer, inkludert Huntington sykdom. For å deaktivere SOD1 i ALS planlegger de å kjemisk justere ASO'ene før de starter videre studier på sikkerhet og behandling, sannsynligvis med høyere doser og lengre behandlingstid.

Når dosene forhøyes vil de følge med for å sikre seg at behandlingen ikke medfører alvorlige skader på hjernen eller andre bivirkninger når nivåene av SOD1-proteinet synker.



ASO-medikamentet ble injisert i ALS-pasientenes spinalvæske med en metode lignende lumbal- eller spinalpunktur. Ikke akkurat plankekjøring, men mye enklere enn hjernekirurgi som kan være nødvendig ved andre metoder for gendeaktivering.

Hva med Huntingtons sykdom?

Alle gode nyheter om gendeaktivering blir mottatt med store forventninger i HS-fellesskapet. Men det er grunn til å minne oss selv om at medikamentet brukt i denne studien ikke vil virke på HD fordi det virker på SOD1-proteinet og ikke det endrede huntingtin-proteinet. Medikamenter for Huntingtons sykdom må utvikles separat og gjennomgå egne sikkerhetstester.

Det er også grunn til å merke seg at det lave antallet med deltagere i denne studien begrenser verdien av konklusjonen om sikkerhet, selv på akkurat dette undersøkte ASO-medikamentet for motorisk nervesykdom. Sjeldne hendelser eller bivirkninger trenger ikke oppstå i en så liten gruppe.

Som vi rapporterte i april gjorde Isis Pharmaceuticals nettopp en avtale verdt 30 millioner dollar med legemiddelselskapet Roche for å samarbeide om kliniske studier med deres huntingtinstoppende ASO for Huntingtons sykdom. Isis har gjennomført en vellykket sikkerhetsstudie med ASO for huntingtindeaktivering i primater - et viktig skritt på veien til å få medikamentet godkjent for kliniske humanstudier. For tiden finsikter Isis sine medikamenter for HD og vil avgjøre hvilket som er best egnet til å benyttes i studier på mennesker.

De oppmuntrende resultatene fra denne studien på ALS-pasienter gir oss verdifull informasjon som vil være til hjelp i å forberede huntingtin ASO gendeaktiveringsstudier som akkurat nå planlegges gjennomført på HS-pasienter i nær fremtid.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...

Tidligere utgaver

17. juli 2013

Første gang publisert

17. juli 2013

Små endringer

🕒 17. juli 2013

Små endringer

Ordliste

placebo Placebo er en narremedisin som ikke inneholder aktiv substans. Placeboeffekten er en fysiologisk effekt som får folk til å føle seg bedre selv om de tar en pille som ikke virker.

ASO'er En type geninaktiverende behandling hvor spesialdesignede DNA-molekyler brukes til å slå av et gen.

CSF En klar væske produsert av hjernen, som omgir og støtter hjernen og ryggmargen.

© HDBuzz 2011-2017. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på hdbuzz.net

Oppdatert 3. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/131>