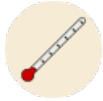


Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

Kunngjøring av klinisk test for Huntingtons sykdom: Huntingtinsenkende medikament klart for Fase I-testing i 2015



Klinisk test av en spennende terapimetode for HS er planlagt i 2015. Første skritt er å sikre at den er trygg.

Av Leora Fox den 20. januar 2015

Redigert av Dr Tamara Maiuri; Oversatt av Kristin Iversen

Opprinnelig publisert 4. november 2014

En ny klinisk utprøving som nettopp ble kunngjort for oppstart i 2015, har til hensikt å teste en huntingtinsenkende terapiform, kalt antisens oligonukleotid (ASO), som angriper mutert huntingtin direkte. Vi er ekstremt forventningsfulle - det er den aller første HS-testingen på mennesker som kan bekjempe HS fra problemets rot, og som har vist svært lovende resultater i dyreforsøk. Hva er så nyheten?

Et potensielt medikament som virker på HS-genet

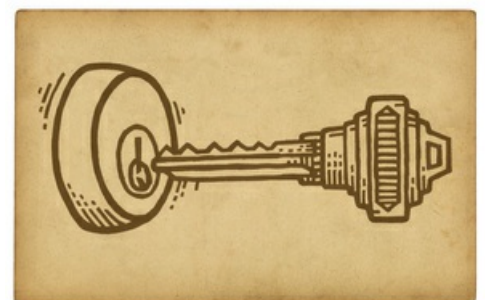
Den kunngjorte kliniske testen er et samarbeid mellom det California-baserte Isis Pharmaceuticals og den sveitsiske legemiddelgiganten Roche. Medikamentet, kalt ASO-HTT-Rx, tar sikte på å behandle HS ved å angripe selve genet.

Kjernen av problemet ved HS er at DNA i huntingtingenet har fått en ekstra lang rekke av CAG-byggesteiner. Instruksene som det muterte genet inneholder, blir først kopiert til en mellomliggende budbringerkopi, som så gir opphav til det skadelige proteinet. Det muterte genet er altså roten til problemet, men det er farlig kun fordi informasjonen blir brukt av cellene til å lage et skadelig protein.

Strategien bak ASO-HTT-Rx er å "skyte budbringeren", ved å angripe det mellomliggende trinnet mellom gen og protein, og forårsake destruksjon av budbringerkopien.

Denne typen medikamenter kalles 'antisens oligonukleotider', eller ASOer. De er syntetiske DNA-lignende molekyler som kan gå inn i celler, feste seg til

RNA-budbringeren for mutert huntingtin og forårsake at den brytes ned. Dersom det virker som antatt, vil denne behandlingen hindre at huntingtin produseres - en "huntingtinsenkende" strategi som, på lang sikt, har potensiale til å forsinke eller stoppe sykdomsutviklingen.



Nesten som et nøkkelemner gravert med en spesiell sekvens av spor, har hver ASO en basal struktur som kan bli vridd for at det skal kunne feste seg til den riktige meldingen, og ignorere de tusener av andre meldinger i cellen.

Enhver ASO har en basal struktur som kan formes for å få den til å feste seg til den utpekte budbringeren, og ignorere de tusener av andre budbringerne i cellen. Det er litt som når du går i jernvarebutikken for å få kopiert en nøkkel - butikkmedarbeideren velger ut riktig emne og sliper så det korrekte mønsteret som passer til din lås, men ikke til naboenes låser. I ASOenes tilfelle, bruker forskerne ved Isis et av sine kjente mønstermolekyler og tilpasser det, slik at medikamentet kun angriper Huntingtinbudbringeren.

Dette høres ut som bruk av den aller nyeste bioteknologien, men den store nyheten er at Isis har testet ASO-baserte medikamenter på mennesker tidligere, i eksperimentell behandling av ALS og spinal muskulær atrofi, og det har ikke vært rapportert problemer med hensyn til trygghet ved bruk.

Tilførsel av medikamentet

En stor forskjell mellom ASO og konvensjonelle medikamenter er at det ikke kan tas som en tablett, men må injiseres direkte i nervesystemet.

For å få det inn i hjernen, vil ASO- HTT-Rx bli gitt med en kanyle som settes inn i det væskefylte rommet nedenfor ryggmargen. Om det høres ekstremt ut, vær trygg på at dette er en metode som er rutinemessig brukt innenfor mange områder av medisinen. En tilsvarende metode er brukt av kreftleger for å tilføre cytostatika til pasienter med hjernesvulster. Enda mer vanlig er det at kvinner som føder får smertestillende på denne måten.

En betydelig fordel med medikamenter som ASO- HTT-Rx, er at forskere tror at de kan gis med lengre mellomrom mellom dosene, og likevel være effektive. De kaller denne tilnærmingen med intermitterende behandling en 'huntingtinferie'; med den målsetting å gi hjernen en legende pause fra skadene som forårsakes av mutert huntingtinprotein.

Etter å ha blitt injisert i spinalvæsken, tar det omkring 4 til 6 uker før ASO-HTT-Rx har effekt, og ut fra dyreforsøk tror vi at effekten varer omlag 4 måneder. Slik studien nå er planlagt skal deltakerne få medikamentet en gang per måned.

Sikkerheten først

Bestemmelsen om å gå videre med oppstart av klinisk testing i 2015, er resultatet av mer enn ti års arbeid hvor forskere både i akademia og i industrien har vært involvert. Laboratoriemus som tjener som modeller for HS, og som har blitt behandlet med ASO-HTT-Rx, viser klare positive resultater. Til og med når de behandles etter å ha utviklet symptomer, ser man bedring både av dyrenes hjerneskode og i atferden deres.



Medikamenter tilsvarende ASO- Htt-Rx har gjenopprettet normal atferd på en trygg måte i dyreforsøk av HS, og overføre behandlingen til mennesker er et spennende skritt for hele HS-samfunnet. Selv så spennende som denne forskningen er, det første planlegte forsøket er nøye designet for å finne ut om medikamentet er trygt.

Isis-forskerne og professor Sarah Tabrizi, University College London og global leder av ASO-HTT-Rx-studien, vektlegger at dette første kliniske forsøket kun er iverksatt for å teste medikamentets sikkerhet.



Det er et kritisk punkt. Så spennende som denne forskningen er, er det første planlagte forsøket nøye designet for å finne ut om medikamentet er trygt. Å injisere et hvilket som helst medikament direkte i nervesystemet, kan ikke gjøres på en lettvinnt måte. All potensiell risiko og bieffekter må undersøkes grundig på et begrenset antall pasienter.

Et klinisk forsøks oppbygning

Alle Fase I kliniske forsøk sikter først og fremst mot å evaluere om de nye medikamentene tolereres og er sikre å bruke. Dette betyr at en liten gruppe pasienter (antakelig rundt 36) vil bli behandlet med ulike doser av ASO-HTT-Rx, for å avgjøre om medikamentet har uheldige bivirkninger, og for å finne den optimale doseringen.

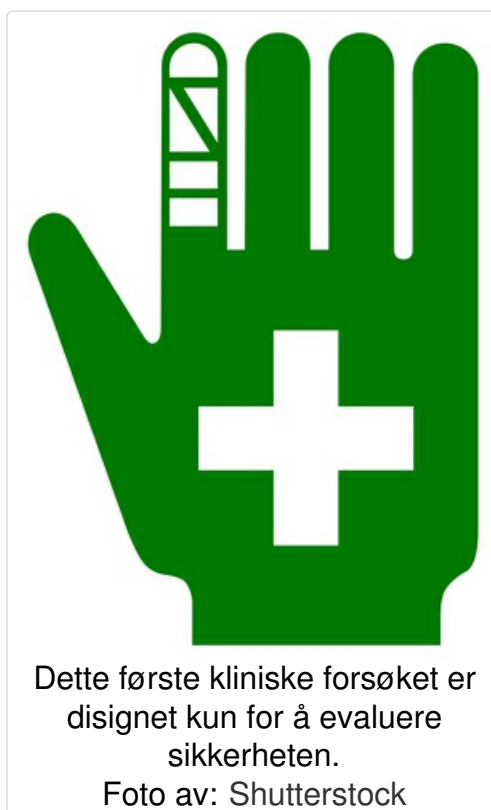
Rundt 25% av pasientene vil få en placeboinjeksjon (som ikke inneholder noe medikament) for å fungere som en kontrollgruppe. Leger vil overvåke pasientenes symptomer som respons på behandlingen, men hovedfokuset i forsøket er hvorvidt det nye medikamentet er trygt.

Straks et medikament har blitt bedømt som trygt i Fase I, kan det gå videre til Fase II. Det er på dette andre trinnet at leger kan rekruttere større antall pasienter, og begynne å undersøke hvor effektivt medikamentet er for å behandle sykdomssymptomene. Etter å ha fastslått sikkerhet og dosering i det første forsøket, kan forskere nå stille spørsmålet, 'vil dette medikamentet minske (eller øke) folks Huntingtonsymptomer'?

Dersom resultatene i Fase II-forsøket er positive, vil et Fase III-forsøk med enda flere pasienter, kunne gjennomføres. Her vil medikamentets bivirkninger, effektivitet og sikkerhet granskes nøye. Et vellykket Fase III-forsøk er den typen resultater som legemiddelfirmaer trenger for å få et medikament godkjent av nasjonale myndigheter.

Hva betyr dette for HS-pasienter?

Proessen det er å få et medikament ut på markedet tar flere år, også når alt går perfekt. Dersom ASO-HTT-Rx, i den nylig annonserte Fase I-studien, viser seg å være trygt, er dette bare starten på en lang vei i klinikken. Hvert forsøk på veien, Fase I, II og III, vil involvere relativt små grupper av behandlede pasienter. Videre, innenfor hvert av disse forsøkene, vil noen av deltakerne få behandling med placebo for å fungere som kontrollgruppe for de pasientene som får ASO-HTT-Rx.



Det er første kliniske forsøket er designet kun for å evaluere sikkerheten.

Foto av: Shutterstock

Pasienter til Fase I-forsøket vil kun bli rekruttert fra noen få medisinske sentre i Europa og Canada. Et lite sett av utpekte HS-forskningsssentre, som blir kunngjort tidlig i 2015, vil forsøke å skaffe deltakere til forsøket. Deltakerne vil være mennesker med HS i tidlige stadier, men de spesifikke inntakskriteriene, lokalitetene og tidspunkter er ikke offentlig kjent ennå. Vi vet sikkert at mye detaljplanlegging foregår bak scenen, og at alle arbeider svært hardt for å komme i gang med dette forsøket så fort som mulig.

Trygghet, usikkerhet, håp

Vi er svært begeistret over at det første forsøket på mennesker, med et medikament som retter seg mot årsaken til HS, starter så tidlig som neste år. Denne begeistringen er farget av de fakta at dette første forsøket dreier seg om trygghet, gjelder bare noen få HS-pasienter og at mange detaljer ved studien ennå er usikre.

Medikamenter tilsvarende ASO-HTT-Rx, har gjenopprettet normal atferd i dyremodeller av HS på en trygg måte, og å flytte behandlingen til mennesker er et spennende skritt for hele Huntington-samfunnet. Vi vil følge forsøkets framdrift med interesserte øyne, slik at vi forhåpentligvis kan sørge for intermitterende doser av forsiktig optimisme.

HDBuzz-redaktørene Dr. Ed Wild og Dr. Jeff Carroll har begge gjennomført forskning i samarbeid med Isis Pharmaceuticals, som har bidratt med forskningsressurser av ikke-finansiell karakter. Dr. Wild arbeider under veiledning av Prof. Sarah Tabrizi, global leder for ASO-htt-Rx-forsøket. Dr. Carroll er en navngitt oppfinner av et patent som omfatter antisens oligonukleotid brukt for å ramme det muterte huntingtingenet - teknologien i dette patentet blir ikke brukt i ASO-htt-Rx-studien, hvor han ikke har noen personlig, finansiell interesse. Denne artikkelen ble autorisert av en ekstern forfatter, og redaktør Dr. Maiuri har ingen konkurrerende interesser. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...

Ordliste

huntingtinprotein Proteinet som HS-genet lager.

fase III Fasen i utviklingen av en ny behandling hvor kliniske forsøk blir utført med bruk av mange pasienter, for å avgjøre om behandlingen er effektiv

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.

effekt Et mål på om behandlingen virker eller ikke

RNA den kjemiske forbindelsen som likner på DNA, og som utgjør 'budskaps' molekyler som cellene bruker som en slags arbeidskopi av genene når de produserer proteiner.

HTT en forkortelse for genet som forårsaker huntingtons sykdom. Det samme genet er også kalt HS-genet og IT-15-genet

© 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 22. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/182>