

Liftoff: Første mennesker behandlet med "gene silencing" legemidler mot HS!

Viktig melding: Første HS pasienter er behandlet med geninaktiverende legemidler



Av Dr Jeff Carroll

26. oktober 2015

Oversatt av Beate Rindal

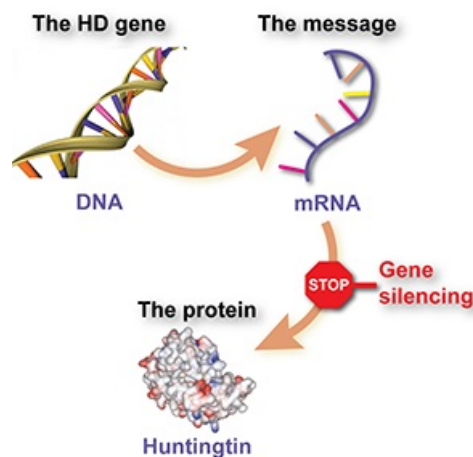
Redigert av Dr Tamara Maiuri

Opprinnelig publisert 19. oktober 2015

Today bringer nyheten om at de første huntingtonpasientene har blitt dosert med *geninaktiverende* legemidler rettet mot HS-genet. Disse modige frivillige pasientene er de aller første HS-pasientene som behandles med legemidler som er designet for å angripe årsaken til HS, en behandlingstilnærming med stort potensiale. Hva er det med denne nyheten som er så spennende?

Geninaktivering

Mange HS-forskere, inkludert redaktørene i HDBuzz, mener at en behandlingstilnærming som kalles *gene silencing* eller geninaktivering er det mest spennende som skjer innen HS forskning for øyeblikket. For å forstå hvorfor, trenger vi enn kort innføring i hva HS er.



Geninaktiverende legemidler forstyrrer måten genene brukes til å lage ødeleggende proteiner. ASOs virker ved å angripe spesifikke budbringer-molekyler, som virker ved å redusere nivået av det ødelagte proteinet.

Alle HS pasienter har arvet en mutert versjon av et gen som vi noen ganger kaller *HS genet*. I vitenskapelige kretser kalles genet *huntingtin*, forkortet *HTT*, som kan være litt forvirrende.

Alle mennesker på jorden har to kopier av HS-genet, ett som de arvet fra mor og ett fra far. Hos HS-pasienter har en av disse kopiene en form for genetisk "stamming", en repeterende bit av koden nær den ene enden av genet forandrer måten genet gjør jobben sin. Dette er dårlige nytt - Huntingtons sykdom er konsekvensen av denne stammingen som er forlenget utover en kritisk terskel.

Det er fortsatt mye vi ikke vet om HS. Hva HS genet normalt gjør, hvorfor det har denne repeterende sekvensen av DNA, og hva som gjør at det strekker seg ut er spørsmål som vi fortsatt ikke har vitenskapelig enighet om.

Men hva som er klart utover en skygge av tvil er at hver eneste HS pasient har samme type mutasjon - en forlengelse av en repeterende sekvens av DNA i HS genet. Med koden som brukes for å beskrive genetiske sekvenser blir de bokstavene som "stammer" forkortet til "C-A-G", som er grunnen til at du kanskje har hørt folk snakker om "CAG gjentakelser".

Kunnskapen om HS-genet er skremmende for familiemedlemmer - hvis din mor eller far har HS så har du nøyaktig 50% sjanse for å arve mutasjonen. Men denne kunnskapen har også en positiv side. Den gir oss et klart mål for hvordan vi kan angripe HS. Siden hver enkelt HS pasient har et mutant HS gen, hvorfor prøver vi ikke bare å kvitte oss med selve genet?

I tidligere generasjoner ville dette ha vært som å spørre noen om å strekke seg mot himmelen og plukke ut din favorittstjerne, men vi lever i en fantastisk tidsalder. Det viser seg at denne type ting faktisk kan være mulig nå, fordi forskere i de siste 20-30 årene har utviklet teknikker som gjør det mulig å slå av et gitt gen.

«Kunnskapen om HS-genet er skremmende for familiemedlemmer - hvis din mor eller far har HS så har du nøyaktig 50% sjanse for å arve mutasjonen. Men denne kunnskapen har også en positiv side. Den gir oss et klart mål for hvordan vi kan angripe HS. »

Av natur er forskere en nysgjerrig gjeng. Etterhvert som de har funnet ut hvordan cellene har bestemte oppgaver så har de også funnet en rekke måter å stenge av visse gener. Du har kanskje hørt om "antisense oligonucleotides (ASOs)", eller "zinc finger nucleases (ZFNs)" eller til og med "transcription activator-like effector nucleases (TALENs)". Ideen bak denne dyrehagen av tilnæringsmåter er den samme: lure celler til å slå av HS-genet, og kun HS-genet.

Isis og ASOs

En lang rekke forskere bruker alle de ovennevnte metodene (og fler!) til problemet med å stenge av HS-genet. Det mest avanserte programmet bruker en type legemidler som kalles "antisense oligonucleotides", eller "ASOs". Kort fortalt er ASOs sterkt modifiserte, korte biter av DNA som instruerer en celle til å ødelegge et bestemt gen.

Sammenlignet med noen av de andre teknologiene som slår på eller av gener, har ASOs eksistert i lang tid. Firmaet med det mest avanserte HS geninaktiverings-programmet heter Isis Pharmaceuticals, og ble stiftet i 1989. For de av oss som husker Berlin-murens fall i 1989, virker det kanskje ikke så lenge siden, men i bioteknologiverdenen er dette et langt løp.

Fordelen med all denne erfaringen er at Isis har en lang historie i bruk av ASOs til problemer som involverer menneskelige sykdommer. Ulike versjoner av deres ASO legemidler har blitt testet på tusenvis av mennesker med et bredt spekter av helseproblemer. De har også klart å få legemidler godkjent av offentlige instanser som FDA (Food and Drug Administration), og har dermed et realistisk bilde på hva som skal til for å få et legemiddel ut til de som trenger det.

Heldigvis for oss har Isis utviklet et ASO legemiddel kalt "ISIS-HTTRx" som retter seg mot HS-genet. Dyr som har blitt behandlet med museversjonen av dette stoffet viser bemerkelsesverdige og viktige forbedringer av HS-lignende symptomer, noe som har begeistret en rekke forskere.



To firmaer - Isis Pharmaceuticals og Roche Pharma - arbeider hardt for å få geninaktiverende legemidler ut til HS pasienter

Suksessen for geninaktiverende legemidler i mus er viktig, men å kjører en studie på HS pasienter er vanskelig og kostbart. Isis forstår at de trenger partnere med dype lommer og enda mer erfaring med kliniske studier for å få medisiner til pasienter så raskt som mulig. Av den grunn har de inngått et samarbeid med legemiddelgiganten Roche for å teste ISIS-HTTRx så raskt og bra som mulig.

Den første HTTRx studien

Som vi nylig skrev på HDBuzz (<http://en.hdbuzz.net/203>), er prosessen med å få et legemiddel godkjent lang og komplisert. Første skritt på veien er det som kalles en *fase 1* studie. Enhver fase 1 studie har ett viktig mål: å sørge for at eksperimentelle legemidler er trygge for mennesker. Ikke mus, ikke aper, ikke rotter, men mennesker.

Som regel gjennomføres fase 1 studier med friske frivillige, men i dette tilfellet blir fase 1 studien med ISIS-HTTRx gjennomført med 36 HS pasienter i Canada, Storbritannia og Tyskland. Dette kan virke som et lite antall pasienter, men husk at målet med denne studien er å undersøke sikkerheten, så hva vi ønsker er å behandle et lite antall frivillige for å se etter eventuelle problemer før vi teste stoffet på en større gruppe.

Dette gjelder spesielt for et medikament som ISIS-HTTRx som må inn i hjernen. Etter mye eksperimentering, utviklet Isis en måte å få ASOs inn i væsken som hjernen bader i, *cerebrospinalvæsken* (eller CSF). Fordi væsken sirkulerer over hele hjernen vil kun en liten mengde av medikamentet, satt inn i nedre del av ryggraden, få medikamentet transportert ut til hele hjernen.

Mye arbeid er gjort på både dyr og mennesker for å finne ut om denne metoden fungerer, men selvfølgelig må man utvise ekstrem forsiktighet hver gang man skal overføre et eksperimentelt legemiddel til noens hjerne. Det er derfor et relativt lite antall pasienter som deltar i denne første fase 1 studien med ISIS-HTTRx.

«Heldigvis for oss har Isis utviklet et ASO legemiddel kalt "ISIS-HTTRx" som retter seg mot HS genet. »

Spørsmålet om hvordan medikamentet kan spres i hjernen reiser et viktig problem. Data som er samlet inn av Isis så langt tyder på at stoffet blir fordelt på mange deler av hjernen, men ikke så mye i den delen av hjernen som kalles *striatum*.

Dette er synd fordi striatum er den mest skadete delen av hjernen ved HS. Håpet er at man ved å fikse andre deler av hjernen med en ASO også kan gi en fordel for striatum - å finne ut om det skjer er ett av målene for disse studiene.

Hva har skjedd?

Denne nyheten representerer en viktig milepæl, men den er bare ett skritt på veien mot å utvikle en geninaktiverende tilnærming til HS. Hvis denne fase 1 studien er vellykket, og legemidlet viser seg å være trygt, vil man behøve å gjennomføre en ny studie for å vise at legemidlet har en effekt på HS-symptomer. Husk også at disse studiene er eksperimenter som vi ennå ikke vet utfallet av - det er mulig at legemidlet viser seg trygt å bruke, men at det ikke har nok effekt i hjernen til å ha betydelig innvirkning på HS symptomer.

Dette høres sikkert skremmende ut, men pasienter og familier kan berolige seg med at planleggingen av den neste studien allerede er i gang. Alle som er involvert i dette prosjektet ønsker sikre og effektive legemidler mot HS tilgjengelige så snart som mulig.

Dagens kunngjøring representerer et viktig steg i den lange kampen mot HS. Vi er veldig spente, og føler samtidig en dyp takknemlighet til forskere og deltakere i denne pivotale studien. Følg med på HDBuzz for flere oppdateringer om studiene.

Ed Wild, co-editor-in-chief av HDBuzz er en utprøver i ISIS-HTTRx studien. Dr. Wild var ikke involvert i skrivingen eller redigeringen av denne artikkelen, eller beslutningen om å publisere den. Jeff Carroll, forfatteren, har et langvarig ikke-økonomisk samarbeid med Isis legemidler som ikke involverer legemidlet som testes ut i HTTRx studien. Ingen Isis eller Roche ansatte var involvert i skriving eller redigering av denne artikkelen. [For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...](#)

ORDLISTE

effekt Et mål på om behandlingen virker eller ikke

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

© HDBuzz 2011-2020. 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 12. september 2020 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/204>

Noe av teksten på denne siden er ennå ikke oversatt. Den vises derfor på originalspråket. Vi arbeider for å oversette alt innhold så snart som mulig.