

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

## Suksess! ASO-medikament reduserer nivåene av mutert protein hos pasienter med Huntingtons sykdom



Fantastiske nyheter fra Ionis og Roche! HTTRx-medikament reduserer skadelig huntingtin-protein i spinalvæsken

Av Dr Jeff Carroll den 19. desember 2017

Redigert av Dr Tamara Maiuri; Oversatt av Kristin Iversen

Opprinnelig publisert 11. desember 2017

---

*Ionis og Roche bekjentgjorde i dag noe som antakelig vil bli stående som et av de største gjennombrudd i Huntingtonforskningen siden oppdagelsen av HS-genet i 1993. Det ble opplyst om at den første studien på mennesker med et huntingtin-senkende medikament, IONIS-HTTRx, viser at det reduserer mutert huntingtin i nervesystemet, og at det er trygt og godt tolerert.*

### Hva dreier disse huntingtin-senkende greiene seg egentlig om?

Den behandlingen vi er mest spente på når det gjelder Huntingtons sykdom blir kalt **huntingtin-senkende**. Du kan også høre den omtalt som **gen-inaktivering**, men huntingtin-senkende er et mer treffende uttrykk, som vi vil forklare.

Alle har to kopier av HS-genet - en som er arvet fra mor og den andre fra far. Hos mennesker som vil utvikle HS, er en av disse kopiene endret, eller **mutert**, på en helt spesifikk måte.

Like ved begynnelsen av HS-genet er det en repetitiv sekvens som leses som **C-A-G**, i koden som brukes for å beskrive DNA. Mennesker som ikke vil få Huntingtons sykdom, har rundt 20 repetisjoner av denne sekvensen, mens de som vil utvikle HS har en lengre sekvens, oftest 40 CAG-repetisjoner eller mer.



Ionis pharmaceuticals har lisensiert IONIS-HTTRx til Roche etter denne suksessrike Fase 1/2a-studien

Genene er oppskrifter som cellene våre benytter for å bygge proteiner - som er molekyler som gjør svært mange nyttige ting i cellene. Når en celle trenger å lage mer av et bestemt protein, blir kopier av oppskriften laget i et stoff svært likt DNA, kalt RNA. Forskere kaller denne kopien av genet for **budbringer-RNA** (messenger-RNA/mRNA) fordi den bringer informasjonen fra hvert gens DNA til cellenes proteinbyggings-maskiner.

Dette betyr at det er mer enn et sted i cellene vi kan finne informasjonen om HS-mutasjonen.

Den unormalt lange repetisjonen man finner i menneskers DNA, er også kopiert inn i budbringeren, i RNA. Cellene benytter denne RNA-meldingen som instruksjon for å bygge et protein - **huntingtin-proteinet**.

Det meste av forskningen på HS tyder på at det er huntingtin-proteinet, ikke genet eller budbringeren, som forårsaker skade, dårlig funksjon og celledød i hjernen hos mennesker med HS. Vi vet sikkert at hver eneste person med HS har en mutert kopi av HS-genet, og hvor mutert protein blir som blåkopier av dette genet. Dermed blir det muterte HS-genet til fiende nummer en for de som jobber for å utvikle nye terapiformer.

Den raske framgangen i forskningen de siste tiårene har gitt forskerne en stor verktøykasse for å kunne skru av spesifikke gener. Noen teknikker, som **antisens oligonukleotider**, har vært kjent i flere tiår, mens nyere teknikker som genredigering med **CRISPR/Cas9**, har blitt oppdaget og utviklet de siste få årene.

Detaljer i teknologien er ulike, men i HS-verden har de alle et spennende brukspotensiale - å redusere mengden av huntingtinprotein. I mange dyreforsøk, hvor et vidt spekter av gen-inaktiverings-verktøy er brukt, og hvor det unormale huntingtingenet skrur av, blir dyremodellene bedre, eller de utvikler ikke sykdom i det hele tatt.

Dette er kul forskning, men ingen bryr seg egentlig om å kurere Huntingtons sykdom hos mus, fruktfluer eller ormer. Vi ønsker å kurere HS hos den arten som betyr mest for oss - mennesker.

## **Påminnelse: Hva er historien til dette medikamentet og denne studien?**

Blant alle huntingtin-senkende metodene som finnes er den best utviklede kalt **antisens oligonukleotider** eller **ASOer**. Dette er korte, skreddersydde, kjemisk modifiserte biter av DNA som fritt kan komme inn i cellene. Når de først er inne, lokaliserer de og bidrar til å ødelegge spesifikke budbringer-RNA. I dette tilfellet det som instruerer cellene om hvordan de lager huntingtinprotein.

Ionis Pharmaceuticals, i Carlsbad California, har i flere tiår utviklet ASOer for forskjellige sykdommer. For flere år siden skjønnte de at HS passet perfekt til sin teknologi, fordi man vet at om man reduserer nivået av huntingtin i hjernen hos dyr, vil dyrenes HS-liknende symptomer også reduseres.

I fjor hadde Ionis kjempesuksess med en ASO for en annen hjernesykdom kalt **spinal muskelatrofi** (SMA). Disse utprøvingene testet hvorvidt en ASO som ble tilført spinalvæsken, kunne forbedre tilstanden til babyer født med denne forferdelige og dødelige sykdommen. Samme grunnleggende metode, men rettet mot et annet gen.

Barna i Ionis' SMA-utprøving reagerte så godt at de som kontrollerte utprøvingen, bad dem å **stoppe den før planlagt**, slik at alle barna i undersøkelsen, inkludert de som fikk placebo, kunne få medikamentet. Hovedsaken her er at dersom sykdommen hadde utviklet seg på

naturlig måte, ville barna blitt gradvis svakere og dødd. Men mange av barna som er behandlet med medikamentet ble sterkere og lever lenger.

Ionis' SMA-medikament ble etter dette forsøket godkjent i USA, EU og mange andre land, og blir nå gitt til barn med SMA rundt om i verden.

## Så, hva med HS?

Ionis har arbeidet med **antisens oligonukleotider** (ASOer) siden tidlig på 2000-tallet, først på enkle celler og etterhvert på ulike dyrearter. Effektene de så var lovende, og testing på mennesker ble en realitet. Forventningene økte i 2013 da den farmasøytiske giganten Roche kunngjorde partnerskap med Ionis, for å utvikle et ASO-medikament for HS, som de nå kaller **IONIS-HTT Rx**.



I Fase 1/2a-studien, ble det observert doseavhengig reduksjon av mutert huntingtin hos pasienter behandlet med IONIS-HTTRx

I juli i 2015 begynte den mest spennende utprøvingen av et medikament knyttet til Huntingtons sykdom så langt, hvor et ASO designet for å redusere produksjonen av proteinet huntingtin, ble gitt til mennesker med HS. Utprøvingen ble utformet for å teste om medikamentet var trygt og hvorvidt medikamentet kunne gjøre det det var designet for å gjøre - å redusere produksjonen av huntingtin. Vi var virkelig spente når dette forsøket startet, og skrev om oppstarten av forsøket her.



I ethvert forsøk på å utvikle et nytt medikament, er den første målsetningen å sikre at medikamentet ikke har giftige bivirkninger. Historien har gitt oss mange eksempler på medisiner som virket å være en god ide, men som hadde uventede bivirkninger når de ble gitt til mennesker.

Med dette i mente, designet Ionis og Roche en studie hvis hovedmålsetning var å avgjøre hvorvidt legemiddelet er trygt når det gis til mennesker. Dette må alltid være det første skrittet i prosessen med å utvikle et legemiddel.

Denne første studien hadde 46 deltakere fra Tyskland, Canada og Storbritannia, som hadde begynnende HS-symptomer. Legemiddelstudien startet i juli 2015 og var planlagt ferdig i november 2017. Som du ser så gikk utprøving helt etter skjema, noe som ikke alltid er tilfelle!

Før vi snakker om resultater, er det noen få viktige detaljer å huske på. Først, ASO-medikamenter kommer ikke inn i hjernen hvis de tas som tabletter. Konsekvensen er derfor at ASO-medikamenter for hjernesykdommer, blir gitt som injeksjoner som settes nederst i ryggmargskanalen, - en metode som kalles **spinalpunksjon**. Det høres litt skremmende ut, men det er i virkeligheten en svært vanlig prosedyre, som blir gjort tusenvis av ganger daglig på sykehus rundt om i verden.

For det andre inkluderte denne studien en **placeboarm**. Det betyr at noen av deltakerne gikk gjennom alle steg, men fikk injeksjoner som ikke inneholdt medikamentet. Dette er en absolutt kritisk del av slike studier. Hvis vi ikke har en gruppe deltakere som har fått placebo, hvordan kan vi da være sikre på at forandringer som observeres er forårsaket av medikamentet, og ikke av andre faktorer.

Til slutt, dose. Når forskere gir et medikament til mennesker for første gang, starter de med en svært lav dose. I en utprøving som dette, formelt kalt en **multippel økende dose**-studie, får de første deltakerne en lav dose. Dette gjør det mulig for leger å overvåke personene nøye for hver ny dose, slik at enhver negativ virkning av behandlingen blir fanget opp tidlig.

## Hva har hendt nå?

Mandag 11. desember, sendte Ionis ut en pressemelding som beskrev hovedfunnene i den første studien på IONIS-HTTRx. Overskriften var: "Ionis pharmaceuticals lisensierer IONIS-HTTRx til en partner som følge av SUKSESSFULL Fase 1/2a studie på pasienter med Huntingtons sykdom". Pressemeldingen sa også: "Doseavhengig reduksjon av mutert Huntington-protein observert".

Hvis du lurer på hvor opprømt du skal bli på grunn av dette - begge HDBuzz-redaktørene henga seg til en liten dans av lykke da de så pressemeldingen. Det er **virkelig** store nyheter!

Vi vil snart forklare hvorfor dette er så spennende, men det er noen få ting man må ha i tankene.

Først - trygghet. Ionis og Roche overvåket deltakerne i studien svært nøye for å se etter ethvert tegn på at medikamentet ikke var trygt. I pressemeldingen rapporterte Ionis: "Trygghets- og toleranseprofilen til IONIS-HTTRx som er observert i Fase 1/2a studien **støtter fortsatt utvikling**. Det betyr at det ikke var observert noen signifikante trygghetsproblemer hos deltakerne, så det første hinderet for dette HS-medikamentet er fersert, og vi kan fortsette til neste trinn.

Husk - denne studien var ikke designet for å bevise at IONIS-HTTRx hjelper på symptomene eller sykdomsutviklingen. Det primære målet var å slå fast at medikamentet er **trygt** å bruke. Den første gangen man tilfører et nytt stoff til noens kropp, ønsker man å eksponere så få som mulig, i tilfelle det er uventede problemer med tryggheten.

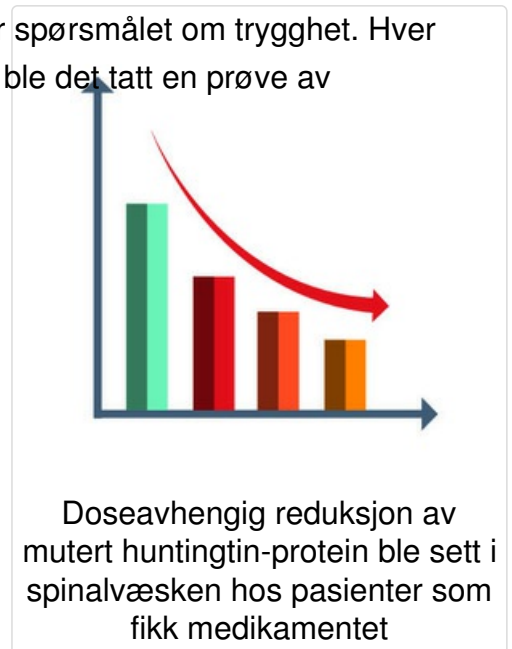
Husk også på at denne studien var kortvarig - hver pasient fikk injeksjoner i kun fire måneder. Dette er for kort tid til å se etter endringer i sykdommens progresjon. Selv om IONIS-HTTRx viser seg å bli en mirakelmedisin, kunne virkningen på symptomene etter fire måneders behandling bare være svært liten, og vi kunne ikke vente å oppdage den i en så liten studie.

Så - og dette er en virkelig viktig melding - **vi vet ikke ennå om medikamentet reduserte HS-symptomene**.

Uansett, utprøvingen kunne, på en viktig måte, si noe ut over spørsmålet om trygghet. Hver gang de frivillige i undersøkelsen fikk en dose av medisinen, ble det tatt en prøve av cerebrospinalvæsken - som omgir hjernen og ryggmargen.

Tidligere arbeider har vist at nivåene av huntingtin-protein kan måles i cerebrospinalvæsken. Når cellene blir skadet i sykdomsforløpet, ser det ut til at noe av celleinnholdet kommer ut i denne væsken som sirkulerer rundt hjernen.

Ettersom målet for huntingtin-senkende behandling, som IONIS-HTTRx, er å redusere mengden av huntingtin i sårbare hjerneceller, gir prøvene av spinalvæsken oss i teorien en god måte å si om medikamentet gjør det det er laget for å gjøre. Vi måler ganske enkelt mengden av huntingtin i spinalvæsken før og etter behandlingen.



Vi mener den mest spennende nyheten i dagens pressemelding fra Ionis er dette: "I Fase 1/2a studien, ble det observert **doseavhengig reduksjon av mutert huntingtin** hos pasienter behandlet med IONIS-HTTRx". Frank Bennett, sjefsforsker hos Ionis, gikk så langt som å si at den observerte reduksjonen "langt overgikk våre forventninger".

Dette betyr at pasienter behandlet med IONIS-HTTRx har redusert mengde huntingtin i spinalvæsken. Basert på dette resultatet, ser det ut som medikamentet gjør det det var ment til å gjøre, og at huntingtinreduksjon har blitt oppnådd.

**Doseavhengig** betyr her at høyere dose av medikamentet gir lavere nivåer av huntingtin i spinalvæsken. Det er en fin bekreftelse på at den observerte effekten virkelig er forårsaket av medikamentet, og ikke noe annet aspekt ved behandlingen.

## Hva nå?

Dette er stort, og alle i HS-samfunnet burde være takknemlige overfor de modige frivillige som meldte seg til et krevende forsøk, og likeså til deres familier og omsorgspersoner. Vi burde også være takknemlige overfor Roche, og spesielt Ionis, som hadde tro på denne tilnærmingen, og jobbet i mange år for å komme så langt.

Men vi er ikke ferdige ennå! Hva blir neste skritt?

Først må vi gjennomføre en studie med et tilstrekkelig antall personer og en lang nok behandlingsperiode til å kunne påvirke symptomutviklingen. Suksessen til denne første utprøvingen bereder grunnen for en større studie med hundrevis av HS-pasienter, så snart som mulig.

Forskerne som var involvert i denne studien vet hvor mye det haster å komme i gang med den neste. I pressemeldingen sa forskningslederen, Professor Sarah Tabrizi: "Nå er hovedpoenget å bevege seg raskt over til en større studie for å teste hvorvidt IONIS-HTTRx forsinker sykdomsutviklingen". At Roche gikk inn, som annonsert i dag, er et tydelig tegn på at en slik

studie kan forventes snart. Så snart detaljene blir offentliggjort, vil du kunne lese om den på HDBuzz.

Dette er en stor dag i HS-samfunnet, og det viser oss veien til enda mer spennende arbeid i 2018. For første gang i historien blir HS-pasienter behandlet med medisiner som er **kjent** for å redusere mengden av huntingtin i hjernen. Fram til vi får gjennomført den neste utprøvingen, vet vi ikke om dette reduserer virkningen av HS. Og mens vi vet at medikamentet er trygt å bruke på kort sikt, må vi også se nøye etter mulige langtidsbivirkninger. Men vi går dette problemet i møte med fornyet håp og spenning. Dette er den beste førjulspresangen vi kunne ha håpet på.

---

*HDBuzz medgrunnlegger Ed Wilde er forsker ved Ionis HTTRx-programmet og medlem av Ionis' og Roches forskningsråd. Det var årsaken til at denne artikkelen ble skrevet av Jeff Carroll. Jeff samarbeider med Ionis i studier på mus, men var ikke involvert i denne studien. Tamara Maiuri har ingen interessekonflikt å erklære. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...*



Det viktige nå er å forflytte seg raskt videre til en større studie for å teste om IONIS-HTTRx forsinker sykdomsutviklingen

---

## Ordliste



**huntingtinprotein** Proteinet som HS-genet lager.

**Gen-inaktivering** En tilnærming til HS-behandling som bruker utvalgte molekyler til å fortelle cellene at de ikke skal produsere det skadelige huntingtinproteinet

**budbringer-RNA** Et budbringermolekyl, basert på DNA, brukt av cellene som det siste sett med instruksjoner for å lage et protein.

**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.

**CRISPR** Et system for å redigere DNA på nøyaktige måte

**RNA** den kjemiske forbindelsen som likner på DNA, og som utgjør 'budskaps' molekylene 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 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Oppdatert 22. februar 2018 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/249>