أخر مستجدات اجتماع الشبكة الأوروبية لداء هنتنغتون 2021

في الشهر الماضي، حضر HDBuzz اجتماع الشبكة الأوروبية لداء هنتنغتون عبر الإنترنت. اقرأ ملخصنا لجميع مستجدات التجارب السريرية الأخيرة.

بقلم Dr Rachel Harding

نوفمبر/تشرين الثّاني 28، 2021

تحرير Dr Jeff Carroll

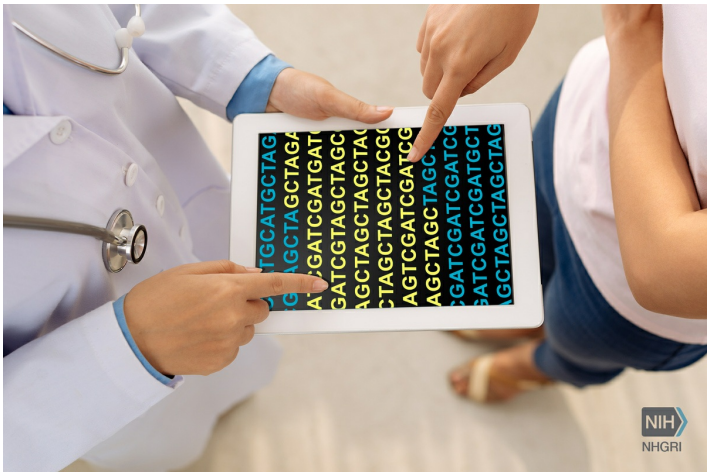
ترجمة Dr Shaimaa Ibrahim Mohamed El Jaafary

منشور في الأصل في أكتوبر/تشرين الأوّل 28، 2021

في الشهر الماضي، التقى مجتمع أبحاث داء هنتنغتون والمرضى والأطراف المعنية الأخرى عبر الإنترنت في مؤتمر الشبكة الأوروبية لداء هنتنغتون. فعلى الرغم من الوباء العالمي المستمر، هناك قدر هائل من العمل الجاري في المختبرات والعيادات في جميع أنحاء العالم حيث يواصل الباحثون فهم داء هنتنغتون وكيف يمكننا التعامل معه بشكل أفضل. على الرغم من أن عام 2021 كان عام الأخبار المخيبة للآمال في بعض النواحي لمجتمع مرضى داء هنتنغتون، إلا أن هناك الكثير من الأسباب التي تبعث على التفاؤل لأننا نتعلم من التجارب السريرية السابقة ونستخدم هذه المعلومات للإطلاع على الأفكار الجديدة للأدوية التي بدأنا الآن في اختبارها في المختبر والعيادة. نقدم هنا لمحة عامة عن مستجدات التجارب السريرية.

ألقي سكوت شوبل من شركة روش **Roche** الضوء على مستجدات العقار الخافض لبروتين هنتنغتين tominersen (تومينيرسين) والتجربة السريرية GENERATION-HD1. قد تم اتخاذ قرار وقف الجرعات في هذه التجربة في وقت سابق من هذا العام بناءاً على نصيحة من اللجنة المستقلة لمراقبة البيانات (iDMC)، وهي منظمة محايدة تتمثل مهمتها في مراجعة البيانات في نقاط زمنية محددة طوال فترة التجربة. وبعد هذا الإعلان ، كان لا بد من شحن أكثر من 40.000 عينة من جميع أنحاء العالم وإرسالها إلى المعامل المخصصة لتحليلها. يجب تحليل العينات باستخدام إجراءات محددة مسبقاً وعلى دفعات قليلة نسبياً للتأكد من أن البيانات التي تم الحصول عليها من العينات على أعلى مستويات الجودة. إن الحصول على بيانات جيدة من التجربة سوف يساعد العلماء على تحليل ما حدث بالضبط بشكل أفضل. تعد هذه عملية لوجستية ضخمة، لكن تحليل البيانات يحدث الآن وتأمل روش أن تبدأ في مشاركة بعض النتائج التي توصلوا إليها بحلول نهاية هذا العام مع إطلاق التحليل الكامل للبيانات في أوائل العام المقبل. قد يبدو هذا بطيئاً ومحبطاً، لكن روش تريد تجنب الإفصاح عن معلومات غير مكتملة قد تؤدي إلى معلومات مضللة أو توقعات غير حقيقية والتي قد تكون غير عادلة للغاية لمجتمع مرضى داء هنتنغتون. لاتزال هناك العديد من الأسئلة المفتوحة مثل: هل تلعب مرحلة المرض فى داء هنتنغتون دوراً في مدى جودة عمل تومينيرسين؟ هل تم إعطاء جرعات أعلى من العقار في التجارب؟ ما هي العوامل المتعلقة بالمريض التي تتنبأ بالاستجابة للدواء؟ نأمل أن نحصل على إجابات لهذه الأسئلة قريباً. إذا كنت تريد معرفة المزيد عن إيقاف تجربةGENERATION-HD1، فقد قمنا مؤخراً بالكتابة تفصيليا سؤال وجواب مع روش حول إيقاف هذه التجربة والخطوات التالية لـشركة روش هنا HDBuzz.

قدم موريس زودرير من شركة فاكسينكس **Vaccinex** تحديثاً حول بيبنيماب (pepinemab) الذي تمت دراسته في تجربة سيجنال (SIGNAL). بيبنيماب هو علاج بالأجسام المضادة يستهدف بشكل خاص بروتيناً في أجسامنا يسمى سيما د4 (SEMA4D). يلعب SEMA4D دوراً هاماً في حالة الإلتهاب، وهو استجابة مهمة لكيفية تعامل جهاز المناعة لدينا مع العدوى وبعض الأمراض. في العام الماضي، كتبنا تقريراً أنه لسوء الحظ لم يحسن Pepinemab الأعراض لدى مرضى داء هنتنغتون وأن التجربة لم تحقق نقاطها النهائية الأساسية والأهداف السريرية التي تم تحديدها قبل بدء التجربة. ومع ذلك، منذ إعلان العام الماضي، قام العلماء المشاركون في التجربة بإعادة تحليل البيانات لمعرفة ما إذا كان بإمكانهم الحصول على بعض المعلومات الإضافية حول فائدة بيبنيماب. في هذا التحليل "اللاحق"، يبدو أن بيبنيماب قد يكون مفيداً في المرضى في المراحل المبكرة من داء هنتنغتون لتحسين سلوكيات معينة مثل اللامبالاة. ومع ذلك، من المهم أن نتذكر أن هذا ليس ما صممت التجربة لأجله، لذا يجب التعامل مع هذه النتائج بحذر.



على الرغم من أن جائحة كوفيد -19 قد عطلت كثيرًا من حياتنا، إلا أنه لا يزال العلماء والأطباء مشغولين للغاية بأبحاثهم. ففي اجتماع الشبكة الأوروبية لداء هنتنغتون، سمعنا الكثير من التحديثات والمناقشات حول البرامج السريرية المختلفة الخاصة بداء هنتنغتون سواء الجارية أو تلك التي على وشك البدء

الصورة بواسطة: Darryl Leja, NHGRI

قدمت فيسسيا فيجيليتا من شركة ويف لايف سيانسيز **Wave Life Sciences** تحديثاً لآخر تجربة تعمل عليها والتي ستختبر WVE-003 في تجربة تسمى سيليكت- إتش دى (SELECT-HD). يتمثل نهج ويف في تقليل الشكل السام من بروتين هنتنغتين بطريقة انتقائية مع الحفاظ على بروتين هنتنغتين الصحي. يعتمد هذا الأساس المنطقي على الكثير من البيانات التي تظهر أن بروتين هنتنغتين الطبيعي مهم جداً لوظيفة الدماغ ، خاصة في سياق الضغوط المختلفة التي تتعرض لها الخلايا. يمكن أن تحقق ويف هذه الانتقائية من خلال استهداف توقيع محدد في كود الحمض النووي الموجود فقط في جين هنتنغتين السام. على الرغم من أن التجارب السريرية السابقة لشركة ويف نتائج مخيبة للآمال، فإنهم متفائلون بأن هذا الدواء الجديد سيحقق أداءاً أفضل حيث تم عمل تغيير في البنية الجزيئية الكيميائية للدواء مما يجعله أكثر فاعلية، ممتدة لفترة أطول في الجسم وتنتشر بسهولة إلى مناطق الدماغ التي بحاجة إليها. لقد قاموا بالكثير من العمل في المختبر، لاختبار أحدث نسخة من دوائهم في خلايا حية في طبق، وفئران، وقرود ، وكلها كانت لها نتائج مشجعة.

قدم ديفيد كوبر من شركة يونيكور **Uniqure** عرضاً لأخر مستجدات نهج العلاج الجيني الخاص بهم لعلاج داء هنتنغتون، والذي يجري حالياً في تجارب تسمى HD-GeneTRX-1 و HD-GeneTRX-2. عقار يونيكيور المسمى AMT-130 ، هو علاج لمرة واحدة يتم اعطائه عن طريق جراحة الدماغ. يوفر AMT-130 لجسمك الوصفة لإجراء العلاج الذي سيخفض مستويات بروتين هنتنغتين. كانت يونيكيور مشغولة بالكثير من تجارب إثبات المفهوم (الاستدلال) في نماذج مختلفة لداء هنتنغتون. لقد قاموا باختبار AMT-130 في خلايا في طبق، ونماذج فئران وجرذان لداء هنتنغتون، بالإضافة إلى حيوانات أكبر مثل القرود. اختبرت يونيكيور أيضاً عقارها في

نماذج خنازير داء هنتنغتون حيث اختبروا تأثيرات العلاج طويلة المدى - وهي تجربة مهمة لأن هذا العلاج إجراءاً لا رجوع فيه. حتى الآن، تشير بيانات يونيكيور إلى أن العقار آمن على المدى الطويل في هذه النماذج الحيوانية. تهدف تجربة HD-GeneTRX-1 إلى اختبار سلامة AMT-130 في البشر، ومدة بقاء الدواء في الجسم، وكذلك كيفية تأثيره على مؤشرات مختلفة لتطور داء هنتنغتون. سوف تضم الدراسة 26 مريضاً في مرحلة مبكرة من داء هنتنغتون في 12 مركزاً مختلفاً لدراسات داء هنتنغتون في الولايات المتحدة وستستمر لمدة عام واحد مع متابعة لمدة 5 سنوات أخرى. نظراً لأنه يتم إعطاء العقار عن طريق جراحة الدماغ، لذا يتم عمل تقييم تشريحي للدماغ لكل مشارك محتمل للتأكد من أنهم مرشحون جيدون للتجربة. سوف يتم إجراء دراسة مماثلة ، HD-GeneTRX-2 ، في أوروبا مع 15 مشاركاً عبر 3 مراكز مختلفة.

قدمت إيرينا أنتونييفيتش من تريبليت ثيرابيوتيكس **Triplet** Therapeutics تحديثاً لعقارهم TTX-3360. يتمثل نهج تريبليت في علاج داء هنتنغتون في خفض مستويات بروتين إصلاح الحمض النووي الأساسي المحددة في مرضى هنتنغتون. في الدراسات السابقة، بحث العلماء عن السمات الجينية التي تؤثر على عمر ظهور أعراض هنتنغتون لأول مرة في الشخص المصاب بالطفرة المسببة للمرض. لقد عرفنا منذ وقت طويل أن المرضى الذين لديهم نفس عدد CAG يمكن أن تظهر عليهم الأعراض في أعمار مختلفة جداً ، لذلك اشتبه العلماء في أن جينات أخرى قد تقوم "بتعديل" عمر ظهور المرض. تم تحديد الجين الذي تستهدفه تريبليت وهو MSH3 ، كواحد من هذه الجينات "المعدلة". سيعمل عقار تريبليت على خفض مستويات MSH3 ، بهدف تأخير ظهور أعراض المرض على مرضى داء هنتنغتون. يعد خفض مستويات MSH3 آمناً في نماذج الفئران والقرود ، لذا تأمل تريبليت أن يكون الدواء آمناً أيضاً على البشر. يعد إدخال الدواء إلى الأجزاء المستهدفة من الدماغ البشري أمراً صعباً ، لذا قررت شركة تريبليت اختيار طريقة توصيل جديدة لعقارها ، مقارنة بعقاقير ASO الأخرى التي تم اختبارها في داء هنتنغتون حتى الآن. سيسمح هذا النهج للقسطرة المزروعة بإيصال عقار تريبليت إلى أجزاء الدماغ العميقة التي نعتقد أنها هامة لحدوث أعراض داء هنتنغتون. تأمل شركة تريبليت في بدء تجربتها السريرية لـ TTX-3360 العام المقبل، لذا ابقوا على ترقب لمتابعة المزيد.

قام مايكل هايدن من شركة بريلينيا **Prilenia** بعرض تحديثاً لعقارهم بريدوبيدين. يعمل بريدوبيدين عن طريق استهداف مستقبل بروتيني معين يدعى S1R والذي ثبت أنه يحسن أعراض داء هنتنغتون في نماذج مختلفة في المختبر. من مزايا بريدوبيدين أنه يمكن تناوله كأقراص - وليس عن طريق جراحة أو البزل الشوكي. ومع ذلك فإن التجربة السريرية السابقة PRIDE-HD التي اختبرت بريدوبيدين في مرضى داء هنتنغتون لم تُظهر تحسن في أعراض حركة المريض. على الرغم من ذلك فهناك بصيص أمل أن بعض أعراض داء هتنتغتون والتي يشار إليها بالسعة الوظيفية الإجمالية (TFC) ، قد تتحسن بعد العلاج بعقار بريدوبيدين، لذا تقوم حاليا شركة بريلينيا بتجربة PROOF-HD. سوف تختبر هذه الدراسة المزيد من الأشخاص (480 مشاركاً) لفترة أطول لمعرفة ما إذا كان هناك تحسن لهذه الأعراض.

قدمت 8 شركات مختلفة لاكتشاف الأدوية في مؤتمر الشبكة الأوروبية لداء هنتنغتون تحديثات حول مناهجها في علاج داء هنتنغتون. ربما في يوم من الأيام ، قد يكون أحد هذه الأدوية دواءاً جديداً لعلاج الأشخاص المصابين

بالـمرض.

قدمت بيث بروسكي من شركة نوفارتس **Novartis** تحديثاً عن عقارهم برانابلام branaplam. يستطيع برانابلام تشغيل أو إيقاف تشغيل الجينات المختلفة وقد ثبت أنه يخفض مستويات هنتنغتين. يمكن تناول برانابلام على شكل أقراص ، لذا فهو يضع عبئاً أقل بكثير على المرضى بدلا من طرق جراحة البزل الشوكي أو جراحة الدماغ لخفض هنتنغتين ، كما أنه يعالج الجسم كله ، وليس فقط الدماغ والخلايا العصبية. أظهرت شركة Novartis أن برانابلام يعمل بشكل جيد في أدمغة نماذج فئران داء هنتنغتون حيث يقوم بخفض مستويات بروتين هنتنغتين. لدى نوفارتس أيضاً الكثير من البيانات من مرضى ضمور العضلات الشوكي الذين تم علاجهم بعقار برانابلام مما يدل على أن الدواء آمن وجيد التحمل وكذلك يخفض مستويات هنتنغتين في دم هؤلاء المرضى. لكن مرضى ضمور العضلات الشوكي هم من الأطفال، لذلك تجري شركة نوفارتيس تجربة إكلينيكية "لأول مرة في البالغين" ، وتعالج 32 بالغاً سليماً باستخدام البرانابلام للتحقق من السلامة وتحديد جرعة مناسبة من الدواء لإعطائها للبالغين. أبلغت هذه الدراسة عن تصميم لتجربة المرحلة الثانية IIb حيث سيتم اختبار برانابلام في مرضى داء هنتنغتون في مرحلته المبكرة. سيبدأ تجنيد المشاركين لهذه التجربة في نهاية عام 2021 في أماكن عبر أوروبا وأمريكا الشمالية.

قام برين فيستر من شركة بى تى سى ثيرابيوتيكس **PTC** Therapeutics بتقديم مستجدات العقار الخاص بهم PTC518 HD. إنه عقار آخر يمكن تناوله كأقراص لخفض مستويات بروتين هنتنغتين مثل برانابلام. أظهرت PTC أن عقاقيرهم تقوم بخفض مستويات هنتنغتين في كلاً من الدم والدماغ في نماذج فئران داء هنتنغتون. تمكن PTC518 من خفض بروتين هنتنغتين في عدة مناطق مختلفة في أدمغة هذه الفئران مما يشير إلى أن الدواء ينتشر بشكل جيد. وفي الدراسات التي أجريت على القرود ، أظهرت PTC أن عقارهم قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي ، مما يدل مرة أخرى على أن PTC518 يجب أن يكون قادراً على الوصول إلى المناطق المهمة في الدماغ بعد تناوله على هيئة أقراص. هناك حالياً تجربة مبكرة جارية لاختبار سلامة هذا الدواء في المشاركين الأصحاء. والأهم من ذلك، أن البيانات المستمدة من هذه التجربة السريرية تُظهر أنه كلما زادت كمية العقار التي تُعطى للمشاركين ، كلما انخفضت مستويات هنتنغتين. على عكس أساليب العلاج الجيني، فإن طريقة PTC في خفض هنتنغتين يمكن عكسها، لذلك إذا توقفت عن العلاج، يجب أن ترتد مستويات هنتنغتين إلى وضعها الطبيعي. في وقت لاحق من هذا العام، سيدخل PTC518 في المرحلة الثانية من التجارب السريرية، لذا نأمل أن نحصل لك على المزيد من الأخبار قريباً.

إنه من المثير حقاً أن نرى شركات كثيرة تواصل العمل على العديد من الأساليب المتنوعة لعلاج السبب الجذري وأعراض داء هنتنغتون. نحن نتطلع للكتابة قريباً عن المزيد من المستجدات مع بدء العديد من هذه التجارب والبدء في استعراض نتائجها.

جيف كارول عضو في المجلس الاستشاري العلمي لشركة تربيليت ثيرابيوتكس. أجرى بحثاً برعاية Triplet Therapeutics و Wave Life Sciences. لم يكن لأي شخص من Wave أو Triplet أي مدخلات لهذه المقالة.
... لمزيد من المعلومات حول سياسة الإفصاح الخاصة بنا، أنظر الأسئلة المتكررة

القاموس

بروتين هنتنغتين البروتين الذي ينتجه جين هنتنغتون.

Therapeutics العلاجات

يسمح HDBuzz . Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License © 2011-2024.
بمشاركة محتوى HDBuzz بموجب
لا تعتبر HDBuzz مصدر للاستشارة الطبية. يرجى للمزيد من المعلومات يرجى زيارة hdbuzz.net
يناير/كانون الثّاني 9، 2024 م توليده في — https://ar.hdbuzz.net/313 تم تحميله من