proLékaře.cz | 24.11.2026

Komentář ke kontroverzím

Je cielená terapia Huntingtonovej choroby na dosah?

Are we close to targeted treatments for Huntington's disease?

COMMENT

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP Košice

Huntingtonova choroba (HN) je autozomálne dominantne podmienené ochorenie charakterizované kombináciou typických príznakov – chorey, kognitívneho deficitu a iných behaviorálnych prejavov. Liečba HN bola doteraz len symptomatická. Jediným príznakom HN s preukázateľne efektívnou liečbou na základe klinických štúdií je chorea, pri ktorej bolo schválené používanie tetrabenazínu a nedávno aj deutetrabenazínu, ktorý by mohol mať v porovnaní s tetrabenazínom menej nežiadúcich účinkov, najmä psychiatrických [1]. Pre žiadny iný prejav HN v súčasnosti neexistuje liečba založená na dôkazoch z klinických štúdií. Možnosti liečby iných motorických a nemotorických prejavov ochorenia sú založené najmä na klinických skúsenostiach a aplikácii dôkazov z liečby iných neurodegeneratívnych ochorení. V súčasnosti takisto neexistuje liečba, ktorá by dokázala preukázateľne zabrániť fenokonverzii z prodromálnej do manifestnej HN, spomaliť alebo zastaviť priebeh ochorenia.

Na poli výskumu a klinických štúdií HN sa začína pozornosť presúvať od terapií založených na cielení nešpecifických princípov neurodegenerácie k špecifickým mechanizmom podmieňujúcim HN. V tomto smere je HN výborným kandidátnym ochorením na vývoj špecifickej liečby, keďže u všetkých pacientov je prítomný identický dôvod (mutácia v géne pre huntingtín) a mechanizmus (produkcia a akumulácia mutovaného huntingtínu) vzniku ochorenia. Doteraz testované stratégie mali/majú za cieľ predovšetkým znížiť množstvo a akumuláciu mutovaného huntingtínu (mHTT) prostredníctvom génovej liečby, inhibície syntézy mHTT, moduláciou homeosyntézy mHTT alebo ovplyvnením neuroinflamácie [2]. Príkladmi prístupov k inhibícii syntézy mHTT sú napr. blokovanie transkripcie (Zinc finger motif proteíny), zabránenie post-translačným procesom a podpora skorej degradácie mHTT (oligosense antinukleotidy; ASO) alebo inhibícia translácie mHTT (short interfering RNA; siRNA). V aktívnom vývoji sú v súčasnosti nešpecifické ASO (IONIS HTTRx) alebo alelovo špecifické ASO cielené na mHTT (WVE-120101 a WVE-120102) [2,3]. Pri modulácii homeosyntézy mHTT boli testované prístupy pomocou inhibície agregácie HTT pomocou druho-generačného analógu 8-hydroxyquinolínu (PBT2) [4] alebo pomocou podpory klírens HTT pomocou selistatu [5], ktorý je inhibítor SirT1 (silent information regulator T1). Oba tieto prístupy boli zastavené po fáze klinického skúšania 2, pričom nepreukázali jednoznačný efekt a v súčasnosti sa nechystá fáza 3 ani u jedného z týchto prípravkov. V rámci ovplyvnenia neuroinflamácie bola testovaná inhibícia nukleárneho faktora kappa B pomocou laquinimodu (derivát karboxamidu testovaný pri sclerosis multiplex), pričom v 12-mesačnej štúdii vo fáze II neboli naplnené primárne klinické ciele ale bol dosiahnutý MRI cieľ veľkosti nucleus caudatus [6]. Druhým testovaným postupom je imunoterapia prostredníctvom molekuly VX15/2503 – monoklonálnej protilátky proti semaforínu 4D (SEM4D), pričom aktuálne prebieha štúdia SIGNAL vo fáze II, ktorej výsledky by mali byť zverejnené v priebehu roka 2020 [2].

Množstvo rôznych potenciálnych prístupov, predovšetkým štúdie s ASO a ich predbežné výsledky, vzbudzujú v odbornej komunite a zároveň aj u pacientov a ich príbuzných veľké nadšenie a očakávania voči nadchádzajúcemu obdobiu. Optimizmus pridávajú aj výsledky liečby pomocou ASO pri iných ochoreniach ako je napr. spinálna muskulárna atrofia. Napriek veľkým očakávaniam, dôkazom z predklinického testovania a predbežným výsledkom z humánneho testovania je však potrebné zdôrazniť, že žiadna z doterajších štúdií zatiaľ neposkytla dôkazy o jednoznačnej klinickej efektívnosti a dlhodobej bezpečnosti niektorej zo skúmaných molekúl u ľudí. Do úvahy je potrebné pridať aj technické aspekty týchto terapií, najmä komplikované spôsoby ich administrácie – opakovane intratekálne pri ASO a stereotaktickou aplikáciou (jednorazovou a ireverzibilnou) do striáta pri siRNA – a v neposlednom rade aj predpokladanú cenu týchto preparátov, ktorá bude s najväčšou pravdepodobnosťou veľmi vysoká a môže predstavovať vážny problém v ich dostupnosti. S napätím však očakávajme výsledky klinických štúdií v najbližších rokoch a dúfajme v skoré svetlejšie zajtrajšky pre našich pacientov.

Literatúra

1. Frank S, Testa CM, Stamler D et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with huntington disease a randomized clinical trial. Jama J Am Med Assoc 2016; 316(1): 40–50. doi: 10.1001/jama.2016.8655.
2. Mestre TA. Recent advances n the therapeutic development for Huntington disease. Park Relat Disord 2019; 59: 125–130. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.003.
3. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. N Engl J Med 2019; 380(24): 2307–2316. doi: 10.1056/NEJMoa1900907.
4. Investigators HSGRH. Safety, tolerability, and efficacy of PBT2 in Huntington's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2015; 14(1): 39–47. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70262-5.
5. Reilmann R, Squitieri F, Priller J et al. Safety and tolerability of selisistat for the treatment of huntington's disease: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2014; 82 (10 Suppl): A102.
6. A. Biotech. [online]. Dostupné z URL: https://www.activebiotech.com/en/media/ pressreleases/?id=2208124&-date=1533024900.