

Komentář ke kontroverzím

Je cílená terapia Huntingtonovej choroby na dosah?

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

COMMENT

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 deutetabenazínu, 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 cílení 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 neuroinflammácie [2]. Príkladmi prístupov k in-

hibícii syntézy mHTT sú napr. blokovanie transkripcie (Zinc finger motív proteíny), zabránenie post-translačným procesom a podpora skoršej 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 cílené 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 neuroinflammácie bola testovaná inhibícia nukleárneho faktora kappa B pomocou laquinimodu (derivát karboxamidu testovaný pri sclerosis multiplex), pričom v 12-mesačnej štúdií 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 tes-



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

tovania 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 deutetabenazine 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 in 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, randomized, 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.acti-vebiotech.com/en/media/pressreleases/?id=2208124&date=1533024900>.