

# Jsmo na dosah cílené terapie Huntingtonovy nemoci?

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

## Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantní dědičné neurodegenerativní onemocnění s mutací přítomnou na krátkém raménku 4. chromozomu. Podstatou mutace je expanze tripletu obsahujícího cytosin-adenin-guanin (CAG) s kritickou hranicí 40 a více repetíci. Genovým produktem mutace je aberantní protein huntingtin (htt). Fyziologická role htt není doposud dokonale prozkoumána. Ze zvířecích studií je známo, že deplece fyziologického htt u myši vede k poruše neurogeneze neslučitelné s postnatálním životem.

Ke vzniku patologického htt dochází vlivem zmoženého repetice CAG tripletu, která způsobí prodloužení polyglutaminového řetězce s následnou změnou konformace htt.

„Gene silencing“ – pojem označuje nové možnosti léčby, mechanismy vedoucí k zablokování či alespoň snížení tvorby patologického htt.

## Antisense oligonukleotidy (ASO)

Genetická informace obsažená v DNA se komplementárně přepíše do messengerové RNA (mRNA), z mRNA poté vzniká na ribozomu příslušný protein.

ASO jsou zrcadlovou kopií malého úseku mRNA. Tyto kousky se díky své komplementaritě naváží na mRNA a touto vazbou zne-možní translaci – syntézu proteinu.

V roce 2019 byly publikovány výsledky studie klinické fáze 1/2 firmy IONIS s látkou RG6042. V preklinických studiích látka vedla ke snížení tvorby mutovaného htt v mozku zvířecích modelů HN. Do klinické studie bylo zařazeno 46 pacientů v časně fázi HN. Studie trvala 13 týdnů. Použito bylo 5 různých

dávek účinné látky, které byly podávány 1x měsíčně pomocí lumbální punkce. Hladina mutovaného htt v mozkomíšni tekutině poklesla za dobu studie o 40–60 %. Studie běží doposud v otevřeném režimu. Na konci roku 2019 zahájila společnost Roche/Genentech s tímto lékem studii klinické fáze III nazvanou GENERATION HD1 (tab. 1). Bude zařazeno 660 pacientů v časném stádiu HN, délka studie je 25 měsíců. Zkoumaná látka bude podávána pomocí lumbální punkce v jednotné dávce 120 mg. Pacienti budou rozděleni do skupin s frekvencí podávání 1x za měsíc, za 2 měsíce a 4 měsíce. Studie bude dokončena ke konci roku 2020. Poté budeme vědět, zda se současná „reálná naděje“ stane skutečností.

Další dvě studie, zaměřené na pacienty v časně fázi HN, klinické fáze I/II s označením PRECISION-HD1 a PRECISION-HD2 byly zahájeny v roce 2017 společností Wave Life Sciences (tab. 1). Opět se jedná o ASO, rozdíl oproti studii GENERATION HD1 je však ve specifitě účinku. Molekula společnosti Roche/Genentech je alela-nespecifická, „umlčí“ tedy tvorbu jak mutovaného, tak fyziologického htt. Látky Wave Life Sciences jsou alela-specifické, blokují tvorbu pouze mutovaného htt.

V prosinci 2019 byla publikována průběžná data PRECISION-HD2. U větve s aktivní léčbou oproti placebo bylo dosaženo snížení tvorby mutovaného htt. Studie byly prodlouženy a výsledky by měly být známy koncem roku 2020.

## RNA interference (RNAi)

RNAi je opět metoda umožňující eliminovat či omezit tvorbu dané bílkoviny tím, že zabrání translaci. Systém vyžaduje vpravení malých nekódujících molekul dvousroubovice RNA (tzv. short interfering RNA a mik-



prof. MUDr. Jan Roth, CSc.  
Centrum extrapyramidových onemocnění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

roRNA) do cytoplasmu neuronu pomocí virového vektoru. Tyto malé molekuly jsou komplementární k úsekům řetězce mRNA, podle kterého by se syntetizoval protein. Naváží se na tento řetězec a tím označí určité úseky mRNA pro degradaci.

Společnost uniQure v současnosti realizuje studii klinické fáze I/II využívající RNAi (tab. 1) s látkou označenou kódem AMT-130. Ta je do neuronů striata vpravena stereotaktickým výkonem za pomoci inaktivovaného adeno-asociovaného viru. V neuronech dochází k internalizaci viru, tedy i AMT-130. Preklinické studie prokazují snížení patologického htt v mozku. Výhodou (ale také potenciálním nebezpečím) postupu je jeho nevratnost. Jedna ze součástí těchto studií se dočkala medializace v ČR – jako studijní zvířata byl použit model HN transgenních miniprasat pocházejících z mnohaleté výzkumné práce týmu českých vědců Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR pod vedením prof. Motlíka.

Obdobná studie se v blízké budoucnosti rozeběhne s látkou VY-HTT01 společnost Voyager Therapeutics. Preklinické studie na zvířatech prokázaly také významné snížení produkce mutovaného htt v mozku.

**Na webu csnn.eu  
naleznete rozšířenou verzi  
tohoto článku.**

Tab. 1. Běžící klinické studie „gene silencing“ u Huntingtonovy nemoci – stav k 1/2020.

Studie	Kód účinné látky	Mechanismus účinku	Farmaceutická společnost	Název studie
fáze III	RG6042	HTT antisense oligonukleotid, alela nespecifický	Roche/Ionis	Generation-HD
fáze I/II	WVE-120101	HTT SNP1 antisense oligonukleotid, alela specifický	Wave Life Sciences/Takeda	Precision-HD1
fáze I/II	WVE-120102	HTT SNP2 antisense oligonukleotid, alela specifický	Wave Life Sciences/Takeda	Precision-HD2
fáze I/II	AMT-130	AAV5 vektor nesoucí mikro-RNA	Uniqure	NCT04120493