proLékaře.cz | 18.11.2026

Jsme na dosah cílené terapie Huntingtonovy nemoci?

NE

Are we close to targeted treatments for Huntington's disease? NO

✉ doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
I. neurologická klinika LF MU,
FN u sv. Anny v Brně

Aktuální farmakologická terapie v léčbě Huntingtonovy nemoci (HN) je symptomatická, zaměřená ze strany neurologa na léčbu motorických příznaků – především chorey (tetrabenazin podávaný v našich podmínkách, v jiných zemích jsou dostupné také deutetrabenazin a valbenazin). Pozornost je v terapii, ve spolupráci s psychiatry, také věnována léčbě nemotorických (velmi často psychiatrických) příznaků, kde lze použít široké spektrum medikace podle jednotlivých symptomů [1].

HN je monogenní onemocnění s dlouhým presymptomatickým obdobím, s buněčnými změnami vyvolanými jediným mutovaným proteinem. Přesto za více než 20 let neuspělo velké množství studií s různými cílovými mechanizmy, jakými jsou např. oxidativní stres, neuroinflamace, dysregulace transkripce, excitotoxicita, mitochondriální dysfunkce a trofická podpora [2]. Testování zacílené na nemoc-modifikující a symptomatickou léčbu za posledních více než 15 let dosáhlo pozitivních výsledků jen v 3,5 % – a ty se týkaly tetrabenazinu a deutetrabenazinu [3].

Dosavadní výzkum se potýkal s problémy, probíhající studie jsou uvedeny v tab. 1.

Velká část nadějí k dosažení rozhodujícího průlomu v genetické terapii se upíná k terapii cílené na snížení produkce mutovaného huntingtinu v mozku pomocí léků s aktivitou na úrovni modifikované DNA nazývaných antisense-oligonukleotidy (ASO), které jsou zkoumány v několika studiích. ASO zaznamenaly dramaticky významný efekt u spinální muskulární atrofie a jsou zkoumány u řady dalších nemocí [2]. Hlavní očekávání je spojeno se studií GENERATION-HD1 (intratekálně podávaný preparát s názvem RG6042) s cílem zjistit, zda snížení produkce huntingtinu zpomaluje progresi onemocnění a má pozitivní dopad na příznaky nemoci [3].

Další ze studií zaměřených na ASO a snižování množství (mutovaného) huntingtinu, PRECISION-HD2 (preparát WVE-120102 v tab. 1), prokázala pouze mírnou redukci o 12 %.

Z historie výzkumu HN vyplývá, že v klinických studiích selhaly desítky preparátů, které neuspěly v dosažení cílů jednotlivých studií a především ve snaze o ovlivnění rychlosti a stupně progrese neurodegenerace [4]. Agregace huntingtinu je zjevná u myších modelů už v embryonálních stádiích a existují důkazy o tom, že mutace u HN ovlivňuje vývoj mozku u pacientů, u kterých se příznaky projeví až v dospělosti. Podle dostupných důkazů se metabolické abnormity, neurodegenerace a subklinické fenotypové projevy mohou objevit celá desetiletí před propuknutím nemoci. Existuje riziko, že úspěšné snížení hladin mutovaného huntingtinu nemusí mít dopad na klinické projevy nebo progresi onemocnění [3].

Naděje se tedy upínají nyní k jedné studii ve fázi III, s přibližně 800 pacienty ve třech ramenech studie. V případě, že by výsledky studie nenaplnily očekávání, pravděpodobně nebude možné počítat s tím, že by byla terapie ASO dostupná v nejbližších 10 letech.

Léky ze skupiny ASO v léčbě spinální svalové atrofie patří mezi nejdražší terapie, v případě dosažení pozitivního efektu v klinických studiích obdobných medikamentů u HN bude nutné vyřešit otázku dostupnosti léčby pro pacienty.

Na tomto místě považuji za významné připomenout, že i v době, kdy je očekáván průlom se zavedením cílené léčby HN, je stále k dispozici technologie reprodukční medicíny – preimplantační genetická diagnostika – s potenciálem zásadně redukovat výskyt nemoci [3].

Tab. 1. Klinické hodnocení léků v léčbě Huntingtonovy nemoci ve fázích II a III, které momentálně nabírají pacienty.

Lék (fáze)	Mechanizmus	Počet subjektů	Primární cíl klinického hodnocení
RO7234292 (III)	ASO – degradace mutovaného huntingtinu	660	celková funkční kapacita, skóre v Unified Huntington's Disease Rating Scale
Triheptanoin (II)	anapleurotická léčba	100	biomarker neurozobrazení
Fenofibrát (IIa)		20	změny v PGC-1α
Cellavita HD (II)	i.v. kmenové buňky	35	dávka s nejlepší klinickou odpovědí
VX15/2503 (II)	monoklonální protilátka	276	bezpečnost a tolerance
WVE-120101 (Ib/IIa)	ASO – degradace mutovaného huntingtinu	48	bezpečnost a tolerance
WVE-120102 (Ib/IIa)	ASO – degradace mutovaného huntingtinu	48	bezpečnost a tolerance

ASO – antisense oligonucleotide; PGC-1α – peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator – 1 alpha

Seznam literatury spolu s rozšířenou verzí tohoto článku naleznete na webu csnn.eu.