proLékaře.cz | 10.11.2026

Jsme na dosah cílené terapie Huntingtonovy nemoci?

ANO

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

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

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 repeticí. 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 zmnožené 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 ribozomech příslušný protein.

ASO jsou zrcadlovou kopií malého úseku mRNA. Tyto kousky se díky své komplementaritě naváží na mRNA a touto vazbou znemožní 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 časné fázi HN. Studie trvala 13 týdnů. Použito bylo 5 různých dávek účinné látky, které byly podávány 1× měsíčně pomocí lumbální punkce. Hladina mutovaného htt v mozkomíšní 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 1× 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 časné 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 specificitě 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 placebové 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 dvoušroubovice RNA (tzv. short interfering RNA a mikroRNA) do cytoplasmy 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	Mechanizmus 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