



Az Angelman szindróma jelenleg KUTATOTT GÉN- ÉS EGYÉB TERÁPIÁI

Szöveg © Magyar Angelman Szindróma Alapítvány

Szerző: Boros Tímea

2021. szeptember

(folyamatos frissítés alatt)



FAST – Foundation of Angelman Syndrome Therapeutics

Ez a beszámoló a 2020. decemberi FAST (Foundation of Angelman Syndrome Therapeutics, az amerikai “Angelman Szindróma Terápiák Alapítvány”) tudományos éves online összefoglalói és azok év közbeni frissítései alapján készült, abból a célból, hogy ezek az információk magyarul is elérhetőek legyenek elsősorban az Angelman szindrómás gyereket, fiatal nevelő szülők számára.

Az összes online előadás - amelyek a beszámoló alapjául és forrásául is szolgáltak - megtekinthető a FAST youtube csatornáján: www.youtube.com/user/cureangelman

Az alábbiakban közölt adatokat folyamatosan frissítjük. A frissítések, bővítések alapja újabb információ, így azt külön közöljük a forrás megjelölésénél.

A FAST az elmúlt 12 évben 20 millió dollárt gyűjtött, és ezzel támogat több mint 20 kutató laboratóriumot, melyek az Angelman szindróma biológiai hátterére és a lehetséges kezelésekre fókuszálnak. Továbbá hat génterápia, illetve génmódosítási eljárás kidolgozását, valamint lehetséges tüneti gyógyszerek fejlesztését is támogatta.

Mindezen kutatások eredményeként kifejlesztett terápiáknak és gyógyszereknek a széles körű alkalmazásához, megfelelő számú embereken végzett klinikai kísérleteket kell produkálni.

A klinikai kísérletek általában három fázisból állnak, néhol az első két fázis összevonható.

Fázisai:

1. fázis: biztonságosság megállapítása
2. fázis: hatékonyság maximalizálása (kevés betegnél)
3. fázis: összehasonlítás az eddig bevált terápiákhöz (sok betegnél)

KUTATOTT TERÁPIÁK

1. Gén-, illetve a gén által termeltetett fehérjét pótló terápiák

1.1. AAV módszer

- A hiányzó UBE3A gént egy a gerincvelőbe beinjektált ártalmatlan vivővírussal (AAV) a központi idegrendszeren keresztül az agy megfelelő helyére juttatják, ahol utána folyamatosan termeli a hiányzó fehérjét.
VAGY
- A UBE3A gén által termeltetett fehérjét juttatják hasonló módszerrel - egy a gerincvelőbe beinjektált ártalmatlan vivővírussal (AAV) - a központi idegrendszeren keresztül az agy megfelelő helyére, ahol hasznosulhat.

PTC Pharmaceuticals *amerikai gyógyszer- és terápia kutató cég*

AAV módszerrel tervezik a génterápiájuk kifejlesztését. Jelenleg a klinikai kutatásokat készítik elő. Eddig egér- és patkánykutatásokban értek el kedvező eredményeket, és azonosítottak egy "legígéretesebb génterápia-jelöltet".

(Forrás: Dr. Stephanie Ciarlone, Allen Reha, PTC Pharmaceuticals)

SAREPTA – STRIDEBIO *két amerikai géntechnológiai fejlesztő cég*

Közös AAV programjuk még a kutatási fázisban tart.

(Forrás: Dr. Allyson Berent, FAST)

AskBio - UNC University of North Carolina *amerikai génterápia fejlesztő cég és amerikai kutatóegyetem*

Az együttműködés keretében az AskBio által kutatott AAV technológiát vizsgálják együtt. Jelenleg kutatási fázisban tartanak.

(Forrás: Dr. Allyson Berent, FAST)

1.2. LENTIVIRUS módszer

A hiányzó UBE3A gént a csontvelőben található őssejtekbe juttatják be egy ártalmatlan vivővírus segítségével. Ezek az őssejtek még bármilyen sejté képesek alakulni, így majd ezek folyamatosan tudják termelni az UBE3A gént is, amit azután a szervezet az agyba juttat, ahol hasznosulhat.

UC DAVIES (University of California DAVIS) *amerikai kutató egyetem*

Az egyetem ősvérsejtet nyer a páciensből, amibe bejuttatják a hiányzó UBE3A gént egy vivővírussal, majd visszajuttatják a szervezetbe, ahol vérkeringésen illetve az immunrendszeren keresztül a szervezet eljuttatja a megfelelő helyre.

Egérkísérletek során a kutatóegyetemnek sikerült az Angelman-es tünetek „teljes mentését” („full rescue”) elérnie, mind újszülött, mind felnőttkorú egyedek esetében!

Újszülötteknél sikerült megelőzni a tünetek kialakulását, míg a felnőtt egyedeknél sikerült visszafordítani azokat annyira, hogy a kognitív és motoros funkciók, illetve az EEG jelentős javulása volt tapasztalható.

Várhatóan 2022-ben kezdődhet meg az 1-es fázisú klinikai kísérlet felnőtt korú páciensekkel.

(Forrás: Dr. Joe Anderson, UC Davies, FAST)

UPENN University of Pennsylvania – AMICUS *amerikai kutatóegyetem és géntechnológiai cég*

Jelenleg kutatási fázisban együttműködve vizsgálják a génterápia lehetőségét.

(Forrás: Dr. Allyson Berent, FAST)

2. Apai gént aktiváló terápiák

Több orvostechnológiailag különböző eljárás áll jelenleg vizsgálat alatt, de mindegyik lényege, hogy az apai gén által termeltetett fehérjék gátját feloldják, és így az a központi idegrendszerbe juthasson, ahol hasznosulhat.

2.1. ASO (Antisense Oligonucleotides) módszer

Az eljárás egy élethosszig tartó, rendszeresen ismétlődő beavatkozással (jelenleg gerincvelőbe adott injekció) biztosítja, hogy az apai gént bénítő mechanizmust a szervezetben blokkolják.

Külön megjegyzést igényel egy FAST által létrehozott új kutatási ösztöndíj, amelyet az amerikai State University of North Carolina kutatóegyetem egyik kutatója, Dr. Albert Keung kapott annak érdekében, hogy az ASO eljárás következményeit tanulmányozza az Angelman szindróma nem deléciós fajtáin: UPD, ICD és „Mozaik”.

Itt ugyanis az anyai gén nem hiányzik, csupán mutálódott ezért részben vagy egészben nem működik. Fontos tehát felmérni az esetleges fehérje-túltermelés következményeit, ha a blokkolást feloldják és mind az apai mind az anyai gén termeltetni kezdi az addig hiányzó fehérjét.

(Forrás: FAST, <https://cureangelman.org/fast-funded-research-understanding-of-gene-activation>)

Klinikai kísérletek:

GENETX és ULTRAGENYX az amerikai FAST alapítvány által létrehozott biotechnológiai cég és az Ultragenyx biotechnológiai cég partnersége

„GTX 102” elnevezésű terápia

„KIK-AS” néven indult összevont 1-2 fázisú klinikai kísérlet 2020 februárjában öt 4-17 év közötti résztvevővel. Az eddigi eredmények alapján mind az öt páciensnél „klinikailag jelentős javulás” következett be az alábbiakban: alvás, kommunikáció, viselkedés, nagy- és finom motorikus mozgás. Ugyanakkor átmeneti alsó végtagi izomgyengeség volt a következménye az injekciónak.

A kutatók módosított adagolást és bejutattást dolgoztak ki, és az USA-n kívül Kanadára és Nagy-Britanniára is megkérték és megkapták a klinikai kísérletek kiterjesztésének engedélyét. Itt összesen 12 páciens bevonását tervezik, az első kanadai már megkezdhetette a kezelést. Előzetes klinikai eredményeket még ez év vége előtt remélnék.

(Forrás: Dr. Elizabeth M Berry-Kravis, Dr. Scott Stromatt, GeneTx, Ultragenyx)

ROCHE – GENENTECH gyógyszerkutató cég

„TANGELO” néven 2020 augusztusában elindult az első fázisú klinikai kísérlet 1-12 éves korú páciensek körében - összesen 40 résztvevőt terveznek - négy országban: USA, Spanyolország, Olaszország, Hollandia. Az első fázis várhatóan 2022 utolsó negyedévéig tart.

Eddig 32 résztvevője van a kísérletnek, mindegyikük jól van, és senki sem lépett ki a programból.

(Forrás: Dr. Brenda Vincenzi, ROCHE)

IONIS és BIOGEN IONIS amerikai biotechnológiai cég Biogen-nel partnerségben

A cég 1.-2. összevont fázisú klinikai kísérlete várhatóan 2021 negyedik negyedévében kezdődik, 45 fővel. Jelenleg a legszélesebb korcsoportos skálával, 2 és 50 év közötti páciensek részvételét tervezik.

Globális helyszínek a következők: Izrael, Olaszország, Németország, Franciaország, Hollandia, Canada, Ausztrália, Argentína és az USA.

(Ők fejlesztették ki az ASO eljárást, amit ma már világszerte alkalmaznak.)

(Forrás: Dr. Becky Crean, IONIS, FAST)

2.2. ShRNA módszer

Ez a módszer szintén az apai gént kívánja aktiválni, de egy AAV vivóvírust használva, hasonlóan a génpótló terápiákhoz. Elvárások szerint a módszer jobb stabilitása miatt kevesebb beavatkozást fog igényelni. Egyes elképzelések szerint akár végleges megoldás is lehet.

TAYSHA Gene Therapies *amerikai génterápiákra specializálódott cég*

Az „TSHA106” nevű shRNA eljárás vizsgálata folyik. Jelenleg a kutatási fázisnál tartanak. (Forrás: Dr. Suyash Prasad, TAYSHA)

OVID Therapeutics – UCONN University of Connecticut *amerikai génterápiákra specializálódott cég – amerikai kutatóegyetem*

Az „OV882” nevű shRNA eljárás vizsgálata folyik. Jelenleg még a kutatási fázisnál tartanak. Elképzeléseik szerint egyetlen injekció hatása évtizedekig tartana.

(Forrás: OVID, www.angelman.org)

2.3. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) módszer

Ennél az eljárásnál a cél, hogy véglegesen – tehát nem ismétlődő eljárás keretében – sikerüljön az apai gént aktiválni AAV módszer segítségével.

AskBio – UNC University of North Carolina *amerikai kutatóegyetem és amerikai génterápia fejlesztő cég*

Az együttműködés keretében az UNC által kutatott CRISPR-Cas9 technológiát vizsgálják. Jelenleg kutatási fázisban tartanak. A jelenlegi elképzelés az, hogy a még meg nem született, de genetikai teszttel valószínűsíthetően Angelman szindrómával születendő magzatokat kezeljék még méhen belül, illetve közvetlenül születés után. Ezáltal megelőzve a tünetek kialakulását.

(Forrás: Dr. Allyson Berent, FAST; Mark Zylka, PhD, UNC)

2.4. MicroRNAs (miRNAs) módszer

Vadonatúj kísérleti módszer. Az eddigi ASO és CRISPR eljárások kutatási eredményeire építve próbálnak egy egyszeri beavatkozást igénylő fehérjepótló terápiát létrehozni, amely segítségével a fehérje-túltermelést is el lehetne kerülni a nem-deléciós AS pácienseknél.

UPENN University of Pennsylvania – FAST *amerikai kutatóegyetem FAST által finanszírozott kutatási program*

Az együttműködés keretében az UPENN „Génterápa Program” által kutatott miRNAs technológiát vizsgálják. Jelenleg kutatási fázisban tartanak, de humán klinikai kísérletre alkalmas eljárást terveznek létrehozni egy éven belül!

(Forrás: FAST)

3. Tüneti kezelések

3.1. IGF (Insulin-like Growth Factor) 1 vagy IGF 2 pótlás

Az IGF az agyban természetesen jelen levő faktor, ami többek között az agyi fejlődést, az idegsejtek kapcsolódását segíti. A mesterségesen előállított IGF célja az idegsejtek kapcsolódásának, jelátadásának és szerkezetének javítása gyógyszeres kezeléssel.

Klinikai kísérlet:

NEUREN PHARMACEUTICAL *ausztrál gyógyszerkutató cég*

Az „NNZ-2591” nevű szer egy mesterségesen előállított megfelelője az IGF 1-nek. Szájon át bevehető gyógyszer. A viselkedési-, kognitív- és motoros funkciók, illetve az epilepsziás rohamok javulását várják a szertől. Az első fázisú klinikai kísérleteken - ahol a szer biztonságosságát vizsgálták - sikeresen túl vannak. Egérkísérletekben pedig sikeres „full rescue-t” értek el, epilepsziás rohamokat is beleértve.

Angelman szindrómára 2021 második felében 2. fázisú klinikai kísérlet kezdődik 10-20 fővel, gyermekkorú páciensek körében Ausztráliában, három helyszínen. Klinikai eredményeket 2022 második felére várják.

A cég ugyanezzel a gyógyszerrel két másik szindrómát is próbál javítani: szintén 2. fázisú klinikai kísérlet kezdődik 2021-ben Pitt Hopkins illetve Phelan-McDermid szindrómákra. Szintén második fázisú klinikai kísérletre készülnek Prader-Willi szindrómára.

Hasonló jellegű gyógyszerrel a cégnek Rett szindrómára már a 3. fázisú klinikai kísérlete is teljesítve van, most folyik az eredmények elemzése, illetve Fragilis X szindrómára már folyik a 2. fázisú klinikai kísérlet.

(Forrás: Larry Glass, Nancy Jones, Neuren)

3.2. Ketontest adalék

DISRUPTIVE NUTRITION *amerikai táplálkozás kutató cég*

TRUMACRO BHB+MCT Gyógytápszer, amellyel - a ketogén diéta hatásmechanizmusához hasonlóan - növelhető az agyban a ketontestek mennyisége – a diéta tartása nélkül is - csökkentve ezáltal az epilepsziás rohamok sűrűségét/súlyosságát, és javítva a tanulási képességet, illetve a memóriát.

Klinikai kísérlet:

A cég 13 Angelman szindrómás gyermekben végzett klinikai kísérlettel kívánta igazolni a termék biztonságosságát. Ezt követően Ausztráliában bonyolítottak le egy hosszabb és kiterjedtebb klinikai vizsgálatot, amely az EEG-re gyakorolt hatást is figyelte. Eredmények még elemzés alatt, várhatóan 2022 első felében publikálják.

(Forrás: Dr. Donna Herber, Disruptive Nutrition)

3.3. “LB-100” Rákellenes kísérleti gyógyszer

LIXTE Biotechnology – University of California *amerikai gyógyszerkutató cég és amerikai kutatóegyetem*

A Lixte megállapodást írt alá az egyetemmel a FAST közvetítésével, hogy előzetes vizsgálatok során megállapítják az általuk fejlesztés alatt álló gyógyszer lehetséges pozitív “mellékhatását”, miszerint javíthatja a nagy – és finommotoros mozgási és tanulási képességeket Angelman szindrómás pácienseknél. Jelenleg ebben a fázisban tartanak.

(Forrás: www.lixte.com)

3.4 “BIO017” orvosi kannabisz alapú gyógyszer

BIOM Therapeutics - *amerikai biotechnológiai cég*

A “BIO017” egy orvosi kannabiszból (CBD) előállított gyógyszer, kifejezetten Angelman Szindrómára fejlesztették ki. Az epilepsziás rohamok enyhülését, hosszabb távon az EEG jelentős javulását, illetve ezekből következő viselkedésbeli javulást várnak a szertől.

Harmadik fázisú klinikai kísérletet terveznek indítani 2021 negyedik negyedévében Angelman Szindrómás páciensek körében. A szer biztonságossága egy korábbi klinikai kísérlet keretében epilepsziás betegek körében már bebizonyosodott.

(Forrás: www.biomtherapeutics.com, www.jci.org,)