

亨廷顿综合症“基因沉默”新药

——Ionis HTTRx

林佑

香港大学中医药学院

亨廷顿综合症 (Huntington's disease) 是一种大脑功能紊乱的疾病。发病年龄多为中、老年时期。由于病患表征以身体四肢舞蹈为主, 顾此又名亨廷顿舞蹈病、大舞蹈病、慢性进行性舞蹈病、杭丁顿舞蹈症等。这种病患与阿尔茨海默病和帕金森氏病相似, 能令脑神经退化, 导致认知障碍 (健忘、失忆), 并引起各种精神心理疾病 (抑郁、焦虑、恐惧), 严重者可因吞咽、呼吸困难等器官肌肉活动障碍以至死亡。但临床个案观察到, 亨廷顿综合症患者多因精神失常出现企图自杀的致死案例更为常见。

一直以来, 医生大多使用精神科药物来舒缓亨廷顿综合症的症状, 包括对抗精神分裂的多巴胺能药物; 改善抑郁的三环类抗抑郁药物; 缓解身体、四肢舞动

的胆硷类药物; 减轻脑退化症状的神经系统促代谢药物等等。

随着神经科学的研究不断深入, 科学家近年以遗传物作为材料制造出一种小分子物质 (模仿异常遗传物质信号分子), 利用这类分子的遗传修饰生物学效应, 减少或终止基因异常扩张部分的信号表达功能, 令其处于“沉默”状态, 依照上述原理研发出的药物名为 Ionis HTTRx (RG6042)。目前 Ionis HTTRx 已通过初步临床试验, 效果令人满意。

回顾实验过程, 受试者为 46 位确诊罹患亨廷顿综合症的人士, 他们被安排接受不同剂量的 Ionis HTTRx 注射, 每周一次, 维持 13 周。结果显示高剂量 (120g) Ionis HTTRx 注射给药能有效降低早期特异性亨廷顿蛋白的数量约 40-60%, 而且没有明显毒副

作用及不良反应, 表明了 Ionis HTTRx 能显著改善 1 期或 2 期亨廷顿舞蹈症患者的病情。

虽然亨廷顿综合症是一种罕见疾病, 罹患比律近乎万分之一, 但对于拥有家族病例史的人而言, 遗传该疾病的几率要比一般人高得多, 而且到目前为止并没有有效防治亨廷顿综合症的方法。Ionis HTTRx 初步临床实验的成功个案是令人鼓舞的, 但仍需开展下一项更长期、更大规模的关键性研究项目来印证实验结论, 期望最终能够成功上市并造福全球亨廷顿综合症患者。

Ionis HTTRx 药物是由国际知名公司 Ionis Pharmaceuticals 研发, 公司首席运营官、反义药物发现及转化医学高级副总裁 Brett P. Monia 博士补充说, 我们拥有开发神经疾病药物的丰富经验, 现时一款药物 (SPINRAZA) 已经上市, 另一款 (inotersen) 正在准备上市, 除此以外, 临床研究有 30 项正在执行, 包括 6 种药进入临床前期阶段, 4 种药处于临床后期阶段, 20 种药在临床早期阶段。

参考文献

- [1] The science behind the stories: drug treatment to slow progress of Huntington's disease. December 22, 2017.
- [2] PR Newswire. IONIS-HTT Rx (RG6042) Top-Line Data Demonstrate Significant Reductions of Disease-Causing Mutant Huntingtin Protein in People with Huntington's Disease. Mar 01, 2018.
- [3] Endpoints News. Roche, Ionis herald a big win in early-stage Huntington's disease trial, demonstrate disease modifying potential. Mar 01, 2018.

