



### תוצאות מאכזבות מהמחקרים של חברת WAVE

HDBUZZ מספר 301 מיום 30.3.21

נכתב ע"י דר' רחל הרדינג ודר' ליאורה פוקס

השבוע האחרון היה קשה לקהילת חולי הנטינגטון בעולם. חברת WAVE הודיעה על החלטתה שלא להמשיך שני ניסויים שהיו בשלב 1/2 ואשר עוסקים במציאת טיפול להשתקת הגן המוטנטי שגורם ליצירת חלבון הנטינגטין מוטנטי. בניסויים נבדק אם ניתן להנמיך את רמת החלבון המוטנטי מבלי לפגוע בחלבון הנטינגטין תקין. למרבה הצער, התוצאות שהושגו עד כה לא מעידות שהיעד של הנמכת רמת חלבון הנטינגטין מוטנטי בנוזל השדרה אכן מושג. הניסויים שנקראו PRECISION HD2-1, כללו שימוש בחומר שנקרא בקיצור ASO

( Anti Sense Oligonucleotides ). זהו מוצר " שמנסה להתערב במשלוח הודעה גנטית שאומרת לתאים בגופנו איזה מולקולת חלבון ספציפית יש לייצר. היעד אליו אמורה להגיע "ההודעה" הוא ה-RNA שנמצא בגרעין התא ואשר גורם ליצירת חלבון הנטינגטין מוטנטי.

אם ההוראה אכן עוברת יש צפי שזה יתבטא בהנמכה משמעותית של חלבון הנטינגטין מוטנטי במוח. למרבה האכזבה לא נמצא שיש הבדלים משמעותיים ברמת החלבון המוטנטי בהשוואת התוצאות בין מקבלי התרופה, למקבלי תרופת דמה בשני הניסויים.

בכל ניסוי השתתפו 88 חולי הנטינגטון שקבלו 4 פעמים בחודש, בזריקה לעמוד השדרה את התרופה הניסיונית או תרופת דמה. בתום שלב זה, בו לא התגלו בעיות בטיחות או שנמצאו תופעות לוואי קשות, הוצע למשתתפים להמשיך ולקבל את התרופה פעם בחודש. חלק מהם המשיכו לקבל אותה כמעט שנה. גם באלה שהמשיכו לאחר תום הניסוי לקבל את התרופה לא נמצאו תוצאות משמעותיות- כלומר לא נמדדה ירידה מקווה ברמת החלבון המוטנטי ולא נמצאו הבדלים משמעותיים בין מי שקבלו את המינונים הגבוהים של התרופה הניסיונית למי שקבלו מינון נמוך יותר.

חברת WAVE הפיקה לקחים מהניסויים שהסתיימו והכריזה על כוונתה לקיים במהלך 2021 ניסוי שלישי בתרופה שסימנה WVE-003 ואשר יוכנסו בה שינויים במבנה הכימי של המולקולה. למחקר השלישי הם קוראים PRECISION HD3.

כמו בשני הניסויים הראשונים גם בניסוי זה הקריטריון להשתתפות הוא אבחון גנטי לזיהוי קוד גנטי ספציפי שנקרא SNP ( \*\* ) ואשר קיים אצל כ- 40 % מחולי הנטינגטון. מי שהשתתף בשני הניסויים הראשונים יוכל להתנדב גם לשלישי ולהשתתף בו לאחר בדיקה גנטית כנאמר.

## ומה בהמשך הדרך?

למרות שזה שבוע קשה , המאמצים למצוא תרופה שמתמקדת בגן המוטנטי שגורם למחלה יימשכו. יש לא מעט הוכחות לכך שההתמקדות ביעד של הנמכת רמת החלבון המוטנטי היא בעלת פוטנציאל רחב להצלחה.

אנחנו, בקהילת ההנטינגטון, נמשיך להריע לגיבורים החלוצים שהתנדבו להשתתף במחקרים הקליניים של רוש ושל WAVE , ושל חברות אחרות. קיווינו לתוצאות אחרות אבל למרות האכזבות החתירה למצוא תרופה תמשך!

( \* \* )

SNP= Single Nucleotide Polymorphisms= A single letter spelling difference in a gene. SNPs, pronounced 'snips' , are common and most don't change the function of the gene. ( HD BUZZ , 301, page 5 )

תרגום וסיכום

דר' נירה דנגור