体内基因疗法可以重复给药？一项临床概念验证表示“ 可以 ”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27924.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

体内基因疗法可以重复给药？一项
临床概念验证表示“ 可以 ”
。 · Intellia在新闻稿中称，这是显示体内CRISPR/Cas9基因编辑疗法可有效重复给药的首个临床数据，表明体内基因编辑重复给药完成概念验证。NTLA-2001并无针对转甲状腺素蛋白淀粉样变性的重复给药计划，但这些数据表明体内基因编辑可以在必要时重复给药用于治疗其他疾病。

目前，大多数CRISPR/Cas9基因编辑疗法均为一次性给药，近日，基因编辑明星公司IntelliaTherapeutics（NTLA.US）的公布的一项临床研究数据表明，体内CRISPR/Cas9基因编辑疗法可有效重复给药。

当地时间2024年6月25日，由2020年诺贝尔化学奖得主詹妮弗·杜德纳（JenniferDoudna）创立的Intellia公布CRISPR/Cas9基因编辑疗法NTLA-2001的最新临床数据。三位先前在I期剂量递增研究中接受最低剂量NTLA-2001治疗的转甲状腺素蛋白（ATTR）淀粉样变性患者，在接受后续55mgNTLA-2001治疗后，其血清转甲状腺素（TTR）蛋白水平中位减少90%。

Intellia在新闻稿中称，这是显示体内CRISPR/Cas9基因编辑疗法可有效重复给药的首个临床数据，表明体内基因编辑重复给药完成概念验证。

遗传性转甲状腺素蛋白（ATTRv）淀粉样变性是一种致命的罕见病，患者体内的基因突变会产生一种畸形的蛋白质，即转甲状腺素蛋白，它们会积聚起来，损害心脏、神经和消化系统。

遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性主要表现为可导致神经损伤的多发性神经病（ATTRvPN）或可导致心力衰竭的心肌病（ATTRv-CM）。还有一些没有基因突变的个体会产生非突变或野生型TTR蛋白，这些蛋白随着时间的推移变得不稳定，错误折叠并聚集在致病的淀粉样蛋白沉积物中，被称为野生型ATTR（ATTRwt）淀粉样变性，主要影响心脏。

据估计，全球约有5万人患有遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性，20万至50万人患有ATTRwt淀粉样变性。目前该病无法被治愈，可用的药物仅能减缓错误折叠的TTR积累。NTLA-2001能够使编码转甲状腺素蛋白的TTR基因失活，降低血清中的TTR浓度。

当地时间2020年6月1日，Intellia宣布与美国再生元制药（RegeneronPharmaceuticals，REGN.US）达成合作，Intellia主导NTLA-2001的开发和商业化，再生元制药承担25%的成本，以换取相同的

利润份额。

此次公布的数据显示，在I期试验中，三名初始患者在剂量递增阶段接受了0.1mg/kg剂量的NTLA-2001，在第28天，其血清TTR中位减少52%。如预期，0.1mg/kg剂量导致的血清TTR减少低于目标水平。所有三名患者在完成试验方案预定的两年观察期后，均接受了55mgNTLA-2001的治疗。患者在接受后续治疗28天后达到目标药效作用，其血清TTR中位减少了90%。与原始基线水平相较，患者的血清TTR中位减少达95%。

在接受后续剂量后，所有患者对NTLA-2001的耐受性良好。三名患者中的一名在接受55mg剂量时发生轻微的输液相关反应。NTLA-2001再给药的安全性和药效学与单次55mg剂量的结果一致。此外，最早接受治疗的患者已进行超过三年的随访，持续观察到良好的安全性和耐受性。

Intellia还在评估NTLA-2001治疗ATTR淀粉样变性伴心肌病（ATTR-CM）和ATTR淀粉样变性伴多发性神经病（ATTRv-PN）的疗效和安全性。值得注意的是，NTLA-2001并无针对转甲状腺素蛋白淀粉样变性的重复给药计划。

Intellia总裁兼首席执行官JohnLeonard博士说：“ 我们对参加I期研究剂量递增部分的患者的部分承诺是，如果目标蛋白质减少量没有完成，则为他们提供所选的治疗剂量。这些数据提供了平台概念验证，我们可以在必要时重新给药，使我们能够继续治疗其他疾病，在这些疾病中，患者可能需要不止一剂才能达到预期的治疗效果。 ”

当地时间2024年6月24日，RNA干扰（RNAi）治疗先行者、美国Alnylam公司公布了ATTR淀粉样变性伴心肌病新药Vutrisiran的III期临床试验最新数据，生物医药行业媒体EndpointsNews称，这是2024年最受期待的临床试验之一。Alnylam的临床试验显示，总人群及单药治疗人群全因死亡率风险分别下降28.2%、32.8%。同时，研究达到所有次要终点，包括三项直接评估患者身体功能的指标。

目前，全球市场上治疗ATTR淀粉样变性伴心肌病的药物仅有美国辉瑞公司的他法米迪，它是一种TTR稳定剂，能稳定TTR，防止其解离为单体。2023年，他法米迪的销售额为33亿美元，在辉瑞所有产品中排第6位。

中国正在开发ATTR淀粉样变性药物的企业有苏州锐正基因、上海尧唐生物等。2024年5月29日，锐正基因公布其体内基因编辑疗法ART001的24周随访数据：给药后4周，高剂量组受试者外周TTR蛋白较基线即可平均下降90%以上；给药24周后，高剂量组受试者ART001药效稳定在90%以上，并初步显示出一次性给药即可获得长期持续药效的潜力。尧唐生物于2024年3月1日宣布，其体内基因编辑药物YOLT-201正式进入注册临床开发阶段。

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发