

Sửa chữa DNA nhắm mục tiêu thuốc ung thư mới cho thấy hứa hẹn trong thử nghiệm giai đoạn đầu

Một loại thuốc chính xác mới ngăn chặn ung thư sửa chữa DNA của nó đã cho thấy nhiều hứa hẹn trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu - làm nổi bật tiềm năng của một loại thuốc mới được gọi là chất ức chế ATR.

Thuốc được thử nghiệm trên người lần đầu tiên cho thấy có khả năng dung nạp tốt và ngăn chặn sự phát triển của khối u ở hơn một nửa số bệnh nhân được điều trị.

Những người trong cuộc thử nghiệm mắc một loạt bệnh ung thư tiến triển nặng, đã được điều trị trước bao gồm khối u vú, ruột và tuyến tiền liệt. Điều đáng chú ý là loại thuốc mới - hoạt động bằng cách ngăn chặn một phân tử quan trọng gọi là ATR, liên quan đến việc sửa chữa DNA - cho thấy lợi ích lâm sàng đầy hứa hẹn trong thử nghiệm giai đoạn I, ở những bệnh nhân bị bệnh nặng.

Thử nghiệm do Viện Nghiên cứu Ung thư, Luân Đôn và Tổ chức Royal Marsden NHS Foundation Trust dẫn đầu, tiến hành trên 21 bệnh nhân mắc các khối u rắn tiên tiến với các khiếm khuyết trong các gen khác nhau giúp phối hợp sửa chữa DNA. Mười một bệnh nhân có khối u bị khuyết tật hoặc bị xóa ảnh hưởng đến một gen quan trọng được gọi là ATM.

Mục đích của thử nghiệm là để đánh giá tính an toàn của chất ức chế ATR BAY1895344 và xác định liều tối đa có thể dung nạp được có thể an toàn cho một nhóm bệnh nhân ung thư trước đó đã được điều trị bằng nhiều loại thuốc khác.

Các nhà nghiên cứu phát hiện ra rằng loại thuốc này được bệnh nhân dung nạp tốt - và tốt hơn nữa là có những dấu hiệu đáng khích lệ rằng nó có hiệu quả chống lại các bệnh ung thư tiến triển với các khiếm khuyết trong gen ATM.

Kết quả mới được công bố trên tạp chí uy tín *Khám phá Ung thư*, và cuộc thử nghiệm được tài trợ bởi nhà sản xuất thuốc Bayer.

Nhóm nghiên cứu phát hiện ra rằng BAY1895344 đã ngăn chặn sự phát triển của khối u ở 8 trong số 21 bệnh nhân và thu nhỏ khối u của 4 bệnh nhân khác có đột biến ATM - điều này rất tích cực đối với thử nghiệm giai đoạn I, vì mục đích chính của nó là kiểm tra tính an toàn của một loại thuốc, hơn là hiệu quả của nó.

Hiệu quả của thuốc dường như kéo dài, với thời gian đáp ứng trung bình là 316 ngày. Ngoài ra, ba trong số bốn bệnh nhân thấy khối u của họ nhỏ lại vẫn tiếp tục điều trị trong hơn một năm.

Tác dụng phụ phổ biến nhất được báo cáo là thiếu máu, được kiểm soát với sự trợ giúp của truyền máu và thường không yêu cầu ngừng điều trị.

Các nhà nghiên cứu cũng phân tích các tác dụng sinh hóa và dược lý của thuốc, và có thể cho thấy rằng nó thực hiện các tác dụng của nó ở bệnh nhân bằng cách làm tăng tổn thương DNA.

Tổn thương DNA là nguyên nhân cơ bản của bệnh ung thư - dẫn đến đột biến ở các gen quan trọng cho phép tế bào ung thư phân chia không kiểm soát. Nhưng nó cũng có thể là điểm yếu chính của các khối u có thể bị khai thác, vì tế bào ung thư có thể bị tiêu diệt bằng cách làm tổn thương thêm DNA của chúng hoặc ngăn chúng sửa chữa.

Nghiên cứu mới hỗ trợ điều tra sâu hơn về chiến lược điều trị nhắm vào ATR của protein sửa chữa DNA, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị ung thư đã có một số khiếm khuyết trong các gen sửa chữa DNA như ATM hoặc BRCA1 - làm suy yếu khả năng đối phó với tổn thương DNA của họ.

Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo được đảm bảo để đánh giá thêm tính an toàn và hiệu quả trước khi nó có thể được cơ quan quản lý cấp phép. Các thử nghiệm lâm sàng điều tra BAY 1895344 dưới dạng một tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các loại thuốc khác hiện đang được tiến hành và hy vọng

rằng nó có thể được phát triển thành một phương pháp điều trị nhắm mục tiêu mới cho những bệnh nhân mắc nhiều loại ung thư với một số khiếm khuyết trong quá trình sửa chữa DNA.

Gần đây, một thử nghiệm giai đoạn I khác do Viện Nghiên cứu Ung thư (ICR) và The Royal Marsden dẫn đầu cũng cho thấy lợi ích của một chất ức chế ATR (được gọi là berzosertib) ở những bệnh nhân có khối u rất nặng, tự nó hoặc với hóa trị.

Các loại thuốc ung thư khác tấn công cơ chế sửa chữa DNA đã tồn tại. ICR đi tiên phong trong việc nhắm mục tiêu di truyền của loại thuốc chính xác được phê duyệt đầu tiên tấn công khả năng sửa chữa DNA của ung thư, olaparib ức chế PARP.

Trong tương lai, chất ức chế ATR có thể trở thành một nhóm thuốc nhắm mục tiêu mới có thể giúp khắc phục tình trạng kháng các loại thuốc chính xác khác như chất ức chế PARP.

ICR, một tổ chức từ thiện và viện nghiên cứu, sẽ tập trung vào cách khắc phục tình trạng kháng thuốc trong Trung tâm Khám phá Thuốc Ung thư mới của họ, sắp hoàn thành. ICR hiện đang quyên góp tiền cho các thiết bị hiện đại của Trung tâm, để các nhà nghiên cứu trong tòa nhà có thể có một khối đầu tốt nhất có thể.

Trưởng nhóm nghiên cứu, Giáo sư Johann de Bono, Giáo sư Y học Ung thư Thực nghiệm tại Viện Nghiên cứu Ung thư, London, và Chuyên gia Tư vấn Y tế về Ung thư tại Tổ chức Royal Marsden NHS Foundation Trust, cho biết:

"Thử nghiệm mới của chúng tôi cho thấy phương pháp điều trị mới đầy hứa hẹn này là an toàn và có thể mang lại lợi ích một số bệnh nhân ngay cả với ung thư rất cao.

"Thuốc mới, mà hiện nay chỉ được biết đến bởi mã BAY1895344, hoạt động bằng cách ngăn chặn một phân tử gọi là ATR được tham gia vào việc sửa chữa DNA. Nó dường như đặc biệt hiệu quả ở những bệnh nhân có khối u bị khiếm khuyết trong một gen gọi là ATM, có nghĩa là khả năng sửa chữa DNA của họ đã bị suy yếu - cho thấy rằng đây có thể trở thành một hình thức điều trị nhắm mục tiêu mới.

"Rất có triển vọng khi thấy bệnh nhân phản hồi trong một thử nghiệm giai đoạn đầu như thế này, và chúng tôi đang mong đợi các thử nghiệm lâm sàng sâu hơn để kiểm tra hiệu quả của thuốc."

Giáo sư Paul Workman, Giám đốc điều hành Viện Nghiên cứu Ung thư, London, cho biết:

"Thật thú vị khi thấy một loại y học chính xác mới có triển vọng như vậy trong các thử nghiệm ban đầu. Tại ICR, chúng tôi đã đi tiên phong trong cách điều trị ung thư bằng cách khai thác những điểm yếu mà khối u thường mắc phải trong việc sửa chữa DNA của chúng. Tôi hy vọng rằng giai đoạn sau các thử nghiệm sẽ cho thấy rằng loại chất ức chế ATR mới này có thể chứng minh hiệu quả chống lại bệnh ung thư có hệ thống sửa chữa DNA bị lỗi và chúng tôi muốn điều tra xem liệu chúng có thể ngăn chặn khối u phát triển khả năng kháng với một loại thuốc quan trọng khác được gọi là chất ức chế PARP, hoạt động trong một cách tương tự

"Một trong những mục tiêu chính của chúng tôi là tìm phương pháp điều trị nhắm mục tiêu mới và sự kết hợp thuốc có thể giải quyết sự phát triển ung thư và kháng thuốc - và điều này sẽ là trọng tâm chính của nghiên cứu tiên phong của chúng tôi Trung tâm mới cho ung thư Discovery được."

Sep 29, 2020 | Original story from ICR

Reference: Yap TA, Tan DSP, Terbuch A, et al. First-in-human trial of the oral ataxia telangiectasia and Rad3-related inhibitor BAY 1895344 in patients with advanced solid tumors. *Cancer Discov.* doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0868