

Ankündigung einer klinischen Studie der Huntington-Krankheit: Huntingtin-Absenkungs-Medikament betritt in 2015 die Phase-I-Studie

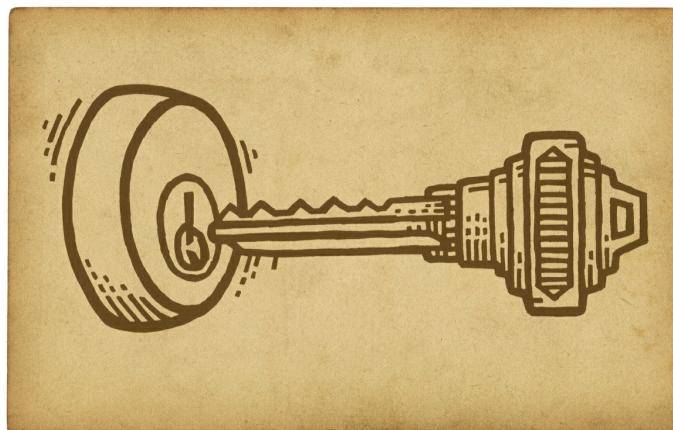
Klinische Studie für spannende Therapie gegen die HK ist für 2015 geplant. Der erste Schritt ist Sicherheit.

Von Dr Leora Fox 26. November 2014 Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri
Übersetzt von Michaela Grein Ursprünglich veröffentlicht am 4. November 2014

Eine neue klinische Studie, die gerade für das Jahr 2015 angekündigt wurde, zielt darauf ab, eine Therapie namens Antisense-Oligonukleotide (ASO) zur "Huntingtin-Absenkung" zu testen, die das mutierte Huntingtin direkt angreift. Wir sind extrem aufgeregt - es ist die allererste menschliche Huntington-Studie, um die Huntington-Krankheit an der Wurzel des Problems zu bekämpfen, und hat große Versprechen in Tiermodellen gezeigt. Was ist das Neue?

Ein mögliches Medikament, das auf das Huntington-Gen gerichtet ist

Die angekündigte klinische Studie stellt eine Zusammenarbeit zwischen der in Kalifornien ansässigen Firma Isis Pharmaceuticals und dem Schweizer Pharmariesen Roche dar. Das Medikament namens ASO-HTT-Rx ist eine Therapie, die darauf zielt, die Huntington-Krankheit zu behandeln, indem es auf das mutierte Gen selbst gerichtet ist.



Ähnlich wie ein Schlüsselrohling mit einer bestimmten Abfolge von Rillen versehen wird, hat

jedes ASO eine Grundstruktur, die optimiert werden kann, um an der richtigen Ziel-Nachricht zu kleben, und die Tausenden von anderen Nachrichten in der Zelle zu ignorieren.

Der Kern des Problems bei der Huntington-Krankheit liegt in einem fehlerhaften, verlängerten Abschnitt der DNA – ein extra-langer Block aus CAG-Bausteinen im Huntingtin-Gen. Die Anweisungen, die in dem mutierten Gen enthalten sind, werden zunächst in eine Zwischen-„Nachricht“ kopiert, aus dem das schädliche Protein hergestellt wird. Also ist das mutierte Gen die Wurzel des Problems, aber es ist nur schlecht, weil die Zellen die Informationen in dem Gen nutzen, um ein schädliches Protein herzustellen.

Die Strategie hinter ASO-HTT-Rx ist es, „den Nachrichtenüberbringer zu erschießen“, durch den Angriff auf die Zwischenstufe zwischen Gen und Protein, indem es die Zerstörung der Nachrichten-Kopie verursacht.

Diese Arten von Medikamenten werden "Antisense-Oligonukleotide" oder ASOs genannt. Sie sind ein synthetisches DNA-ähnliches Molekül, die in die Zellen eindringen können, sich an der mutierten Huntingtin-RNA-Nachricht festklammern und zu deren Abbau führen. Wenn es wie vorhergesagt funktioniert, wird diese Therapie verhindern, dass das Huntingtin-Protein hergestellt wird - eine "Huntingtin-Absenkungs"-Strategie, die auf lange Sicht das Potenzial hat, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder zu stoppen.

Jedes ASO hat eine Grundstruktur, die optimiert werden kann, um zu helfen, dass es an der richtigen Ziel-Nachricht festklebt, beim Ignorieren der Tausenden von anderen Nachrichten in der Zelle. Es ist ein bisschen so, als wenn man in den Baumarkt geht, um einen Schlüssel nachmachen zu lassen - der Mitarbeiter wählt den passenden Schlüsselrohling und fräst dann die richtige Reihenfolge der Nuten, die zu Ihrem Schloss passen, aber nicht zu den Schlössern Ihrer Nachbarn. Im Fall von ASOs verwenden die Wissenschaftler von Isis eine ihrer etablierten "Rückgrat"-Moleküle und passen es an, wodurch das Medikament nur die Huntingtin-Nachricht angreift.

Das klingt alles nach modernster Technik, aber die gute Nachricht ist, dass Isis die ASO-basierten Medikamente bereits in experimentellen Behandlungen an menschlichen Gehirnen für ALS (Lou-Gehrig oder Motor-Neuron-Krankheit) und SMA (Spinale Muskelatrophie) getestet hat, und es gab keine Berichte über Probleme mit der Sicherheit.

Zustellung von Medikamenten

Eine bedeutende Weise in der sich ASOs von herkömmlichen medikamentösen Behandlungen unterscheiden ist, dass sie nicht oral als Tablette eingenommen werden können, sondern direkt an das Nervensystem geliefert werden müssen.

Um in das Gehirn zu gelangen wird ASO-HTT-Rx über eine Nadel in den mit Flüssigkeit gefüllten Raum unterhalb der unteren Wirbelsäule verabreicht werden. Wenn das extrem klingt, seien Sie versichert, dass dieses Verfahren routinemäßig in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt wird. Eine ähnliche Strategie wird von den Krebs-Ärzten verwendet, um

chemotherapeutische Medikamente bei Patienten mit Gehirntumoren auszuliefern. Häufiger noch erhalten viele Frauen eine ähnliche "epidurale" Auslieferung der Schmerzmittel während der Geburt eines Kindes.

Ein großer Vorteil von Medikamenten wie ASO-HTT-Rx ist, dass die Forscher glauben, es kann zeitweise verabreicht werden und dennoch wirksam sein. Wissenschaftler nennen diesen Ansatz der intermittierenden Behandlung bei Huntington einen "Huntingtin-Urlaub"; mit dem Ziel, dem Gehirn eine heilende Pause von den Schäden zu geben, die durch das mutierte Huntingtin-Protein verursacht werden.

„Medikamente ähnlich wie ASO-Htt-Rx haben sicher die gesunde Verhaltensweise in Tiermodellen der Huntington-Krankheit wiederhergestellt, und die Behandlung in Richtung der Menschen zu bringen ist ein wichtiger Schritt für die ganze Huntington-Gemeinschaft. So spannend wie diese Wissenschaft ist, die erste geplante Studie wird streng ausgelegt sein, um zu verstehen, ob das Medikament sicher ist.“

Einmal in die Rückenmarksflüssigkeit injiziert, dauert es etwa 4 bis 6 Wochen für ASO-HTT-Rx um seine Wirkung zu zeigen, und aus Tierstudien denken wir, dass die Stummschaltung dann für ca. 4 Monate andauert. Im Moment wird die Studie so entworfen, dass die Patienten die medikamentöse Behandlung einmal im Monat erhalten.

Sicherheit geht vor

Die Entscheidung eine klinische Studie ab 2015 voranzutreiben ist das Ergebnis von mehr als zehn Jahren Arbeit mit vielen Forschern sowohl aus der Wissenschaft als auch der Industrie. Wenn sie mit ASO-Htt-Rx behandelt wurden, zeigten Labormäuse, die ein Huntington-Modell darstellen, robuste Vorteile, selbst wenn die Behandlung mit ASO erfolgte, nachdem sie Symptome zeigten, führte es zu Verbesserungen in ihrem Gehirn und in ihrem Verhalten.

Die Isis-Forscher und Prof. Sarah Tabrizi, University College London und globale Leiterin der ASO-HTT-Rx-Studie, betonen, dass diese erste klinische Studie rein dazu ausgelegt ist, um seine Sicherheit zu bewerten.

Dies ist ein kritischer Punkt. So spannend wie diese Wissenschaft ist, die erste geplante Studie wird streng ausgelegt sein, um zu verstehen, ob das Medikament sicher ist. Das direkte Verabreichen jedes Medikamentes in das Nervensystem kann nicht leichtfertig getan werden – alle möglichen Risiken und Nebenwirkungen müssen in einer kleinen Anzahl von freiwilligen Patienten gründlich untersucht werden.

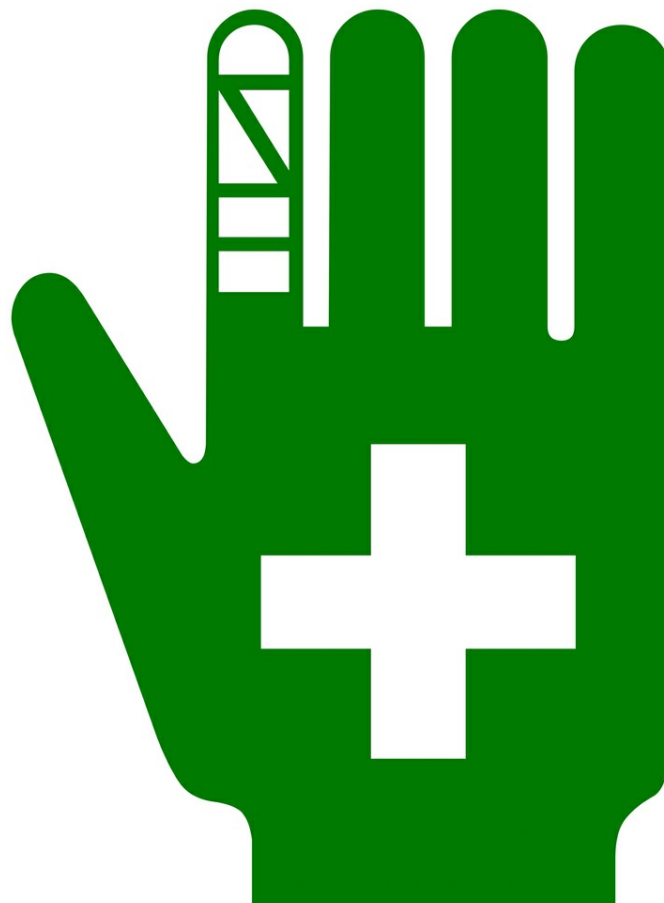
Anatomie einer klinischen Studie

Alle klinischen Phase-I-Studien zielen in erster Linie darauf ab, die Sicherheit und Verträglichkeit neuer Medikamente zu bewerten. Dies bedeutet, dass eine kleine Gruppe von Patienten (wahrscheinlich etwa 36) mit unterschiedlichen Mengen an ASO-Htt-Rx

behandelt werden wird, um zu bestimmen, ob das Arzneimittel Nebenwirkungen hat und um zu helfen, die optimale Dosis zu finden.

Über 25 % der beteiligten Patienten werden eine Placebo-Injektion erhalten (eine, die keinen Wirkstoff enthält), um als Vergleichsgruppe zu dienen. Die Ärzte werden die Symptome der Patienten als Reaktion auf die Behandlung überwachen, aber der Schwerpunkt dieser Studie ist, ob das neue Medikament sicher ist.

Sobald ein Medikament in Phase I als sicher erachtet wurde, kann es die Phase II betreten. Bei diesem zweiten Schritt können die Ärzte eine größere Anzahl an Patienten rekrutieren und anfangen zu untersuchen, wie wirksam das Medikament bei der Behandlung der Krankheitssymptome ist. Nachdem in der ersten Studie die Sicherheit und die Dosis festgestellt wurden, können die Forscher nun die Frage stellen, „macht diese Behandlung die Huntington-Symptome der Menschen besser (oder schlechter!)“?



Diese erste klinische Studie ist rein dazu entworfen, um die Sicherheit zu bewerten.

Quelle: Shutterstock

Wenn die Ergebnisse der Phase-II-Studie positiv sind, beinhaltet eine Phase-III-Studie eine noch größere Anzahl an Patienten, die sorgfältige Prüfung der Nebenwirkungen des Medikamentes, Wirksamkeit und Sicherheit. Eine erfolgreiche Phase-III-Studie ist die Art von Ergebnis, die Pharmaunternehmen benötigen, um ein Medikament durch die nationalen Regulierungsbehörden genehmigen zu lassen.

Was bedeutet das für die Huntington-Patienten?

Der gesamte Prozess, um ein Medikament auf den Markt zu bringen, dauert Jahre, auch wenn alles perfekt läuft. Wenn sich ASO-Htt-Rx in der gerade angekündigte Phase I-Studie als sicher entpuppt, ist dieses erste Ergebnis nur der Anfang eines langen Weges bis hin zur Klinik. Jede Studie entlang diesem Pfad, Phasen I, II und III, wird eine vergleichsweise geringe Anzahl der behandelten Patienten beinhalten. Darüber hinaus werden innerhalb jeder dieser Studien einige der Freiwilligen die Placebo-Behandlung erhalten, um als Vergleich für die Patienten zu dienen, die HTT-ASO-Rx erhalten.

Die Patienten in der Phase-I-Studie mit HTT-ASO-Rx werden von wenigen medizinischen Zentren in Europa und Kanada rekrutiert werden. Eine kleine Menge von benannten Huntington-Forschungszentren, die Anfang 2015 bekannt gegeben werden, wird versuchen, die Studienteilnehmer zu rekrutieren. Die Rekruten werden Menschen in den frühen Phasen der Huntington-Krankheit sein, aber die spezifischen Aufnahmekriterien, Standorte und Zeitpunkte sind noch nicht veröffentlichte Informationen. Wir wissen sicher, dass eine Menge von Detailplanung hinter den Kulissen passiert, und dass jeder wirklich hart arbeitet, um diese Studie so schnell wie möglich voranzubringen.

Sicherheit, Unsicherheit, Hoffnung

Zusammenfassend sind wir aufgeregt, dass die erste Studie am Menschen von einem Medikament, das auf die Ursache der Huntington-Krankheit zielt, bereits im nächsten Jahr beginnen wird. Diese Aufregung ist gemäßigt durch die Erkenntnis, dass es bei dieser ersten Studie rein um das Thema Sicherheit geht, sie beinhaltet nur eine sehr kleine Anzahl von Huntington-Patienten, und dass viele Details der Studie noch ungewiss sind.

Medikamente ähnlich zu ASO-Htt-Rx haben sicher das gesunde Verhalten in Tiermodellen der Huntington-Krankheit wiederhergestellt, und die Behandlung in Richtung der Menschen zu bewegen ist ein aufregender Schritt für die ganze Huntington-Gemeinschaft. Wir werden den Fortschritt der Studie mit einem scharfen Auge verfolgen, so dass wir hoffentlich in Intervallen die Dosierungen von vorsichtigem Optimismus bieten können.

Die HDBuzz-Chefredakteure Dr. Ed Wild und Dr. Jeff Carroll haben beide Forschungen in Zusammenarbeit mit Isis Pharmaceuticals durchgeführt, die ihnen nicht-finanzielle Forschungsmittel zur Verfügung gestellt hat. Dr. Wild arbeitet unter der Aufsicht von Prof. Sarah Tabrizi, der globalen Leiterin der ASO-Htt-Rx-Studie. Dr. Carroll ist ein benannter Erfinder eines Patentes mit Antisense-Oligonukleotid, die auf das mutierten Huntingtin-Gen ausgerichtet sind - die Technologie für dieses Patent wird nicht bei der ASO-HTT-Rx-Studie verwendet, in der er kein persönliches finanzielles Interesse hat. Dieser Artikel wurde bei einem externen Autor in Auftrag gegeben, und der Bearbeiter Dr. Maiuri hat keine

GLOSSAR

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden erstellt, um spezifische Fragen darüber zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

Antisense Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

Therapie Behandlungen

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

Neuron Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

ASOs Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2021. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 3. April 2021 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/182>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.