

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

Update bestätigt: Die Studie, die sich um die 'Gen Stummschaltung' in der Huntington Erkrankung dreht, ist auf dem richtigen Weg



Ionis: HTTRx Studie, die das Huntingtin Protein reduzieren soll, ist voll rekrutiert, eine Erweiterung geplant

Von Dr Jeff Carroll am 4. Juli 2017

Übersetzt von Christiane Reick; Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri

Ursprünglich veröffentlicht am 22. Juni 2017

Ende 2015 startete Ionis Pharmaceuticals die erste Studie mit einem Huntingtin reduzierenden Medikament- manchmal auch Medikament, dass ein "Gen stummschaltet" genannt. In einem bedeutendem Update hat die Firma nun zwei wichtige Meilensteine bekannt gegeben: Die Studie ist voll rekrutiert und eine Open-Label Verlängerung wird für die Freiwilligen des jetzigen Tests aktiviert. Auch wenn nichts garantiert ist, verspricht dies Gutes für dieses wichtige Programm.

Eine kurze Wiederholung über Huntingtin Reduzierung

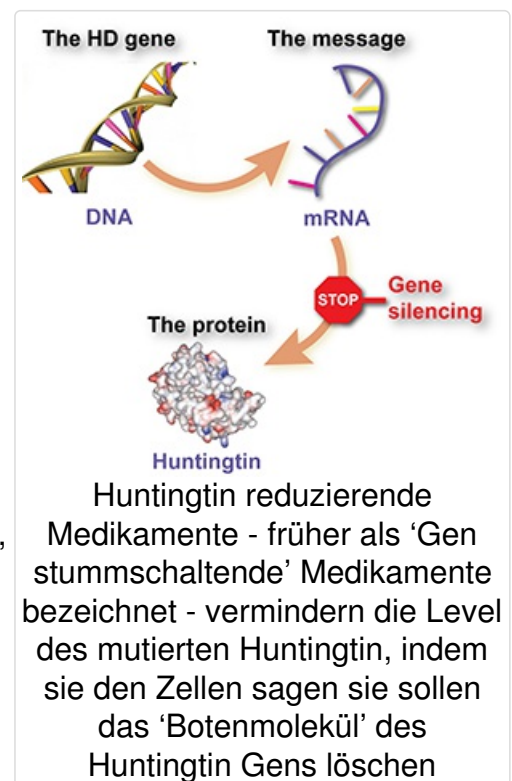
Die Idee das krankmachende Gen der Huntington Erkrankung 'auszuschalten' war einer der ersten Gedanken den die Wissenschaftler hatten als das HK Gen 1993 entdeckt wurde.

Ungefähr vor einem Jahrzehnt wurde ein großer Schritt in diese Richtung gemacht, als einige Studien berichteten, erfolgreich die Aktivität des Genes in Mausmodellen zu reduzieren. Dadurch wurden die Level des Proteins vermindert, für welches das Gen ein Rezept ist: **mutiertes Huntingtin**. In jedem dieser Fälle führte eine Reduzierung des Huntingtin zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome in den HK Mäusen.

Die Huntingtin- vermindernenden Medikamente verhalten sich alle in ähnlicher Weise - indem sie den 'Überbringer der Botschaft erschießen'. Ein Gen ist ein Rezept für ein Protein, aber zwischen Gen und Protein wird ein chemischer Botschafter gemacht, quasi eine Arbeitskopie des Genes. Wenn man den Botschafter loswird, bricht das die Produktionsreihe, weniger des Proteins wird hergestellt.

Huntingtin reduzierende Medikamente werden aus

Molekülen die DNA ähneln, dem Material aus dem unsere Gene sind, hergestellt. Diese Art von



Chemikalien haben die spezielle Fähigkeit fest aneinander zu kleben, wenn die Reihenfolge der genetischen 'Buchstaben' genau passt. Medikamentenhersteller können Moleküle bauen, die an das Botschaftermolekül des Huntington Gens kleben, aber nicht an andere.

Wenn die Zelle sieht, dass an dem Botschafter ein Medikamentenmolekül klebt, erkennt sie dass etwas unübliches passiert ist und reagiert mit dem löschen des Botschaftermoleküls darauf. Schlussendlich reduziert das den Level des Proteins.

Die Medikamentenmolekül ansich gibt es in unterschiedlichen Arten. Einige sind aus RNA(dem Material aus dem der Botschafter gemacht ist), Andere sind aus DNA gemacht (dem Material aus dem unsere Gene sind).

Ganz kurz zur Terminologie. Viele Leute, auch HDBuzz, haben diese als 'Gen Stummschaltungsmedikamente' bezeichnet. Das könnte vermitteln, dass wir versuchen das Gen komplett auszuschalten. Dies ist vermutlich nicht möglich und auch nicht erwünscht. Deshalb wirst Du immer häufiger hören, dass wir sie 'Huntingtin reduzierende' Medikamente nennen. Wir werden weiterhin ab und zu die Phrase "Genstummschaltung" verwenden, damit Leute die neuesten Artikel finden können, wenn sie diesen besser bekannten Term googeln.

Der aktuelle Versuch

Als die sich in Kalifornien befindende Firma vor über einem Jahrzehnt angefangen hat an der HK zu arbeiten, wurden sie noch Isis Pharmaceuticals genannt. Seitdem hat sich viel verändert, auch der Name der Firma - seit 2015 wird sie Ionis genannt.

Das Medikament von Ionis ist ein **Gegenstrang Oligonukleotid**, oder ASO. Das bedeutet es ist ein einzelner Strang chemisch veränderter DNA, der entwickelt wurde, sodass er an das Botenmolekül des Huntingtin Genes bindet.

Nur um es spannend zu halten, Das Medikament hat zwei Namen. Ursprünglich wurde es **ISIS-443139** genannt, aber vor kurzem umbenannt in IONIS-HTTRx oder einfach nur **HTTRx**- eine Kombination aus *HTT*, die Abkürzung, die Wissenschaftler für das Huntingtin Gen verwenden und *Rx* ein Zeichen, dass von der Pharmaindustrie verwendet wird und Behandlung oder Rezept bedeutet.

(witzige Tatsache: der Ursprung von 'Rx' ist unbekannt, aber es könnte vom lateinischen Wort für 'Rezept' stammen.)

In der Ionis Studie, zusammen durchgeführt mit Prof Sarah Tabrizi vom University College London wurde zum ersten Mal ein Huntingtin reduzierendes Medikament im Menschen getestet. Wie mit allen ersten Medikamentenversuchen lag der Hauptfokus auf der **Sicherheit** der Studie.

” die verlängerte Open-Label Studie wird nur für die Freiwilligen des jetzigen Tests zur Verfügung stehen



Um das Gehirn erreichen zu können, müssen ASO
Medikamente wie HTTRx mit einer feinen Nadel in die
Rückenmarksflüssigkeit gespritzt werden. Das wird
intrathekale Injektion genannt. Obwohl dies sehr grausam klingen mag, ist dies eine häufig
angewendete Methode um das Gehirn bei anderen Krankheiten, wie zum Beispiel Krebs, zu
behandeln. Eine verwandte Methode - die Lumbalpunktion - wird sehr umfangreich verwendet.
Tatsächlich haben hunderte Freiwillige aus Huntington Familien diese Prozedur durchgemacht
um kostbare Rückenmarksflüssigkeit zu spenden, welche der HK Forschung helfen kann.

Die aktuelle HTTRx Sicherheitsstudie umfasst Patienten mit frühen Symptomen der Huntington
Krankheit. Nach einer umfassenden klinischen Beurteilung, erhält jeder Freiwillige im 4
wöchentlichen Abstand 4 Injektionen, gefolgt von einer Abnahme der Rückenmarksflüssigkeit
am Ende.

Über die ganze Studie hinweg gab es eine **Placebo** Gruppe die dabei helfen soll zwischen
Medikamenteneffekten und Studieneffekten, wie der Injektion an sich, zu unterscheiden. Es
handelt sich um eine Dosis Eskalationsstudie: zuerst werden sehr geringe Dosen gegeben,
später bekommen die Freiwilligen höhere Dosen.

Was ist neu

der Heutige Pressebericht von Ionis - Das erste offizielle Update seit die Studie begonnen hat -
bringt verhalten optimistische Neuigkeiten. Es umfasst zwei wichtige Bekanntgaben. Erstens,
Die Rekrutierung in die laufende Studie ist abgeschlossen. Zweitens, die Firma startet eine **
Open- Label** Verlängerung der laufenden Studie.

Das Beenden der Rekrutierung ist ein wichtiger Meilenstein für jede Studie, aber für diese ist es
besonders maßgebend. Die Studie beinhaltet eine Anzahl von 'ersten Malen' - Das erste ASO
Medikament dass HK Patienten verabreicht wurde, das erste Mal, dass intrathekale Injektionen
in der HK verwendet wurden - Und jede Erhöhung der Dosis brachte beides, die Hoffnung auf
größere Verbesserungen und ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Seiteneffekten.

Bei Studien wie dieser überprüft ein unabhängiges Komitee von Experten regelmäßig alle
Sicherheitsdaten und schaut, ob es irgendwelche Anzeigen auf Gefahr oder Schaden gibt. Die
Neuigkeiten, dass die Studie voll rekrutiert ist und die letzten Patienten behandelt werden, lässt
stark vermuten, dass selbst bei der höchsten Dosis die Sicherheit des Medikamentes gut
aussieht. Obwohl es viele Sicherheitstests gab bevor das Medikament Patienten gegeben
wurde, kann jedes Medikament ungewünschte Nebenwirkungen haben. Deswegen sind dies in
dieser Phase die Besten Neuigkeiten die wir uns erwünschen können.

In den Worten des Presseberichtes: "Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von IONIS-
HTTRx in den abgeschlossenen Kohorten der Phase 1/2a Studie unterstützten seine
fortführende Entwicklung". Dafür gibt es von uns einen Daumen hoch.

Da nun die Rekrutierung abgeschlossen ist, befindet sich Ionis in der Position einen Zeitplan zur
Beendigung der Studie und die Veröffentlichung der ersten Ergebnisse festzusetzen. "Erste

Studienergebnisse“ werden für das **Ende des Jahres 2017** erwartet. Nach unserer Erfahrung, werden Ergebnisse einer Studie wie Dieser nicht alle auf einmal veröffentlicht. Die Sicherheitsdaten werden vermutlich zuerst kommen, aber Informationen, ob eine Behandlung mit HTTRx die Level von Huntingtin in der Rückenmarksflüssigkeit reduziert - ein prognostizierter Biomarker - könnte etwas länger brauchen.

Eine Open-Label Verlängerung

Die laufende HTTRx Studie hat ein **verblindetes** Design: Einige Freiwillige bekommen vier Injektionen welche kein aktives Medikament enthalten - weder die Patienten noch das Studienpersonal wissen wer das Medikament oder das Placebo erhält.

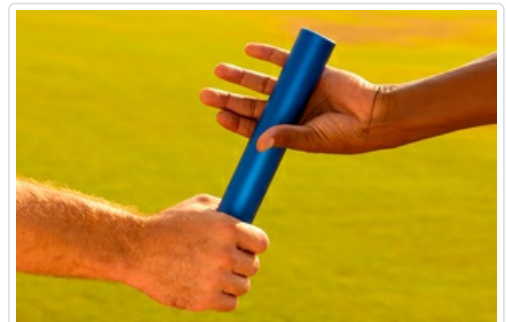
In einer **Open-Label Verlängerungsstudie**, oder auch **OLV**, werden die Freiwilligen aus der verblindeten Studie für weitere Dosen eingeladen, jeder Freiwillige bekommt dann das aktive Medikament - gewöhnlich in der höchsten Dosierung die sicher in der verblindeten Studie verwendet wurde, nicht Einige das aktive Medikament und die Anderen das Placebo.

Ionis hatte vorher gesagt, dass es eine Open-Label Verlängerung geben **könnte** falls die Daten aus der Sicherheitsstudie gut aussehen. Wir wollen nicht zu viel in eine Bekanntgabe hinein interpretieren, aber eine OLV durchzuführen ist für den Studiensponsor nicht billig. Diese Bekanntgabe gibt uns sicherlich Optimismus für das ganze HTTRx Programm.

Die Open-Label Verlängerung wird nur den Freiwilligen der jetzigen Studie zur Verfügung stehen. Das bedeutet, es wird an denselben Studienzentren in UK, Kanada und Deutschland durchgeführt. Die Dauer und das genaue Aussehen der OLV wurde noch nicht angekündigt, aber es wird eine Menge an Informationen vermitteln, die Ionis und sein Partner Roche verwenden können, um weitere Schritte zu planen.

Dank an die Helden

ein wichtiger Pluspunkt einer Open-Label Studienverlängerung ist, dass die Freiwilligen, die an der Originalstudie teilgenommen haben, mit garantiertem Zugriff auf das aktive Medikament belohnt werden. Wir freuen uns sehr über diesen speziellen Aspekt der Bekanntgabe. Die Teilnehmer dieser Studie sind alles Mitglieder aus Huntington Familien, die sehr viel Zeit investiert haben um Rückenmarksinjektionen eines Medikamentes zu erhalten, welches noch nie zuvor Menschen gegeben wurde. Die, die sich später einschreiben, werden höhere Dosen als irgendjemand zuvor erhalten.



Ein Medikament zu entwickeln ist wie ein Staffellauf- Es passiert stufenweise und jede Stufe muss erfolgreich abgeschlossen sein bevor die nächste starten kann. Diese Bekanntgabe ist ein gutes Zeichen, dass die nächste Stufe- ein Test ob HTTRx wirksam die Huntington Erkrankung verlangsamt- bald beginnen könnte.

Wie auch immer das Ergebnis sein mag, diese Freiwilligen haben ein persönliches Risiko akzeptiert; In den meisten Fällen um anderen und nicht Ihnen selbst zu helfen. Unsere ganze Gemeinschaft schuldet diesen Helden unseren Dank für Ihren Mut und Ihre Leistung. Bitte salutiert Ihnen indem ihr in den Sozial Medien den Hashtag#HDRResearchHeroes verwendet.

Was kommt als Nächstes?

Die Open-Label Verlängerung wird bald beginnen, vermutlich in den nächsten Monaten. Die Freiwilligen der Sicherheitsstudie werden von den Studienzentren kontaktiert und erhalten Informationen wie und wann Sie sich für die OLV einschreiben können. In der Zwischenzeit werden die Teilnehmer, die sich noch in der verblindeten Studie befinden ihre Beteiligung beenden, bevor sie in die Open-Label Verlängerung übergehen.

Wenn Sie nicht an der verblindeten Sicherheitsstudie teilgenommen haben, können Sie sich nicht für die Open-Label-Verlängerungsstudie einschreiben. **Bitte kontaktieren Sie nicht die Studienzentren, wenn Sie nicht an der Originalstudie teilgenommen haben.**

Gegen Ende des Jahres 2017 können wir eine offizielle Bekanntgabe der Ergebnisse aus der verblindeten Studie erwarten. Bitte nicht enttäuscht sein, wenn es in der ersten Instanz nur auf Sicherheitsdaten beschränkt bleibt. " Sicher und gut verträglich" sollte nach so einem Versuch für HK Familienmitglieder wie Musik in den Ohren sein!

Später, vielleicht Anfang 2018, könnte es eine extra Bekanntgabe von experimentellen Ergebnisse der Sicherheitsstudie geben - wie zum Beispiel, ob HTTRx die Huntingtin Level in der Rückenmarksflüssigkeit reduziert.

Die nächsten großen Nachrichten, wenn alles weiterhin glatt geht, könnte die Bekanntgabe einer Wirksamkeitsstudie sein um zu testen ob eine längere Behandlung mit HTTRx zu einer Verlangsamung der Erkrankung führt. Roche hat nun das Recht beizutreten, die Entwicklung des Medikamentes zu Übernehmen und so eine Studie durchzuführen basierend auf deren Entscheidungen. Mit ein wenig Glück werden wir in den nächsten Monaten darüber hören.

[In einer separaten Bekanntgabe, die direkt an die HK Gemeinde gerichtet war (<http://hdsa.org/about-hdsa/news/>), betonten beide das Verlangen das Medikament voran zu treiben. Ionis sagte " der nächste Schritt nach Beendigung dieser Studie wird die Durchführung einer anderen sein, in welcher untersucht werden soll, ob das Reduzieren des Huntingtin Protein durch IONIS-HTTRx das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann."

” Ionis sagt:“ Der nächste Schritt dieses Programmes ist es eine Studie durchzuführen, um zu erforschen ob die Verminderung des mutierten Huntingtin Protein mit IONIS-HTTRx das Fortschreiten dieser furchtbaren Erkrankung verlangsamen kann.”

“

Zum jetzigen Zeitpunkt wissen wir noch nicht wann die nächste große Studie starten wird, wir vermuten Ende 2018 oder Anfang 2019. Es ist noch zu früh zu sagen wann, wie viele Patienten,

welche Länder und Studienzentren beteiligt sein werden. Ionis sagt "zukünftige Studien dieses Programmes werden global durchgeführt **US Studienzentren mit eingeschlossen**". Alles andere betreffend versprechen wir, dass Du es als erstes auf HDBuzz lesen kannst.

Nichts passiert schnell genug für Menschen deren Familien von der HK betroffen sind - Dies ist ein Moment kurz inne zu halten und dankbar für dieses Huntington reduzierende Programm zu sein, bis jetzt sind alle Neuigkeiten gut.

HDBuzz Mitbegründer Ed Wild ist als Forscher an dem Ionis HTTRx Programm beteiligt und ein Mitglied im wissenschaftlichen Beirat von Ionis und Roche. Deshalb wurde dieser Artikel von Jeff Carroll geschrieben. Jeff hat früher gemeinsam mit Ionis an ASOs gearbeitet, nicht aber mit dem dieser Studie, er erhält keine Gelder von Ionis oder Roche. Tamara Maiuri erklärt keinen Interessenkonflikt. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Open-Label Eine Studie bei der der Patient und der Doktor wissen, welches Medikament verwendet wird. Open-Label-Studien sind anfällig für Voreingenommenheit aufgrund des Placebo-Effekts.

Biomarker Irgendeine Art von Test - inklusive Bluttest, Gedächtnistest und Gehirnschweifen - der den Fortschritt einer Krankheit wie der Huntington-Krankheit messen oder vorhersagen kann. Biomarker können klinische Studien von neuen Medikamenten schneller und verlässlicher machen.

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.

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

© HDBuzz 2011-2018. 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. Februar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/243>