

## Gute Nachrichten von uniQure: Gentherapie-Studie auf dem Weg und vielversprechende Daten in Tieren

Die ersten 10 Teilnehmer wurden in der HD Gentherapie-Studie von uniQure behandelt und 3 Manuskripte beschreiben eine sichere, großflächige Huntingtin Senkung.



Von Dr Leora Fox

17. April 2021

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

Übersetzt von Christiane Reick

Ursprünglich veröffentlicht am 15. April 2021

Zwei kürzlich veröffentlichte Pressemitteilungen von uniQure haben gute Neuigkeiten gebracht: Die erste HD Gentherapie, bekannt als AMT-130, wurde einer kleinen Gruppe von Teilnehmern via Gehirnchirurgie verabreicht. Zur gleichen Zeit haben uniQure Ergebnisse aus HD Tiermodellen veröffentlicht. Diese erhöhen die Zuversicht in die Fähigkeit des Medikaments Huntingtin zu reduzieren, vor allem in den in HD am stärksten betroffenen Bereichen des Gehirns.

### Die erste Gentherapie für HD

Bei der Gentherapie handelt es sich um eine Technik, bei der genetisches Material in die Zellen einer Person eingeschleust, ersetzt oder entfernt wird, um eine Krankheit zu behandeln. Im Falle der Huntington Krankheit versuchen aktuelle Gentherapien die vom HD Gen fehlerhaft produzierte Nachricht (RNA) zu inaktivieren und damit schließlich die Menge an Huntingtin Protein im Körper und Gehirn zu reduzieren. Dutzende Forschungslaboratorien und Firmen arbeiten an unterschiedlichen Ansätzen dies zu erreichen aber die HD Gentherapie von uniQure, AM-130, ist die erste, die in Menschen getestet wird.



*Die Messung des Inhalts kleiner biologischer Bläschen, die in der Rückenmarksflüssigkeit zu finden sind, könnten ein neuer Weg sein die Langzeit Aktivität von AMT-130 und anderer Gentherapien zu detektieren*

Wie viel Wahrheit steckt dahinter wo doch Huntingtin-reduzierende ASOs, entwickelt von Firmen wie Roche und Wave, bereits klinisch getestet wurden? ASOs werden im Allgemeinen nicht als "Gentherapie" angesehen, da sie in regelmäßigen Abständen verabreicht werden müssen. Ganz im Gegensatz zur Gentherapie die nur einmal gegeben wird. Bei uniQure's AMT-130 umfasst dies einen chirurgischen Eingriff, der die Therapie direkt in die tiefen Strukturen des Gehirns, die am schwersten von HD betroffenen Regionen, freisetzt.

## **Die menschlichen Neuigkeiten: die klinische Studie ist auf dem Weg**

UniQure hat am 5. April mitgeteilt, dass die erste Gruppe (Kohorte) der AMT-130 Studie, bestehend aus 10 US Teilnehmern, erfolgreich dosiert wurden. Weil diese Behandlung so noch nie durchgeführt wurde, stand Sicherheit in dieser Phase I/II Studie an Höchster Stelle. Die Rekrutierung für diese Studie begann im Sommer 2020 nach einer kleinen Verzögerung aufgrund COVID-19. Zu Beginn wurde nur zwei der Teilnehmer operiert, dann wartete uniQure drei Monate bevor die nächsten zwei operiert wurden. Nach weiteren drei Monaten ohne schwere oder gefährlichen Nebenwirkungen, wurden die nächsten sechs rekrutiert um auf eine Kohorte von zehn zu kommen.

Im Ganzen erhielten sechs Personen AMT-130 und vier unterzogen sich einer Scheinoperation. Dies ist notwendig um zu vergleichen, ob das Medikament sicher ist. Trotz der weltweiten Pandemie war die Rekrutierung früher abgeschlossen als geplant.

## **Die nächsten Schritte für Humanstudien**

Die nächsten zwei großen Schritte für uniQure sind, erstens, diese Phase I/II Studie in den Vereinigten Staaten mit 16 weiteren Patienten durchzuführen von denen zehn eine höhere Dosis AMT-130 bekommen und sechs eine Scheinoperation. Der zweite Schritt umfasst eine neue Studie in Europa, in welcher 15 Personen mit HD das Medikament bekommen werden. Dies wird auch Open Label Studie genannt.

Wie alle Versuchsteilnehmer an klinischen Studien, machen diese Leute mit früher HD einen großen, selbstlosen Schritt der schlussendlich dabei helfen wird die Zukunft der HD Gentherapie zu formen. Nachdem ein gründlicher Selektionsprozess durchgeführt wurde, findet die Operation statt. Diese dauert zwischen 8 und 10 Stunden und umfasst das Einführen von sehr kleinen Röhrchen in sechs Stellen tief im Gehirn mit Hilfe von MRI. Das erste Jahr werden häufige Nachuntersuchungen stattfinden und danach Langzeituntersuchungen über fünf Jahre.

Die Eigenschaft der Gentherapie bedeutet, dass dieser Prozess nicht umgekehrt werden kann. AMT-130 führt zu einer dauerhaften Veränderung in jeder Gehirnzelle die es erreicht. Hierfür wird ein Stück neues genetisches Material mit Hilfe eines harmlosen Virus, AVV genannt in die Zelle eingeführt. Dies hilft der Zelle dann aufzuhören das Huntingtin Protein zu produzieren. Die Hoffnung ist natürlich, dass diese einmalige Behandlung das unaufhaltsame Verschlechtern der HD Symptomatik verlangsamt wird. Trotz aller Risiken ist es ermutigend, dass bis jetzt noch keine schweren Sicherheitsprobleme aufgetreten sind und dass uniQure selbstbewusst in eine zweite Studie, die Open Label Studie startet.

## Die tierischen Nachrichten: Starke Reduktion von Huntingtin und Sicherheitsdaten

**„Es gibt immer noch Hoffnung sowohl für die Huntingtin Senkung als auch für viele andere Ansätze die auf die HD Biologie und Symptomatik abzielen.“**

Nur einige Tage nach der Bekanntgabe ihrer jetzigen und zukünftigen klinischen Studien hat uniQure eine zweite Pressemitteilung veröffentlicht um die guten Nachrichten, die die Ergebnisse der Tierstudien umfassen zu teilen. Es gibt zwei Publikationen die unabhängig voneinander die Sicherheit und starke Huntingtin reduzierende Wirkung eines einmaligen chirurgischen Eingriffes mit dem Virus unterstreichen. Eine dritte Publikation zeigt eine neue Methode wie man die andauernden AMT-130 Effekte im Gehirn überwachen kann. Alle drei Publikationen wurden von uniQure-Wissenschaftlern in Zusammenarbeit mit Akademischen Institutionen in den Niederlanden (das ist der Standort von uniQure) veröffentlicht. Hier ist eine Zusammenfassung für jeden der drei.

- Die erste Veröffentlichung berichtet ausführlich über eine Studie die ein gutes Sicherheitsprofil und die Verteilung von AMT-130 in den Gehirnen von kleinen und großen Tieren zeigt. Ratten und Affen erhielten eine Operation welche AMT-130 oder das Placebo direkt in die Gehirnbereiche die am stärksten von HD betroffen sind bringt. Diese Experimente wurden in Tieren ohne das HD Gen durchgeführt, um die Sicherheit und die Verteilung des Medikaments im Gehirn zu untersuchen. UniQure hat herausgefunden, dass sich AMT-130 in viele verschiedene Gehirnstrukturen ausbreitet. Die Tiere wurden gewissenhaft über einen Zeitraum von mehreren Monaten nach der Behandlung beobachtet. Es traten keine Sicherheitsprobleme während der bildgebenden Tests, Gesundheitsüberwachung oder der Gewebeuntersuchungen auf.
- Die zweite Studie beschreibt eine starke und lang anhaltende Reduzierung von Huntingtin nach Behandlung von HD Minischweinen mit AMT-130. Diese Tiere *haben* das HD Gen. In diesen Experimenten wurden ähnliche Operationen durchgeführt und Wissenschaftler sahen eine starke und andauernde Verringerung der schädlichen Huntingtin Protein Level. Dies war insbesondere in Gehirnbereichen die von HD betroffen sind und in welche das Medikament direkt verabreicht wurde zu sehen. Aber auch andere Bereiche des Gehirns zeigten bis zu einem Jahr nach der Behandlung noch

eine Reduzierung von Huntingtin. Es war den Wissenschaftlern auch möglich Huntingtin Messungen vorzunehmen, indem sie Proben der Rückenmarksflüssigkeit der Tieren nahmen. Ein wichtiger Punkt um aussagekräftige Veränderungen in den jetzigen und zukünftigen klinischen Studien zu bestimmen.

- Zum Schluss untersuchte ein drittes Team eine neue Methode um die Dauer und Wirksamkeit der Gentherapie zu bestimmen. Sie haben Zellen von Affen und Menschen in einer Schale wachen lassen um die Freisetzung klitzekleiner biologischen Bläschen (extrazelluläre Vesikel) die in der Rückenmarksflüssigkeit herumschwimmen zu messen. Nachdem AMT-130 hinzugefügt wurde, verwendeten die Wissenschaftler sensitive Tests um die Inhalte dieser Bläschen zu untersuchen. Sie fanden Hinweise darauf, dass AMT-130 für mindestens zwei Jahre als Gentherapie aktiv bleibt. Die Vesikel beinhalteten Beweise dafür, dass die Gehirnzellen das "Gegenmittel" das auf Huntingtin abzielt weiterhin produzieren. Das könnte eine neue, raffiniertere Methode für die Langzeitmessung der AMT-130 Aktivität und anderer Gentherapien sein.

## Die Take-Home Message

Zusammengefasst deuten die Tierdaten von uniQure daraufhin das AMT-130 sich wirksam im ganzen Gehirn verteilt und dass es das Huntingtin Protein senkt. Das sind gute Nachrichten für die laufenden und zukünftigen Studien in Nordamerika und Europa. Natürlich wusste man bereits vor der Pressemitteilung von den positiven Tierdaten. Diese Daten wurden verwendet um die humanen Studien mit AMT-130 zu entwickeln und planen. Es braucht Zeit Daten zu erstellen und für eine Veröffentlichung in einem Wissenschaftlichen Magazin einzureichen. Es ist spannend wenn diese dann endlich veröffentlicht werden und wie in diesem Fall vielversprechende Ergebnisse bestätigen und außerdem die Sichtbarkeit der HD Forschung in der medizinischen Gemeinschaft verbreiten.

Es ist anzumerken, dass weder diese Veröffentlichungen noch die frühen klinischen Studien die Effekte von AMT-130 auf die HD Symptome oder das Verhalten untersuchen. Diese Forschung, in Tieren als auch in Menschen ist auf die Sicherheit, die Reduktion von Huntingtin und die Verabreichung einer neuen Gentherapie ins Gehirn fokussiert. AMT-130 mag zwar Huntingtin in Tieren reduzieren und bis jetzt gab es noch keine große Gefährdung in einer kleinen Gruppe von Menschen, dennoch liegt noch jede Menge Arbeit vor uns um die Sicherheit von AMT-130, seine Fähigkeit mit der HD Symptomatik zu helfen oder den Verlauf der Krankheit zu beeinflussen zu untersuchen.

Trotz der entmutigenden Nachrichten von Roche und Wave in Bezug auf Ihre Studien mit den Huntingtin-reduzierenden ASOs, ist sich die wissenschaftliche Gemeinschaft sicher, dass die genetische Ursache der Huntington Erkrankung ein vielversprechender Therapieansatz ist. Die experimentelle Therapie von uniQure ist eine von duzenden Entwicklungen die sich die Senkung der Huntingtin Level zum Ziel gesetzt haben. AMT-130 zielt auf beide, das normale und das schädliche Huntingtin ab, indem es einen Virus zur

Verbreitung im Gehirn verwendet. Andere Firmen konzentrieren sich darauf nur das schädliche Huntingtin zu reduzieren. Wiederum Andere verwenden andere Kuriersysteme, Abgabemodi oder Dosierungsschemata - Testen einer großen Hypothese aus vielen verschiedenen Blickwinkeln.

Bewiesen durch die Pressemitteilungen von uniQure (und Anderen!); Es gibt immer noch Hoffnung für die Senkung von Huntingtin sowie für viele andere Ansatzweisen die die HD Biologie oder Symptomatik beeinflussen können. Es muss noch viel Arbeit erledigt werden, unter anderem müssen die mutigen Teilnehmer dieser Studie für Jahre sorgfältig beobachtet werden. Dennoch sind wir durch diese positiven vorklinischen Ergebnisse sowie die Geschwindigkeit mit der sich die klinischen Studien vorwärtsbewegen, ermutigt.

---

*Dr Leora Fox arbeitet für die amerikanische Gesellschaft für Huntington Erkrankung, welche Beziehungen und Vertraulichkeitsvereinbarungen mit pharmazeutischen Firmen wie uniQure, Wave Life Sciences und Roche hat. Dr Jeff Carroll führte Forschung an Huntingtin Reduzierung durch, welche durch Wave Life Science und Ionis Pharmaceuticals finanziert wurde. Er hat kein finanzielles Interesse an den Firmen, die Studien zur Huntingtin Reduzierung durchführen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## GLOSSAR

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

**Verbreitung** Eine Zahl, die schätzt, wie viele Menschen einer bestimmten Bevölkerung eine spezifische medizinische Voraussetzung haben.

**Wirksamkeit** Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

**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.

**Kohorte** eine Gruppe von Teilnehmern in einer klinischen Forschungsstudie

**Vesikel** eine kleine Kapsel, die von einer Zelle produziert wird und Substanzen zu anderen Zellen transportieren kann

**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 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/302>