

Neues von uniQure über die Gentherapie für die Huntington-Krankheit

uniQure führt Sicherheitsstudien der ersten Gentherapie für die HK durch. In einer Pressemitteilung wurde über die erste Gruppe von 10 Personen berichtet, die sich einer Operation unterzogen haben, um dieses Medikament zu erhalten. Was bedeutet das?



Von Dr Leora Fox und Dr Rachel Harding | 6. Juli 2022

Bearbeitet von Dr Rachel Harding | Übersetzt von Michaela Winkelmann
Ursprünglich veröffentlicht am 5. Juli 2022

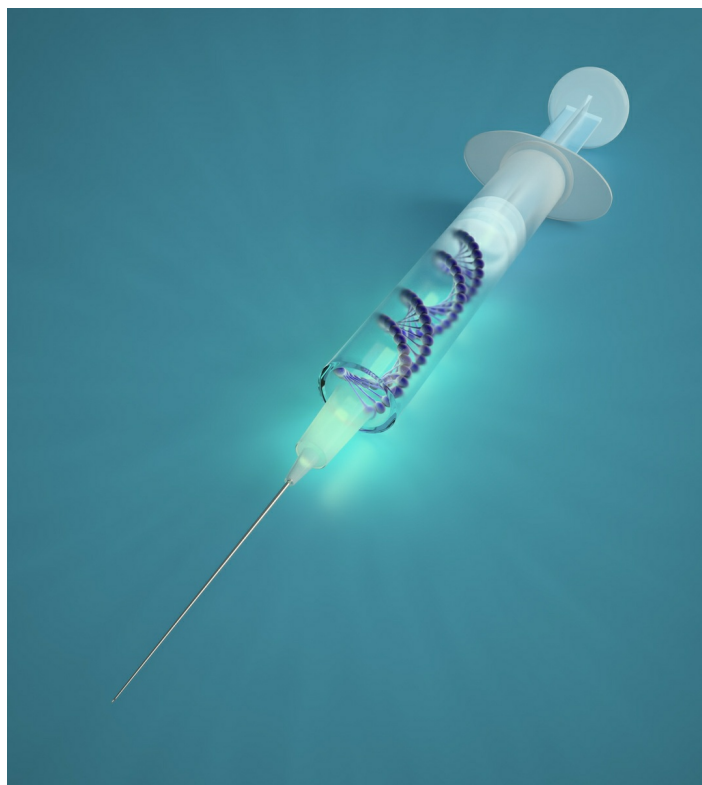
uniQure ist ein auf Gentherapie spezialisiertes Unternehmen, das an einem experimentellen Medikament gegen die Huntington-Krankheit (HK) namens AMT-130 arbeitet, das durch eine Gehirnoperation verabreicht wird. Dabei handelt es sich um einen noch nie dagewesenen genetischen Ansatz zur Behandlung der Huntington-Krankheit, und die Sicherheit hat bei den ersten Versuchen am Menschen oberste Priorität. In einer Pressemitteilung und einer öffentlichen Präsentation am Donnerstag, dem 23. Juni, wurden 12-Monats-Daten zur Sicherheit und zur Senkung des Huntingtin-Spiegels der ersten Kohorte (Gruppe) von 10 Huntington-Patienten bekannt gegeben, die sich dem Eingriff unterzogen haben. HDBuzz hatte auch die Gelegenheit, mit Dr. Ricardo Dolmetsch, dem Leiter der Forschungs- und Entwicklungsabteilung von uniQure, zu sprechen, um weitere Informationen zu erhalten. Insgesamt wurden das Medikament und die Operation gut vertragen, und es traten bisher keine größeren Sicherheitsprobleme auf. Es kann schwierig sein, Daten zur Senkung des Huntingtin-Spiegels aus einer so kleinen Gruppe zu interpretieren, aber was bisher vorliegt, könnte vielversprechend sein - lassen Sie uns untersuchen, was das bedeutet und wie es mit dieser Studie weitergeht.

Die erste Gentherapie für die Huntington-Krankheit

Beginnen wir mit einer Auffrischung der Grundlagen dieser Studie. Bei der Gentherapie handelt es sich um eine Technik, die darauf abzielt, die Kernanweisungen, auf denen Lebewesen aufgebaut sind, dauerhaft zu verändern. Es gibt verschiedene Ziele und Methoden, um solche Medikamente in Teile des Körpers und des Gehirns zu transportieren, aber das Wichtigste ist, dass die Gentherapie darauf abzielt, eine genetisch bedingte Krankheit an der Wurzel zu behandeln, und zwar dauerhaft. Die meisten Gentherapien der Huntington-Krankheit konzentrieren sich auf eine Technik namens Huntingtin-Lowering, die auf das Huntingtin-Gen oder sein genetisches Nachrichtenmolekül, die RNA, abzielt. Ziel ist

es, das Gen auszuschalten und die Menge des schädlichen Huntingtin-Proteins, das im Gehirn gebildet wird, zu verringern, um so die Verschlimmerung der Symptome der Huntington-Krankheit zu verlangsamen.

uniQure entwickelt eine Huntington-Gentherapie namens AMT-130. Dabei wird ein Teil des künstlichen genetischen Materials in ein harmloses Virus verpackt und direkt in den Teil des Gehirns eingebracht, der am stärksten von der Huntington-Krankheit betroffen ist, das Striatum. Dazu ist ein einziger chirurgischer Eingriff erforderlich, bei dem winzige Löcher in den Schädel gebohrt werden und winzige Nadeln verwendet werden, um das Virus an sechs verschiedenen Stellen tief im Gehirn zu injizieren. Das Medikament breitet sich in vielen Gehirnzellen aus und setzt kleine Fabriken in Gang, die eine Art genetische Mikrobotschaft produzieren, die die Zelle anweist, weniger Huntingtin-Protein zu produzieren.



AMT-130 ist eine Gentherapie, die mittels eines chirurgischen Eingriffs direkt in mehrere Stellen tief im Gehirn injiziert wird.

Der Stand der klinischen Huntington-Studien von uniQure

uniQure hat sein Medikament mehrere Jahre lang an verschiedenen Labormodellen und Tieren getestet, darunter auch an Schweinen, die das Huntington-Gen tragen. Als es dann so aussah, als könnten sie die Huntingtin-Senkung in einem großen Tierhirn sicher erreichen, begannen sie 2020 mit der ersten Studie an Menschen, bekannt als HD-Gene-TRX1. Bislang sind 36 Personen in verschiedenen Kohorten (Gruppen) dieser Studie in den USA und Europa eingeschrieben, von denen einige eine niedrige Dosis AMT-130 erhalten,

andere eine hohe Dosis und wieder andere eine imitierte Operation, bei der keine Nadeln verwendet werden und kein Medikament verabreicht wird, aber die winzigen Löcher gemacht werden.

In der Pressemitteilung von letzter Woche und in einer auf Investoren ausgerichteten Präsentation von uniQure wurden einige Daten aus der ersten Kohorte von 10 Teilnehmern mit der Huntington-Krankheit vorgestellt. 6 dieser Personen erhielten die niedrige Dosis von AMT-130, und 4 gehörten zur "Kontrollgruppe", bei der die Operation imitiert wurde. UniQure konnte nicht nur zeigen, dass das Medikament und das Verfahren sicher und gut verträglich sind, sondern auch Daten zur Senkung des Huntingtin-Spiegels bei 7 der Teilnehmer vorlegen, von denen 4 der AMT-130-Gruppe und 3 der Kontrollgruppe angehörten.

Aufgrund der sehr kleinen Teilnehmerzahl sind die Daten sehr unterschiedlich und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch gibt es Grund zur Freude, selbst bei einer so kleinen Gruppe.

Was wurde in der Presseerklärung mitgeteilt?

In der Pressemitteilung vom 23. Juni wurden grundlegende Daten zu den Nebenwirkungen des chirurgischen Eingriffs, zum Huntingtin-Spiegel nach einem Jahr und zu einem Protein namens NfL, das als Indikator für die Gesundheit des Gehirns dienen kann, mitgeteilt. Im Wesentlichen geht es dabei in erster Linie um die Sicherheit, gefolgt von einem "Biomarker" dafür, wie die Gehirnzellen auf die Behandlung reagieren, und einem Maß dafür, ob das Medikament biologisch so wirkt, wie es soll - dies wird als "Target Engagement" bezeichnet.

Sicherheit und Verträglichkeit

Dies ist der am einfachsten zu interpretierende Teil der Studie und eine durchweg gute Nachricht. Die 10 Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von einem Jahr engmaschig überwacht, und die wichtigsten Nebenwirkungen standen im Zusammenhang mit dem Eingriff, der insgesamt sehr gut vertragen wurde. Der Eingriff kann fast einen ganzen Tag in Anspruch nehmen, und eine Person erlitt ein Blutgerinnsel, weil sie für mehrere Stunden bewegungsunfähig war, was sich jedoch bald darauf wieder auflöste. Eine andere Person erlitt nach der Operation ein Delirium, eine Phase schwerer Verwirrtheit, die manchmal nach einer Narkose auftritt, und auch dies löste sich schnell auf. Dies waren die schwerwiegendsten Nebenwirkungen; andere Beispiele für geringfügige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen nach der Operation und Schmerzen oder Schwindel nach Lumbalpunktionen zur Entnahme von Rückenmarksflüssigkeitsproben.

Messungen in der Rückenmarksflüssigkeit

Bei den 10 Teilnehmern der ersten Kohorte wurden vor der Operation ("Baseline") und dann 1, 3, 6, 9 und 12 Monate später Lumbalpunktionen vorgenommen. Dies sollte es uniQure ermöglichen, Veränderungen der Huntingtin-Konzentration sowie andere Biomarker wie NfL zu messen, die ein Bild der Gehirngesundheit vermitteln können.

Biomarker: Vorübergehender Anstieg von NfL

Ein Biomarker ist etwas im Körper, das gemessen werden kann, um uns ein Bild von einem Aspekt der Gesundheit einer Person zu geben. Bei einer neurodegenerativen Erkrankung wie der Huntington-Krankheit verändert sich ein idealer Biomarker zuverlässig, wenn sich die Situation verschlechtert, und kehrt sich bei Behandlung wieder um. NfL, das von kranken Gehirnzellen freigesetzt wird, steigt tendenziell mit dem Fortschreiten der Huntington-Krankheit an und wird daher zunehmend im Rahmen klinischer Studien am Menschen gemessen. Ein kurzzeitiger Anstieg von NfL kann jedoch auch auf verschiedene Arten von Stress für die Gehirnzellen hinweisen, beispielsweise auf den Stress, der vorübergehend durch eine invasive Gehirnoperation verursacht wird. Wie erwartet, stieg der NfL-Wert bei den HD-Gene-TRX1-Teilnehmern, die das Medikament erhielten, unmittelbar nach der Operation an und ging dann langsam auf den Ausgangswert zurück. Bei den Teilnehmern, die sich einer Scheinoperation unterzogen und keine Nadeln oder Medikamente erhielten, blieben die NfL-Werte in diesem Zeitraum etwa gleich.

Ziel: Verringerung der Huntingtin-Werte

Aus biologischer Sicht besteht das Ziel der Therapie von uniQure darin, auf die genetische "Botschaft" des Huntingtin-Gens einzuwirken, so dass in den Gehirnzellen weniger Huntingtin-Protein gebildet wird. Im Falle von AMT-130 bedeutet "zielgerichtetes Eingreifen" also eine Verringerung der Huntingtin-Menge. Genaue Vorher-Nachher-Messungen konnten nur bei einer Teilmenge der Teilnehmer durchgeführt werden, aber trotz dieses Hindernisses sieht es bereits so aus, als ob AMT-130 das Huntingtin-Protein senken könnte. Bei den Teilnehmern, die das Medikament erhielten, sank der Huntingtin-Spiegel im Laufe der Zeit, und nach 12 Monaten war er im Durchschnitt um etwa 50 % gesunken. Bei den Teilnehmern der scheinchirurgischen Gruppe schwankten die Huntingtin-Werte in der Rückenmarksflüssigkeit stark, blieben aber relativ konstant. Auch hier sind die Zahlen viel zu klein, um von statistischer Signifikanz zu sprechen, aber insgesamt sieht es so aus, als würde das Medikament das tun, was es tun soll.

Die Irrungen und Wirrungen der Huntingtin-Messung

„Obwohl diese ersten Daten ermutigend sind und zeigen, dass AMT-130 das tut, was die Wissenschaftler gehofft hatten - nämlich den Huntingtin-Spiegel zu senken -, ist es noch ein langer Weg, bis dieses Medikament zur Behandlung der Huntington-Krankheit eingesetzt werden kann.“

Idealerweise hätten wir eine clevere Möglichkeit, den Huntingtin-Spiegel vor und nach der

Behandlung direkt im Gehirn zu messen, und die Wissenschaftler arbeiten an Tracern, die uns genau das ermöglichen würden, aber diese sind noch nicht bereit für den Einsatz in Medikamentenstudien. Stattdessen messen die Wissenschaftler die sehr geringen Mengen des Huntingtin-Proteins, die in der Rückenmarksflüssigkeit zu finden sind, und diese Messungen sind eine technische Herausforderung für das gesamte Gebiet der Huntington-Forschung. Von den 10 Personen, die an diesem Teil der uniQure-Studie teilgenommen haben, konnten die Forscher nur von 7 Personen zuverlässige Daten zur Senkung des Huntingtin-Spiegels erhalten, und zwar von 4 Personen, die das Medikament erhielten, und von 3 Personen, die mit einer Scheinbehandlung behandelt wurden. Dies bedeutet, dass wir Daten von einer sehr kleinen Anzahl von Personen betrachten, so dass wir, obwohl die Dinge in die richtige Richtung zu gehen scheinen, immer noch vorsichtig sein sollten.

Eine weitere Überlegung ist, dass das Medikament von uniQure sowohl das gesunde als auch das schädliche Huntingtin bei den Personen, die die niedrige Dosis von AMT-130 erhielten, um etwa 50 % senkt, wie aus diesen Daten hervorgeht. In der öffentlichen Präsentation wurde die Frage aufgeworfen, ob eine längere Exposition oder höhere Dosen zu einer "zu starken" Senkung von Huntingtin führen könnten, was jedoch aus mehreren Gründen unwahrscheinlich erscheint.

Die Arbeiten, die uniQure in Tiermodellen veröffentlicht hat, zeigen, dass höhere Dosen des Medikaments sicher und über mehrere Jahre hinweg gut verträglich sind. Bei Menschen zeigen die bisherigen Daten, dass die Huntingtin-Spiegel im Laufe der Zeit immer weiter sinken, aber uniQure geht davon aus, dass sich der Rückgang nach 12 Monaten einpendelt, wie es auch in den Tiermodellen beobachtet wurde. Sie zeigen auch, dass höhere Dosen des Medikaments den Huntingtin-Spiegel nicht viel stärker senken als niedrige Dosen; stattdessen kann sich das Medikament auf mehr Teile des Gehirns ausbreiten, so dass der gleiche Grad der Senkung in mehr Bereichen zu beobachten ist, was ihrer Ansicht nach von Vorteil sein wird.

Schließlich gibt es mehrere Studienteilnehmer in den USA und Europa, die bereits hohe Dosen von AMT-130 erhalten haben, und bei keinem von ihnen traten bisher größere gefährliche Nebenwirkungen auf.

Wie geht es nun mit AMT-130 weiter?

Obwohl diese ersten Daten ermutigend sind und zeigen, dass AMT-130 das tut, was sich die Wissenschaftler erhofft haben, nämlich den Huntingtin-Spiegel zu senken, ist es noch ein weiter Weg, bis dieses Medikament zur Behandlung von Huntington eingesetzt werden kann. Es sind mehrere Szenarien denkbar, die alle von den Ergebnissen abhängen, die uniQure im zweiten Quartal 2023 veröffentlichen wird.

Im besten und wahrscheinlich unwahrscheinlichen Fall (aber wir können hoffen!) wird die nächste Datenveröffentlichung äußerst positive Ergebnisse liefern, was uniQure dazu veranlassen könnte, eine beschleunigte Zulassung des Medikaments anzustreben, um so

bald wie möglich mit der Behandlung von Menschen mit der Huntington-Krankheit zu beginnen. Wahrscheinlicher, aber in diesem Stadium noch Wunschdenken, ist, dass die nächste Datenaktualisierung die vorläufigen Schlussfolgerungen bestätigt, die wir bisher gezogen haben - das Medikament scheint sicher zu sein, greift durch die Senkung von Huntingtin in das Zielsystem ein und könnte vielleicht einige Hinweise auf eine Verbesserung der Symptome oder eine Verlangsamung des Fortschreitens der Huntington-Krankheit zeigen. In einem solchen Szenario würde uniQure wahrscheinlich eine viel größere Phase-3-Studie mit mehr als 100 Patienten starten, die in Kontroll- und Behandlungsgruppen aufgeteilt werden, um in einer größeren Population festzustellen, ob das Medikament wirklich das tut, was sich die Wissenschaftler erhoffen - nämlich das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen.

Wir müssen uns jedoch auf die Möglichkeit einstellen, dass die Ergebnisse im Jahr 2023 nicht so ausfallen, wie wir hoffen. Eine Möglichkeit ist, dass das Medikament weiterhin sicher ist, aber die Huntingtin-Werte nicht gesenkt werden. Das ist vielleicht nicht so schlimm, wie es scheint. Es könnte sein, dass es einige Zeit dauert, bis eine messbare Wirkung von AMT-130 eintritt, wir wissen nur noch nicht, was wir erwarten können. Im schlimmsten Fall könnten die Anzeichen der Huntington-Krankheit bei den behandelten Personen schneller fortschreiten - ähnlich wie in der Tominersen-Studie. In diesem Fall müsste uniQure wieder an das Zeichenbrett zurückkehren.

Abgesehen von diesen Spekulationen unternimmt uniQure konkrete Schritte zur Verbesserung des Eingriffs und plant den Zugang zu AMT-130, sollten die Ergebnisse dieser Studie positiv ausfallen. Ein Nachteil dieser "einmaligen" Therapie ist, dass der Eingriff selbst den ganzen Tag dauert. In einer dritten Patientenkohorte plant uniQure, eine wesentlich kürzere Version des Eingriffs zu testen, die nur einen halben Tag in Anspruch nehmen würde.

Alles in allem sind die vorläufigen Ergebnisse von uniQure in Bezug auf Sicherheit und Huntingtin-Senkung ermutigend. Wir sind dankbar für die mutigen Teilnehmer an dieser noch nie dagewesenen Gentherapie-Studie und erwarten mit Spannung die nächste Veröffentlichung der Daten.

Dr. Leora Fox arbeitet bei der Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen und Geheimhaltungsvereinbarungen mit pharmazeutischen Unternehmen, einschließlich uniQure, unterhält. Dr. Rachel Harding hat keine Interessenkonflikte offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

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

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

Therapie Behandlungen

Kohorte eine Gruppe von Teilnehmern in einer klinischen Forschungsstudie

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.

NfL Biomarker für die Gesundheit des Gehirns

© 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

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/327>