

## Jüngste Studien zur Senkung des Huntingtin-Spiegels geben Roche und Wave Auftrieb

Zwei Unternehmen, die Medikamente gegen Huntington entwickeln, haben Neues zu ihren Huntingtin-senkenden Therapien bekannt gegeben. Lesen Sie hier mehr dazu.



Von Dr Jeff Carroll und Dr Leora Fox | 1. Oktober 2022

Bearbeitet von Dr Rachel Harding | Übersetzt von Rebecca

Ursprünglich veröffentlicht am 30. September 2022

---

**K**ürzlich gaben zwei Unternehmen während und im Anschluss an eine große Huntington-Forschungskonferenz Neuigkeiten über ihre Huntingtin-senkenden Medikamente bekannt. Zunächst stellte das Pharmaunternehmen Roche Pläne für eine neue klinische Studie zu Tominersen vor. Dann teilte das Unternehmen Wave Life Sciences erste Ergebnisse mit, die zeigen, dass sein genetisches Medikament WVE-003 bei den ersten menschlichen Versuchsteilnehmern sein Ziel zu erreichen scheint. Beide Medikamente werden durch eine Injektion in die Wirbelsäule verabreicht und sind als ASOs bekannt. Lassen Sie uns über die Entwicklungen und auch die Vorbehalte im Zusammenhang mit diesen hoffnungsvollen Nachrichten sprechen.

### Neues von Roche

Lassen Sie uns zunächst die Arbeit von Roche in der Huntington-Forschung der letzten Jahre rekapitulieren. Roche führte ab 2019 die globale klinische Studie, GENERATION-HD1, durch, um ein Medikament namens Tominersen bei Menschen mit Huntington zu testen. Dabei handelte es sich um eine Phase-3-Studie, d. h. eine groß angelegte Studie, mit der festgestellt werden sollte, ob ein Medikament das Fortschreiten der Huntington-Symptome verlangsamen oder aufhalten kann. Eine frühere, kürzere Studie, die von Ionis Pharmaceuticals durchgeführt wurde, hatte bereits gezeigt, dass Tominersen sicher zu sein schien und dass es die Menge des Huntingtin-Proteins in der Rückenmarksflüssigkeit von Huntington-Patienten senken konnte.



*Roche ist damit beschäftigt, die Daten von GENERATION-HD1 zu analysieren, um herauszufinden, was schief gelaufen ist und ob es eine Zukunft für Tominersen bei Huntington gibt.*

Die 800 Teilnehmer an der GENERATION-HD1-Studie stammten aus der ganzen Welt und wurden in drei Gruppen, so genannte Kohorten, aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt alle 8 Wochen Tominersen per Spinalinjektion, eine alle 16 Wochen, und eine Gruppe erhielt ein Placebo (Spinalinjektionen, aber kein Medikament). Die Teilnahme an der Studie war für zwei Jahre geplant, mit der Option, die Studie in einer so genannten "Open-Label"-Studie fortzusetzen, bei der jeder Teilnehmer wählen konnte, ob er Tominersen regelmäßig erhalten wollte, nachdem er seine zweijährige Teilnahme an GENERATION-HD1 abgeschlossen hatte.

Im März 2021 stellte Roche die Verabreichung von Tominersen an die Studienteilnehmer ein, da die Daten erste Hinweise auf mögliche Sicherheitsprobleme lieferten. Tominersen hatte nicht nur keinen Gesamtnutzen für Menschen mit Huntington, sondern den Teilnehmern der 8-Wochen-Gruppe schien es symptomatisch sogar schlechter zu gehen als den Teilnehmern der anderen Gruppen. Es ist noch nicht ganz klar, warum dies der Fall war, aber es könnte an der hohen Tominersen-Dosis (120 mg) und der häufigen Verabreichung liegen, die zu einer Immunreaktion führte, die über lange Zeiträume problematisch ist. Dies würde den potenziellen Nutzen der Huntington-Senkung zunichte machen.

### **Warum also eine weitere Studie?**

In den vergangenen 18 Monaten, seit die Hiobsbotschaft zu GENERATION-HD1 kam, war Roche damit beschäftigt, Daten aus der Studie zu analysieren (und weiterzugeben), um zu verstehen, was schief gelaufen ist und ob es eine Zukunft für Tominersen bei Huntington geben könnte. Einen Hoffnungsschimmer gab es Ende 2021, als eine neue Analyse zeigte, dass einige Studienteilnehmer von Tominersen profitiert haben könnten. Vor allem jüngere Menschen, die die Studie in einem früheren Stadium der Huntington-Krankheit begannen, schienen im Laufe ihrer Teilnahme keine Verschlechterung ihrer Symptome zu erfahren.

Da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die Teilnehmer in kleinere Analysegruppen aufzuteilen, ist nicht klar, wie aussagekräftig dieses Ergebnis ist oder ob es auch für eine größere Gruppe von Patienten gilt. Roche hält die Daten jedoch für hoffnungsvoll genug, um Tominersen erneut zu testen, diesmal bei jüngeren Menschen mit früheren Anzeichen und Symptomen von Huntington. Unter Berücksichtigung aller Daten sowie der Beiträge aus der Gemeinschaft und von Experten hat Roche nun bekannt gegeben, wie die neue Studie aussehen wird. Dies geschah in einer Präsentation und einer Erklärung der Gemeinschaft, die während der jüngsten Konferenz des Europäischen Netzwerks für Huntington-Krankheit (EHDN) in Bologna, Italien, veröffentlicht wurde.

### **Die neue Tominersen-Studie**

Diese neue Tominersen-Studie trägt den Namen GENERATION-HD2 und wird, wenn alles wie geplant verläuft, Anfang 2023 mit der Aufnahme von Teilnehmenden beginnen. Es handelt sich um eine Phase-2-Studie, in der sowohl die Sicherheit als auch die Senkung des Huntingtin-Levels mit verschiedenen Tominersen-Dosierungen untersucht wird. An der Studie nehmen drei Gruppen von Teilnehmern teil, die alle 16 Monate lang alle vier Monate Rückenmarksinjektionen erhalten. Eine Gruppe erhält eine niedrigere Dosis (60 mg) von Tominersen, eine Gruppe eine höhere Dosis (100 mg) und eine Gruppe ein Placebo (Injektion ohne Medikament). Es sollen etwa 360 Personen in 15 Ländern rekrutiert werden.

**„Diese neue Tominersen-Studie trägt den Namen GENERATION-HD2 und soll, wenn alles wie geplant verläuft, Anfang 2023 mit der Aufnahme von Patienten mit Huntington beginnen.“**

Wir warten noch auf weitere Informationen über die Studienorte und die genauen Richtlinien für die Teilnahme an der Studie, aber im Moment wissen wir nur, dass an der Studie Menschen im Alter von 25 bis 50 Jahren teilnehmen werden, die sehr frühe subtile Anzeichen von Huntington oder frühe Bewegungssymptome aufweisen. GENERATION-HD1 und die Open-Label-Erweiterung sind nun abgeschlossen, aber Personen, die zuvor an diesen Tominersen-Studien teilgenommen haben, kommen für GENERATION-HD2 nicht in Frage.

Wie bei GENERATION-HD1 wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (iDMC) die Daten im weiteren Verlauf der Studie überprüfen. Die Wissenschaftler von Roche hoffen, dass niedrigere, weniger häufige Dosierungen und eine frühere Behandlung dazu beitragen könnten, die Sicherheitsprobleme zu überwinden und potenzielle Vorteile der Huntingtin-Senkung mit Tominersen zu erschließen.

## **Neues von Wave**

Fast zeitgleich mit der Nachricht von Roche, dass GENERATION-HD2 kommen wird, gab es eine weitere Neuigkeit zur Huntingtin-Senkung. Diese kam von Wave Life Sciences, die ebenfalls mit ASO-Medikamenten versuchen, Huntington-Symptome zu verbessern.

Bevor wir uns mit den Neuigkeiten von Wave befassen, müssen wir uns einige grundlegende biologische Aspekte der Huntington-Krankheit vergegenwärtigen. Jeder Mensch hat zwei Kopien des Huntington-Gens - eine von der Mutter und eine vom Vater. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle haben Huntington-Patienten nur eine mutierte (erweiterte) Kopie des Gens - diejenige, die sie von ihrem Elternteil mit Huntington geerbt haben. Ihre andere Kopie weist nicht die genetische Veränderung auf, die für die Entwicklung der Krankheit erforderlich ist.

Der Ansatz von Wave zur Huntingtin-Verminderung unterscheidet sich ein wenig von dem von Roche und Ionis. Anstatt zu versuchen, mit einem ASO beide Kopien des Gens bei behandelten Patienten zum Schweigen zu bringen, zielt Wave nur auf die mutierte Kopie des Huntington-Gens ab.

Wir haben die Ideen, die hinter dem Ansatz von Wave stehen, bereits auf [HDBuzz](#) beschrieben, aber im Grunde geht es darum, dass es wichtig sein könnte, die Menge des normalen Huntingtin-Proteins zu erhalten. Obwohl die Forschung immer noch nicht alles versteht, was das Huntington-Gen tut, wissen wir, dass es sehr wichtig ist, und so könnte es sich als vorteilhaft erweisen, etwas gesundes Protein zu erhalten.



*Roche und Wave haben unterschiedliche Ziele für ihre Huntingtin-senkenden ASOs. Während Roche auf beide Huntingtin-Kopien abzielt, zielt Wave nur auf die erweiterte Kopie ab. Es besteht die Hoffnung, dass es von Vorteil ist, wenn mehr des nicht schädlichen Huntingtin-Proteins erhalten bleibt.*

### **Ein selektiver Ansatz zur Behandlung von Huntington**

Das Schwierige an diesem selektiven Ansatz ist, dass wir bisher keine wirksamen ASOs haben, die auf die eigentliche Mutation abzielen. Wave hat daher einen cleveren Weg gefunden, um nur die erweiterte Kopie des Huntington-Gens anzugreifen, indem es andere winzige Veränderungen des Gens ausnutzt, die bei vielen Betroffenen vorhanden sind, aber nicht bei allen.

Mit dieser Technologie lässt sich daher zwar gezielt das mutierte, giftige Eiweiß reduzieren, aber sie hat die Einschränkung, dass eine zu behandelnde Person die richtigen kleinen Rechtschreibänderungen im Gen haben muss, damit das zielgerichtete Medikament von

Wave wirkt. Daher kann nicht jeder Patient einen der ASOs anwenden, die Wave derzeit in klinischen Studien testet.

Eine frühere Version ihres ASO schlug in klinischen Studien fehl; es war nicht schädlich, aber es senkte Huntingtin nicht wie gewünscht ab. Wave ging zurück ans Zeichenbrett und entwickelte ein neues ASO mit einer anderen chemischen Struktur, von dem sie hoffen, dass es besser funktionieren wird. Sie führen jetzt eine Studie mit der Bezeichnung SELECT-HD durch, um zu testen, ob dieses neue selektive ASO-Medikament das mutierte Huntingtin-Protein senken kann und ob dies für Huntington-Patienten von Nutzen ist. Es handelt sich um eine relativ kleine Studie - bisher wurden 18 Teilnehmer aufgenommen, und es werden insgesamt etwa 36 erwartet. Jeder Teilnehmer erhält entweder ein Placebo oder eine von mehreren Dosen des selektiven ASO von Wave.

Ziel der Wave-Studie ist es, die Sicherheit des Medikaments zu prüfen und herauszufinden, in welcher Dosierung das Huntingtin-Protein in der Rückenmarksflüssigkeit wirksam reduziert werden kann. An dieser Studie nehmen absichtlich nicht genügend Menschen teil, um festzustellen, ob das Medikament Auswirkungen auf die Symptome der Huntington-Krankheit hat - wie wir bei der GENERATION-HD1-Studie gesehen haben, sind dafür viele hundert Teilnehmer erforderlich. Es wäre unethisch, in diesem frühen Stadium so viele Menschen einem Medikament auszusetzen. Daher wird Wave einer kleineren Gruppe von Freiwilligen das Medikament verabreichen, um dessen Sicherheit zu ermitteln.

### **Senkung des Huntingtins**

In der vergangenen Woche hat uns Wave einen aktuellen Bericht über ihre Studie vorgelegt. Im Rahmen einer geplanten Überwachung der Wirksamkeit des Medikaments konnte Wave feststellen, dass die Behandlung mit 30 oder 60 mg des Medikaments zu einer Verringerung der Spiegel des mutierten Huntingtin-Proteins führte. Dies ist das erste Mal, dass Wave's Huntington-ASOs nachweislich die Konzentrationen des Zielproteins senkten.

**„Soweit wir wissen, ist dies das erste Mal, dass jemand selektiv nur eine Kopie eines Proteins in einem menschlichen Körper reduziert hat.“**

Die Daten sind etwas komplizierter, als wir es von Roche gewohnt sind, denn Wave hat das Ziel, das mutierte Eiweiß zu senken, das normale aber zu erhalten. Die Wissenschaftler von Wave haben einen Test entwickelt, mit dem sie glauben, dass sie beides mit derselben Probe messen können. So können wir zum ersten Mal sehen, wie sich eine Behandlung auf die Werte von normalem und mutiertem Huntingtin auswirkt.

Wave teilte in seinem Update mit, dass laut ihrer erhobenen Daten ihr Medikament die Menge an mutiertem Huntingtin um 20-30 % senken konnte. Dies scheint jedoch nicht mit einer Verringerung des normalen Huntingtin-Spiegels einhergegangen zu sein, der etwa gleich blieb. Soweit wir wissen, ist dies das erste Mal, dass jemand gezielt nur eine Kopie eines Proteins in einem menschlichen Körper selektiv gesenkt hat.

### **Erhöhte Neurofilamentwerte?**

Die Pressemitteilung enthielt jedoch einige Nachrichten, die uns zu denken gaben. Während es keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung mit den ASOs von Wave gab, zeigten einige Teilnehmer einen *Anstieg* der Neurofilament-Werte in ihrer Rückenmarksflüssigkeit. Wir haben Neurofilament schon einmal auf [HDBuzz](#) besprochen - im Grunde ist es ein Marker für die Schädigung von Gehirnzellen.

Bei der Huntington-Krankheit und anderen Hirnerkrankungen sind die Neurofilamentwerte aufgrund der Schädigung der Hirnzellen unter diesen Bedingungen erhöht. Eine attraktive Idee ist es, die Neurofilamentwerte zu verwenden, um zu sehen, ob ein experimentelles Medikament die Neurofilamentwerte senkt, wenn die Schädigung der Gehirnzellen gestoppt oder reduziert wird.

Die Wave-Studie läuft noch nicht lange genug, um eine große Verbesserung der Neurofilamentwerte bei Huntington-Patienten zu erwarten. In den Rückenmarksflüssigkeitsproben einiger Patienten der Studie konnte Wave einen unerwarteten Anstieg der Neurofilamentkonzentration feststellen. Wave hat keine Angaben darüber gemacht, warum dies der Fall sein könnte, plant aber, dies sorgfältig zu beobachten.

Langjährige Leser werden sich vielleicht daran erinnern, dass in den frühen Tagen der Entwicklung von Tominersen durch Roche etwas Ähnliches geschah. In der ersten Humanstudie zu Tominersen wurde ebenfalls ein Anstieg des Neurofilaments beobachtet. Im Fall von Tominersen verschwanden diese Erhöhungen mit der Zeit, aus Gründen, die noch niemand versteht.



**WAVE**<sup>TM</sup>  
LIFE SCIENCES

*Wave teilte Daten mit, die darauf hindeuten, dass ihr Medikament in der Lage war, die Konzentrationen des mutierten Huntingtins um 20-30 % zu senken.*

*Quelle: [WAVE Life Sciences](#)*

Es könnte sein, dass sich der Anstieg des Neurofilaments, den Wave in einigen ihrer SELECT-HD-Studien beobachtet, wieder normalisiert, wie es in den frühen Studien mit Tominersen der Fall war, aber das wissen wir zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Wir brauchen mehr Daten aus längeren Behandlungen bei mehr Patienten, um zu verstehen, was diese kurzfristigen Erhöhungen der Neurofilamente bedeuten könnten.

# Wichtige Schlussfolgerungen

Die letzten Jahre waren eine harte Zeit für die Menschen in der Huntington-Gemeinschaft. Die Jahre der Pandemie haben eine Pandemie schwieriger Nachrichten gebracht, zuletzt mit dem Abbruch der VIBRANT-HD-Studie, die von Novartis mit einem weiteren Huntingtin-senkenden Ansatz durchgeführt wird.

Es ist eine willkommene Abwechslung, dass es an dieser Front einige positivere Nachrichten gibt, und es ist gut zu sehen, dass mehrere Unternehmen mit unterschiedlichen Ansätzen zur Huntingtin-Senkung Fortschritte machen. Solange wir keine wirksamen Medikamente für die Huntington-Krankheit haben, werden wir nicht wissen, welcher Ansatz am effektivsten ist. Daher ist es wichtig, dass wir weiterhin verschiedene Ansätze für dieses wirklich schwierige Problem testen.

Dennoch darf nicht vergessen werden, dass die Senkung des Huntingtin-Spiegels ein unerprobter Ansatz zur Behandlung der Huntington-Krankheit bei Menschen ist. Selbst wenn wir die Gesamtmenge an Huntingtin oder nur das mutierte Huntingtin-Protein bei Menschen sicher senken können, wissen wir noch nicht, ob dies das Fortschreiten der Symptome verlangsamen oder aufhalten kann. Aber deshalb müssen wir diese klinischen Studien durchführen, um diese Ansätze zu testen und hoffentlich etwas zu finden, das funktioniert.

Wir sind nach wie vor optimistisch, dass sich zumindest einer der Ansätze, die derzeit in der Klinik oder im Labor getestet werden, als nützlich für Menschen mit Huntington erweisen könnte. Es ist den mutigen und selbstlosen Freiwilligen zu verdanken, die an dieser Forschung teilnehmen, dass wir vielleicht eine Behandlung finden. Bleiben Sie auf HDBuzz dran, um mehr über diese Studien zu erfahren, sobald sie abgeschlossen sind.

---

*Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## 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.

**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.

**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.

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

**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/335>