



Über Huntingtin-Verminderung hinaus: andere Ansätze zur Behandlung von Huntington

Die Huntington-Pipeline ist reichhaltig und vielfältig. Wir wollen über einige unkonventionelle Ansätze für die Entwicklung von Medikamenten gegen Huntington berichten, die keine Huntingtin-Senkung beinhalten.

Von Kelly Andrew | 23. November 2023 | Übersetzt von Rebecca
Bearbeitet von Dr Leora Fox und Dr Rachel Harding
Ursprünglich veröffentlicht am 22. November 2023

In den letzten Jahren haben sich die Schlagzeilen in der Huntington-Forschung auf die Huntingtin-Senkung konzentriert: experimentelle Therapien, die auf die genetische Ursache der Huntington-Krankheit abzielen. Es werden jedoch auch mehrere Medikamente zur Behandlung der Huntington-Krankheit entwickelt, die nicht auf die Senkung des Huntingtins abzielen. Einige davon zielen darauf ab, einzelne Symptome der Huntington-Krankheit zu lindern, z. B. die unwillkürlichen Bewegungen oder die kognitiven Fähigkeiten zu verbessern. Andere verfolgen eher präventive Ansätze, wie die Erhaltung der Gesundheit der Gehirnzellen oder die Verlangsamung der Expansion der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen.

Jenseits der Huntingtin-Senkung

Huntington wird durch eine Expansion in einem Abschnitt des Huntingtin-Gens verursacht, so dass die Zellen eine überlange Form des Huntingtin-Proteins produzieren. Expandierte Huntingtin-Proteine gelten als giftig, insbesondere für die Gehirnzellen, die für die Steuerung von Stimmung, Bewegung und Gedächtnis verantwortlich sind. Aus diesem Grund ist die Verringerung der Menge an expandiertem Huntingtin im Gehirn und im Körper eine der wichtigsten Prioritäten bei der Behandlung von Huntington.



Es liegen nicht alle metaphorischen Huntington-Forschungseier in nur einem Korb.

Trotz der Fehlschläge bei den Studien, die die Huntington-Gemeinschaft in den letzten Jahren erschüttert haben, ist die Senkung der Huntingtin-Menge nach wie vor ein praktikabler Ansatz zur Behandlung der Huntington-Krankheit, und Dutzende von Unternehmen und akademischen Labors arbeiten daran, diesen Ansatz in die Praxis umzusetzen. Aber nicht alle unsere metaphorischen Huntington-Forschungseier liegen nur in diesem einen Korb.

In dem Maße, in dem neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die Biologie der Huntington-Krankheit gewonnen werden, rücken potenzielle neue Wege zur Behandlung der Krankheit in den Mittelpunkt. In diesem Artikel stellen wir einige dieser Ansätze zur Behandlung von Huntington vor.

Cholesterin im Visier

Cholesterin ist eine Art Fettmolekül, das überall im Körper vorkommt. Sie kennen wahrscheinlich seine Rolle bei der Gesundheit des Herzens oder der Hormonproduktion, aber Sie wissen vielleicht nicht, dass es besonders wichtig für die Gesundheit der Verbindungen zwischen den Zellen im Gehirn ist. Die Aufrechterhaltung eines optimalen Cholesterinspiegels im Gehirn ist schwierig: Cholesterinmoleküle sind groß und können nur schwer zwischen dem Gehirn und dem Blut, das im restlichen Körper zirkuliert, hin- und herwandern. Ein spezielles Enzym, CYP46A1, hilft dabei, überschüssige Cholesterinmengen im Gehirn zu beseitigen, kann aber bei der Huntington-Krankheit nicht mehr richtig funktionieren.

Asklepios BioPharmaceutical (AskBio) entwickelt eine experimentelle Gentherapie, die auf dieses Enzym abzielt. Das Medikament von AskBio, AB-1001, wird in einer einzigen Dosis auf jeder Seite des Gehirns mittels einer MRT-gesteuerten Gehirnoperation direkt in das Gehirngewebe eingebracht. AB-1001 veranlasst den Körper, mehr CYP46A1 zu produzieren, um das Gleichgewicht des Cholesterins im Gehirn wiederherzustellen.

AskBio hofft, dass die Reparatur dieses Cholesterinwegs die allgemeine Gesundheit der Neuronen unterstützt und dem Gehirn helfen könnte, seine eigenen Werte des mutierten Huntingtin-Proteins zu senken, ohne die Werte des gesunden Huntingtins zu beeinträchtigen. Derzeit wird dieses Medikament in einer kleinen Gruppe von Menschen mit

Huntington in einer Phase-I/II-Studie in Frankreich untersucht, die Ende 2022 begann. Über die Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments ist noch nichts bekannt, aber die Ergebnisse dieser Sicherheitsstudie werden darüber entscheiden, ob eine größere Studie durchgeführt wird.

Erhalt der Verbindungen zwischen den Gehirnzellen

Synapsen sind die Verbindungen zwischen Gehirnzellen, die es ihnen ermöglichen, miteinander zu kommunizieren. Manchmal funktionieren diese Verbindungen nicht mehr so gut, wie sie sollten, und ein Teil des Immunsystems, das so genannte Komplement, beseitigt sie. Dieser Prozess, der als synaptisches Pruning bezeichnet wird, ist vor allem in den frühen Phasen der Gehirnentwicklung wichtig, findet aber das ganze Leben lang statt.

Es ist ein bisschen so, als würde man einen übermäßig wuchernden Strauch in einem Garten zurückschneiden, der das Sonnenlicht blockieren oder den umliegenden Pflanzen die Nährstoffe wegnehmen könnte. Ein Komplementprotein namens C1q heftet sich an abnehmende Synapsen und sorgt dafür, dass diese abgebaut werden, damit gesunde Synapsen ihre Aufgabe weiterhin effektiv erfüllen können.

Bei der Huntington-Krankheit werden die C1q-Proteine überaktiv und können das übrige Komplementsystem dazu veranlassen, mit dem Abbau gesunder Gehirnzellen zu beginnen, anstatt geschädigter Zellen. Wenn der C1q-Proteinspiegel kontrolliert werden könnte, könnte dies dazu beitragen, gesunde Synapsen länger zu erhalten, um die Widerstandsfähigkeit des Gehirns gegen den Ausbruch der Huntington-Krankheit zu unterstützen. Das Unternehmen Annexon hat eine experimentelle Therapie entwickelt, um C1q zu blockieren und die Überaktivität des Komplementsystems zu beruhigen.

„Ein wichtiges Ziel der Huntington-Forschung ist es, Möglichkeiten zu finden, die Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen. Ein weiteres wichtiges Ziel ist es, Menschen mit Huntington dabei zu helfen, ihre Unabhängigkeit und Lebensqualität länger zu erhalten, indem sie die Symptome der Krankheit in den Griff bekommen.“

ANX-005 ist eine Antikörpertherapie, die über eine Infusion verabreicht wird. 2022 wurde eine Phase-II-Studie abgeschlossen, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments bei Menschen mit Huntington zu prüfen. In der Studie gab es keine Placebogruppe, um die Wirkung von ANX-005 mit dem natürlichen Verlauf der Huntington-Krankheit zu vergleichen, so dass die Ergebnisse etwas schwierig zu interpretieren sind. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Symptome der Huntington-Krankheit bei einigen Teilnehmern stabilisiert wurden, insbesondere bei denjenigen, die zu Beginn ein aktiveres Komplementsystem aufwiesen. Annexon plant eine größere, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie, die im Jahr 2024 beginnen soll.

Verlangsamung der somatischen Expansion

Die DNA wird ständig auseinandergenommen und wieder zusammengesetzt, um als Bauplan für die Herstellung von Nachrichtenmolekülen, der so genannten RNA, zu dienen, die wiederum für Proteine kodieren. Unsere Zellen führen diese Aufgaben fast 2 Billionen Mal pro Tag aus - sie haben es buchstäblich zu einer Wissenschaft gemacht. Das bedeutet aber auch, dass es viele Möglichkeiten für Fehler gibt. Unser Körper plant dies ein und verfügt über einen Mechanismus zur Erkennung und Behebung von Fehlern: DNA-Fehlpaarungsreparaturproteine.

Bestimmte Abschnitte der DNA stellen für diese Autokorrekturproteine eine besondere Herausforderung dar. Bei Menschen mit Huntington neigen die DNA-Mismatch-Reparaturproteine eher dazu, auf den zusätzlichen CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen auszurutschen, so wie eine Nadel an einem Kratzer in einer Schallplatte hängen bleiben könnte. Manchmal führt dies zu noch mehr CAG-Wiederholungen - insbesondere in den Zellen des Striatums, dem Teil des Gehirns, der Bewegung und Stimmung kontrolliert.

Diese Tendenz, dass der erweiterte Abschnitt des Huntingtin-Gens mit der Zeit wächst, wird als somatische Instabilität bezeichnet. Während einige Zellen wie das Gehirn oder die Leber eher dazu neigen, sich im Laufe der Zeit immer wieder zu erweitern, ist dieses Phänomen bei anderen Zelltypen wie denen in unserem Blut weniger wahrscheinlich. Das bedeutet, dass sich die Ergebnisse des genetischen Bluttests einer Person im Laufe der Zeit nicht durch somatische Instabilität verändern würden.

Einige Wissenschaftler sind der Ansicht, dass die CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen immer länger werden und die daraus resultierenden Huntingtin-Proteine noch funktionsgestörter und toxischer werden. Die Wissenschaftler sind noch dabei zu verstehen, was dies bedeutet, aber man geht davon aus, dass die somatische Expansion zum Absterben von Gehirnzellen bei Huntington beiträgt, was sie zu einem wichtigen therapeutischen Ziel für die Behandlung der Krankheit macht.

LoQus23 und Pfizer erforschen Medikamente, die die somatische Expansion im mutierten Abschnitt des Huntingtin-Gens verlangsamen oder stoppen sollen, um das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen. Obwohl sie sich noch in einem frühen Entwicklungsstadium befinden, zielen sie auf einige der Proteine ab, die an der DNA-Mismatch-Reparatur beteiligt sind, um diese Ziele zu erreichen, und viele weitere Unternehmen und akademische Forscher sind daran interessiert, Behandlungen im Zusammenhang mit somatischer Instabilität zu verfolgen.

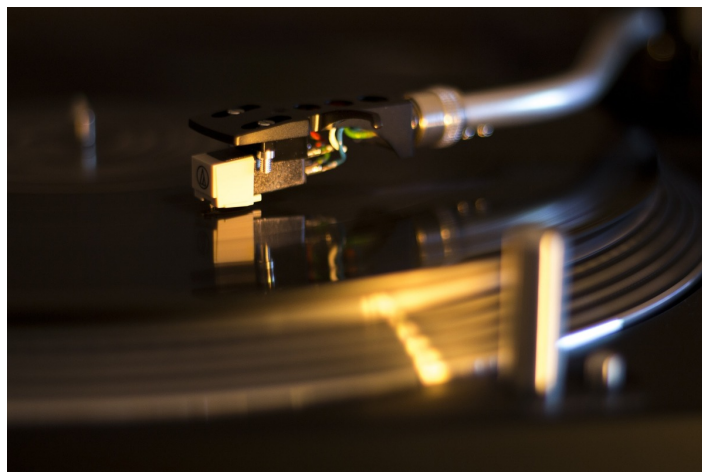
Bewegungen steuern

Ein wichtiges Ziel der Huntington-Forschung ist es, Möglichkeiten zu finden, die Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen. Ein weiteres wichtiges Ziel ist es, Menschen mit Huntington dabei zu helfen, ihre Unabhängigkeit und Lebensqualität länger zu erhalten,

indem sie die Symptome der Krankheit in den Griff bekommen. Ein Ansatz hierfür ist die Verringerung der unwillkürlichen Bewegungen, die bei Menschen mit Huntington häufig auftreten (Chorea). Manche Menschen empfinden diese Bewegungen nicht als störend, andere hingegen empfinden Chorea als Beeinträchtigung ihrer alltäglichen Aktivitäten oder ihrer Sicherheit.

Derzeit gibt es drei Medikamente zur Behandlung von Chorea bei Huntington. Sie werden alle oral eingenommen und nutzen eine ähnliche Wirkstoffchemie, um die unwillkürlichen Bewegungen zu kontrollieren. Xenazin (Tetrabenazin), Austedo (Deuterbenazin) und INGREZZA (Valbenazin) begrenzen alle die Aktivität der VMAT2-Proteine. Diese Proteine fungieren als Transportvehikel für die chemischen Botschaften, die zwischen den Gehirnzellen weitergeleitet werden, insbesondere für Dopamin. Dopamin spielt eine Rolle bei der Bewegung, und die Kontrolle des Dopaminspiegels im Gehirn kann dazu beitragen, Chorea zu minimieren.

Diese drei Medikamente sind zwar ähnlich, und es gibt noch weitere Medikamente, die Ärzte zur Behandlung von Bewegungsstörungen und anderen Symptomen der Huntington-Krankheit verschreiben können, aber es ist gut, dass es verschiedene Möglichkeiten zur Behandlung der Chorea gibt. Ein Medikament kann aus verschiedenen Gründen, wie Kosten, Dosierung und Häufigkeit, anderen vorzuziehen sein. HDBuzz schrieb kürzlich über die FDA-Zulassung von INGREZZA in den USA im August 2023 sowie über die anderen Chorea-Medikamente, die derzeit für Menschen mit Huntington zur Verfügung stehen. Mehr darüber können Sie hier lesen.



DNA-Mismatch-Reparaturproteine sind anfälliger für das Ausrutschen auf den zusätzlichen CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen, so wie eine Nadel an einem Kratzer in einer Schallplatte hängen bleiben könnte.

Quelle: [Webster2703](#)

Verbesserung der Funktion

Zu den frühen Anzeichen einer Huntington-Krankheit gehören häufig leichte Störungen der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, wie z. B. den Umgang mit Finanzen, das Erinnern von Wegbeschreibungen und die Bewältigung von Aufgaben im Haushalt. Mediziner verwenden häufig eine Bewertungsskala, um die "Gesamtfunktionsfähigkeit" (TFC) zu messen, die viele Aspekte der Fähigkeit einer Person umfasst, unabhängig zu leben und zu funktionieren. Die Aufrechterhaltung der TFC über einen längeren Zeitraum könnte die Lebensqualität der Betroffenen verbessern, indem sie ihre Unabhängigkeit bewahrt.

Prilenia hat ein Medikament getestet, das die Gesamtfunktionsfähigkeit von Menschen mit HD unterstützen soll. Pridopidin, das oral eingenommen wird, wird seit mehr als einem Jahrzehnt an Menschen untersucht, aber keine große Studie hat das Ziel erreicht, das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu verlangsamen. Pridopidin aktiviert ein Protein namens Sigma-1-Rezeptor, das den Gehirnzellen hilft, unter Stress zu überleben.

Die jüngste Studie zu Pridopidin, PROOF-HD, wurde Anfang dieses Jahres abgeschlossen, aber die Ergebnisse sind etwas unklar. Pridopidin hat ein gutes Sicherheitsprofil, aber es wurde nicht festgestellt, dass es die Gesamtfunktionsfähigkeit oder die Bewegungssymptome bei Menschen mit HD wirksam verbessert. Bei einigen Teilnehmern, die keine bestimmten Medikamente einnahmen, die den Dopaminspiegel verändern, könnte das Medikament im ersten Jahr hilfreich gewesen sein. Prilenia analysiert die Daten weiter und führt zusätzliche Untersuchungen durch, um diese Ergebnisse zu interpretieren.

Verbesserung des Denkvermögens

NMDA-Rezeptoren sind von entscheidender Bedeutung für Aufgaben wie das Kombinieren und Verknüpfen von Erinnerungen, Multitasking und effektive Entscheidungsfindung - Funktionen, die alle unter den Begriff Kognition fallen. Sage Therapeutics hofft auch, dass ihr Medikament frühe Veränderungen dieser Denkfähigkeiten bei Menschen mit Huntington verbessern kann. Das Medikament SAGE-718 soll die Aktivität der NMDA-Rezeptoren erhöhen, um die kognitiven Fähigkeiten von Menschen mit Huntington zu erhalten.

Eine kleine, frühe klinische Studie zeigte einige vielversprechende Ergebnisse bei Menschen mit Huntington. Sage untersucht nun die Sicherheit, Wirksamkeit und Auswirkungen des Medikaments auf die kognitive Leistungsfähigkeit in einer Reihe von Phase-II-Studien, dem so genannten PERSPECTIVE-Programm. Für zwei dieser Studien werden derzeit Teilnehmer in Nordamerika rekrutiert; sie sind zwar ähnlich, haben aber unterschiedliche Ziele.

Die DIMENSION-Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von SAGE-718. Die SURVEYOR-Studie untersucht ebenfalls die Sicherheit und Wirksamkeit und bewertet die Auswirkungen des Medikaments auf Aufgaben des täglichen Lebens. Das Studienprotokoll

umfasst Virtual-Reality-Simulationen von Aufgaben wie dem Zubereiten einer Mahlzeit, der Nutzung von Verkehrsmitteln, dem Einkaufen oder dem Umgang mit Geld sowie eine optionale Fahrsimulation.

Blick in die Zukunft

Huntingtin-senkende Therapien haben die Forschungslandschaft dominiert, aber dies ist nur einer von vielen Ansätzen zur Behandlung der Huntington-Krankheit. Ständig werden neue Wege zur Behandlung von Huntington entdeckt und erforscht. Dies ist ein Grund, warum Beobachtungsstudien wie Enroll-HD so wichtig sind. Je besser wir die Biologie der Huntington-Krankheit verstehen, desto besser wissen wir, wie sie behandelt werden kann, und desto mehr Angriffspunkte für Medikamente zur Bekämpfung der Krankheit und zur Bewältigung ihrer Symptome werden entdeckt.

Auch wenn alle Fälle von Huntington auf ein einziges Gen zurückzuführen sind, bedeutet dies nicht, dass die Symptome bei allen Menschen auf die gleiche Weise verlaufen. In einer idealen Welt gäbe es mehrere Strategien zur Behandlung und Verlangsamung der Huntington-Krankheit, die auf die individuellen Symptome und die genetische Veranlagung einer Person abgestimmt werden könnten. Die in diesem Artikel beschriebenen Behandlungsstrategien sind nur eine Handvoll der Möglichkeiten, die derzeit in der Huntington-Forschungspipeline von einigen wenigen der vielen Unternehmen zu finden sind, die daran arbeiten, betroffenen Familien Optionen zu bieten.

Kelly Andrew und Leora Fox arbeiten bei der Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen zu allen in diesem Artikel genannten Unternehmen unterhält. [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.

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

Therapie Behandlungen

Rezeptor Ein Molekül an der Oberfläche einer Zelle, an dem Signalmoleküle anheften

Dopamin Eine signalgebende Chemikalie (Neurotransmitter), die in die Kontrolle der Bewegung, Stimmung und Motivation involviert ist.

Chorea Unwillkürliche, unregelmäßig ausladende Bewegungen, die bei der Huntington-Krankheit häufig auftreten

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 2011-2024. 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 6. Januar 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/352>