



Hereditary Disease Foundation (HDF) Konferenz 2024 – Tag 1

Lesen Sie aktuelle Informationen über klinische Studien und wissenschaftliche Forschung zur Huntington-Krankheit von Tag 1 des 2024 HDF Milton Wexler Biennial Symposium #HDF2024



Von Dr Rachel Harding, Dr Tamara Maiuri und Dr Sarah Hernandez

10. August 2024 Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez Übersetzt von Rebecca
Ursprünglich veröffentlicht am 9. August 2024

Das HDBuzz-Team war dieses Jahr wieder in Boston, um per Livetweet vom Milton Wexler Biennial Symposium zu berichten, das von der Hereditary Disease Foundation (HDF) veranstaltet wird und erstmals 1998 stattfand! Es handelt sich um eine viertägige Veranstaltung, bei der fast 300 weltweit führende Forscher auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit zusammenkommen, um ihre aktuellen Daten auszutauschen, neue Ideen zu entwickeln und uns einer Therapie näher zu bringen.

“Ich bin froh, dass Sie sich dafür hinsetzen”

Unser erster Vortrag ist von Fyodor Urnov, der uns ein Update über die Bearbeitung des Gehirns mit CRISPR für Therapeutika geben wird. Interessant! Dr. Urnov beginnt damit, uns daran zu erinnern, wie weit die Hirnforschung in den letzten Jahren gekommen ist, und erklärt, dass er uns eine “gesunde Dosis Optimismus” mitgeben kann.



Der HDF hat es sich seit langem zur Aufgabe gemacht, junge Forscher auf diesem Gebiet zu unterstützen und zu fördern. Im Vorfeld der Konferenz fand ein Treffen unter diesen jungen Forschern statt, um ihre Forschungsergebnisse auszutauschen, offene Fragen auf dem Gebiet zu erörtern und Kooperationen zu bilden.

Er begann damit, uns einen Zeitstrahl der Daten zu zeigen, die zu Medikamenten für die Bearbeitung der DNA geführt haben. In den letzten Jahrzehnten gab es eine regelrechte Explosion! Das Ganze gipfelte in der Entwicklung eines behördlich zugelassenen Medikaments für blutbasierte Krankheiten. HDBuzz hat kürzlich über dieses Medikament namens Casgevy geschrieben.

Fyodor wird uns über die Triebkräfte des Fortschritts bei CRISPR, der revolutionären Gen-Editierungstechnologie, berichten und wie sie aufeinander aufbauen. Los geht's!

Fyodor arbeitet mit Jennifer Doudna zusammen, einer der Erfinderinnen von CRISPR. Wer könnte besser geeignet sein, um uns bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Huntington zu helfen? Er zeigt auf sehr spannende Weise Daten über ein Unternehmen, mit dem er zusammenarbeitet, Intellia Therapeutics, und wie sie mit CRISPR-basierten Behandlungen für andere Hirnerkrankungen mit über 700 Teilnehmern vorankommen. Das war noch vor wenigen Jahren undenkbar!

Und all dies geht auf eine wissenschaftliche Entdeckung zurück, die erst vor 12 Jahren gemacht wurde und für die Jennifer einen Nobelpreis erhielt. Unglaublich! Fyodor sagt immer wieder: "Ich bin froh, dass ihr euch dafür hinsetzt", während er uns von weiteren

wissenschaftlichen Errungenschaften erzählt, die uns von den Socken hauen.

CRISPR wird bereits bei anderen Krankheiten eingesetzt, aber die Erkenntnisse aus diesen Krankheiten können für die Huntington-Krankheit genutzt werden. Dazu bedarf es der Anstrengungen vieler Unternehmen, die sie zu einer Plattform für CRISPR-Heilmittel zusammenschließen wollen, um das Fachwissen aller Beteiligten zu bündeln.

Fyodor stellt eine Plattform vor, die bei genetisch bedingten Krankheiten einen Wendepunkt darstellen könnte. Er spricht von einer Welt, in der Kinder, die ein Gen haben, das editiert werden kann, möglicherweise innerhalb von 4 Jahren für 25-70 Millionen Dollar geheilt werden könnten. Derzeit ein Traum, der bald Wirklichkeit werden könnte.

Jetzt geht er zu den guten Dingen über - Therapeutika für die Huntington-Krankheit! Er berichtet über seine Forschungsarbeit zur Korrektur der erweiterten Version von Huntingtin (HTT), dem Molekül, das die Huntington-Krankheit verursacht. Mit der raschen Verbesserung der CRISPR-Technologie verbessern sich auch die Möglichkeiten zur Behandlung von Huntington. Es gibt viele verschiedene Varianten von CRISPR, so dass wir alle möglichen Werkzeuge zur Verfügung haben, um den besten Weg für eine mögliche Gentherapie von Huntington zu finden.

Foydor gibt die kühne Prognose ab, dass es innerhalb von drei Jahren ein CRISPR-basiertes Medikament gegen Cholesterin geben wird. Dies wird eine behördliche Erfolgsbilanz für CRISPR-basierte Medikamente liefern und den Weg für Krankheiten wie Huntington klarer machen. Fyodor erzählt uns von den Erfolgen der CRISPR-Ansätze bei anderen Krankheiten, denn die Informationen aus diesen klinischen Studien werden uns helfen, therapeutische Strategien für Huntington zu entwickeln.

Bei der Huntington-Krankheit planen Fyodor und sein Team, CRISPR einzusetzen, um die Art und Weise zu ändern, wie das HTT-Gen zusammengesetzt wird - etwas, das als Spleißen bezeichnet wird. Sie werden dies gezielt tun, um nur die erweiterte, krankheitsverursachende Kopie des HTT-Gens anzugreifen.

Wie in einem Superschurken-Film werden sie dabei ein so genanntes "Gift-Exon" verwenden. Das klingt unheimlich... Das bedeutet, dass sie ein Stück genetischen Code einspleißen werden, das bewirkt, dass die erweiterte HTT-Kopie in den zellulären Mülleimer wandert.

„Fyodor verließ die Gruppe mit der Hoffnung, dass das derzeit zugelassene CRISPR-Medikament Casgevy zusammen mit der enormen Menge an Daten für andere Krankheiten die steigende Flut sein wird, die das Schiff für CRISPR-Therapeutika gegen Huntington anhebt.“

Bisher haben sie dies nur in Zellen in einer Schale getan, aber dieser Ansatz scheint recht vielversprechend zu sein. Mit dieser Technik können sie die Menge der erweiterten HTT-Kopie um etwa 70 % reduzieren. Beeindruckend in der Welt der Molekularbiologie!

Eine weitere Herausforderung für Gentherapien bei Huntington besteht darin, das CRISPR-Medikament ins Gehirn zu bringen, was keine leichte Aufgabe ist. Anstelle eines harmlosen Virus, das normalerweise verwendet wird, um diese Art von Medikamenten ins Gehirn zu bringen, scheinen winzige Trägermoleküle, so genannte Lipid-Nanopartikel, den Zweck zu erfüllen, zumindest bei Mäusen und in einer Schale gezüchteten Zellen.

Fyodor verließ die Gruppe mit der Hoffnung, dass das derzeit zugelassene CRISPR-Medikament Casgevy zusammen mit der großen Menge an Daten, die für andere Krankheiten vorliegen, die steigende Flut sein wird, die das Schiff für CRISPR-Therapeutika gegen Huntington hebt.

Ein Licht am Ende des Tunnels?

Unser zweiter und letzter Vortrag für heute Abend kommt von Ed Wild, dem Mitbegründer von HDBuzz. Er wird uns ein spannendes Update zu klinischen Studien im Bereich der Huntington-Krankheit geben.

Ed beginnt damit, dass er uns an den Stand der Dinge erinnert, als wir uns das letzte Mal im Jahr 2022 zu diesem Treffen trafen - damals gab es eine Reihe trauriger und enttäuschender Nachrichten über viele klinische Huntington-Studien, an die sich die HDBuzz-Leser gut erinnern werden.

Ed erinnert uns daran, dass die Reise eines jeden Huntington-Patienten mit einer schlechten Nachricht beginnt, aber wir müssen uns wieder aufrufen und zusammenkommen, um gute Nachrichten zu verbreiten. In letzter Zeit gab es eine Flut von dringend benötigten guten Nachrichten von vielen Unternehmen, die sich auf die Suche nach Huntington-Medikamenten begeben haben, und die er uns nun vorstellen wird.

Das erste Unternehmen und Medikament, über das Ed spricht, ist Tominersen von Roche. Das Unternehmen hat hart daran gearbeitet, die Daten aus der GENERATION-HD1-Studie auszuwerten, um festzustellen, ob es für dieses Medikament einen Weg nach vorn gibt.

Derzeit wird GENERATION-HD2 durchgeführt, eine Phase-2-Studie, in der Tominersen bei jüngeren Menschen mit weniger ausgeprägten Huntington-Symptomen und einer niedrigeren Dosierung des Medikaments getestet wird. Die Erprobung von Arzneimitteln im Frühstadium der Huntington-Krankheit war bisher eine Herausforderung, da es schwierig ist, festzustellen, ob das Medikament bei Personen wirkt, die noch keine eindeutigen Symptome haben. Dies ist nun möglich, weil sich Experten aus der Huntington-Forschung und Ärzte zusammengetan haben, um ein neues Klassifizierungssystem für die Huntington-Krankheit auszuarbeiten und herauszufinden, was sie bei jüngeren Menschen messen können.

Die Tatsache, dass die Unternehmen dazu übergehen, Medikamente in früheren Stadien zu testen, bedeutet nicht, dass es für Menschen, die bereits Symptome entwickelt haben, zu spät ist. Etwas, das zur Vorbeugung oder Verlangsamung von Huntington wirkt, wird

wahrscheinlich auch bei Menschen in späteren Stadien funktionieren.



Ed Wild gab einen spannenden Überblick über die klinischen Huntington-Studien, bei denen es im Jahr 2024 eine Fülle großartiger Neuigkeiten gab. Er hatte auch einige Gedanken zum neuen Aussehen des Hotels, in dem die Konferenz stattfindet.

Mehr über die Roche GENERATION-HD2-Studie erfahren Sie in einem aktuellen HDBuzz-Artikel.

Anschließend ging Ed auf die jüngsten guten Nachrichten von PTC Therapeutics ein über die HDBuzz kürzlich berichtete. PTC Therapeutics testet ihr HTT-senkendes Medikament PTC-518, ein kleines Molekül, das als Tablette eingenommen wird. PTC-518 senkt den HTT-Spiegel dosisabhängig, d. h. je mehr das Medikament eingenommen wird, desto stärker wird der Spiegel gesenkt.

Eine neue Information, die wir aus der jüngsten Aktualisierung erfahren haben, ist, dass eine HTT-Senkung nicht zwangsläufig zu hohen NfL-Werten führt, was auf eine Schädigung der Neuronen hinweisen würde. Obwohl dies offensichtlich klingt, wussten wir dies bis vor kurzem nicht: Frühere Studien, in denen die HTT-Senkung mit anderen Wirkstoffen getestet wurde, hatten alle einen Anstieg des NfL-Spiegels gezeigt.

Bei Menschen, die PTC-518 erhielten, blieb der NfL-Spiegel konstant, was darauf hindeutet, dass die HTT-Senkung selbst nicht die Ursache für den vorübergehenden Anstieg des NfL-Spiegels in früheren klinischen Studien war. Eine gute Nachricht!

Wir haben auch erfahren, dass diese Art von Medikament, ein so genannter Spleißmodulator, bei der Behandlung von Huntington sicher zu sein scheint. Es handelt sich dabei um dieselbe Art von Therapeutikum wie das Medikament Branaplam von Novartis, dessen Weiterentwicklung gestoppt wurde.

Die PTC-Studie zeigte auch, dass die Symptome der Huntington-Krankheit bei denjenigen, die PTC-518 einnahmen, langsamer voranzuschreiten schienen, was vielleicht darauf hindeutet, dass das Medikament die erhoffte Wirkung zeigt. Allerdings handelt es sich um

eine kleine Studie, so dass diese Informationen mit Vorsicht zu genießen sind. Spannend ist, dass PTC Schritte in Richtung einer Phase-3-Studie für PTC-518 unternimmt.

Als Nächstes berichtete Ed über ein Update von Wave Life Sciences, einem Unternehmen, das eine HTT-Senkungsstrategie testet, die speziell auf die erweiterte Kopie von HTT abzielt. Dadurch wird die nicht expandierte Kopie in Ruhe gelassen, damit sie im Körper und im Gehirn ihre normalen Funktionen ausüben kann. Auch hier scheint es, dass WVE-003 genau das tut, was von ihm erwartet wurde!

Ed schlägt vor, dass wir die NfL-Daten aus dieser Studie im Auge behalten sollten, da die Daten bei einigen wenigen Personen einen gewissen Anstieg zeigen. Ed ist der Meinung, dass die HD-Forscher ihre Köpfe zusammenstecken müssen, um das herauszufinden, bevor wir dieses Medikament an mehr Menschen testen.

Wenn sich alles in die richtige Richtung entwickelt, sind die Daten leicht zu interpretieren. Aber schon verwirrende Dinge können unsere Interpretation verwirren. Daher ist es am besten, vorsichtig vorzugehen.

Ed berichtet nun über den neuesten Stand der uniQure-Studie über die Sie hier mehr lesen können. In dieser Studie wird eine weitere Strategie zur Senkung der HTT getestet, und zwar mit einer einzigen Dosis eines Medikaments, das durch einen harmlosen Virus über eine Gehirnoperation verabreicht wird. Bei dieser Art von Ansatz müssen die Dinge sehr langsam vorangehen, um die Sicherheit bei jedem Schritt des Weges zu gewährleisten.

Das Medikament von uniQure, AMT-130, verursachte einen ersten Anstieg der NfL. Dies war zu erwarten, da jede Gehirnoperation zumindest vorübergehend einige Gehirnzellen schädigt. Es sieht jedoch so aus, als ob die NfL wieder auf den Ausgangswert zurückgeht und möglicherweise sogar unter den Ausgangswert fällt - wir werden sehen, ob dieser Trend anhält!

„Ed erinnert uns daran, dass die Reise eines jeden Huntington-Patienten mit einer schlechten Nachricht beginnt, aber wir müssen uns wieder aufraffen und zusammenkommen, um gute Nachrichten zu erhalten.“

UniQure teilte zwar auch Daten mit, die darauf hindeuten, dass AMT-130 das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt, aber auch hier gilt es zu beachten, dass es sich um eine kleine Anzahl von Patienten handelt. Daher sind die Ergebnisse auch hier mit Vorsicht zu interpretieren. Dennoch ist jede Bewegung der Nadel in unseren Büchern eine willkommene Nachricht!

Als Nächstes folgt ein Update zu Skyhawk Therapeutics, die vor kurzem Daten aus ihrer Phase-1-Studie zur Erprobung eines HTT-senkenden Medikaments namens SKY0515 veröffentlicht haben, das als Tablette eingenommen werden kann.

Mit diesem Update wurden zwar nicht viele Daten veröffentlicht, aber Skyhawk konnte zeigen, dass sie in der Lage sind, HTT dosisabhängig zu senken. Das Medikament tut also,

was sie wollen! Sie gehen nun zu einem dritten Arm der Studie über, in dem SKY0515 bei Menschen mit Huntington getestet werden soll.

Ed teilte ein kurzes Update über Prilenia mit. Ed wies darauf hin, dass Pridopidin die primären und sekundären Endpunkte der jüngsten Studie, in der dieses Medikament getestet wurde, nicht erreicht hat. Trotz dieses Rückschlags haben Sie vielleicht in den Nachrichten gelesen, wie Prilenia die Dinge vorantreiben will.

Letztlich hat Prilenia die Daten nach dem Ende der Studie in Scheiben geschnitten und gewürfelt, um einige Erkenntnisse zu gewinnen. Diese sind nicht schlüssig, da die Studie nicht darauf ausgelegt war, dies zu testen. Unter diesem extrem verzerrten Blickwinkel glaubt Prilenia, dass Neuroleptika die Wirkung des Medikaments beeinflussen könnten.

Neuroleptika sind antipsychotische Medikamente, die Menschen mit Huntington häufig verschrieben werden, um psychiatrische Symptome wie Depressionen zu behandeln, die manchmal mit Huntington einhergehen. Dies ist für viele Menschen mit Huntington ein wichtiger Teil der Behandlung.

Ed ist etwas besorgt über die Verwirrung, die im Zusammenhang mit Neuroleptika entsteht. Bevor wir Entscheidungen darüber treffen, welche Medikamente Menschen mit Huntington einnehmen sollten, sollten wir uns seiner Meinung nach auf Daten aus klinischen Studien stützen.

Jeder, der von seinem Neurologen Neuroleptika verschrieben bekommen hat, sollte sein Medikament nicht absetzen, ohne vorher mit seinem medizinischen Team zu sprechen. Es müsste zunächst eine klinische Blindstudie durchgeführt werden, um Schlüsse darüber zu ziehen, wie Neuroleptika den Schweregrad der Huntington-Krankheit beeinflussen.

Anschließend gab Ed eine langatmige Erklärung über die Sterne in London ab - offenbar hat er sich mit Astrofotografie beschäftigt.... Auf eine Art und Weise, wie es nur Ed kann, wurde ein mäßig selbstbeweihräuchernder Abgang genutzt, um die Huntington-Medikamente mit den Sternen in unserem Blickfeld zu vergleichen.

Das war's für Tag 1. Das HDBuzz-Team wird an Tag 2 mit einigen druckfrischen Huntington-Wissenschafts-Updates zurück sein!

Sarah ist Angestellte der Hereditary Disease Foundation. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Therapie Behandlungen

Spleißen das Zerschneiden von RNA Nachrichten, um nicht kodierende Regionen zu entfernen und kodierende Regionen zu verknüpfen.

CRISPR Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

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 29. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/374>