

Zwischenbericht von Vico Therapeutics über ihr CAG-zielgerichtetes Medikament VO659

Vico Therapeutics hat vorläufige Daten zu ihrem Medikament VO659 vorgelegt, das auf die CAG-Expansion abzielt, die mehrere genetische Krankheiten verursacht, darunter #Huntingtons disease und #spinocerebellar ataxia



Von Dr Rachel Harding

9. Dezember 2024

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Vico Therapeutics hat kürzlich auf mehreren Konferenzen einen Zwischenbericht über die klinische Studie der Phase 1/2a vorgelegt, in der das Medikament VO659 untersucht wird, das auf die sich wiederholenden C-A-Gs bei Menschen mit Huntington-Krankheit (HK) abzielt. Diese Daten deuten darauf hin, dass VO659 in der Lage sein könnte, die Konzentrationen des toxischen Huntington-Proteins in der kleinen Gruppe der bisher untersuchten Teilnehmenden zu senken, und geben Aufschluss über die Sicherheit. Aber wie funktioniert VO659 und wie unterscheidet sich der Ansatz von Vico von dem anderer Unternehmen? Kommen wir zur Sache.

Zu viele C-A-G-Wiederholungen sind die Ursache der HK

Im genetischen Code eines jeden Menschen gibt es 2 Kopien eines Gens namens Huntingtin, oft abgekürzt als HTT. In der Nähe des Anfangs des HTT-Gencodes befinden sich sich wiederholende C-A-G-DNA-Buchstaben. Bei Menschen, die keine Huntington-Krankheit haben, haben beide Genkopien weniger als 35 C-A-Gs, die sich in einer Reihe wiederholen.



Korbstudien können dazu beitragen, die Sicherheit eines Arzneimittels schneller zu beurteilen und zu ermitteln, wie gut es bei mehr Menschen wirkt.

Menschen mit der HK haben jedoch mehr als 35 C-A-G-Wiederholungen, in der Regel nur in einer der Kopien ihres HTT-Gens. Diese Vermehrung der C-A-Gs in der DNA ist die genetische Ursache der HK.

Unsere DNA ist wie ein Rezeptbuch für die Moleküle, aus denen die Zellen unseres Körpers bestehen. Die Maschinerie unserer Zellen schreibt jedes Rezept sorgfältig in ein Nachrichtenmolekül um, das dann als Vorlage für die Herstellung des Proteinmoleküls verwendet werden kann, für das es kodiert.

Das HTT-Gen ist das DNA-Rezept, das für das HTT-Proteinmolekül kodiert. Wenn also die DNA für eine C-A-G-Erweiterung kodiert, werden wir diese Erweiterung auch in der Kopie des Nachrichtenmoleküls und im Protein sehen.

VO659 - ein Medikament, das auf Wiederholungen abzielt

Bei VO659 handelt es sich um ein so genanntes Antisense-Oligonukleotid (ASO), das von dem niederländischen Unternehmen Vico Therapeutics entwickelt wurde. VO659 wird durch eine Injektion in die Wirbelsäule verabreicht, so dass es sich im Nervensystem und im Gehirn ausbreiten kann.

ASOs sind so konzipiert, dass sie spezifisch an bestimmte Arten von genetischen Nachrichtenmolekülen binden, was dazu führt, dass diese in den Mülleimer der Zelle geschickt werden. Ohne das Nachrichtenmolekül kann das Proteinmolekül, für das sie kodieren, nicht hergestellt werden, so dass die Menge dieses Proteins abnimmt.

VO659 zielt auf lange Ketten von sich wiederholenden C-A-Gs in genetischen Nachrichtenmolekülen ab, wie sie in der erweiterten HTT-Botschaft bei Menschen mit der Huntington-Krankheit vorkommen. Das bedeutet, dass die Behandlung mit VO659 speziell die Menge des erweiterten HTT in der Zelle verringern sollte.

Expandierende C-A-G-Wiederholungen verursachen Krankheiten über die HK hinaus

Die Huntington-Krankheit ist nicht die einzige Krankheit, die durch die Expansion von C-A-Gs verursacht wird. Dazu gehören neben der Huntington-Krankheit auch andere seltene Krankheiten wie die spinocerebellären Ataxien 1 und 3, die oft als SCA1 und SCA3 bezeichnet werden.

Wie die Huntington-Krankheit werden auch SCA1 und SCA3 durch genetische Mutationen verursacht, die die Anzahl der C-A-Gs über einen bestimmten Schwellenwert hinaus erhöhen und zu einer neurologischen Erkrankung führen. Diese C-A-G-Erhöhen treten in Genen mit der Bezeichnung Ataxin-1 und Ataxin-3 für SCA1 bzw. SCA3 auf. Die erweiterten Proteine, die von den C-A-G-erweiterten Ataxin-1- und Ataxin-3-Genen kodiert werden, gelten als toxisch und als Hauptursache der SCA1- und SCA3-Erkrankungen.

Da VO659 auf lange C-A-Gs abzielt, könnte es ein nützliches Medikament sein, um die toxischen Proteine zu reduzieren, die bei jeder C-A-G-Expansionskrankheit entstehen, einschließlich der HK, SCA1 und SCA3.

Bevorzugte Senkung der toxischen Kopie

Reihen von sich wiederholenden C-A-Gs finden sich in vielen verschiedenen genetischen Nachrichtenmolekülen. Das normale gesunde HTT-Gen hat typischerweise ~18 C-A-Gs. Wie wirkt VO659 also auf die Botschaftsmoleküle von Krankheiten?

Daten, die Vico zuvor auf dem CHDI Therapeutics Meeting 2023 vorgestellt hat HDBuzz berichtete, zeigen, dass das Medikament sehr lange C-A-Gs bevorzugt, so dass es hauptsächlich auf Krankheitsmoleküle wie die erweiterte HTT-Botschaft abzielt. Dabei handelt es sich jedoch um eine Vorliebe, da VO659 auch auf die reguläre HTT-Botschaft abzielt, nur in geringerem Maße.

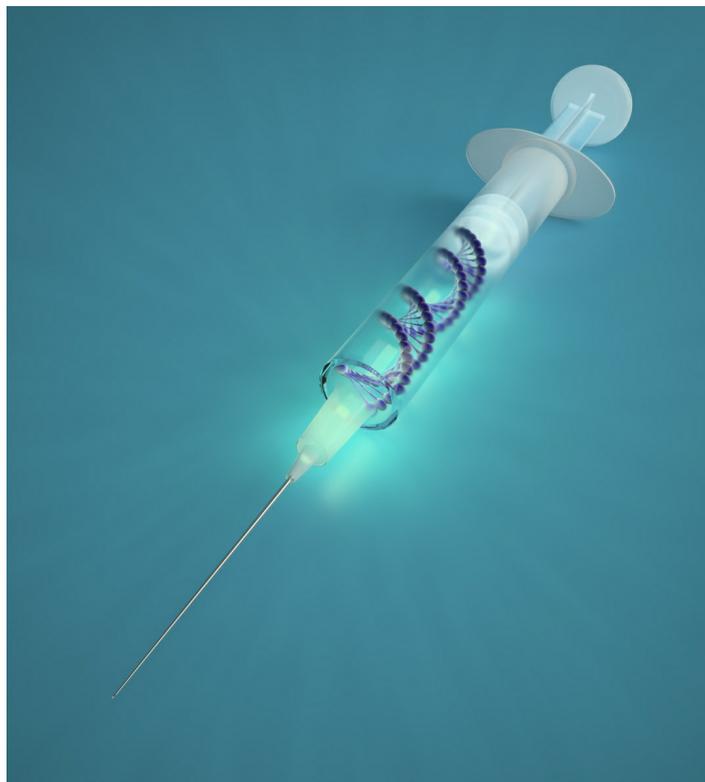
Dies ist ein völlig anderer Ansatz als bei anderen ASOs, die in der Klinik zur Behandlung der Huntington-Krankheit untersucht werden. Einige zielen auf das gesamte HTT (nicht expandiertes und C-A-G expandiertes) ab, wie z. B. das von Roche entwickelte Tominersen, während andere nur auf die Krankheitsform des HTT abzielen, wie z. B. WVE-003 von Wave Therapeutics. Im Gegensatz zu Vico, das auf die C-A-Gs abzielt, die sowohl in der expandierten als auch in der nicht expandierten Kopie von HTT vorhanden sind, verwendet der Ansatz von Wave eine einzigartige genetische Signatur, die nur in der expandierten Kopie vorhanden ist.

Korbstudien können uns helfen, schneller neue Medikamente für seltene Krankheiten

zu finden

Angesichts des vielversprechenden Potenzials von VO659 für die Behandlung der Huntington-Krankheit und anderen C-A-G-Wiederholungskrankheiten wie SCA1 und SCA3 haben die Wissenschaftler von Vico Therapeutics eine „Korbstudie“ konzipiert, um das Medikament zu testen. Bei einer Korbstudie werden Menschen mit verschiedenen Krankheiten, die eine ähnliche Art von molekularer Veränderung aufweisen, in einer Studie zusammengeführt.

Der Ansatz der Korbstudie kann dazu beitragen, die Sicherheit eines Medikaments und seine Wirksamkeit bei einer größeren Zahl von Menschen schneller zu beurteilen. Die HK gilt als eine seltene Krankheit, von der ~1 von 4.000 Menschen betroffen ist. SCA1 und SCA3 sind sogar noch seltener, beide mit ~1 von 100.000 sind Betroffene.



VO659 ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das durch eine Injektion in die Wirbelsäule verabreicht wird, so dass es sich im Nervensystem und im Gehirn ausbreiten kann.

Da es nur so wenige Menschen gibt, kann es sehr schwierig sein, genügend Teilnehmer für eine Studie zu rekrutieren, die sich ausschließlich mit einer dieser Krankheiten befasst. Die Gruppierung von Menschen mit verschiedenen Arten von C-A-G-Wiederholungskrankheiten kann den Wissenschaftlern helfen, schneller und effizienter ein Medikament in der Klinik zu testen, das bei allen von ihnen wirken könnte.

In diesem Fall hat Vico Menschen mit SCA1, SCA3 oder der HK, die alle eine erhöhte C-A-G-Wiederholung in ihren Ataxin-1-, Ataxin-3- bzw. HTT-Genen aufweisen, in ihre klinische Phase 1/2a-Studie aufgenommen.

Planung einer Studie zur Prüfung von VO659 bei Menschen mit C-A-G-Repeat-Erkrankungen

Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Teilnehmer 25 - 60 Jahre alt sein und eine genetische Diagnose von SCA1, SCA3 oder der HK haben. Diese Tests liefern eine C-A-G-Zahl, und um sich für die Studie zu qualifizieren, benötigen Menschen mit SCA1 einen Wert von 41+, SCA3 einen Wert von 61+ und HK einen Wert von 36+.

Die Studienteilnehmer müssen sich außerdem in einem frühen Stadium von SCA1, SCA3 oder der HK befinden. Bei Menschen mit SCA1 und SCA3 wurde dies als leichte bis mittelschwere Erkrankung mit einem SARA-Wert (Scale for Assessment Rating of Ataxia) von 3 - 18 definiert. Bei Menschen mit Huntington-Krankheit ist dies definiert als Stadium I der Krankheit mit einer Gesamtfunktionsfähigkeit (TFC) von 11 - 13 und einem Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Diagnostic Confidence Level (DCL) von 4. Alle diese Akronyme stehen für verschiedene klinische Metriken, die Ärzten dabei helfen können, zu messen, wie weit jemand in seiner Krankheit fortgeschritten ist.

Die bisher vorgelegten Daten stammen von insgesamt 23 Personen, die an der Studie teilgenommen haben: 6 mit der HK, 3 mit SCA1 und 14 mit SCA3. Im Rahmen der Studie sollen drei verschiedene Dosierungen von VO659 (10, 20 und 40 mg) getestet werden, um herauszufinden, welche Dosis sicher und gleichzeitig wirksam ist, um die krankheitsverursachenden Nachrichtenmoleküle zu bekämpfen. Alle an der Studie teilnehmenden Patienten mit der Huntington-Krankheit erhalten die höchste Dosis von 40 mg des Medikaments.

Alle Studienteilnehmer erhalten vier Dosen des Arzneimittels, die alle vier Wochen verabreicht werden. Die Studie wird jedoch noch 23 Wochen nach Beendigung der Verabreichung fortgesetzt, so dass Messungen an den Teilnehmern durchgeführt werden können, um festzustellen, wie gut das Medikament wirkt und wie sicher es nach Beendigung der Verabreichung ist.

Zwischenergebnisse - was wissen wir bisher über VO659?

Dieser Zwischenbericht wurde über eine Pressemitteilung sowie durch Präsentationen auf der jüngsten EHDN- und ENROLL-HD 2024-Tagung in Straßburg im September und auf dem Internationalen Kongress für Ataxieforschung (ICAR) in London im November bekannt gegeben. Kommen wir nun zu den neuen Daten...

Sicherheit

In einer Phase-1/2a-Studie ist die Sicherheit eines neuen Arzneimittels in der Anwendung am Menschen eines der wichtigsten Kriterien, die ermittelt werden müssen. In der jüngsten Pressemitteilung von Vico heißt es, das Medikament sei im Allgemeinen sicher und gut verträglich, was eine gute Nachricht zu sein scheint. Als jedoch auf den jüngsten EHDN- und ICAR-Tagungen die Daten aus dem Interim-Update vorgestellt wurden, erfuhren wir, dass dies nicht das ganze Bild ist.

Von den 6 Patienten mit der Huntington-Krankheit, die das Medikament erhielten, erlitten 4 Personen eine Radikulitis, eine schmerzhafte Erkrankung, die mit einer Nervenschädigung zusammenhängt. Alle Personen, bei denen diese schwerwiegende Nebenwirkung auftrat, die in der Fachsprache als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) bezeichnet wird, erhielten mindestens drei Dosen der höchsten getesteten Dosis des Medikaments (40 mg).

Diese Nebenwirkung wurde auch in Studien zu anderen ASO-Therapien beobachtet. Vico plant, dieses Problem in Zukunft durch eine geringere Medikamentendosis für die Studienteilnehmer abzumildern. Erfreulicherweise zeigen 3 der 4 Personen, bei denen diese Nebenwirkung auftrat, Anzeichen der Besserung.

Alle anderen Nebenwirkungen waren geringfügig, einschließlich Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit, und entsprachen dem, was bei dieser Art von klinischer Studie zu erwarten war.

NfL

Neurofilament Light, auch NfL genannt, ist ein Biomarker für die Gesundheit des Gehirns. Ein Anstieg der NfL-Werte in der Rückenmarksflüssigkeit ist im Allgemeinen ein Indikator für eine Verschlechterung der Gehirngesundheit. (Für den NfL-Spiegel gilt also: Steigt er, ist er schlecht, sinkt er, ist er gut.)

Die auf der ICAR und dem EHDN vorgestellten Daten deuten darauf hin, dass der NfL-Spiegel bei einigen Personen nach der Verabreichung etwas ansteigen könnte, was nach einer Lumbalpunktion durchaus zu erwarten wäre. Betrachtet man alle bisher gesammelten Daten von Personen, die ihre vierte Dosis erreicht haben, so ist die gute Nachricht, dass bei fast allen, die das Medikament bisher erhalten haben, die Werte auf lange Sicht nicht signifikant angestiegen sind.

Aus den neueren Daten der ICAR-Präsentation geht hervor, dass bei fünf Patienten mit der Huntington-Krankheit, die die 40 mg Dosis erhielten, nach 120 Tagen, d. h. fünf Wochen nach ihrer letzten Dosis, ein Rückgang um 2,5 % zu verzeichnen war. Das ist ermutigend, aber wir sollten mit Daten von einer so kleinen Anzahl von Personen vorsichtig sein.



VO659 greift bevorzugt längere C-A-Gs an, wie sie im erweiterten HK-Gen vorkommen

HTT-Senkung

Vico untersuchte, wie sich die Spiegel des erweiterten HTT-Proteins bei Menschen mit der Huntington-Krankheit veränderten, die das Medikament erhielten. Da diese erweiterte Form von HTT nur bei Menschen mit der Huntington-Krankheit gebildet wird, standen nur Proben von 6 Personen zur Verfügung. Zwei Personen in dieser Studiengruppe haben eine sehr frühe Form der Huntington-Krankheit, so dass der Gehalt an expandiertem HTT in ihrer Rückenmarksflüssigkeit zu niedrig war, um ihn zuverlässig zu messen.

In der Pressemitteilung und der Präsentation auf der EHDN wurde eine 28%ige Senkung der erweiterten HTT-Werte bei Menschen mit der Huntington-Krankheit festgestellt, die nach der vierten Dosis 40 mg des Medikaments erhielten. Dies zeigt, dass das Medikament wie erwartet wirkt und die HTT-Spiegel senkt.

In neueren Daten, die auf der ICAR vorgestellt wurden, wurde bei drei Personen eine Senkung der HTT-Werte um 38 % festgestellt. Diese Daten wurden nach 120 Tagen erhoben, also 5 Wochen, nachdem diese Personen ihre letzte Dosis erhalten hatten. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass die Wirkung des Medikaments lange anhält und die erweiterten HTT-Spiegel auch nach Beendigung der Verabreichung des Medikaments niedrig bleiben.

Was ist mit Menschen mit SCAs?

Es wurden Daten von Studienteilnehmern mit SCA3 zur Verfügung gestellt, um zu sehen, wie sich der Gehalt an expandiertem Ataxin-3 sowohl in Rückenmarksflüssigkeit als auch in Blutproben verändert hat. In der Rückenmarksflüssigkeit wurde keine Veränderung festgestellt, aber es sieht so aus, als ob die Werte in Blutproben bei einigen Personen abnehmen.

Diese Veränderungen scheinen nicht dosisabhängig zu sein, d. h., sie sinken stärker bei Personen, die mehr Arzneimittel erhalten. Allerdings stehen wir noch ganz am Anfang und haben nur sehr wenige Teilnehmer, so dass wir möglicherweise auf weitere Daten von mehr Teilnehmern warten müssen, um Gewissheit zu erlangen.

Wie geht es mit VO659 weiter?

Mehr Daten

Diese Phase-1/2a-Studie ist noch nicht abgeschlossen, und es müssen noch viele weitere Daten gesammelt werden. Solange diese endgültigen und vollständigen Datensätze nicht vorliegen, werden wir die Aussichten dieses therapeutischen Ansatzes für die verschiedenen untersuchten Krankheiten nicht genau kennen.

Dosierungsstrategie

Aus den von Vico mitgeteilten präklinischen Daten (d. h. Daten, die im Labor an Zellen in einer Schale oder an Tieren, die als Modell für die Huntington-Krankheit dienen, gesammelt wurden) wussten wir, dass dieses Medikament wirklich lange zu wirken scheint, nachdem es verabreicht wurde. Der schicke wissenschaftliche Ausdruck dafür ist, dass das Medikament eine lange Halbwertszeit hat. Dies kann zu Problemen führen, wenn sich im Laufe der Zeit zu viel des Medikaments in bestimmten Geweben des Körpers ansammelt, hat aber auch den Vorteil, dass man den Menschen nicht so oft eine Dosis verabreichen muss.

Die Radikulitis bei 4 Personen, die die höchste Dosis des Medikaments erhielten, könnte durchaus damit zusammenhängen, dass das Medikament lange im Körper verbleibt, aber wir kennen die genaue Ursache noch nicht. Vico hat erklärt, dass das Unternehmen plant, VO659 in künftigen Studien viel seltener zu verabreichen, nämlich 1 - 3 Mal pro Jahr.

Eine weitere Studie?

Vico ist der Ansicht, dass VO659 eine vielversprechende Behandlung für Menschen mit SCA3 und der Huntington-Krankheit darstellt. Das Unternehmen befindet sich bereits in Gesprächen mit den Zulassungsbehörden über einen Plan für eine Phase-2-Studie dieses Medikaments bei Menschen mit der Huntington-Krankheit.

Letzten Endes dienen diese frühen klinischen Studien dazu, die Sicherheit und Verträglichkeit neuer Medikamente zu testen, und genau das ist es, was Vico mit dieser Studie herausfinden will. Zwar scheint es bei der höchsten getesteten Dosis von VO659 einige potenzielle Sicherheitsprobleme zu geben, doch Vico geht diesen nach und entwickelt seine Strategie weiter, um die aufgetretenen Probleme zu lösen. Wir werden Sie auf dem Laufenden halten, wenn VO659 Fortschritte macht.

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

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.

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

Antisense Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

UHDRS Eine standardisierte neurologische Untersuchung, die darauf zielt eine einheitliche Bewertung der klinischen Fähigkeiten bei der Huntington-Krankheit bereitzustellen

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.

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 17. Februar 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/398>