



Update van de 2021 EHDN samenkomst

Vorige maand nam HDBuzz deel aan de online bijeenkomst van het European Huntington's Disease Network (EHDN) bij. Lees onze samenvatting van alle laatste updates van klinische onderzoeken.

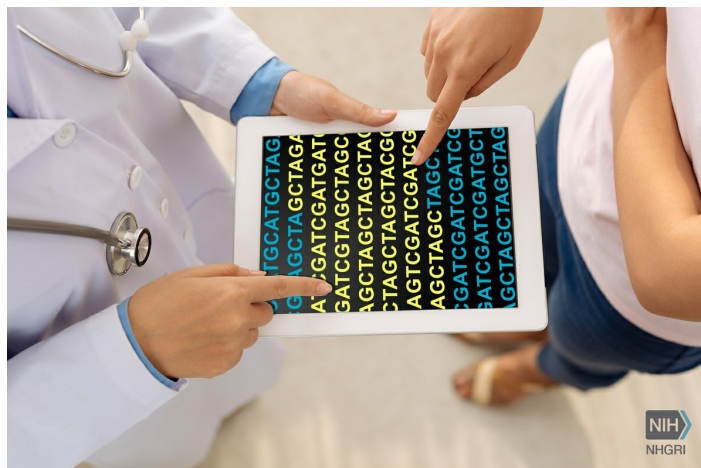
Geschreven door Dr Rachel Harding 13 november 2021 Bewerkt door Dr Jeff Carroll
Vertaald door Gerda De Coster Origineel gepubliceerd op 28 oktober 2021

Vorige maand kwamen de huntingtongemeenschap, onderzoekers, patiënten en andere belanghebbenden online bijeen op de conferentie van het Europese netwerk voor de ziekte van Huntington (EHDN). Ondanks de aanhoudende wereldwijde pandemie, is er enorm veel werk aan de gang in laboratoria en klinieken over de hele wereld, aangezien onderzoekers de ZvH steeds beter begrijpen en hoe deze het beste te behandelen. Hoewel 2021 in sommige opzichten een jaar van teleurstellend nieuws was voor de huntingtongemeenschap, zijn er veel redenen om hoopvol te zijn, aangezien we leren van eerdere klinische onderzoeken en die informatie gebruiken om nieuwe ideeën op te doen voor medicijnen die we nu beginnen te testen in het lab en de kliniek. Hier geven we een overzicht van de updates van klinische proeven .

Scott Schobel van **Roche** gaf een update over het huntingtine-verlagende medicijn tominersen en de GENERATION-HD1 klinische studie. De beslissing om de dosering in dit klinisch onderzoek stop te zetten werd eerder dit jaar genomen op advies van de Independent Data Monitoring Committee (IDMC), een neutrale organisatie wiens taak het is om de gegevens op vaste tijdstippen tijdens het onderzoek te beoordelen. Na deze aankondiging moesten meer dan 40.000 stalen van over de hele wereld naar aangewezen laboratoria worden verzonden voor analyse. Deze stalen moeten worden geanalyseerd met behulp van vooraf gedefinieerde procedures en in relatief weinig batches om ervoor te zorgen dat de gegevens die eruit worden verkregen, van de hoogste kwaliteit zijn. Gegevens van goede kwaliteit uit dit onderzoek zou wetenschappers moeten helpen beter te begrijpen wat er precies is gebeurd. Dit is een enorme logistieke operatie, maar de analyse van de gegevens is nu aan de gang en Roche hoopt tegen het einde van dit jaar enkele van hun bevindingen te delen, waarna de volledige analyse begin volgend jaar wordt vrijgegeven. Dit lijkt misschien traag en frustrerend, maar Roche wil voorkomen dat er gedeeltelijke informatie wordt vrijgegeven die zou kunnen leiden tot verkeerde informatie of onrealistische verwachtingen, wat extreem oneerlijk zou zijn voor de huntingtongemeenschap. Er blijven veel vragen open: speelt het stadium van de ziekte waarin een patiënt zich bevindt een rol in hoe goed tominersen zou kunnen werken? Werd er tijdens het onderzoek te veel geneesmiddel toegediend? Welke factoren bij een patiënt

voorspellen de respons op het medicijn? Hopelijk hebben we snel antwoord op deze vragen. Als u meer wilt weten over het stopzetten van GENERATION-HD1; we hebben onlangs een gedetailleerde vraag en antwoord met Roche geschreven over het stopzetten van dit onderzoek en de volgende stappen voor Roche op [HDBuzz](#).

Maurice Zauderer van **Vaccinex** gaf een update over pepinemab dat werd onderzocht in de SIGNAL-studie. Pepinemab is een antilichaamtherapie die specifiek gericht is op een eiwit in ons lichaam dat SEMA4D wordt genoemd. SEMA4D heeft een belangrijke taak bij ontstekingen, een reactie die cruciaal is voor de manier waarop ons immuunsysteem omgaat met infecties en sommige ziekten. Vorig jaar meldden we dat pepinemab helaas de symptomen bij huntingtonpatiënten niet verbeterde en dat de studie niet voldeed aan de primaire eindpunten, de klinische doelen die worden vastgelegd voordat de studie begint. Sinds de aankondiging van vorig jaar hebben wetenschappers die betrokken zijn bij dit onderzoek de gegevens opnieuw geanalyseerd om te zien of ze aanvullende informatie over het nut van pepinemab zouden kunnen verzamelen. In deze 'post-hoc' analyse lijkt het erop dat pepinemab gunstig kan zijn bij huntingtonpatiënten in een vroeg stadium voor het verbeteren van bepaald gedrag, zoals apathie. Het is echter belangrijk om te onthouden dat dit niet is waarvoor het onderzoek is ontworpen, dus deze bevindingen moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld.



Hoewel de COVID-19-pandemie ons leven zoveel heeft verstoord, hebben wetenschappers en klinici het nog steeds extreem druk met hun onderzoek. Bij EHDN hoorden we veel updates en discussies over de verschillende klinische programma's voor de ziekte van Huntington die aan de gang zijn of binnenkort beginnen

Foto of beeldvorming: [Darryl Leja, NHGRI](#)

Vissia Viglietta van **Wave Life Sciences** gaf een update over het laatste onderzoek waaraan ze werken, namelijk SELECT-HD dat WVE-003 zal testen. De benadering van Wave is om de toxische vorm van het huntingtine-eiwit selectief te verlagen met behoud van het gezonde huntingtine-eiwit. Deze redenering is gebaseerd op veel gegevens die aantonen dat normaal huntingtine-eiwit erg belangrijk is voor de hersenfunctie, vooral in de context van verschillende soorten stress. Wave kan deze selectiviteit bereiken door zich te richten op een specifieke handtekening in de DNA-code die alleen in het giftige huntingtine-gen

wordt gevonden. Hoewel de eerdere klinische onderzoeken van Wave teleurstellende resultaten hadden, zijn ze optimistisch dat dit nieuwe medicijn beter zal presteren omdat ze de chemische veranderingen op het medicijn hebben aangebracht. Hierdoor zou het krachtiger moeten worden, langer in het lichaam moeten blijven en zich gemakkelijker moeten verspreiden naar de hersengebieden waar het moet zijn. Wave heeft veel werk verricht in het laboratorium en deze nieuwste versie van hun medicijn is getest in cellen in een schaal, in muizen en apen, en allemaal geven ze bemoedigende resultaten.

David Cooper van **uniQure** gaf een update over hun benadering van gentherapie voor de behandeling van de ZvH, die momenteel aan de gang is in de onderzoeken genaamd HD-GeneTRX-1 en HD-GeneTRX-2. Het medicijn van uniQure, AMT-130 genaamd, is een eenmalige behandeling die wordt toegediend door een hersenoperatie. AMT-130 geeft je lichaam het recept om de therapie te maken die de niveaus van het huntingtine-eiwit verlaagt. UniQure is bezig geweest met veel proof-of-concept experimenten in verschillende huntingtonmodellen. Een proof-of-concept moet aantonen dat de voorgestelde oplossing in de praktijk te gebruiken is. Ze hebben AMT-130 getest in cellen in een schaal, huntingtonmuizen en ratten, evenals in grotere dieren zoals apen. UniQure heeft hun medicijn ook getest bij huntingtonvarkens waar ze de langetermijneffecten van de behandeling hebben onderzocht, een belangrijk experiment omdat deze behandeling een onomkeerbare procedure is. Tot op heden suggereren de gegevens van uniQure dat het medicijn op lange termijn veilig is in deze diermodellen. Het HD-GeneTRX-1-onderzoek heeft tot doel de veiligheid van AMT-130 bij mensen te testen, hoe lang het medicijn in het lichaam blijft en hoe AMT-130 verschillende markers van de ziekteprogressie beïnvloedt. De studie zal 26 huntingtonpatiënten in een vroeg stadium inschrijven in 12 verschillende huntingtonstudiecentra in de VS en zal een jaar duren, met een follow-up van nog eens vijf jaar. Omdat het medicijn wordt toegediend via een hersenoperatie, moet de hersenanatomie van elke potentiële deelnemer worden geëvalueerd om er zeker van te zijn dat ze goede kandidaten zijn voor de studie. Een soortgelijk onderzoek, HD-GeneTRX-2, zal in Europa worden uitgevoerd met 15 deelnemers op drie verschillende locaties.

Irina Antonijevic van **Triplet Therapeutics** gaf een update over hun medicijn TTX-3360. Triplet's benadering van de behandeling van de ZvH is het verlagen van de niveaus van een belangrijk DNA-reparatie-eiwit dat is geïdentificeerd bij huntingtonpatiënten. In eerdere studies, hebben wetenschappers gezocht naar genetische eigenschappen die van invloed zijn op de leeftijd waarop iemand met de ZvH-mutatie voor het eerst symptomen ervaart. We weten al heel lang dat patiënten met dezelfde CAG-lengte symptomen kunnen hebben die op zeer verschillende leeftijden beginnen, dus wetenschappers vermoedden dat andere genen de beginleeftijd zouden kunnen 'wijzigen'. Het doel-gen van Triplet, MSH3, werd geïdentificeerd als een van deze 'modificerende' genen. Het medicijn van Triplet zal de niveaus van MSH3 verlagen, met als doel het begin van ziektesymptomen bij huntingtonpatiënten te vertragen. Het verlagen van de niveaus van MSH3 is veilig in muis- en aapmodellen, dus Triplet heeft goede hoop dat het medicijn ook veilig zal zijn bij mensen. Het is een uitdaging om het medicijn in de juiste delen van het menselijk brein te

krijgen. Daarom heeft Triplet besloten om te kiezen voor een nieuwe toedieningsmethode in vergelijking met andere ASO-medicijnen die tot nu toe in de ZvH zijn getest. Met deze benadering kan een geïmplanteerde katheter Triplet's medicijn afgeven aan de diepe hersenstructuren waarvan wij denken dat ze belangrijk zijn voor de huntingtonsymptomen. Triplet hoopt volgend jaar hun klinische onderzoek met TTX-3360 te starten, dus houd HDBuzz in de gaten!

Michael Hayden van **Prilenia** gaf een update over hun medicijn, pridopidine. Pridopidine werkt door zich te richten op een eiwit dat de signaal-1- receptor (S1R) wordt genoemd en waarvan is aangetoond dat het de tekenen van de ziekte verbetert in verschillende modellen in het laboratorium. Een voordeel van pridopidine is dat het als pil kan worden ingenomen dus geen operatie of ruggenprik. De eerdere klinische studie van PRIDE-HD, waarin pridopidine werd getest bij huntingtonpatiënten, verbeterde de bewegingssymptomen van de patiënt echter niet. Er waren echter enkele sprankjes hoop dat sommige symptomen van de ziekte, ook wel totale functionele capaciteit genoemd (TFC), kan worden verbeterd na behandeling met pridopidine. Dus nu voert Prilenia de PROOF-HD uit. Deze studie zal meer mensen (480 deelnemers) veel langer testen om te zien of deze eigenschap van de ZvH is verbeterd.



Acht verschillende farmaceutische bedrijven presenteerden op de EHDN hun benadering voor de behandeling van de ziekte van Huntington. Misschien is een van deze medicijnen ooit een nieuw medicijn om mensen met de ziekte te behandelen.

Beth Borowsky van **Novartis** gaf een update over hun medicijn, branaplam. Branaplam kan verschillende genen aan- of uitzetten en het is aangetoond dat het de huntingtinespiegels verlaagt. Branaplam kan als een pil worden ingenomen, zodat het aanzienlijk minder belastend is voor patiënten dan benaderingen van de ruggenprik of hersenchirurgie voor het verlagen van huntingtine en het zal ook het hele lichaam behandelen, niet alleen de hersenen en zenuwcellen. Novartis heeft aangetoond dat branaplam goed werkt in de hersenen van huntingtonmuismodellen om de niveaus van huntingtine te verlagen. Novartis heeft ook veel gegevens van SMA-patiënten die met branaplam zijn behandeld waaruit blijkt dat het medicijn veilig is en goed wordt verdragen, en dat het ook de huntingtinespiegels verlaagt in het bloed van deze patiënten. SMA-patiënten zijn echter kinderen, dus voert Novartis een 'eerste keer in volwassenen' een klinische studie uit. Hierin worden 32

gezonde volwassenen behandeld met branaplam om de veiligheid te controleren en een geschikte dosis van het geneesmiddel voor volwassenen te bepalen. Deze studie is ontworpen als een Fase 2b-studie waarin branaplam zal worden getest bij huntingtonpatiënten in een vroeg stadium. De werving voor deze studie begint eind 2021 op locaties in Europa en Noord-Amerika.

Brian Pfister van **PTC Therapeutics** gaf een update over hun medicijn, PTC518 HD. PTC518 is een ander medicijn dat als pil kan worden ingenomen om de niveaus van het receptormolecuul van het huntingtine-eiwit, zoals branaplam, te verlagen. PTC heeft aangetoond dat hun medicijn de niveaus van huntingtine in zowel het bloed als de hersenen van huntingtonmuismodellen verlaagt. PTC518 is in staat om huntingtine in veel verschillende hersengebieden bij deze muizen te verlagen, wat aangeeft dat het medicijn zich goed verspreidt. In onderzoeken met apen heeft PTC aangetoond dat hun medicijn de bloed-hersenbarrière kan passeren, wat nogmaals aantoont dat PTC518 de belangrijke hersengebieden zou moeten kunnen bereiken nadat het als een pil is ingenomen. Er is momenteel een studie in een vroeg stadium aan de gang voor het testen van de veiligheid van PTC518 bij gezonde deelnemers. Belangrijk is dat de gegevens van deze klinische studie aantonen dat hoe meer medicijnen aan de deelnemers worden gegeven, hoe meer de niveaus van het huntingtine worden verlaagd. In tegenstelling tot benaderingen met genterapie, is de huntingtineverlaging van PTC omkeerbaar, dus als je stopt met de behandeling, zouden de huntingtineniveaus weer normaal moeten worden. Later dit jaar zal PTC518 een Fase 2 klinisch onderzoek starten, dus hopelijk hebben we binnenkort meer nieuws voor u.

Het is opwindend om te zien dat zoveel bedrijven blijven werken aan een breed scala aan benaderingen om de oorzaak en symptomen van de ziekte van Huntington te behandelen. We kijken ernaar uit om binnenkort meer updates te publiceren, aangezien veel van deze onderzoeken van start gaan en hun bevindingen gaan rapporteren.

Jeff Carroll is lid van de wetenschappelijke adviesraad van Triplet Therapeutics. Hij heeft gesponsord onderzoek gedaan bij Triplet Therapeutics en Wave Life Sciences. Niemand van Wave of Triplet had enige input voor dit artikel. Voor meer informatie over ons openbaarmakingsbeleid, zie onze [F](#) Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

totale functionele capaciteit Een gestandaardiseerde beoordelingsschaal voor het evalueren van patiënten met de ZvH, gebruikt om te beoordelen in welke mate patiënten nog kunnen werken, omgaan met geld, huishoudelijke taken uitvoeren en zichzelf verzorgen.

bloed-hersenbarrière Een natuurlijke barrière, gemaakt van versterkingen in bloedvaten, die verhindert dat vele chemicaliën vanuit de bloedsomloop de hersenen

kunnen bereiken.

klinisch onderzoek zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een medicijn op mensen

huntingtine-eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

receptor een molecuul aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

© HDBuzz 2011-2022. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegenereerd op 14 januari 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/313>