

Huntington Study Group (HSG) Conference 2024 – Dag 2

Lees updates van klinische proeven en wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte van Huntington van dag 2 van de Huntington Study Group-conferentie van 2024



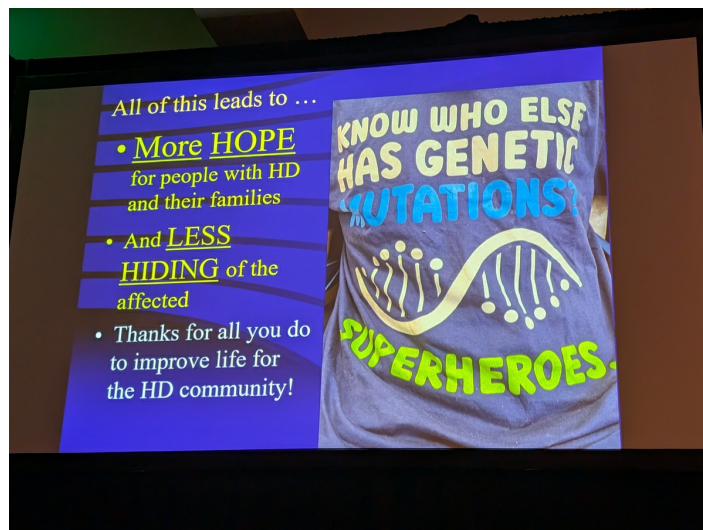
Geschreven door Dr Sarah Hernandez en Dr Leora Fox 26 november 2024

Bewerkt door Dr Sarah Hernandez Vertaald door Vik Hendrickx
Origineel gepubliceerd op 12 november 2024

Wij zijn terug voor de tweede dag van de Huntington Study Group (HSG) Conferentie 2024! Als u de updates van dag 1 nog niet hebt gelezen, kunt u deze hier terugvinden: <https://nl.hdbuzz.net/388>. De ochtend van dag 2 begint met een reeks presentaties over actuele klinische uitdagingen bij de ziekte van Huntington.

Palliatieve zorg: een extra laag ondersteuning

Dr. Steven Pantilat van de University of California San Francisco, een expert op het gebied van palliatieve zorg, is de eerste spreker in deze sessie. Palliatieve zorg richt zich op het verbeteren van de levenskwaliteit van mensen met ernstige ziekten, zoals huntington.



Dr. Burton Scott zag in zijn kliniek in de loop der jaren een aantal fantastische T-shirts van mensen met huntington. Hij deelde een van zijn favorieten met deze tekst: "Weet je wie er nog meer genetische mutaties heeft? SUPERHELDEN."

Dr. Pantilat weerlegt de veronderstelling dat patiënten moeten kiezen tussen kwantiteit en kwaliteit van leven. Hij benadrukt dat mensen zowel goed als lang kunnen leven met palliatieve zorg. Hij presenteerde gegevens uit meerdere studies, gepubliceerd in gerenommeerde tijdschriften zoals de New England Journal of Medicine en JAMA Neurology, over de voordelen van palliatieve zorg. Het betreft klinische proeven met kankerpatiënten, al of niet met palliatieve zorg.

Deze voordelen omvatten betere levenskwaliteit en minder ziekteklachten, minder depressie zonder extra antidepressiva, verminderde behoefte aan invasieve zorg aan het levenseinde, verbeterde uitkomsten voor naasten, hogere patiënttevredenheid minder ziekenhuisopnames en een levensverwachting die gelijk blijft of toeneemt. Deze positieve resultaten zijn vooral zichtbaar wanneer patiënten samenwerken met specialisten in palliatieve zorg. Dr. Pantilat pleit daarom voor het inzetten van palliatieve zorg voor mensen met huntington.

Zijn team begeleidt patiënten bij symptommanagement, communicatie, besluitvorming, en psychosociale en spirituele ondersteuning. Hij beschrijft palliatieve zorg als “een extra ondersteuningslaag” en aanvulling op het bestaande zorgteam. Mensen kunnen een zorgteam hebben dat specifiek is afgestemd op hun ziekte, zoals een neuroloog, psychiater en maatschappelijk werker. Maar een specialist in palliatieve zorg kan dit team aanvullen om extra ondersteuning te bieden.

Dr. Pantilat benadrukt het belang van open en eerlijke communicatie over wensen en verwachtingen, over het niet creëren van valse hoop. Hij wijst erop dat hoop alleen kracht geeft wanneer deze is gebaseerd op waarheid.

Ter afsluiting zegt Steven dat ieders leven eindig is. Hoe en met wie we onze tijd doorbrengen, bepaalt of we een goed leven leiden. Het is aan ons allen om ervoor te zorgen dat we onze tijd op een manier besteden die betekenisvol is. Hij sloot zijn presentatie af met de wijze woorden van zijn grootmoeder: “Leef lang en leef goed.”

Reflecties op de behandeling van huntington

Dr. Burton Scott, neuroloog aan Duke University, gaf een overzicht van de vooruitgang in de behandeling van huntington in de laatste 30 jaar. Hij blikte terug op een periode waarin huntington vaak verzwegen werd binnen families en stelde dat er nu meer HOOP is en minder GEHEIMHOUDING.

Hij verwees naar de inspanningen van Charles Sabine, OBE, die in 2017 zichtbaarheid creëerde voor huntington met een audiëntie bij paus Franciscus. Deze bijeenkomst leidde tot de oproep “Hidden No More,” waarbij de paus benadrukte dat huntington-families niet langer verborgen mogen blijven. Meer over dit initiatief vindt u op Hidden No More, <https://www.hiddennomore.com>.

Burton deelde een aantal voorbeelden van hoe zijn patiënten vinden dat huntington-zorg in de loop der jaren is veranderd. Een punt dat ze noemden was dat ze door het internet zich minder alleen voelen, waardoor ze een uitlaatklep hebben en andere mensen uit huntington-families leren kennen. Het vinden van steun en een gemeenschap om op te leunen kan zo belangrijk zijn!

Zij noemden ook HDSA Centers of Excellence in de VS, de multidisciplinaire zorg die mensen kan helpen een betere en uitgebreidere behandeling te krijgen voor huntington-symptomen. En natuurlijk noemden ze al het onderzoek dat gaande is. Er gebeurt zoveel rond onderzoek voor huntington, zowel in academische laboratoria als in farmaceutische bedrijven!

Gedragsveranderingen bij jonge mensen met huntington

Zo dadelijk spreekt Dr. Katherine McDonell van het Vanderbilt University Medical Center over haar ervaringen als neurologe bij het behandelen van jongeren met de ziekte van Huntington. Zij deelt casussen uit haar praktijk waarin jongeren uit huntington-families in de problemen zijn gekomen. Hoewel deze verhalen aangrijpend zijn, bieden ze waardevolle inzichten voor de aanwezige medische professionals over de behandeling van vroege gedrags- en cognitieve symptomen die het leven van patiënten kunnen verstoren.

Dr. McDonell benadrukt het belang van bewustwording rondom veranderingen die al vóór de bewegingssymptomen kunnen optreden, soms al tijdens de adolescentie. Haar ervaring met het behandelen van jongeren met huntington heeft haar ertoe gebracht zich in haar praktijk en onderzoek specifiek te richten op het gedrag van minderjarigen uit huntington-families.

Zij stelt dat het diagnosticeren van huntington uitsluitend op basis van motorische symptomen achterhaald is, aangezien psychiatrische en gedragsmatige symptomen vaak als eerste optreden. Dr. McDonell roept artsen op om hun zienswijze over het beginstadium van huntington te herzien en vroegtijdig in te grijpen.

Volgens haar is het cruciaal dat we meer verfijnde methoden ontwikkelen om psychiatrische en gedragsmatige veranderingen vast te stellen als we daadwerkelijk de voortgang van de ziekte willen beïnvloeden. Ze moedigt de aanwezigen aan om aandacht te besteden aan deze veranderingen in Stadium 0 (ruim voordat een typische diagnose wordt gesteld). Het stadiumstelsel waarnaar zij verwijst is het HD-ISS, waar eerder over is geschreven.

Dr. McDonell gebruikt alternatieve tests om het gedrag van kinderen met een verhoogd risico op huntington te meten. Als medische professionals vroegtijdige veranderingen of risicovol gedrag kunnen herkennen en daarop kunnen ingrijpen, kan deze aanpak een

enorm positieve impact hebben op de gezondheid van huntington-families. Meer informatie over het werk van Dr. McDonell is te vinden in haar studie naar jongeren, ChANGE HD, die momenteel deelnemers werft: <https://medicine.uiowa.edu/psychiatry/research/change-hd>.

“Steven zegt dat alle leven eindig is. Met wie we onze tijd doorbrengen en hoe we dat doen zal bepalen of we een goed leven hebben. Het is aan ons allemaal om ervoor te zorgen dat we onze tijd hier op een manier doorbrengen die betekenisvol is voor ieder van ons. ”

De presentaties van vanochtend waren zwaar, met onderwerpen zoals overlijden, palliatieve zorg en het bespreken van huntington-diagnoses. Toch hebben alle sprekers op indringende wijze laten zien hoe zij in hun werk zijn gevormd door de verhalen van hun patiënten.

Huidige uitdagingen in klinische onderzoeken

Onze volgende spreker is Dr. Cristina Sampaio van CHDI, die de huidige uitdagingen van het klinisch onderzoek zal bespreken. Ze zal dit onderwerp opdelen in drie hoofdpunten: het selecteren van de juiste populatie deelnemers, de keuze van eindpunten voor onderzoeken en de duur van de follow-up.

Cristina begon met het beschrijven van het versnelde goedkeuringstraject van de FDA, de Amerikaanse regelgevende instantie voor medicatie. Veel mensen hopen dat een medicijn voor huntington gebruik kan maken van deze snelle procedure.

Echter, Cristina plaatst hier een kritische kanttekening bij. Versnelde goedkeuring biedt mogelijk niet altijd meerwaarde voor patiënten, omdat het testen van het medicijn daarna doorgaat en het uiteindelijke resultaat nog onzeker is. Voorbeelden hiervan zijn al te zien geweest bij medicijnen voor Alzheimer, waarbij versneld goedgekeurde behandelingen later van de markt werden gehaald omdat vervolgonderzoek aantoonde dat de medicijnen niet effectief waren.

Meer over de complexe route van onderzoek naar goedkeuring en beschikbaarheid van medicijnen: <https://ln.hdbuzz.net/384>.

Bij een zeldzame ziekte zoals huntington is het een grote uitdaging om een specifieke populatie te rekruteren waarvan de leden zich in eenzelfde ziektefase bevinden aangezien de globale populatie al klein is. CHDI neemt stappen om de Enroll-HD-studie te herstructureren om deze uitdaging aan te pakken. Het uitvoeren van een onderzoek met een niet goed gedefinieerde populatie, of met deelnemers die zich niet in het stadium bevinden waarin het medicijn effectief zou kunnen zijn, kan leiden tot tegenslagen, zoals het huntington-gemeenschap eerder heeft ervaren met Roche's GENERATION-HD-studie. (<https://nl.hdbuzz.net/316>).

Cristina benadrukt dat het tijdstip van behandeling tijdens de ziekte een cruciale rol speelt. Veel onderzoekers stellen de belangrijke vraag: hoe vroeg moeten we beginnen met behandelen? Te laat behandelen kan ineffectief zijn, maar te vroeg behandelen kan onnodige risico's met zich meebrengen.

Dit probleem wordt verder bemoeilijkt door de noodzaak om in elk stadium van de ziekte over goede biomarkers (biologische meetinstrumenten) te beschikken om ziekteprogressie te volgen. Het vinden van biomarkers in zeer vroege stadia voordat symptomen merkbaar zijn, is bijzonder uitdagend. Cristina pleit voor de identificatie en het gebruik van "voorspellende biomarkers" – biologische indicatoren die kunnen aangeven hoe goed een patiënt zal reageren op een therapie.

Om dergelijke biomarkers te vinden en te definiëren, ontwikkelt CHDI ENROLL-HD 2.0, een uitbreiding van de oorspronkelijke Enroll-HD-studie, die al enorm veel waardevolle observatiegegevens heeft gegenereerd binnen de huntington-gemeenschap.

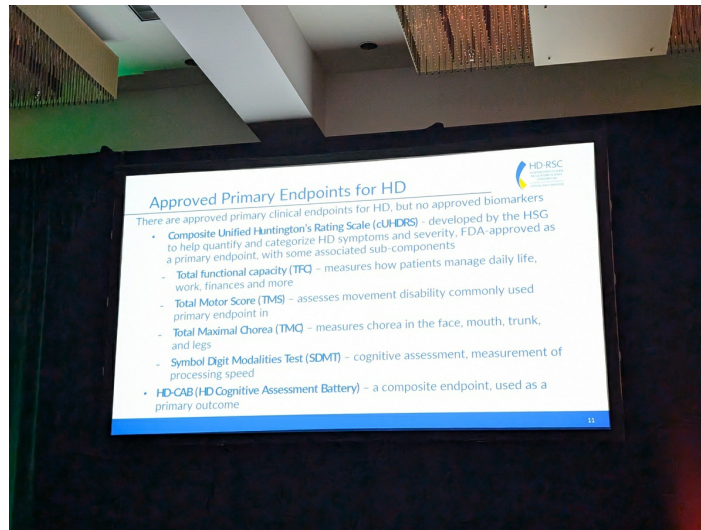
Overzicht van klinische onderzoeken

De volgende sessie bestaat uit korte (heel korte!) presentaties van bedrijven die momenteel werken aan medicijnen voor de ziekte van Huntington.

Prilenia over pridopidine

Dr. Michael Hayden van Prilenia bespreekt de voortgang in de ontwikkeling van pridopidine, een potentiële behandeling voor huntington die ook is getest in klinische onderzoeken voor huntington en ALS. Pridopidine grijpt in door het activeren van de sigma-1-receptor, een sensor die helpt om hersencellen gezond te houden onder stressvolle omstandigheden. Het idee is dat door deze receptor te activeren, de tekenen en symptomen van huntington verminderd kunnen worden.

Recentelijk werd pridopidine getest in een klinische studie genaamd PROOF-huntington. Michael Hayden deelt resultaten van een subgroep binnen deze studie, specifiek mensen die geen antidopaminerge medicijnen gebruiken. Deze medicijnen worden vaak voorgeschreven bij ernstige depressie en psychiatrische problemen.



Dr. Terina Martinez deelde goedgekeurde eindpunten voor klinische studies naar de ziekte van Huntington.

Eerder onderzoek wees uit dat mensen die pridopidine gebruikten en geen antidopaminerge medicijnen namen, mogelijk enige verbetering van huntington-symptomen ervaren. De nieuwe data suggereren dat ook mensen op lage doses van deze medicijnen mogelijk ook baat hebben bij pridopidine. Het aantal mensen in deze subgroep was echter klein. Michael liet weten dat een wetenschappelijke publicatie over PROOF-HD binnenkort wordt verwacht, waarin dieper op deze gegevens wordt ingegaan.

Daarnaast deelde Michael dat Prilenia recent een enquête heeft verstuurd naar de huntington-gemeenschap onder mensen die pridopidine gebruikten. De feedback van deze groep over hun kwaliteit van leven, cognitie, stemming en relaties was positief. Hoewel dit anekdotisch bewijs betreft, is het bemoedigend nieuws – vooral als deze ervaringen overeenkomen met wetenschappelijke data.

PTC Therapeutics over PTC-518, nu bekend als votoplam

Dr. Amy Lee Bredlau van PTC Therapeutics deelde updates over het medicijn dat zij klinisch ontwikkelen, PTC-518. Tijdens deze bijeenkomst vernamen we dat het een nieuwe naam heeft gekregen: votoplam!

Votoplam wordt in pilvorm ingenomen om huntingtine te verlagen. Afgelopen zomer (en gisteren) presenteerden zij gegevens van mensen die 12 maanden lang votoplam hebben gebruikt. Deze gegevens tonen aan dat het medicijn veilig lijkt en goed wordt verdragen.

Daarnaast werd gedeeld dat bij mensen met huntington die votoplam gebruiken, de niveaus van de biomarker NfL tot 12 maanden stabiel blijven. NfL niveaus stijgen doorgaans naarmate huntington vordert, dus het stabiliseren van deze niveaus wordt als positief beschouwd.

Bovendien is er voorlopig bewijs dat votoplam mogelijk een gunstig effect heeft op klinische symptomen van huntington. Let op: de studie was niet ontworpen om dit te meten, en het aantal personen dat met votoplam werd getest, was klein. Een grotere studie is

nodig voordat hier definitieve conclusies over kunnen worden getrokken.

Roche over tominersen

Vervolgens sprak Dr. Peter McColgan over een nieuwe set biomarkers die Roche gebruikt om de effecten van tominersen te analyseren in de GENERATION-HD1-studie. We hebben eerder uitgebreid geschreven over het traject van tominersen: <https://nl.hdbuzz.net/339>.

Zij onderzoeken een reeks biomarkers, waaronder NfL, YKL-40, totaal tau, p-tau-181 en GFAP. De gepresenteerde gegevens werden snel overlopen en laten zien dat bij de lagere doseringen van tominersen de biomarkers voor hersenceldood en andere meetpunten gunstig evolueren. Bij de laagste frequentie van tominersen die werd getest, werden geen verhogingen van de biomarkers waargenomen die zouden wijzen op schade aan de hersenen, wat een positief resultaat is.

De lopende GENERATION-HD2-studie voor tominersen verloopt vlot, ruim 80% van de deelnemers werd gerekruteerd, en de rekrutering zal afgerond worden tegen het einde van het jaar.

Wave Life Sciences over WVE-003

Vervolgens sprak Dr. Jane Atkins van Wave Life Sciences over gegevens uit de recente SELECT-HD-studie. Wave test WVE-003 een middel om HTT te verlagen. Het richt zich specifiek op de verlengde kopie van het HTT-gen. We hebben onlangs geschreven over een update van Wave eerder deze zomer: <https://nl.hdbuzz.net/371>.

Bij mensen die het medicijn gebruikten, waren er positieve effecten, zoals het behoud van het volume van het deel van de hersenen dat men caudatus noemt, een gebied dat kwetsbaar is bij huntington. Het vertragen van het verlies aan caudatusvolume kan erop wijzen dat er minder hersencellen verloren gaan. Echter, meer analyse is nodig om te bevestigen dat dit effect echt wordt veroorzaakt door het behoud van hersenvolume en niet door een versturende factor zoals ontsteking.

Bij enkele deelnemers die WVE-003 kregen, stegen de NfL-niveaus boven die van de controlegroep. In een kleine studie is het moeilijk om precies te bepalen wat dit betekent, maar Wave en anderen zullen dit blijven volgen naarmate het programma verder wordt uitgerold.

“Er gebeurt zoveel op het gebied van onderzoek naar de ziekte van Huntington, zowel in academische laboratoria als in farmaceutische bedrijven!”

VICO Therapeutics over VO659.

Dr. Scott Schobel van VICO Therapeutics presenteerde de voortgang van hun middel VO659, dat werkt op de extra CAG-herhalingen binnen het HTT-gen. Dit betekent dat het specifiek gericht is op de verlengde, ziekteveroorzakende kopie van HTT (en op lange CAG-herhalingen bij andere aandoeningen).

Interessant is dat VO659 krachtiger werkt naarmate de lengte van de CAG-herhaling

toeneemt. Momenteel wordt dit getest in een Fase I/II-studie bij mensen met huntington en mensen met spinocerebellaire ataxie een andere CAG-herhalingsziekte.

Tijdens de presentatie werd informatie gedeeld over de veiligheid en verdraagbaarheid van VO659 bij mensen met huntington. Tot nu toe omvat de studie slechts een kleine groep van 6 deelnemers met huntington. Bij gebruik van VO659 gedurende 29 dagen daalde het verlengde HTT met 28% in de vloeistof die de hersenen omringt. Daarnaast suggereert VICO dat de dosis elke 4 tot 6 maanden kan worden toegediend via spinale injectie.

Uit beperkte gegevens blijkt dat de NfL-niveaus in het hersenvocht relatief stabiel blijven. Op dag 120 blijven deze trends zichtbaar: verlengd HTT blijft laag, en NfL-niveaus blijven stabiel, wat een minder frequente doseringsstrategie ondersteunt. Goed nieuws!

Er zijn echter enkele bijwerkingen gemeld die VICO toeschrijft aan de spinale injecties, maar deze verdwenen na behandeling. De bijwerkingen zijn ernstig en worden daarom goed opgevolgd. VICO ontwikkelt een plan om hiermee om te gaan en test in toekomstige veiligheidsstudies een aangepaste aanpak met minder frequente toediening. Op dit moment zijn zij in gesprek met regelgevende instanties over de volgende stappen voor VO659.

UniQure over AMT-130

Dr. David Margolin van uniQure is de volgende spreker. AMT-130 is een geneesmiddel dat het HTT-eiwit verlaagt en via hersenchirurgie wordt toegediend. Het middel wordt momenteel getest in een Fase I/II-studie. Afgelopen zomer ontvingen we een update van hen. Ze beschikken nu over 2-jaar vervolldata van 21 deelnemers die behandeld zijn met AMT-130 in zowel de VS als Europa. Deelnemers in de studie kregen een hoge of lage dosis van AMT-130 toegediend.

Belangrijk is dat er geen nieuwe veiligheidsproblemen zijn gemeld. Eerder meldde uniQure enkele veiligheidsproblemen in de hoge-dosisgroep, die zij toeschreven aan de hoge doses van het virus die aan deze groep werden toegediend.

David bracht het spannende nieuws dat we deze zomer al hoorden: bij mensen die AMT-130 kregen, lijkt de progressie van de ziekte te vertragen. Het betreft echter een zeer kleine studie die niet ontworpen is om het effect van AMT-130 op de progressie van huntington te testen. Meer data is nodig om te bepalen of deze trend standhoudt.

Daarnaast lijkt het erop dat bij mensen die AMT-130 kregen, de biomarker NfL na 2 jaar behandeling afneemt. Dit zou erop kunnen wijzen dat de neurodegeneratie vertraagt. Echter, uniQure heeft nog geen studieresultaten gedeeld met betrekking tot HTT-verlaging. Wij kijken daar erg naar uit. UniQure is in overleg met regelgevende instanties om AMT-130 verder te ontwikkelen. We zijn benieuwd naar de volgende stappen!

SOM Biotech over SOM3355

De laatste spreker van deze sessie is Dr. Silvia Panigone van SOM Biotech. Zij deelt resultaten van hun Fase 2b-studie waarin een geneesmiddel wordt getest dat ontworpen is om chorea, de bewegingssymptomen van huntington, te verbeteren. Hun geneesmiddel, SOM3355, heeft een unieke chemische structuur in vergelijking met andere medicijnen die momenteel worden gebruikt voor de behandeling van chorea. Beschikken over meerdere behandelopties voor chorea kan de kwaliteit van leven voor mensen met huntington aanzienlijk verbeteren.

Uit hun Fase 2a-studie blijkt dat SOM3355 algemeen veilig is en goed wordt verdragen. Silvia deelt nu gegevens uit hun Fase 2b-studie, waarbij ze eerst het studieontwerp toelicht. Dit omvatte groepen deelnemers die verschillende doses van het geneesmiddel of een placebo (suikerpil) toegediend kregen.

Silvia wees op het hoge placebo-effect (verbetering zonder medicijn), wat het belang onderstreept van gebalanceerde, goed gecontroleerde klinische studies met diverse deelnemersgroepen. Desondanks zagen ze een significante afname van chorea bij mensen die SOM3355 gebruikten, met weinig bijwerkingen. SOM Biotech is van plan door te gaan met een Fase 3-studie voor SOM3355 bij huntington.

De weg naar de kliniek



In onze gedachte flitste op het scherm een peinzend beeld op van HDBuzz Emeritus Editor Dr. Ed Wild . Het is schijnbaar onmogelijk om een huntington's event te hebben zonder dat Ed aanwezig is!

Na de lunch horen we updates van Dr. Dietrich Haubenberger van Neurocrine Biosciences over hoe medicijnen voor hersenaandoeningen naar de kliniek worden gebracht. Hij bespreekt de traditionele en versnelde trajecten.

Zoals eerder door Cristina Sampaio is opgemerkt, benadrukt Dietrich dat versnelde goedkeuringen geen volledige goedkeuringen zijn. Regelgevende instanties behouden zich het recht voor om die goedkeuring in te trekken, wat in het verleden al is gebeurd bij andere ziekten. Hij merkt op dat we dit pad op een zorgvuldige manier moeten bewandelen om ons

succespercentage te vergroten. Het optimaliseren van het ontwerp van klinische studies vraagt om meer investeringen in een vroeg stadium, maar kan uiteindelijk het proces versnellen.

Updates van HSG-werkgroepen

In de volgende sessie horen we korte updates van de voorzitters van verschillende HSG-werkgroepen. De werkgroepen bestaan uit onderzoekers en klinici met vergelijkbare interesses die elkaar ontmoeten om mogelijke samenwerkingen te bespreken en uitdagingen op te lossen. Samenwerking maakt wetenschap sterker en sneller! Voorbeelden van werkgroeponderwerpen zijn genetica, gedrag, neuropsychologie, revalidatie, juveniele huntington, digitale biomarkers en maatschappelijk werk.

Hoogtepunten van werkgroepen:

De **digitale metingengroep** werkt aan manieren om beweging, gedrag en denken thuis te meten, en om minder belastende klinische onderzoeken te ontwerpen met behulp van thuismetingen en slimme apparaten. Ze kregen onlangs een grote overheidssubsidie om een huntington-onderzoek uit te voeren!

De **Neuropsychologie werkgroep** publiceerde onlangs richtlijnen en een educatieve cursus voor artsen die minder bekend zijn met huntington en neuropsychologie. De focus ligt op het screenen van niet-motorische symptomen en interventies.

De **revalidatiewerkgroep** bestaat uit fysiotherapeuten en ergotherapeuten die helpen om meer professionals te informeren over huntington. Ze ontwikkelen een online cursus om personeel in zorgfaciliteiten voor langdurig verblijf voor te bereiden op het werken met bewoners met de ziekte.

Juveniele start HD workgroup heeft als doel het zorglandschap voor juveniele huntington in de VS in kaart te brengen en best practices te ontwikkelen om patiënten en hun families te ondersteunen.

De **maatschappelijk werk werkgroep** richt zich op het beter begrijpen van de diverse en essentiële rollen van maatschappelijk werkers binnen de huntington-gemeenschap. Ze werken momenteel aan een enquête om deze informatie te kwantificeren en het onderwijs voor maatschappelijk werkers te verbeteren.

De **gedragswerkgroep** creëert richtlijnen voor niet-huntington-experts die helpen bij de zorg voor mensen met gedragsmatige symptomen van huntington. Momenteel werken ze aan een gids voor medische professionals over het omgaan met deze symptomen in de late stadia van huntington.

Elke werkgroep opereert binnen een specifiek aandachtsgebied en werkt wereldwijd samen met experts om ideeën en best practices te delen. Het is inspirerend om te zien hoe veel professionals zich inzetten om elkaar te onderwijzen over huntington!

Biomarkers en eindpunten

Eindpunten van klinische proeven

De volgende zijn Drs. Terina Martinez, Lauren Byrne en Nicola Hobbs die het zullen hebben over biomarkers en eindpunten van huntington-proeven. Eerst praat Terina over eindpunten. Terina is lid van het Huntington's Disease Regulatory Science Consortium, of de HD-RSC. Ze leiden groepen die samenwerken om de vooruitgang van huntington-therapieën te versnellen en om het leven van iedereen die door huntington wordt getroffen te verbeteren.

“Het optimaliseren van het ontwerp van een klinische proef vereist meer investeringen vooraf, maar kan er uiteindelijk toe leiden dat zaken sneller verlopen.”

De HD-RSC tracht proactief behoeften te identificeren en vast te stellen of deze klinisch relevant zijn. Ze formuleert eindpunten voor proeven in termen van regelgevende wetenschap. In wezen trachten ze te bepalen welke gegevens nodig zijn om de besluitvorming door regelgevende instanties mogelijk te maken, zodat medicijnen voor huntington kunnen worden goedgekeurd. Er wordt veel nagedacht over hoe te bepalen welke eindpunten in klinische proeven moeten worden gebruikt!

Ze benadrukt dat als we door vooruitgang in onderzoek de ziekte van Huntington eerder kunnen behandelen, we nieuwe primaire eindpunten moeten toevoegen en nieuwe biomarkers moeten gebruiken, dit zijn biologische metingen die veranderen naarmate de ziekte vordert.

Biomarkers in biovloeistoffen

De volgende in deze sessie is Dr. Lauren Byrne, die ons spreekt over vloeibare biomarkers. Er zijn verschillende biologische vloeistoffen die biomarkers kunnen bevatten, zoals bloed, urine en zelfs tranen! (<https://nl.hdbuzz.net/362>) Lauren richt zich in de eerste plaats op biomarkers die voorkomen in cerebrospinale vloeistof, of CSF, de vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omringt.

Lauren heeft veel werk verricht met betrekking tot NfL (<https://nl.hdbuzz.net/242>), de biomarker die vrijkomt uit stervende hersencellen en die toeneemt naarmate de ziekte van Huntington vordert. Ze heeft grote hoeveelheden monsters onderzocht waar ze deze toenames niet alleen in CSF ziet, maar nu ook in bloed.

Ze deelt details over het NfL-verloop bij beoefenaars van de bokssport. We zien hier een voorbeeld van de dynamiek van deze biomarker in gezonde hersenen na een acute schade. Bij deze mensen zonder onderliggende hersenaandoening duurt het 6 tot 9 maanden voordat NfL-niveaus terugkeren naar de basislijn. Begrijpen hoe NfL-niveaus op natuurlijke wijze stijgen of dalen is belangrijk om de normale dynamiek van NfL als biomarker te begrijpen.

NfL is ook onderzocht bij andere hersenziekten waarvoor medicijnen beschikbaar zijn die de ziekteprogressie vertragen, voor SMA bijvoorbeeld is nusinersen goedgekeurd. Dit geeft ons een idee over hoe NfL zou kunnen veranderen in huntington-onderzoek.

Lauren bespreekt nu gegevens afkomstig uit recente klinische onderzoeken van NfL-niveaus. Voor sommige onderzoeken, zoals Wave's WVE-003, lijkt er een verhoging te zijn in NfL. We moeten dit opvolgen en trachten te begrijpen. Voor medicijnen waarvoor een hersenoperatie nodig is, zoals uniQure's AMT-130, is er een verwachte toename in NfL omdat hersencellen onvermijdelijk worden beschadigd door een hersenoperatie. Het belangrijkste is dat dit tijdelijk is en dat NfL-niveaus na verloop van tijd weer dalen naar de basislijn.

Lauren sprak ook over biomarkers in bloed. Sommige onderzoekers kijken naar somatische instabiliteit in bloed, die kan worden gedetecteerd met nieuwe technieken. Dit zou men kunnen gebruiken als een niet-invasieve manier om te meten hoe nieuwe behandelingen de CAG-herhalingsverlenging beïnvloeden.

Biomarkers van hersenscans

De laatste in deze sessie is Dr. Nicola Hobbs, die praat over beeldvorming en biomarkers, zoals MRI. Beeldvormende methoden kunnen gegevens verschaffen over het hersenvolume en ons aanwijzingen geven over verlies aan hersencellen. Nicola's team gebruikt verschillende beeldvormende en statistische technieken om veranderingen in de hersenen te visualiseren en deze te koppelen aan de ontwikkeling en voortgang van huntington-symptomen. Dit kan helpen bij het selecteren van deelnemers in vergelijkbare ziektestadia om informatieve klinische onderzoeken uit te voeren.

Ze beschrijft ook enkele van de belangrijkste uitdagingen bij het gebruik van MRI om het hersenvolume te meten voor huntington. Ten eerste kan interpretatie de resultaten vertekenen, met name wanneer er sprake is van hersenzwelling. Veranderingen in MRI kunnen dus niet altijd worden gecorreleerd aan verlies van hersencellen.

Ten tweede kunnen bijwerkingen therapeutische effecten verstoren. Bijvoorbeeld, medicijnen die de grootte van de ventrikels (de met vocht gevulde zakjes in het midden van de hersenen) veranderen, kunnen van invloed zijn op de meetresultaten.

Tot slot vraagt Nicola zich af hoeveel verandering in hersenvolume nodig is om klinisch betekenisvol zijn. Niemand heeft het antwoord op deze vraag, wat de interpretatie van deze MRI's lastig maakt.

Naast de wetenschappelijke uitdagingen is er behoefte om toezichhouders ervan te overtuigen dat klinische onderzoeken hersenscans moeten gebruiken als maatstaf voor de werkzaamheid van een medicijn. Het HD-RSC-consortium dat Terina besprak, helpt deze ideeën vanuit een regelgevend perspectief naar voren te brengen.

Bedankt voor het volgen van onze berichtgeving van dag 2 van de HSG-conferentie! We zijn er morgen weer voor de familiedag, waar onderzoek en klinische sessies worden afgestemd op niet-wetenschappers en leden van de huntington-gemeenschap.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

spinocerebellaire ataxie Een familie van ziekten die leiden tot karakteristieke bewegingsaandoeningen. Veel soorten spinocerebellaire ataxie worden veroorzaakt door dezelfde soort mutatie als bij de ZvH, een CAG-expansie.

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

CAG-herhaling Het stukje DNA aan het begin van het Huntington-gen, dat de CAG-sequentie bevat die vele malen wordt herhaald en abnormaal lang is bij mensen die de ziekte van Huntington zullen ontwikkelen.

therapieën behandelingen

ontsteking activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.

biomarker Elke test van welke aard dan ook - inclusief bloedtesten, denktesten en hersenscans - die de progressie van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken met nieuwe medicijnen sneller en betrouwbaarder maken.

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

placebo Een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo-effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil innemen die niet werkt.

chorea Onvrijwillige, onregelmatige en 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

CSF Heldere vloeistof geproduceerd door de hersenen die de hersenen en het ruggenmerg omringt en ondersteunt .

HTT Afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Hetzelfde gen wordt ook wel ZvH-gen of IT-15 genoemd.

NfL biomarker van gezondheid van hersencellen

© HDBuzz 2011-2025. 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 31 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/389>