

Interim update van Vico Therapeutics over hun op CAG-gerichte medicijn VO659

Vico Therapeutics heeft tussentijdse gegevens gedeeld over hun medicijn VO659, dat zich richt op de CAG-verlenging die verschillende genetische aandoeningen veroorzaakt, waaronder #ziektevanHuntington en #spinocerebellaireataxie.



Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) 16 januari 2025

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#) Vertaald door [Vik Hendrickx](#)
Origineel gepubliceerd op 9 december 2024

Vico Therapeutics presenteerde onlangs op verschillende conferenties een tussentijdse update van hun fase 1/2a klinische studie waarin hun medicijn VO659 wordt getest. Dit medicijn richt zich op de herhalende C-A-G-sequenties bij mensen met de ziekte van Huntington. De gegevens suggereren dat VO659 mogelijk de niveaus van het toxische huntington-eiwit kan verlagen bij de kleine groep deelnemers die tot nu toe is getest, en bieden daarnaast inzichten in de veiligheid. Maar hoe werkt VO659 precies, en hoe verschilt Vico's aanpak van die van andere bedrijven?

Te veel C-A-G-herhalingen zijn de oorzaak van huntington

In het menselijk DNA bevinden zich twee kopieën van het gen dat bekend staat als Huntingtine, vaak afgekort tot HTT. Aan het begin van de genetische code van HTT bevinden zich herhalingen van de DNA-letters C, A en G. Bij mensen zonder de ziekte van Huntington bevatten beide kopieën van het gen minder dan 35 opeenvolgende C-A-G-herhalingen.



Basketstudies kunnen helpen om sneller de veiligheid van een medicijn te beoordelen en te onderzoeken hoe goed het werkt bij een grotere groep mensen.

Mensen met huntington hebben echter meer dan 35 C-A-G-herhalingen, meestal in slechts één van de kopieën van hun HTT-gen. Deze verlenging van de C-A-G's in het DNA is de genetische oorzaak van huntington.

Ons DNA fungeert als een receptenboek voor de moleculen die de bouwstenen van onze cellen vormen. De celmachinerie kopieert elk recept nauwkeurig naar een boodschappermolecuul, dat vervolgens dient als sjabloon voor de productie van het eiwit zoals vastgelegd in de DNA-instructies.

Het HTT-gen fungeert als het DNA-recept dat instructies bevat voor de productie van het HTT-eiwit. Als het DNA een verlengde reeks van C-A-G's bevat, zal deze verlenging ook zichtbaar zijn in de kopie van het boodschappermolecuul en uiteindelijk in het eiwit.

VO659 - een medicijn om herhalingen aan te pakken

VO659 is een medicijn dat antisense-oligonucleotide (ASO) wordt genoemd. Het wordt ontwikkeld door het Nederlandse bedrijf Vico Therapeutics. VO659 wordt toegediend via een injectie in de wervelkolom, zodat het zich door het zenuwstelsel en in de hersenen kan verspreiden.

ASO's zijn ontworpen om zich selectief te binden aan bepaalde soorten genetische boodschappermoleculen, waardoor deze naar de 'vuilnisbak' van de cel worden gestuurd. Als de boodschapper verdwijnt wordt er geen eiwitmolecule geproduceerd en zal het niveau van dit eiwit afnemen.

VO659 is ontwikkeld om zich specifiek te richten op lange, herhalende C-A-G-reeksen in genetische boodschappermoleculen, zoals het verlengde HTT-boodschappermolecuul bij mensen met de ziekte van Huntington. Dit betekent dat behandeling met VO659 specifiek de niveaus van het verlengde HTT in de cel zou moeten verlagen.

Toegenomen C-A-G herhalingen veroorzaken ook andere ziekten

Huntington is niet de enige ziekte die wordt veroorzaakt door toename van het aantal C-A-G's, er zijn in feite in totaal 10 ziektes die vergelijkbare genetica hebben. Naast huntington zijn dit andere zeldzame ziektes zoals spinocerebellaire ataxie 1 en 3, vaak SCA1 en SCA3 genoemd.

Net als huntington worden SCA1 en SCA3 ook veroorzaakt door genetische mutaties waarbij het aantal C-A-G's stijgt boven een specifieke drempelwaarde en resulteert in neurologische ziekten. Deze C-A-G-verlenging komt voor in genen genaamd Ataxine-1 en Ataxine-3 voor respectievelijk SCA1 en SCA3. De langere eiwitten die worden gecodeerd door verlengde C-A-G's in Ataxine-1 en Ataxine-3 worden als giftig beschouwd en vormen een belangrijke aanjager van SCA1- en SCA3-ziekten.

Aangezien VO659 ontworpen is om zich te richten op lange C-A-G-reeksen, betekent dit dat het een nuttig medicijn kan zijn om de toxische eiwitten te verminderen die worden geproduceerd bij ziekten met een C-A-G-expansie, waaronder de ziekte van Huntington, SCA1 en SCA3.

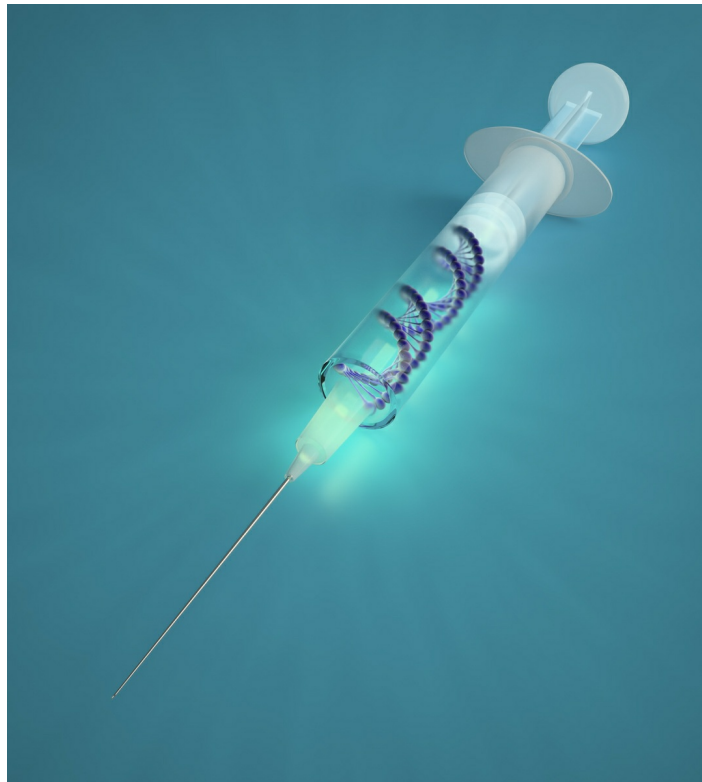
Preferentiële verlaging van de toxische kopie

Herhalingen van C-A-G's komen voor in veel verschillende genetische boodschappermoleculen. Het gezonde HTT-gen bevat normaal gesproken ongeveer 18 C-A-G's. Hoe werkt VO659 dan om ziekteboodschappermoleculen aan te pakken?

Uit eerder voorgestelde gegevens door Vico op de CHDI Therapeutics Meeting van 2023, waarover verslag werd gedaan door HDBuzz, bleek dat het medicijn de voorkeur geeft aan zeer lange C-A-G's. Hierdoor lijkt het zich voornamelijk te richten op ziekteboodschappermoleculen, zoals de verlengde HTT-boodschap. Dit is echter een voorkeur, aangezien de reguliere HTT-boodschap ook wordt aangevallen door VO659, maar in mindere mate.

Deze benadering verschilt fundamenteel van die van andere antisense-oligonucleotiden (ASO's) die momenteel worden onderzocht in klinische huntington-studies. Sommige behandelingen, zoals tominersen van Roche, richten zich op het totale HTT-eiwit (zowel de niet-verlengde versie als de versies met verlengde CAG's). Andere, zoals WVE-003 van Wave Therapeutics, zijn specifiek ontworpen om zich uitsluitend te richten op de ziektevariant van HTT. Waar Vico zich richt op de CAG-reeksen die zowel op de verlengde als niet-verlengde kopieën van HTT aanwezig zijn, maakt Wave gebruik van een unieke genetische signatuur die alleen op de verlengde kopie voorkomt.

“Basketstudies” kunnen ons helpen om sneller nieuwe geneesmiddelen voor zeldzame ziekten te vinden.



VO659 is een antisense oligonucleotide, of ASO, dat via een spinale injectie wordt toegediend zodat het zich kan verspreiden door het zenuwstelsel en in de hersenen.

Vanwege het potentieel van VO659 voor de behandeling van huntington en andere CAG-herhalingsziekten, zoals SCA1 en SCA3, hebben de onderzoekers van Vico Therapeutics een zogenaamde “basketstudie” opgezet om het middel te evalueren. Dit type klinische studie brengt mensen met verschillende aandoeningen samen in één onderzoeksgroep, mits deze aandoeningen een vergelijkbare moleculaire verandering vertonen.

De aanpak met een basketstudie kan helpen om sneller de veiligheid van een geneesmiddel te beoordelen, evenals hoe goed het werkt bij een groter aantal mensen. De ziekte van Huntington wordt beschouwd als een zeldzame aandoening, met ongeveer 1 op de 4000 mensen die eraan lijden. SCA1 en SCA3 zijn nog zeldzamer, met beide een prevalentie van ongeveer 1 op de 100.000 mensen.

Met zo weinig patiënten is het vaak erg uitdagend om genoeg deelnemers te werven voor een klinische studie die exclusief gericht is op slechts één van deze ziekten. Door mensen met verschillende soorten CAG-herhalingsziekten te groeperen kunnen wetenschappers een geneesmiddel dat voor al deze ziekten zou kunnen werken, sneller en efficiënter in de kliniek testen.

In dit geval heeft Vico mensen met SCA1, SCA3 of huntington opgenomen in hun fase 1/2a klinische studie. Al deze deelnemers hebben een verhoogd aantal CAG-herhalingen in respectievelijk hun Ataxin-1-, Ataxin-3- of HTT-genen.

Een klinische studie ontwerpen om VO659 te testen bij mensen met CAG-herhalingsziekten

Om in aanmerking te komen voor deelname aan de studie moeten deelnemers aan de volgende criteria voldoen: tussen de 25 en 60 jaar oud zijn, een genetisch bevestigde diagnose van SCA1, SCA3 of de ziekte van Huntington hebben. En ze moeten voldoen aan het minimale aantal CAG-herhalingen dat specifiek is voor hun aandoening: SCA1: 41 of meer CAG-herhalingen, SCA3: 61 of meer CAG-herhalingen en HD: 36 of meer CAG-herhalingen.

Deelnemers aan de studie moeten zich ook in de vroege stadia van SCA1, SCA3 of huntington bevinden. Voor mensen met SCA1 en SCA3 werd dit gedefinieerd als milde tot matige ziekte met een Scale for Assessment Rating of Ataxia (SARA)-score van 3-18. Voor mensen met huntington wordt dit gedefinieerd als Stage I-ziekte met een Total Functional Capacity (TFC)-score van 11-13 en een Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Diagnostic Confidence Level (DCL) van 4. Al deze acroniemen staan voor verschillende klinische statistieken die artsen kunnen helpen meten hoe ver iemand is gevorderd in de ziekte.

De tot nu toe voorgestelde gegevens zijn afkomstig van in totaal 23 deelnemers aan het onderzoek: 6 met huntington, 3 met SCA1 en 14 met SCA3. Bedoeling is om 3 verschillende doses VO659 (10, 20 en 40 mg) te testen en te bepalen welke dosis veilig en ook effectief is om de ziekteverwekkende boodschappermoleculen aan te pakken. Alle mensen met huntington in het onderzoek krijgen de hoogste dosis van 40 mg van het medicijn.

Deze klinische meetinstrumenten helpen artsen te bepalen hoe ver de ziekte is gevorderd bij elke deelnemer. Door deze vroege stadia te selecteren, richt de studie zich op deelnemers bij wie de behandeling mogelijk het meest effect kan hebben en de verdere progressie van de ziekte kan vertragen.

Tussentijdse update over de resultaten - wat weten we tot nu toe over VO659?

Deze tussentijdse update werd gedeeld via een persbericht en ook via presentaties tijdens de recente EHDN en ENROLL-HD 2024 bijeenkomst in Straatsburg in september, en op het International Congress of Ataxia Research (ICAR) in Londen in november. Laten we eens kijken naar de nieuwe data...

Veiligheid

In een fase 1/2a-studie is een van de belangrijkste doelen om te bepalen hoe veilig een nieuw geneesmiddel is bij mensen. In een recente persverklaring van Vico Therapeutics werd gemeld dat VO659 over het algemeen veilig en goed verdragen wordt, wat goed nieuws lijkt te zijn. Echter, toen de tussentijdse gegevens werden gepresenteerd op de recente EHDN- en ICAR-bijeenkomsten, werd duidelijk dat dit niet het volledige beeld was.

Van de zes huntington-patiënten die het medicijn ontvingen, ontwikkelde één persoon radiculitis, een ontstekingsaandoening van specifieke zenuwcellen die pijnlijke sensorische veranderingen of spierzwakte in het onderlichaam en de benen kan veroorzaken. Daarnaast kregen twee personen in de SCA1-groep en één persoon in de SCA3-groep eveneens last van radiculitis.

Deze bijwerking is eerder waargenomen in studies naar andere ASO-therapieën. Om dit probleem in de toekomst te beperken, plant Vico om de hoeveelheid toegediend geneesmiddel in de studie te verlagen. Gelukkig vertonen 3 van de 4 mensen die deze bijwerking ervaren tekenen van herstel. Alle overige bijwerkingen, zoals hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid, waren mild van aard en vielen binnen de verwachtingen voor dit type klinische studie.

Nfl



VO659 richt zich bij voorkeur op langere C-A-G-herhalingen, zoals die in het verlengde huntington-gen worden gevonden.

Neurofilament light, ook wel NfL genoemd, is een biomarker voor hersengezondheid. Wanneer het wordt gemeten in het ruggenmergvocht en de NfL-waarden stijgen, is dit over het algemeen een indicatie dat de hersengezondheid achteruitgaat. (Dus, voor NfL-waarden geldt: omhoog is slecht en omlaag is goed.)

De gegevens van ICAR en EHDN suggereren dat NfL bij sommige mensen na toediening van de dosis iets kan stijgen, wat redelijkerwijs te verwachten is na een lumbaalpunctie. Het goede nieuws is echter dat, op basis van alle gegevens die tot nu toe zijn verzameld voor mensen die hun vierde dosis hebben ontvangen, de NfL-niveaus op de lange termijn bij vrijwel iedereen die het medicijn heeft gekregen niet significant zijn gestegen.

In recentere gegevens van de ICAR-presentatie lijkt het er op dat er een afname van 2,5% zou kunnen zijn bij 5 mensen met huntington die de dosis van 40 mg kregen na 120 dagen, 5 weken na hun laatste dosis. Dit is bemoedigend, maar we moeten voorzichtig zijn met gegevens van zo'n klein aantal mensen.

HTT verlaging

Vico onderzocht hoe de niveaus verlengd HTT-eiwit veranderden bij Huntington-patiënten die het medicijn kregen. Aangezien de verlengde vorm uitsluitend voorkomt bij mensen met de ziekte beschikten ze over stalen van slechts zes personen. Bij twee proefpersonen in een zeer vroeg stadium waren de niveaus verlengd HTT in het ruggenmergvocht echter te laag om ze met zekerheid te kunnen meten.

In het persbericht en de presentatie tijdens EHDN werd melding gemaakt van een verlaging van 28% in de niveaus van verlengd HTT bij mensen met huntington die 40 mg van het medicijn ontvingen na hun vierde dosis. Dit toont aan dat het medicijn werkt zoals verwacht en het de HTT-niveaus verlaagt.

Uit recentere gegevens die tijdens ICAR werden gepresenteerd, blijkt dat de HTT-niveaus met 38% zijn gedaald bij 3 personen. Deze gegevens werden verzameld na 120 dagen, 5 weken nadat deze personen hun laatste dosis hadden ontvangen. Dit lijkt erop te wijzen dat het effect van het medicijn langdurig is en dat de verlengde HTT-niveaus laag blijven, zelfs nadat de toediening van het medicijn is gestopt.

En wat met mensen met SCA's?

Gegevens werden gedeeld van deelnemers aan de SCA-3-studie. Men onderzocht hoe hun verlengde Ataxin-3-niveaus veranderden in zowel het hersenvocht als in bloedmonsters. Er werd geen verandering waargenomen in het hersenvocht, maar het lijkt erop dat de niveaus in bloedmonsters bij sommige mensen wel dalen.

Er lijkt geen dosisafhankelijk effect te zijn in deze veranderingen, dat wil zeggen: geen grotere daling bij mensen die een hogere dosis hebben gekregen. Het is echter nog erg vroeg en het aantal deelnemers is klein, dus zullen we waarschijnlijk moeten wachten op gegevens van meer mensen om hier met zekerheid iets over te kunnen zeggen.

Wat is de volgende stap voor VO659?

Meer data

Deze fase 1/2a-studie is nog gaande en er moeten nog veel meer gegevens worden verzameld. Totdat we beschikken over de definitieve en volledige datasets kennen we het volledige perspectief van deze therapeutische benadering voor de onderzochte ziektes niet.

Doseerstrategie

Iets wat we al wisten uit preklinische gegevens (verzameld in het laboratorium uit cellen in een schaalpje of diermodellen van huntington) gedeeld door Vico, is dat dit medicijn echt lang actief blijft nadat het werd toegediend. De wetenschappelijke term hiervoor is dat het medicijn een lange halfwaardetijd heeft. Dit kan een probleem worden als na verloop van tijd het medicijn zich te veel zou ophopen in specifieke weefsels in het lichaam. Maar het kan ook het voordeel bieden dat het minder vaak moet worden toegediend.

De radiculitis bij de vier personen met de hoogste medicijndosering kan mogelijk verband houden met de lange verblijfsduur van het medicijn in het lichaam. De precieze oorzaak is echter nog niet vastgesteld. Vico heeft aangegeven dat zij in de toekomst van plan zijn de doseringsfrequentie van VO659 aanzienlijk te verlagen, tot slechts 1 tot 3 keer per jaar.

Een andere studie?

Vico is van mening dat VO659 een veelbelovende behandeling lijkt te zijn voor mensen met SCA3 en huntington. Ze zijn in gesprek met regelgevende instanties over een plan voor een fase 2-studie bij mensen met huntington.

Uiteindelijk zijn deze vroege klinische studies bedoeld om de veiligheid en verdraagbaarheid van nieuwe medicijnen te testen, en dat is precies wat Vico met deze studie probeert vast te stellen. Hoewel er enkele potentiële veiligheidskwesties lijken te zijn met de hoogst geteste dosis van VO659, werkt Vico aan het opvolgen van deze bevindingen en past hun strategie aan om de vastgestelde problemen aan te pakken. We houden je zeker op de hoogte naarmate VO659 verder wordt ontwikkeld.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te melden. [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.

prevalentie Een cijfer dat een schatting geeft van het aantal personen in een bevolkingsgroep met een bepaalde medische aandoening.

therapieën behandelingen

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.

ASO's een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA-moleculen

worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen

UHDRS een gestandaardiseerd neurologisch onderzoek dat streeft naar een uniforme inschatting van de klinische verschijnselen van de ZvH

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

SCA spinocerebellaire ataxie, een andere neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door een toegenomen CAG-sequentie

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 24 februari 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/398>