

# Therapie der Huntington Krankheit, aktueller Stand und Zukunftsperspektiven

Prof. Dr. med. Matthias Dose  
Kbo-Isar-Amper-Klinikum Taufkirchen  
Huntington-Zentrum Süd  
(einige Folien (HZ-NRW/RUB) wurden  
freundlicherweise von Prof. Saft vom Huntington-  
Zentrum NRW zur Verfügung gestellt)

# Aktueller Stand

- symptomatische Behandlung psychischer/ neurologischer Störungen
- Neuroprotektive Behandlung
- psychosoziale Betreuung
- andere Therapieverfahren (z.B. „Gentherapie“)

# Andere Therapieverfahren und psychosoziale Betreuung

- Ergotherapie
- Kreativtherapien (Kunst-, Musiktherapie)
- Logopädie
- Physiotherapie
- Bewegungs- und Tanztherapie
- Unterstützende Psychotherapie für Betroffene und Angehörige
- Sozialberatung
- Selbsthilferuppen

# Morbus Huntington



## Leitlinien:

### Gewichtsverlust

Patienten mit Huntington-Erkrankung sind katabol und bedürfen daher einer hochkalorischen Kost, ggf. bis zu 6-8 Mahlzeiten pro Tag und/oder hochkalorischer Nahrungsergänzung. Bei Schluckstörungen kann ein Andicken von Flüssigkeiten hilfreich sein (Quick & Dick, Nutrilis o. a.). **Unter Umständen kann eine frühzeitige PEG-Anlage sinnvoll sein.**

### Psychosoziale Betreuung

Die symptomatische Behandlung sollte neben der Pharmakotherapie auch psychologische, psychosoziale, krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen beinhalten.

Auf **Selbsthilfegruppen** sollte verwiesen werden (Deutsche Huntington Hilfe: [www.dhh-ev.de](http://www.dhh-ev.de); Schweizerische Huntington Vereinigung: [www.shv.ch](http://www.shv.ch); Österreichische Selbsthilfegruppen: [www.huntington.at](http://www.huntington.at)).

### Nicht medikamentöse Hilfen

**Huntington-Sessel (Halesworth Chair**, ggf. bei Selbsthilfegruppen nachfragen), Sturzhelm, Nestbau (Kontakt zu „Bettrolle“ im Rücken kann Unruhe lindern), basale Stimulation (beruhigende Ganzkörperwaschung, atemstimulierende Einreibung), **Zahnpflege frühzeitig beachten.**



Symptomatische Therapie der  
Huntington-Krankheit  
- aktueller Stand

# Chorea ist nur die Spitze des Eisbergs

## Neurologie

Chorea, Bradykinesie,  
Gangstörungen,  
Augenbewegungen,  
Dysarthrie, Schmerzen,

## Psychiatrie

Depression, Antrieb,  
Reizbarkeit, Aggression,  
Zwänge, Dysphorie,  
Labilität, Ängste, Psychose,  
Suizidalität

## Kognition

Aufmerksamkeit,  
Verlangsamung,  
Exekutive Funktionen,  
Arbeitsgedächtnis,  
Orientierung,  
erkennen von Emotionen  
Urteilsvermögen



Beginnt so die  
Krankheit?

## Leitlinie „Chorea“

der Dt. Ges. f. Neurologie (DGN)

in Zusammenarbeit mit der Dt. Ges. f. Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde  
(DGPPN) und der Ges. f. Humangenetik (GfH)

# Chorea - Was gibt es Neues?

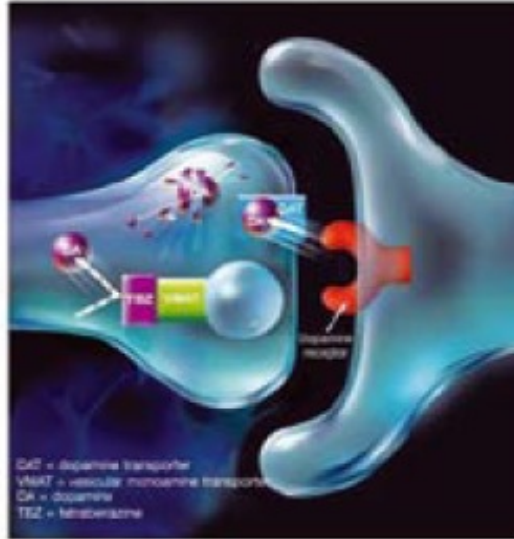
- Seit dem 1. Februar 2010 ist das neue Gendiagnostikgesetz in Deutschland in Kraft. Es beinhaltet besondere Anforderungen an Patientenaufklärung, Einwilligung und Datenschutz. Pränatale Diagnostik für spätmanifestierende Erkrankungen (wie Huntington-Erkrankung) ist verboten (§15 Abs. 2). Unklar bleibt die Situation bei möglicher Frühmanifestation.
- Pridopidine konnte in der europäischen „MermaiHD-“ und nordamerikanischen „HART“-Studie den primären Endpunkt nicht erreichen, jedoch zeigte sich ein milder positiver Effekt auf den motorischen Gesamtscore des UHDRS. Voraussichtlich wird eine dritte Studie zu dem Wirkstoff notwendig, bevor über eine Zulassung entschieden werden kann.
- Eine wirksame neuroprotektive Therapie für die Huntington-Erkrankung ist weiterhin nicht verfügbar.
- Zur symptomatischen Therapie der kognitiven und psychiatrischen Symptome der Huntington-Erkrankung ist die Datenlage weiterhin sehr unbefriedigend. Auch mit Hilfe des Wirkstoffs Latrepirdin (Dimebon) konnte kein signifikanter Effekt auf die Kognition und Funktion erreicht werden.
- Verfahren der Stammzelltransplantation und der Tiefenhirnstimulation sind experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll.
- Große Multizenterstudien wie TRACK-HD oder PREDICT-HD konnten erste Veränderungen im Sinne eines Prodromalstadiums, für Mutationsträger ohne diagnosesichernde motorische Symptomatik, 10 bis 20 Jahre vor einem wahrscheinlichen Erkrankungsbeginn nachweisen.



# Medikamentöse Behandlung neurologischer Symptome

- Antihyperkinetika (Tiaprid, Tetrabenazin, Neuroleptika)
- Antispastische Medikation (z.B. Sirdalud), (evtl. Muskelrelaxantien)
- Analgetische Behandlung
- Antikonvulsive Behandlung (CBZ, VPA)

## Wirkmechanismus Tetrabenazin



(Quelle+ Copyright: Cambridge Labs)

Tetrabenazin agiert als reversibler Inhibitor der Monoamin-Aufnahme in die granulären Vesikel der präsynaptischen Neurone [59; 62] indem es an den vesikulären VMAT2-Transporter bindet und somit die Verfügbarkeit von Monoaminen im Zytoplasma einschränkt. Solche von Tetrabenazin beeinflussten Neurotransmitter sind Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (Abb. 2).

# Medikamentöse Behandlung psychischer Symptome

- Depression/Manie
- Angst
- Zwänge
- Wahnvorstellungen
- Halluzinationen
- Abhängigkeit/Süchte
- dementielle Störungen
- Verhaltensstörungen (Aggressivität, Sexualstörungen)

# Chorea – Therapie eine Frage der Dosis



**Tetrabenazine (25 mg)  
Tiaprid (100 mg)**

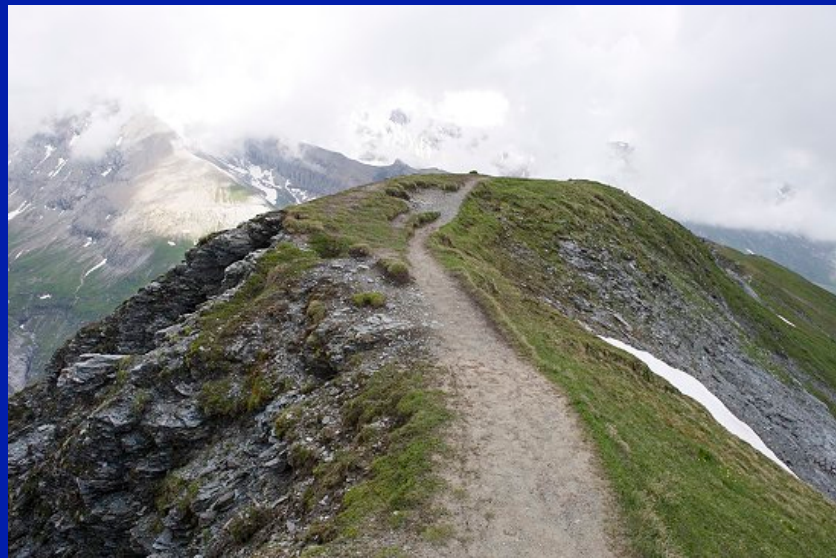


- Nebenwirkungen:
- Müdigkeit
- Parkinsinoid bei zu hoher Dosierung
- Verschlechterung von Sprache und Schlucken
- Bei Tetrabenazine ggf. Depression

Unsicheres Gehen  
Verletzungen und Stürze  
bei zu starken Hyperkinesien  
Schluckstörungen bei  
Dys-/Hyperkinesien

1-1-1

- oder 1/2-1/2-1/2
- oder 0-0-0-1
- oder 1/2-0-1/2-1
- oder 1-1-1-2
- Ggfs. 2-2-2-2



Therapie  
notwendig?

Verlaufskontrolle!

ombination?

# Symptomatische Therapie

- Behandlung der Hyperkinesen: Dopamin-depletierende Substanzen (z. B. Tetrabenazin), klassische Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Tiaprid) und sogenannte atypische Antipsychotika. Vergleichende Studien zu den Präparaten liegen nicht vor. Aufgrund möglicher extrapyramidaler Nebenwirkungen ist unbedingt ein sparsamer Einsatz aller Substanzen zu empfehlen. Vor einer Behandlung der Hyperkinesen sollte die Relevanz der Symptomminderung im Einzelfall individuell abgewogen werden.
- Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen mit niedriger Evidenz:
  - Depression: selektive Serotonin-*Reuptake-Inhibitoren*, Venlafaxin, Mirtazapin, Sulpirid
  - Psychosen: Antipsychotika
  - Zwangsartige Störungen: Antidepressiva, Antipsychotika
  - Schlafstörungen: pflanzliche Mittel, Mirtazapin, Chloralhydrat, Benzodiazepinrezeptor-Agonisten
  - Angststörungen: selektive Serotonin-*Reuptake-Inhibitoren*
  - Reizbarkeit: Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika

Tab. 10.1 Hauptmedikamente zur Behandlung der Hyperkinesen bei Morbus Huntington.

Präparat	Dosierung	Besonderheiten/besonders zu beachtende Nebenwirkungen
Tetrabenazin	2 × 12,5 mg bis 3 × 75 mg pro Tag max. Tagesdosis 200 mg bei sedierenden Nebenwirkungen ggf. auf 4 Dosen verteilen	vor allem Depression/Suizidalität, Sedierung, Schlafstörungen und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen  ganz vereinzelt Fälle eines malignen neuroleptischen Syndroms Nicht mit MAO-Hemmern kombinieren!
Tiaprid	2 × 50 mg bis 4 × 300 mg pro Tag empfohlene Tagesdosis 300–1000 mg, in einer Studie wurden bis zu 3000 mg eingesetzt	Nebenwirkungen wie andere klassische Dopaminrezeptor- antagonisten
atypische Antipsychotika	ähnlich psychiatrischen Indikationen	nur kleinere Studien und Fallberichte, vereinzelt Parkinsonoid
Haloperidol	ähnlich psychiatrischen Indikationen	Nebenwirkungen eines klassischen Dopaminrezeptorantagonisten, insbesondere Parkinsonoid  nicht Medikament der ersten Wahl ggf. sinnvoll bei gleichzeitiger Psychose oder Aggressivität (Leonard et al. 1975)
Amantadin	100–400 mg Tagesdosis (aufgeteilt auf 2–4 Einzeldosen)	Datenlage teilweise widersprüchlich Cave Psychose!
Valproat	Wirkung wahrscheinlich dosisabhängig	selten indiziert  bei myokloniformen Hyperkinesen, am ehesten Aktionsmyoklonus (Bonelli u. Wenning 2006, Saft et al. 2006)
Levetiracetam	bis zu 2 × 1500 mg pro Tag	nur kleinere Studien und Fallberichte zu beachtende Nebenwirkungen: Parkinsonoid, Sedierung



# Symptomatische Therapie der Huntington-Krankheit - aktuelle Studienergebnisse

# MermaiHD und HART Studie erfolgreich ?

## Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial



*Justo Garcia de Yebenes, Bernhard Landwehrmeyer, Ferdinando Squitieri, Ralf Reilmann, Anne Rosser, Roger A Barker, Carsten Saft, Markus K Magnet, Alastair Sword, Åsa Rembratt, Joakim Tedroff, for the MermaiHD study investigators*

**Findings** At 26 weeks, in our full analysis set the difference in mean mMS was  $-0.99$  points (97.5% CI  $-2.08$  to  $0.10$ ,  $p=0.042$ ) in patients who received 90 mg per day pridopidine ( $n=145$ ) versus those who received placebo ( $n=144$ ), and  $-0.36$  points ( $-1.44$  to  $0.72$ ,  $p=0.456$ ) in those who received 45 mg per day pridopidine ( $n=148$ ) versus those who received placebo. At the 90 mg per day dose, in our per-protocol population ( $n=114$ ), the reduction in the mMS was of  $-1.29$  points ( $-2.47$  to  $-0.12$ ;  $p=0.014$ ) compared with placebo ( $n=120$ ). We did not identify any changes in non-motor endpoints at either dose. Pridopidine was well tolerated and had an adverse event profile similar to that of placebo.

**Interpretation** This study did not provide evidence of efficacy as measured by the mMS, but a potential effect of pridopidine on the motor phenotype of Huntington's disease merits further investigation. Pridopidine up to 90 mg per day was well tolerated in patients with Huntington's disease.





# Novartis – AFQ056



## **Efficacy, safety, and tolerability of AFQ056 for the treatment of chorea in patients with Huntington's disease**

Reilmann, R., Rouzade-Dominguez, M-L., Saft, C., Süssmuth, S.D., Priller, J., Rosser, A., Rickards, H., Schöls, L., Pezous, N., Gasparini, F., Landwehrmeyer, B.G., Johns, D., Gomez-Mancilla B.

### **CONCLUSIONS**

**AFQ056 did not reduce involuntary choreatic movements in HD.** The Q-Motor findings in speeded-tapping may reflect an improvement in fine motor coordination, but their clinical relevance is unknown. Overall, AFQ056 was well tolerated.



Memantine? (Axura ®, Ebixa ®); Beister et al., 2004 (n=27), u.a.

Cave: Verstärkte innere Unruhe

Aber: Extrasynaptische Blockade eher schädlich? Okamoto et al., 2009. u.a.

Dosisabhängig?

## CLINICAL TRIALS

SECTION EDITOR: IRA SHOULSON, MD

### A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Latrepirdine in Patients With Mild to Moderate Huntington Disease

*HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network\**

**Patients:** Four hundred three patients with mild to moderate Huntington disease and baseline cognitive impairment (Mini-Mental State Examination score, 10-26).

**Conclusion:** In patients with mild to moderate Huntington disease and cognitive impairment, treatment with latrepirdine for 6 months was safe and well tolerated but did not improve cognition or global function relative to placebo.

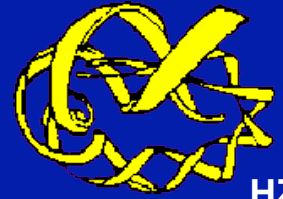
RUB

Katholisches  
Klinikum Bochum

# Tiefe Hirnstimulation / DBS Pilotstudie

J Vesper / A Schnitzler

Kooperation Saft / Lange, n = 6



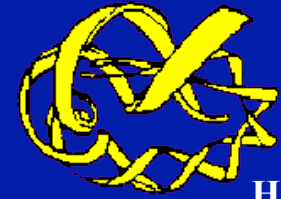
HZ  
NRW



## Leitlinien:

### Tiefe Hirnstimulation/DBS

Verfahren der tiefen Hirnstimulation bei der Huntington-Erkrankung werden zurzeit in kleineren Pilot-Studien erprobt und stellen bisher ein experimentelles Verfahren dar



## The long-term safety and efficacy of bilateral transplantation of human fetal striatal tissue in patients with mild to moderate Huntington's disease

Roger A Barker,<sup>1,2</sup> Sarah L Mason,<sup>1</sup> Timothy P Harrower,<sup>1,2</sup> Rachel A Swain,<sup>1</sup> Aileen K Ho,<sup>1</sup> Barbara J Sahakian,<sup>4</sup> Raj Mathur, Sohier Elneil,<sup>5</sup> Steven Thornton,<sup>5</sup> Carrie Hurrelbrink,<sup>1</sup> Richard J Armstrong,<sup>1</sup> Pam Tyers,<sup>1</sup> Emma Smith,<sup>1</sup> Adrian Carpenter,<sup>3</sup> Paola Piccini,<sup>6</sup> Yen F Tai,<sup>6</sup> David J Brooks,<sup>6</sup> Nicola Pavese,<sup>6</sup> Colin Watts,<sup>1,3</sup> John D Pickard,<sup>1,3</sup> Anne E Rosser,<sup>1,7</sup> Stephen B Dunnett,<sup>1,7</sup> the NEST-UK collaboration

## Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study

Anne-Catherine Bachoud-Lévi, Véronique Gaura, Pierre Briuguères, Jean-Pascal Lefaucheur, Marie-Françoise Boissé, Patrick Maison, Sophie Baudic, Maria-Joao Ribeiro, Catherine Bourdat, Philippe Remy, Pierre Cesaro, Philippe Hantraye, Marc Peschanski

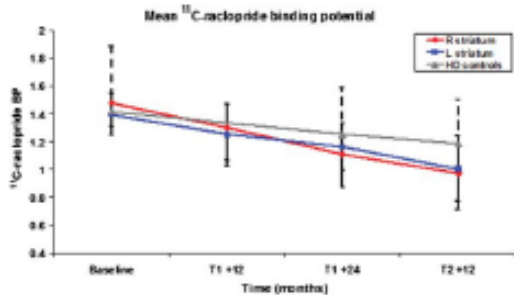
### Summary

**Background** Although we have shown in three out of five patients with Huntington's disease that motor and cognitive improvements 2 years after intracerebral fetal neural grafts are correlated with recovery of brain metabolic activity in grafted striatal areas and connected regions of the cerebral cortex, neural grafts are not known to have protective effects on the host brain per se. We undertook long-term follow-up of previously reported patients with the disease to ascertain the nature and extent of any secondary decline after grafting.

**Methods** Five patients with Huntington's disease from our pilot study were assessed annually with the unified Huntington's disease rating scale, neuropsychological tests, and MRI, for up to 6 years after neural grafting. Resting cerebral activity was recorded at 2 and 6 years.

**Findings** Clinical improvement plateaued after 2 years and then faded off variably 4–6 years after surgery. Dystonia deteriorated consistently, whereas chorea did not. Cognitive performance remained stable on non-timed tests, whereas progression of motor disability was shown by deterioration on timed tests. Hypometabolism also affected the brain heterogeneously, sparing the benefits in the frontal cortex and at the precise location of the grafts, but showing a progressive deterioration in other areas. Two patients who had no benefit from grafting at 2 years continued to decline in the same way as non-grafted patients.

**Interpretation** Neuronal transplantation in Huntington's disease provides a period of several years of improvement and stability, but not a permanent cure for the disease. Improvement of the surgical procedure and in patient selection could improve the therapeutic value, but neuroprotective treatment seems to be unavoidable in the disease.



No significant differences were found over time between the patients, grafted and non-grafted, on any subscore of the Unified Huntington's Disease Rating Scale, nor on the Mini Mental State Examination. There was a trend towards a slowing of progression on some timed motor tasks in four of the five patients with transplants, but overall, the trial showed no significant benefit of striatal allografts in comparison with a reference cohort of patients without grafts. Importantly, no significant adverse or placebo effects were seen. Notably, the raclopride positron emission tomography (PET) signal in individuals with transplants, indicated that there was no obvious surviving striatal graft tissue. This study concludes that fetal striatal allografting in HD is safe. While no sustained functional benefit was seen, we conclude that this may relate to the small amount of tissue that was grafted in this safety study compared with other reports of more successful transplants in patients with HD.

Annual % change in <sup>11</sup> C-raclopride binding potential			
	Following right-sided implantation (baseline to T1+12)	Following left-sided implantation (T1+12 to T1+24)	Overall rate of progression (baseline to T2+12)
Right striatum	-10.3	-9.1	-8.8
Left striatum	-6.9	-10.3	-7.2
HD controls	-	-	-11.7

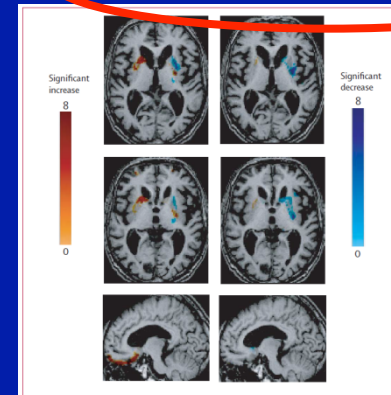
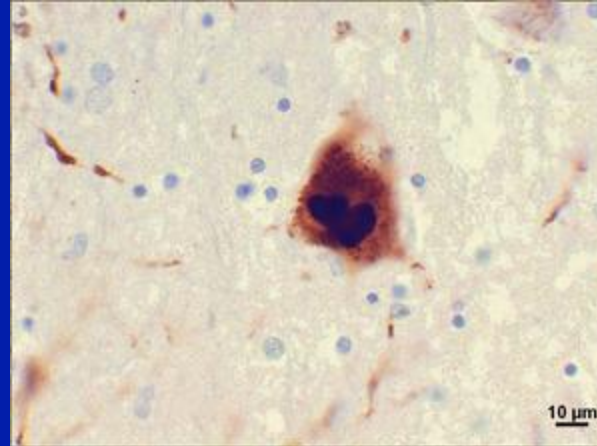


Figure 4: Significant changes in local glucose consumption in the brain of patient 1 during follow-up. T-statistic maps obtained for each stage. To visualise changes in individual patients by comparing the metabolites of each patient to the corresponding controls. T-statistic maps were compared two by two to evidence the regions where the metabolites significantly improved or worsened from one examination to the next. Overlay of metabolic changes occurring at 2 years vs preoperatively (left) and at 6 years vs 2 years (right). The colour scales indicate T-values. Yellow-red colours indicate regions where a significant (p<0.0005) hypometabolism compared with controls has improved between the two examinations. Blue colours indicate regions where a significant (p<0.0005) hypometabolism compared with controls has worsened between the two examinations.

# Mutantes Huntingtin in Transplantaten?

- In the brains of Parkinson's disease patients, clumps of proteins called 'Lewy bodies' are found. Recent work suggests that these clumps of junk can also be found in new, young, cells transplanted into the brains of PD patients



# Symptomatische Therapie der Huntington-Krankheit - was ist geplant?

RUB

Katholisches  
Klinikum Bochum

# PRIDE HD



400 Teilnehmer

1:1:1:1:1 = 80 je Gruppe

je 2 mal tgl.: Plazebo, 45, 67.5, 90, 112.5 mg

26 Wochen + Folgeuntersuchung

Bochum

Berlin

Münster

Taufkirchen

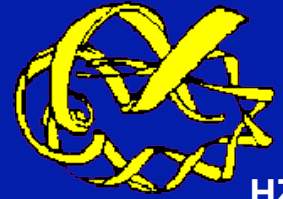
Ulm

RUB

Katholisches  
Klinikum Bochum

# Morbus Huntington

Apathie



HZ  
NRW

## ACTION – HD

Bupopriion

selektiver Dopamin- und Noradrenalin-  
(geringfügig auch Serotonin-)

Wiederaufnahmehemmer (NDRI)

Initiative Josef Priller / Berlin Charite



n 20 / 20

Rekrutierung beendet

Berlin

Bochum

Ulm



# Tiefe Hirnstimulation/DBS



## Folgestudie J Vesper / A Schnitzler



### NCH

Berlin

Düsseldorf

Freiburg

Kiel

München

### Huntington

- Berlin

- Bochum / Münster / Dinslaken

- Ulm

- Heiligenhafen / Itzehoe

- Taufkirchen

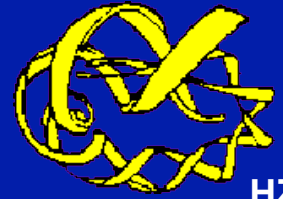
GPI / GPe  
n = 44

Cardiff (UK), Lille (F), Bern (Schweiz)

RUB

Katholisches  
Klinikum Bochum

# Phosphodiesterasehemmer



HZ  
NRW

## PDE 10 – Studie

Beginn geplant 2014

Chorea / Kognition



# Neuroprotektion

# Morbus Huntington

## Neuroprotektion?



### Neuroprotektion bei Huntington-Erkrankung

Zurzeit ist keine Substanz zur neuroprotektiven Therapie zugelassen (Mestre et al. 2009a).

#### Derzeitige Studienlage

Für Coenzym Q10 (600 mg/d) zeigte sich ein positiver, jedoch nicht signifikanter Trend in einer Studie über 30 Monate (Huntington Study Group 2001). In 2 Folge-Studien wird daher derzeit Coenzym Q10 weiter untersucht.

Eine erste Pilotstudie zu Kreatin hat keinen positiven Effekt nachweisen können (Verbessem et al. 2003), auch Kreatin wird weiter untersucht.

Valide negative Studienergebnisse liegen vor für Riluzol, Baclofen, Idebenone, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA (ungesättigte Fettsäuren) und Alpha-Tocopherol (Vitamin E) (Bonelli u. Wenning 2006, Mestre et al. 2009a, Mestre et al. 2009b). Auch Minocyclin kann nicht empfohlen werden (Huntington Study Group 2010).

Therapieverfahren, wie z. B. die stereotaktische Implantation von Stammzellen, sind weiterhin experimentell und werden in Studien evaluiert. In einer dieser Studien konnte bei 3 von 5 Probanden eine kurze Stabilisierung beobachtet werden, bevor es zur Verschlechterung kam (Bachoud-Lévi 2009).

Ein früherer Erkrankungsbeginn scheint mit einem eher passiven Lebensstil einherzugehen, andererseits schien aber auch ein passiver Lebensstil einen früheren Erkrankungsbeginn zu begünstigen (Trembath et al. 2010). Gesicherte Empfehlungen zu Lebensführung oder Ernährung können derzeit nicht gegeben werden.

Eine Vielzahl von Substanzen werden derzeit untersucht (u. a. Allel-spezifische-siRNA oder sog. Antisense-Oligonukleotide; siehe auch: <http://www.hdlighthouse.org>, <http://hdbuzz.net>) (Johnson u. Davidson 2010, Zuccato et al. 2010).

## EGCG / Konzentrat Grüner Tee versus Plazebo Leberwertveränderungen?!

Initiative Josef Priller / Berlin Charite

n: 2 mal 27 Patienten, bis max. 1200 mg, 12 Monate  
Rekrutierung beendet

Berlin

Bochum

Ulm



# Lebensführung Q10 / Kreatin



Trembath et al., 2010

hilft körperliche Aktivität den Krankheitsverlauf zu verlangsamen?

Oder sind früher Erkrankte auch früher inaktiver?  
Henne oder Ei?

Studie des EURO-HD wird derzeit ausgewertet.

Simonin et al., 2013

Erhöhter Kaffee-Konsum führt zu früherem  
Erkrankungsbeginn??? Nur n=80 → A. Bauer Vortrag  
ATM-P53 Inhibition (Koffein) ist neuroprotektiv (Yang XW)

Rosas et al., 2014

PRECREST: weniger Atrophie in preHD nach 18 Mo  
2 mal 15 g Kreatin, Neuropsychologie unverändert.  
Schutzfunktion oder „Ödem“? CREST-E läuft noch

Huntington Study Group, 2001

Q10 zeigt Trend, aber nicht signifikant.

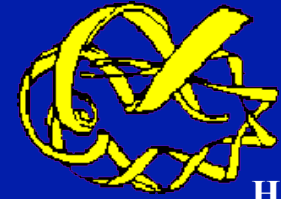
Aber:

- Varma et al., 2007: es hilft den mitochondrialen Stoffwechsel zu verlangsamen
- Arning et al., 2010: H-Haplotyp

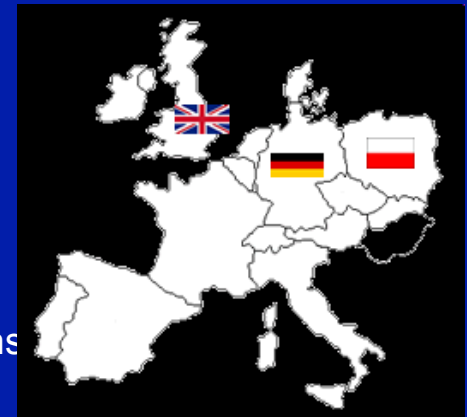
2CARE – Studie läuft

erkrankt früher?

# SirT1 Inhibitoren



- generate biomaterials
- pharmacokinetics of SEN0014196
- acute clinical effects?
- **Safety**
- London, Manchester, Bochum, Ulm, Krakau, Warschau
- The selective SirT1 inhibitor displays cyto- and neuroprotective activity against toxicity induced by mutant huntingtin in cellular models of HD
- SirT1 is a protein deacetylase capable of modulating mutant huntingtin acetylation.
- EMA granted Orphan Designation to Siena Biotech's SEN0014196



<http://www.paddingtonproject.eu>

Project/Compound	Disease Area	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	Partner
BACE inhibitor RG7129	Alzheimer's Disease	▶					Roche
Selisistat (SIRT1 Inhibitor)	Huntington's Disease	▶					
Tankyrase/Wnt inhibitors	Oncology/fibroses/MS	▶					a
SEN794 - Smo antagonists	Oncology	▶					
Alpha 7 Nicotinic Agonists	Alzheimer's Disease/Inflammation	▶					
S1P3 Antagonists	Neurodegeneration/Inflammation/fibroses	▶					
Glutaminy cyclase inhibitors	Neurodegeneration	▶					
Undisclosed Targets	Huntington's Disease	▶					CHDI
Monoclonal antibody	Bone diseases	▶					a

<http://www.sienabiotech.com/>



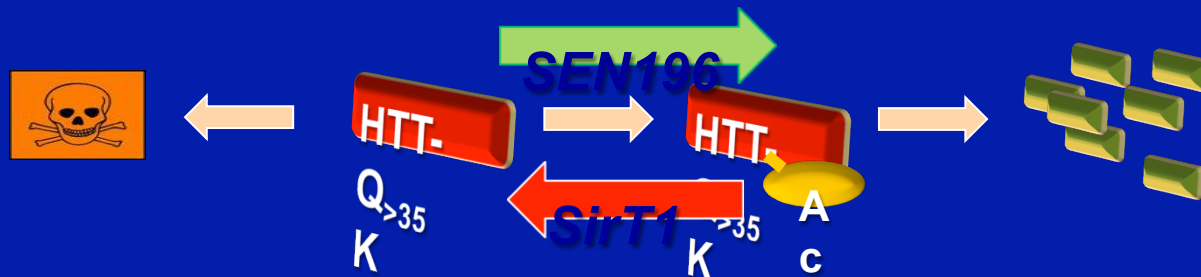
Ergebnisse werden erwartet:

Selisistat – hoch selektiver SIRT1 Inhibitor (IC50 98 nM)

Siena Biotech SpA

PADDINGTON - SEN 0014196, Phase 1b

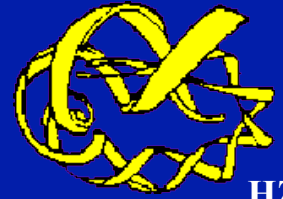
SEN 0014196, Phase 2a





# Neuroprotektion ?

## Neurodegeneration meets Neuroimmunology



OPEN ACCESS Freely available online

### Efficacy of Fumaric Acid Esters in the R6/2 and YAC128 Models of Huntington's Disease

Gisa Ellrichmann<sup>1</sup>, Elisabeth Petrasch-Parwez<sup>2</sup>, De-Hyung Lee<sup>1</sup>, Christiane Reick<sup>1</sup>, Larissa Arning<sup>3</sup>, Carsten Saft<sup>1</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Ralf A. Linker<sup>1,2,4</sup>

radicals in neurons. Treatment with DMF significantly prevented weight loss in R6/2 mice between postnatal days 80–90. At the same time, DMF treatment led to an attenuated motor impairment as measured by the clasping score. Average survival in the DMF group was 100.5 days vs. 94.0 days in the placebo group. In the histological analysis on day 80, DMF treatment resulted in a significant preservation of morphologically intact neurons in the striatum as well as in the motor cortex. DMF treatment resulted in an increased Nrf2 immunoreactivity in neuronal subpopulations, but not in astrocytes. These

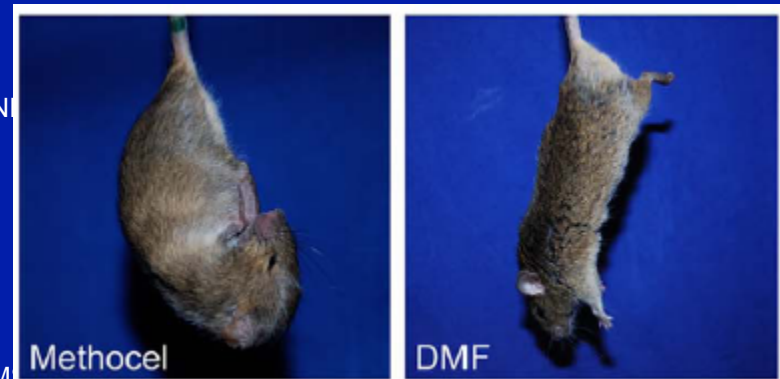
Hace1 reduces oxidative stress and mutant Htt toxicity by promoting the Nrf2 Response. Rotblat et al., 2014

Reick C, Ellrichmann G, Lee DH, Saft C, Gold R, Linker RA

Neuroprotective autoimmunity:

Efficacy of glatiramer acetate in neurodegeneration

25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Düsseldorf, Germany, 9-12 September 2009. P 479





Laquinimod – bei M Huntington

Immunmodulatorische Effekte bei MS

Atrophie verringert bei MS

BDNF abhängige Mechanismen?

n: ~4 x 100, 1y, MRT- und PET-Untersuchungen in Subgruppe

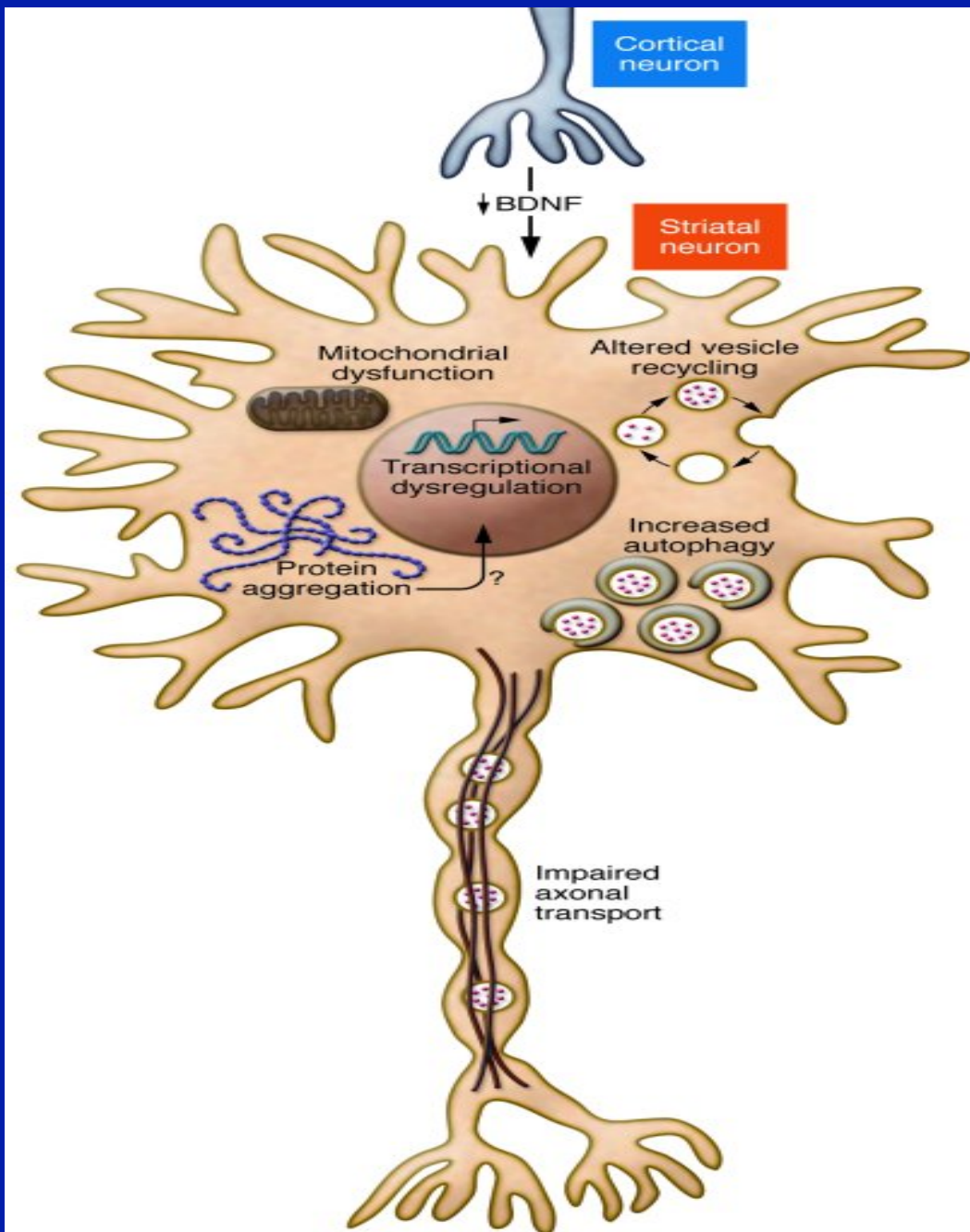
Beginn Ende 2014 / Anfang 2015 ?



# „Kausale“ Therapien

# Mögliche pathogene Mechanismen des mutanten Huntingtin

- Unterbrechung der transskriptionalen Aktivierung von BDNF führt zu reduziertem Transfer von BDNF vom Cortex zum Striatum
- Striatale Neurone sind auf BDNF angewiesen
- Mutantes Huntingtin verschlechtert das endosomale „recycling“, dadurch unter Umständen erhöhte „freie Radikale“
- Mutantes Huntingtin verschlechtert den axonalen Transport und verringert dadurch u.a. wiederum den Transfer von BDNF zum Striatum
- Beeinträchtigung der Funktion von Mitochondrien
- Welche Rolle spielen „Aggregate“? Auch ohne Aggregatbildung kann es zum Absterben von Nervenzellen kommen und u.U. können die Aggregate protektiv wirken
- Kann die Hemmung von Histon-De-Acetylase (HDAC) die negativen Auswirkungen mutanten Huntingtins ausgleichen?
- Eine Verbesserung der Funktion von sog. „Autophagen“ kann u.U. therapeutisch wirksam sein



# Die vielversprechendsten möglichen Behandlungen

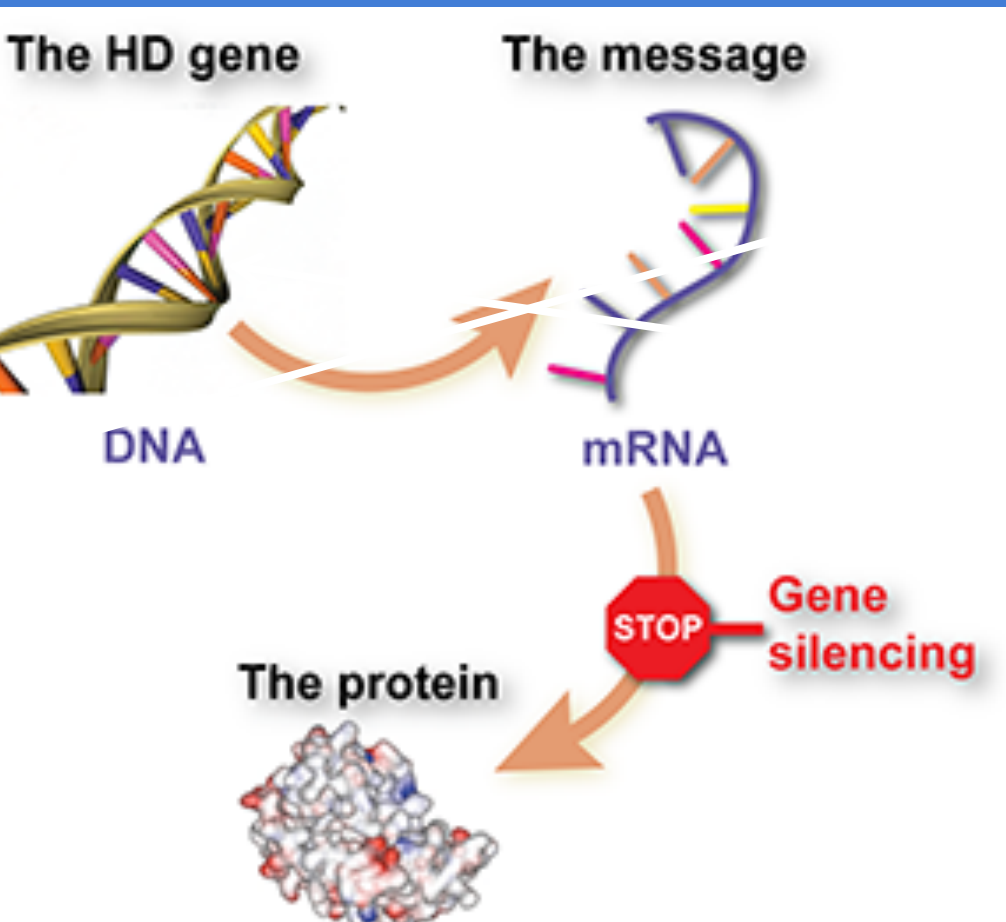
- **Gen-Stummschaltung.** Die Huntington-Krankheit wird durch ein fehlerhaftes Protein verursacht, und Gen-Stummschaltung-Medikamente sagen den Zellen, dieses Protein nicht herzustellen. Die Gen-Stummschaltung ist unsere beste Hoffnung für eine wirksame Behandlung. Lesen Sie darüber in unseren [Grundlagen zur Gen-Stummschaltung](#) - und finden Sie in unseren [neuesten Artikeln zur Gen-Stummschaltung](#) heraus, wie sie näher kommt.
- **KMO-Hemmung.** KMO ist eine chemische Maschine, die das Gleichgewicht von bestimmten hilfreichen und schädlichen Chemikalien in den Zellen bestimmt. Unser Artikel über [KMO Hemmstoffe](#) erklärt, wie die Blockade für die Behandlung der Huntington-Krankheit nützlich sein könnte.
- **PDE-Hemmung.** PDEs sind eine Familie von Molekülen, die in der chemischen Signalisierung zwischen Neuronen beteiligt sind. PDE-Hemmstoffe werden für die Huntington-Krankheit entwickelt - über diese lesen Sie [hier](#).
- **Protein-Markierung.** Wissenschaftler nennen es post-translationale Modifikation, wir nennen es Markierung. Unsere Zellen fügen den Proteinen kleine chemische Markierungen hinzu, und die Markierung verändert das Verhalten der Proteine. Ein Ansatz zur Behandlung der Huntington-Krankheit ist die Art und Weise zu verändern, wie Zellen das schädliche Protein kennzeichnen. Lesen Sie mehr darüber in unserem Artikel über das [“Umleiten des Huntingtin-Proteins in Zellen”](#), dann können Sie unsere [neuesten Artikel zum Markieren](#) lesen

# Gen-Stummschaltung (gene silencing)



# Morbus Huntington

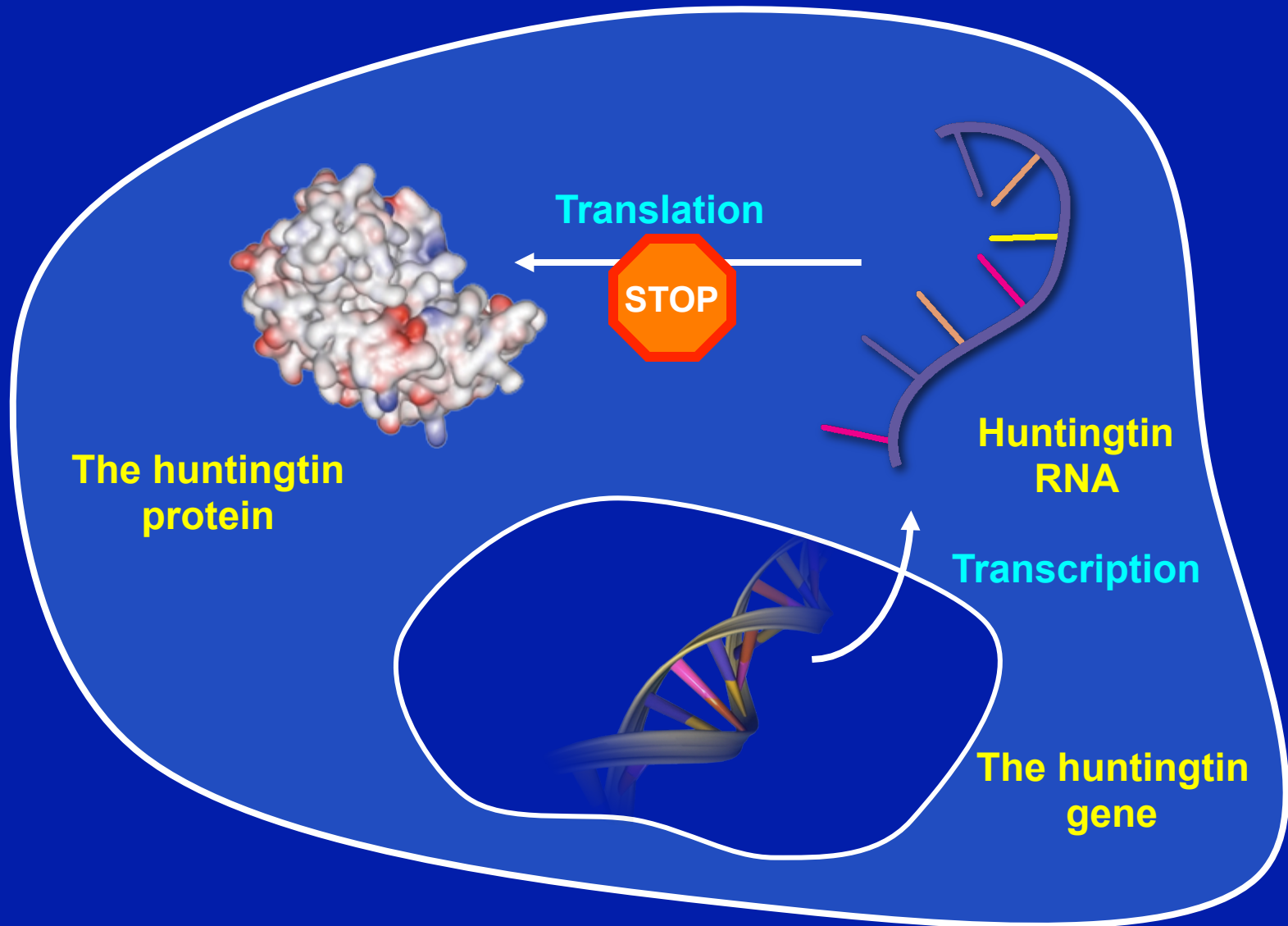
## Gentherapie / Gene silencing



si RNA  
Antisense (ASO)  
Zinkfinger



# Gene silencing





10166 *Biochemistry* **2010**, *49*, 10166–10178  
DOI: 10.1021/bi101208k

**BIOCHEMISTRY**  
including biophysical chemistry & molecular biology  
*Article*

Allele-Selective Inhibition of Mutant *Huntingtin* Expression with Antisense  
Oligonucleotides Targeting the Expanded CAG Repeat<sup>†</sup>

Keith T. Gagnon,<sup>‡</sup> Hannah M. Pendergraff,<sup>‡</sup> Glen F. Deleavey,<sup>§</sup> Eric E. Swayze,<sup>||</sup> Pierre Potier,<sup>⊥</sup> John Randolph,<sup>#</sup>  
Eric B. Roesch,<sup>#</sup> Jyoti Chattopadhyaya,<sup>∇</sup> Masad J. Damha,<sup>§</sup> C. Frank Bennett,<sup>||</sup> Christophe Montaignier,<sup>⊥</sup>  
Marc Lemaitre,<sup>#,○</sup> and David R. Corey<sup>\*,‡</sup>



**Der Pharmariese Roche geht am 08.April.2013 eine strategische Allianz mit dem Biotech-Unternehmen ISIS in San Diego ein. Der Schweizer Konzern bringt zunächst 30 Millionen Dollar ein. Weitere 360 Mio. werden in Aussicht gestellt.**

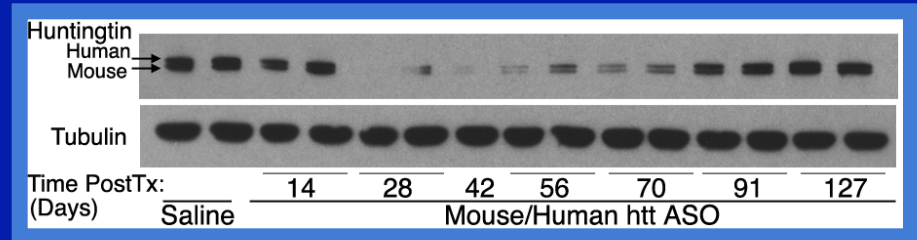
**Sustained Therapeutic Reversal of Huntington's Disease by Transient Repression of Htt synthesis**  
*Neuron*, 2012, Kordasiewicz HB et al.

- ASOs suppress huntingtin throughout the rodent and nonhuman primate CNS
- ASO therapy reverses disease, prevents brain loss, and promotes survival in HD models
- ASO-mediated disease reversal persists for longer than huntingtin suppression
- Suppression of mutant huntingtin **reverses disease** independent of wild-type levels

# ASO



4 months following the  
end of infusion!



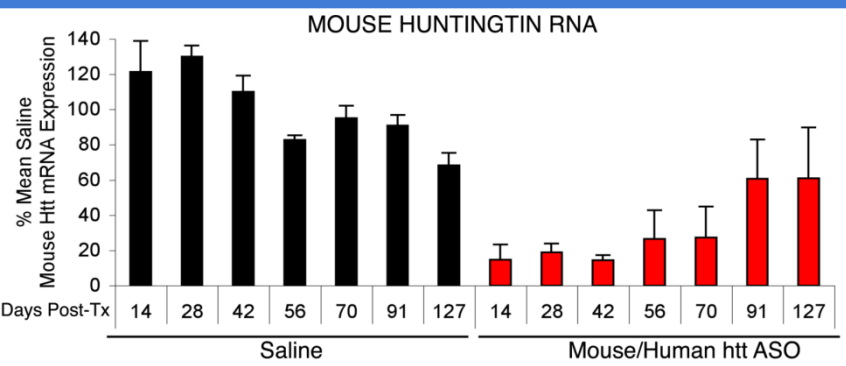
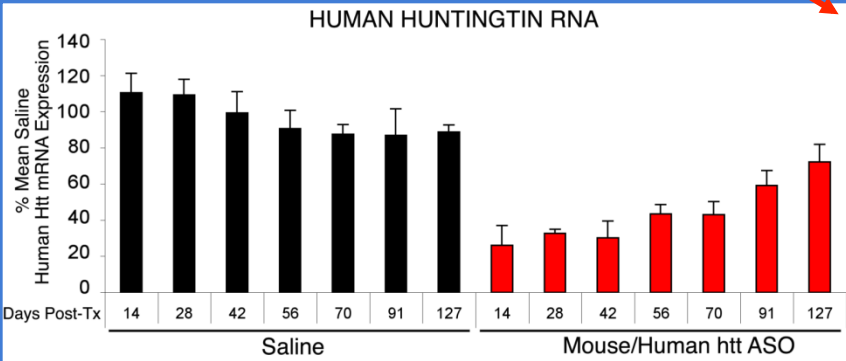
Schon bald Phase I Studie?

*Don Cleveland*

*Gene Hung*

*Edward Wancwiczc*

*Curt Mazur*



In Zukunft hochpreisige Therapien für deren Applikation spezielle Zentren mit Möglichkeit auch der stationären Behandlung notwendig sein werden ?

# single-stranded antisense oligonucleotides (si-ssRNA) Allele-specific silencing



Allele-specific silencing of mutant huntingtin and ataxin-3 genes by targeting expanded CAG repeats in mRNAs

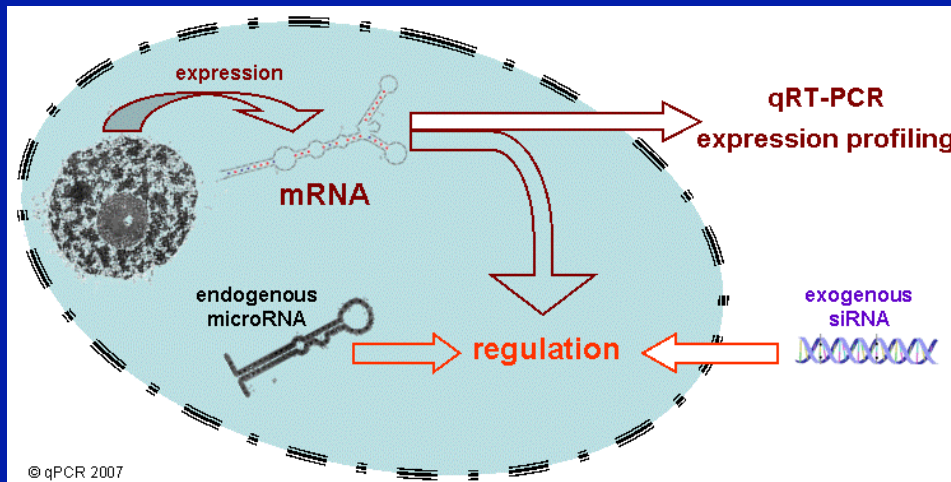
Jiaxin Hu<sup>1,4</sup>, Masayuki Matsui<sup>1,4</sup>, Keith T Gagnon<sup>1</sup>, Jacob C Schwartz<sup>1</sup>, Sylvie Gabillet<sup>3</sup>, Khalil Arar<sup>3</sup>, Jun Wu<sup>2</sup>, Ilya Bezprozvanny<sup>2</sup> & David R Corey<sup>1</sup>

VOLUME 27 NUMBER 5 MAY 2009 NATURE BIOTECHNOLOGY

*Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, Review Issue 1 R98–R102  
doi:10.1093/hmg/ddq148  
Advance Access published on April 26, 2010

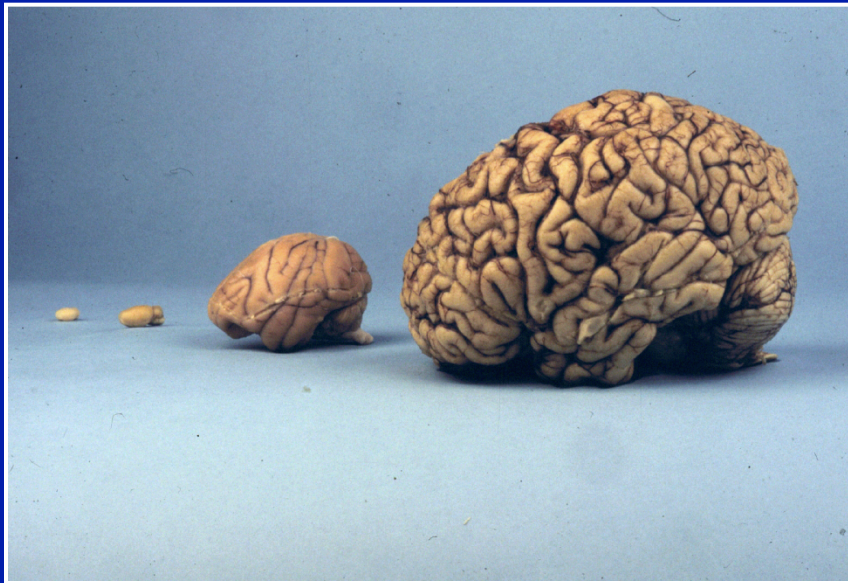
## Huntington's disease: progress toward effective disease-modifying treatments and a cure

Carl D. Johnson<sup>1,\*</sup> and Beverly L. Davidson<sup>2,3</sup>

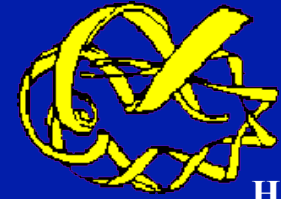


Schon bald Phase I Studie?

# Verteilungsproblem



- ASO 's and siRNA 's do not cross the blood-brain barrier (BBB)
  - Delivery methods being considered:
    - Intra-thecal
    - Intra-cerebro-ventricular
    - Intra-parenchymal
    - Liposomal-assisted delivery
    - nasal ? - rosmarinic acid-loaded solid lipid nanoparticles?
- Bhatt et al., 2014



BioSciences

[About Us](#)[Product Pipeline](#)[Technology Platform](#)[Investors & Media](#)[Careers](#)

## Product Pipeline

SB-728

SB-313

Hemophilia

[Huntington's disease](#)

Rare Diseases

Clinical Trials

Publications

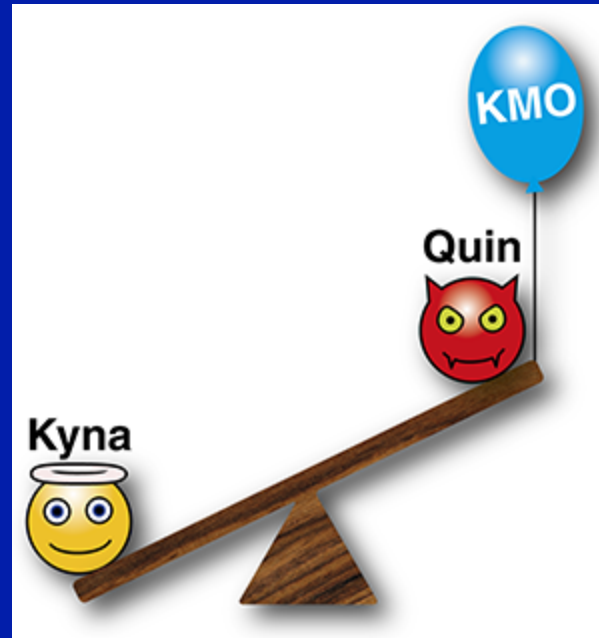
## Huntington's disease

Huntington's disease is an inherited, progressive neurologic disease for which there is no treatment or cure. Symptoms, which include deterioration of muscle control, cognition and memory, develop between 35 and 44 years of age, but can start earlier. HD is usually fatal within 10 to 20 years after the onset of symptoms. The disease has a high prevalence for an inherited disorder, affecting approximately 30,000 people (one in 10,000) in the US. An additional 150,000 people in the US carry a 50% risk of developing the disease.

HD is caused by a particular type of mutation in a single gene, the *Huntingtin (Htt)* gene, which encodes a protein of the same name. This mutation is present in all Huntington's patients and is characterized by an expansion of a repeated stretch of DNA sequence within the gene. The normal *Htt* gene has up to 28 copies of this so-called "CAG-repeat" but individuals with Huntington's disease have many more – generally greater than 40 CAG-repeats. The greater the number of repeats the earlier the symptoms appear and the faster disease progresses. Most patients inherit one normal and one defective copy of the *Htt* gene, and just one copy of the faulty gene is enough to cause HD.

Our therapeutic strategy is to lower the levels of the disease-causing form of Htt while preserving levels of normal protein. We are developing ZFP Therapeutic approaches to Huntington's disease in partnership with Shire AG.

# Kynurenine Mono-Oxygenase (KMO-Hemmung)

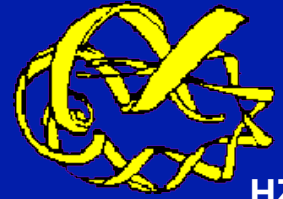


- Chinolinsäure
- Kynurinsäure

RUB

Katholisches  
Klinikum Bochum

# Phosphodiesterasehemmer



HZ  
NRW

## PDE 10 – Studie

Beginn geplant 2014

Chorea / Kognition





# Post - translationale Modifikation („Markierung“)

Nach seiner Herstellung wird das Huntingtin-Protein durch kleine Veränderungen “markiert”, welche die Zelle wie einen Strichcode liest. Dadurch kann u.U. verhindert werden, daß Huntingtin in der Zelle an Orte gelangt, wo es besonders schädlich wirkt





# Studien 2014 / 2015 – ein Update



## Symptomatisch

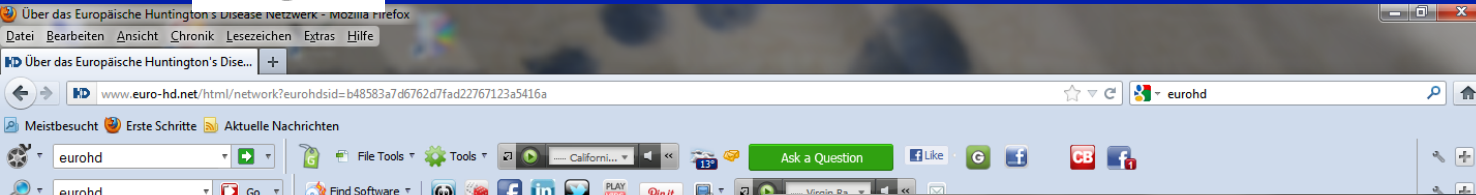
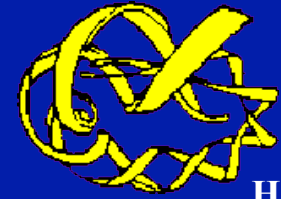
- Apathie / Action – HD
  - Hirnschrittmacher
  - Pridopidine
  - PDE10
- Auswertung
  - Juni 2014
  - Rekrutierung
  - Rekrutierung

## Disease modifying

- Selisistat
  - ETON / grüner Tee
  - Laquinimod
  - siRNA
  - ASO
- Auswertung – Folgestudie?
  - Rekrutierung beendet
  - 2014 / 2015?
  - schon bald?
  - schon bald?

## Beobachtungsstudien

- Registry / Enroll - läuft



**HD EUROPEAN HUNTINGTON'S DISEASE NETWORK**

EHDN2012 | KRANKHEITSBILD | NETZWERK | REGISTRY | PREDICT | PROJEKTE | ANMELDEN

**Willkommen**

Diese Seite führt Sie zu den Informationen über das EHDN-Projekt, über den Auftraggeber von EHDN, über die teilnehmenden Studienzentren und über laufende Studien (REGISTRY und PREDICT). Zu den Informationen über das Projekt gehören dessen Ziele und Organisationsstruktur, die Aktivitäten des Vorstands, die Aktivitäten der zentralen und länderspezifischen Koordination sowie die Themen der Arbeitsgruppen u.a.m.

Klicken Sie auf die Europakarte und wählen Sie Ihr Land aus. Hier finden Sie

- Sprachbereichskoordinationszentren
- Selbsthilfegruppen
- Studienzentren

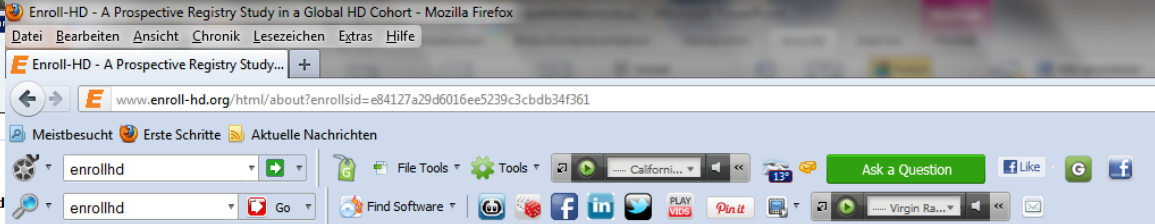
Außerdem können Sie mit Hilfe des linken Menüs durch das Webportal navigieren. Hier finden Sie unter *Standorte*, *Koordination* und *Selbsthilfe* die jeweiligen Kontaktinformationen. Bitte kontaktieren Sie uns per Telefon, E-Mail oder Fax.

**REGISTRY Enrolled its 10,000th Participant**

The **REGISTRY** study enrolled its 10,000th participant on Sept 18, 2012. This participant was enrolled by site **Münster** who will receive an iPad for use in study assessments and other study-related activities. This a fantastic achievement for the entire network and we would like to thank all sites, HD participants and their families who have contributed to this significant milestone. We are very grateful for your continued support.

**REGISTRY**  
19999

**Patienten und Angehörige ...**



[About](#) | [Working Groups](#) | [Login](#)

## Enroll-HD - A Prospective Registry Study in a Global HD Cohort

### [Enroll-HD global investigator meeting](#)

The Enroll-HD Global Investigator Meeting was held in Dublin, Ireland on 21-23 June 2012.  
CITY WEST HOTEL - DUBLIN

The meeting did offer investigators and research staff the opportunity to join other researchers from around the world to learn more about Enroll-HD. Investigators and Research Staff from both new and existing sites worldwide who have shown a committed interest in participating in the Enroll-HD Study were invited. --> [Agenda](#)

[Scientific Publication Review Committee](#) was elected during the meeting.

Click here for the presentations:

[Friday - Saturday](#)  
[Q&A European session](#)

### [Enroll-HD Newsletter](#)

Written to keep you updated on the process of getting Enroll-HD up and running through-out the world. It is released quarterly.

Danke für 's zuhören und  
ich freue mich auf Ihre  
Fragen und unsere  
Diskussion

Prof. Dr. med. Matthias Dose  
Huntington-Zentrum Süd  
Isar-Amper-Klinikum  
Klinik Taufkirchen  
matthias.dose@kbo.de