

Huntington'sche Krankheit: Aktuelle Therapieforschung

**GEORGE HUNTINGTON
INSTITUT**



Dr. med. Stefan Bohlen

FA für Neurologie

stefan.bohlen@ghi-muenster.de

www.ghi-muenster.de

Offenlegung

- Angestellter des GHI
- Angestellter der Universitätsklinik Münster
- Mitglied des EHDN
 - Reisekostenzuschuss des EHDN zu 2-jährlichen Kongressen
- Mitautorenschaft Thieme

Dr. med. Stefan Bohlen

**GEORGE HUNTINGTON
INSTITUT**

stefan.bohlen@ghi-muenster.de

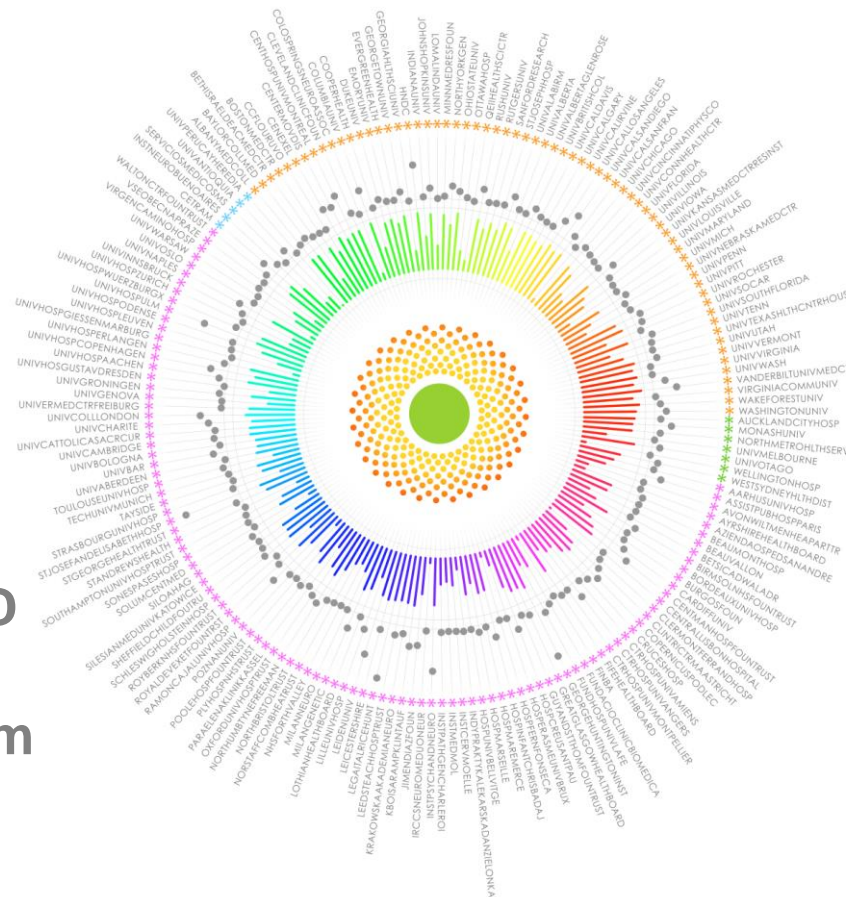
www.ghi-muenster.de

Huntington'sche Krankheit

Grundlagen für Therapieforschung



- 30.000 Teilnehmer*innen
- 155 teilnehmende Zentren
- in 23 Ländern
- ~ 4500 Teilnehmer*innen in D
- an 12 Zentren
- ca. 1100 Teilnehmer*innen am GHI



Weltweite Beobachtungsstudie

- Erkrankte Patienten
- Gesunde Mutationsträger
- Risikopersonen
- Nicht-Mutationsträger
- Andere Familienangehörige



Klinische Betreuung und Zugang zur Forschung

Huntington'sche Krankheit

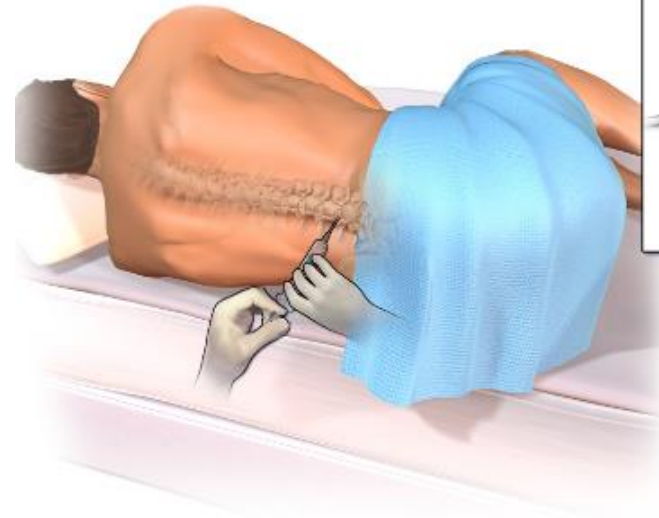
Grundlagen für Therapieforschung

HDClarity



- Sammlung von „Nervenwasser“ zur Entwicklung neuer Therapieansätze
- >150 Punktionen am GHI seit 2018
- Weltweit >800 Proben gesammelt
- 28 (bald 42) Zentren in 8 (12) Ländern
- 18 Studien zur Therapieentwicklung ermöglicht (Stand Januar 2023)
- Teilnahme in Verbindung mit ENROLL-HD Besuch möglich

Lumbar Puncture



Lying Position



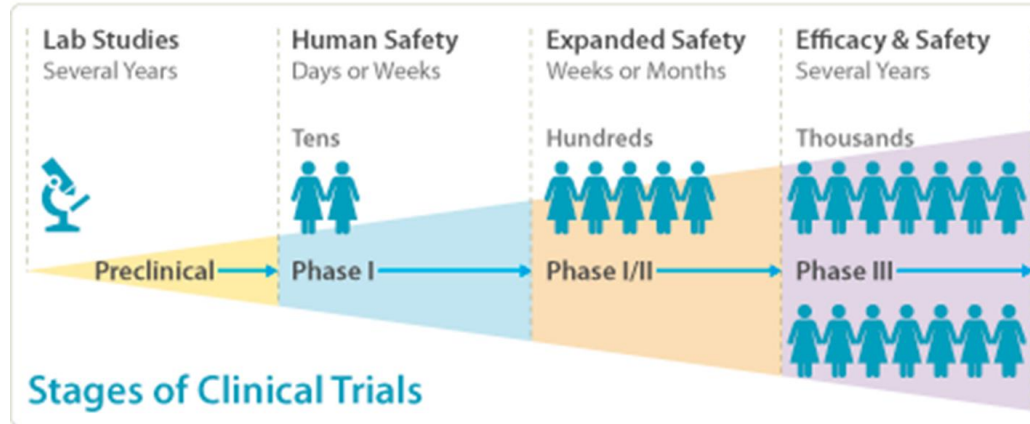
Sitting Position

Blausen.com staff (2014). Medical gallery of Blausen Medical 2014. WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010.

„Plattform Study“ – Substudie von ENROLL-HD

Huntington's disease

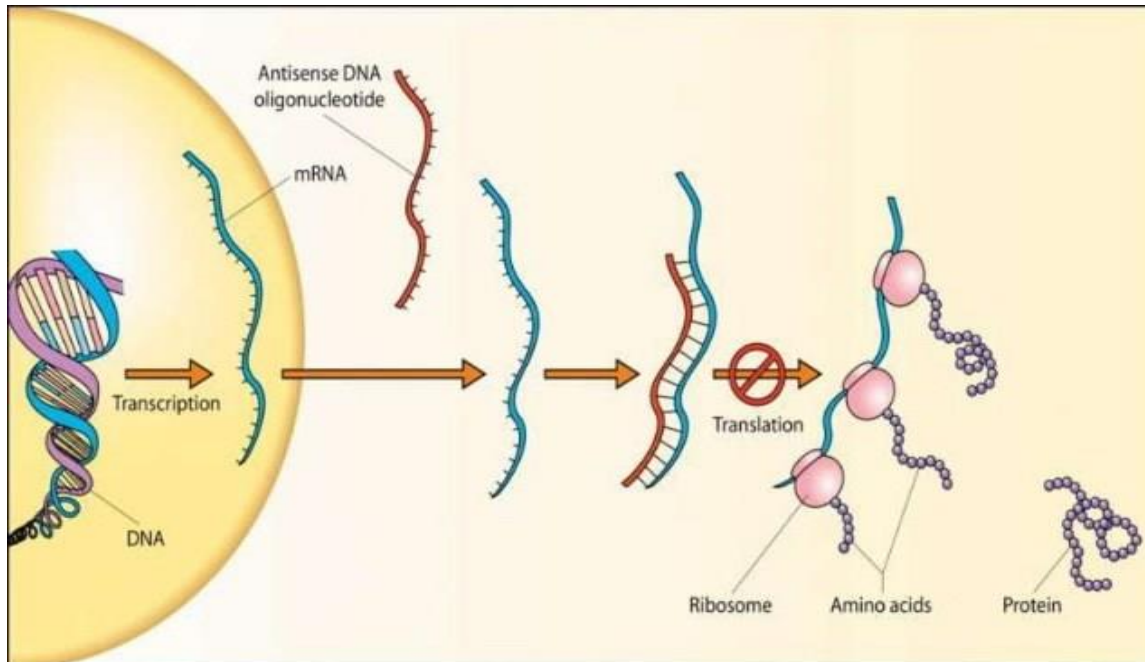
Grundlagen für Therapieforschung



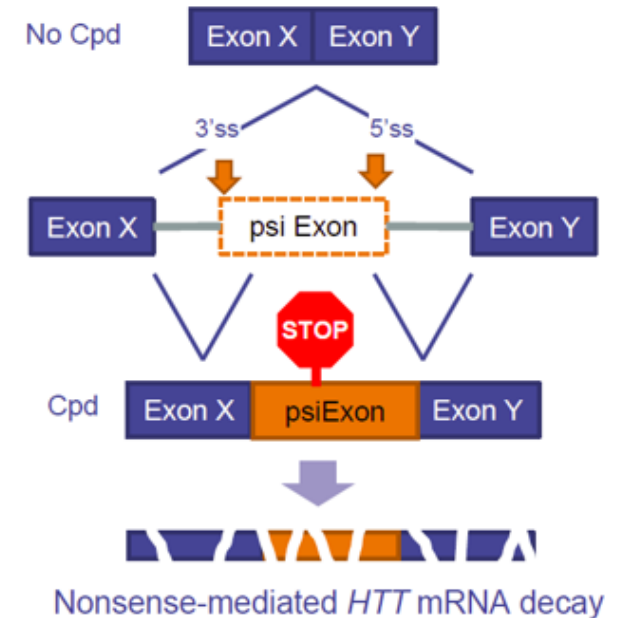
Huntington'sche Krankheit

Angriffsziel aktueller Therapieforschung

ASO – Antisense Oligonucleotid („Abfangjäger“)



Splicing - Modifikation

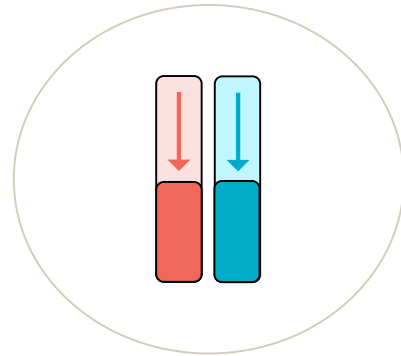


Drosselung der Huntingtin-Produktion: spezifisch oder unspezifisch?

Annahme (Hypothese):

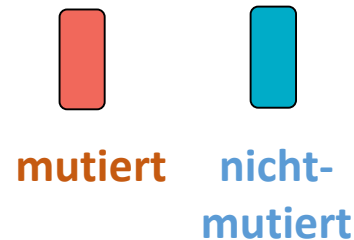
- Huntingtin hat eine wichtige Funktion in den Nervenzellen
- Dann sollte die Produktion des "normalen" Huntingtin nicht gedrosselt werden

Nicht-selektive Drosselung



- *Minderproduktion beider Varianten (z.B. GENEARTION-HD, UniQure)*

Selektive Drosselung der mutierten Variante



- ✓ *Minderproduktion nur der mutierten Variante (SELECT-HD)*

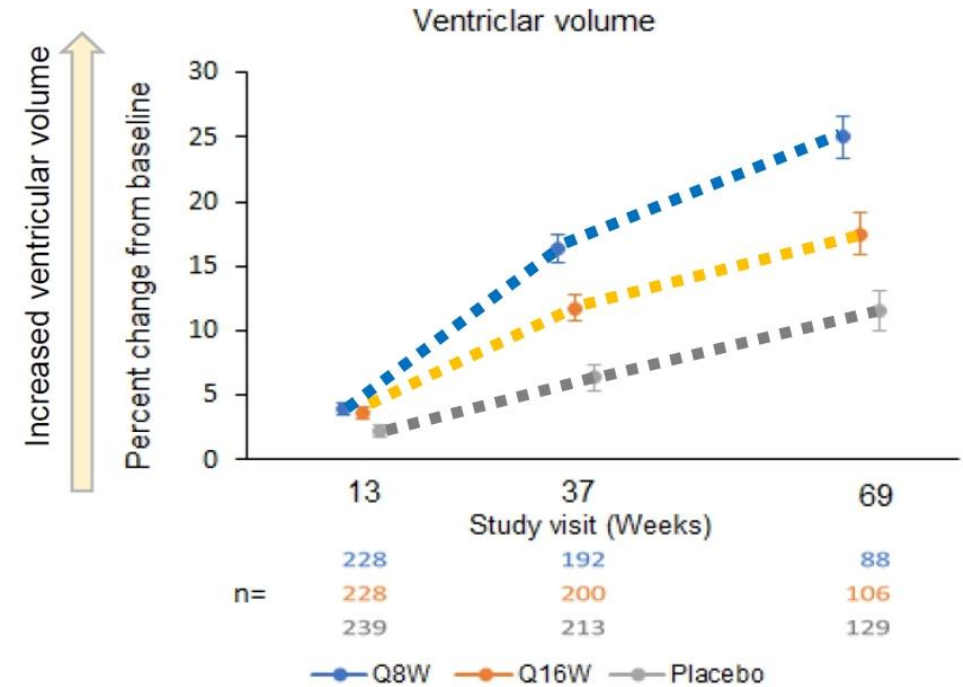
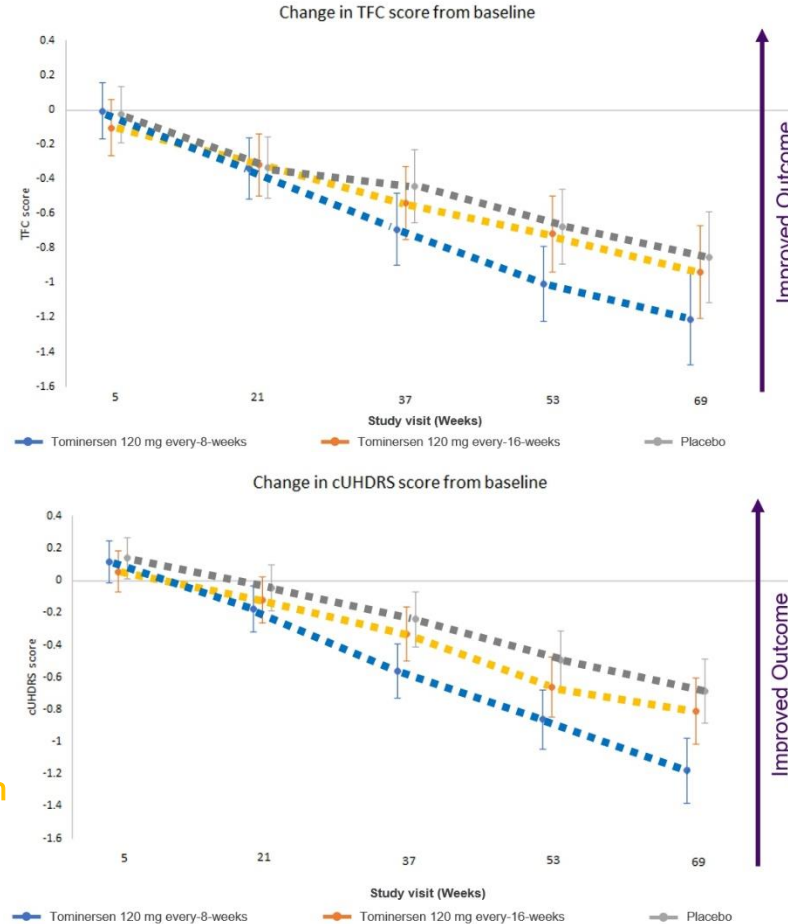
- **Allel-spezifische Ansätze könnten vorteilhaft sein**

Nicht-spezifischer Therapieansatz mit ASO

GENERATION-HD1

- ASO Tominersen
- Phase III Studie
- 18 Länder weltweit
(~100 Zentren)
- 791 Teilnehmer*innen
- Frühe Krankheitsphase
- 24 Monate
- TFC/cUHDRS primär
- MRI sekundär

- Randomisiert 1:1:1
 - Hohe Dosis / 120mg alle 8 Wochen
 - Niedrige Dosis / 120mg alle 16 Wochen
 - Placebo



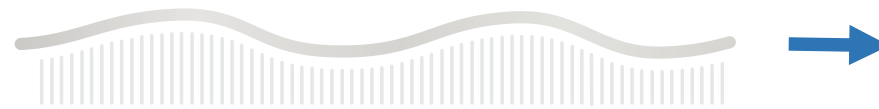
<https://medically.roche.com/global/en/asset-viewer.47c5c3ec-5e5a-4994-89da-34d63dacfd4c.qr.html?cid=slpsxx2104nehdchdi2021>

➤ **Substanzverabreichung abgebrochen wegen Verschlechterung**

Allel-spezifische mHTT-Produktionsdrosselung mit ASO



Wild-type (nicht-mutierte) Huntingtin RNA



Healthy protein

Mutierte Huntingtin RNA



Mutant protein

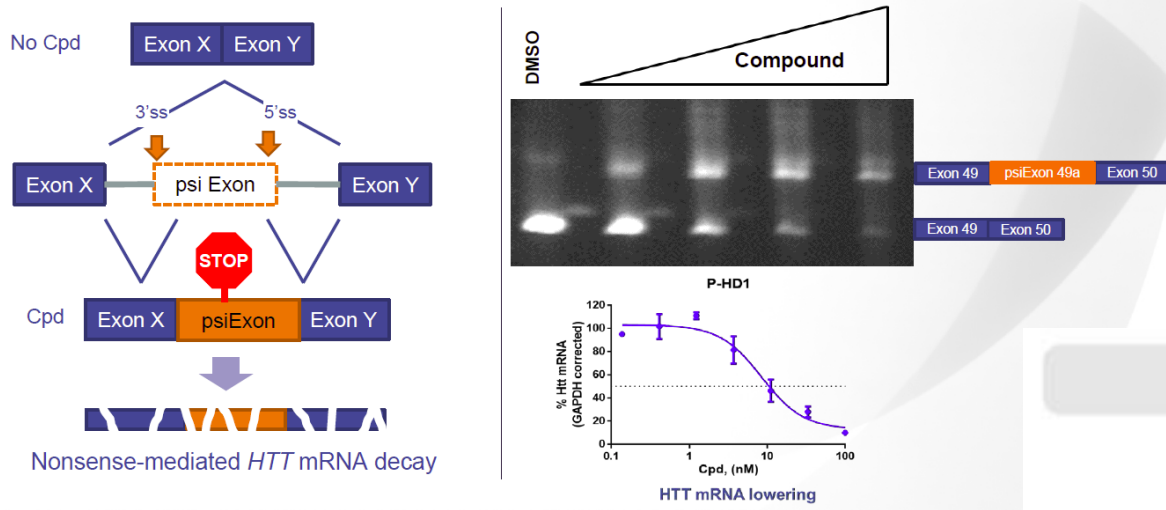
WVE-ASO

- **Spezifisches Merkmal NUR auf der RNA mit Mutation**

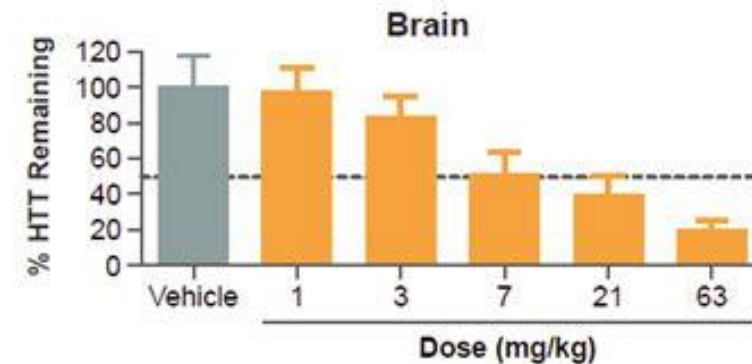
- **Single Nucleotid Polymorphisms (SNP 1-3) als Zielobjekt**

Splicing Modulatoren – nicht spezifisch, oral verfügbar

Splicing Modifiers Activate a Pseudoexon Within the *HTT* mRNA Leading to mRNA Degradation



Dose dependent HTT lowering in the brain in BACHD mice



➤ Phase II Studie läuft! – auch in Innsbruck!

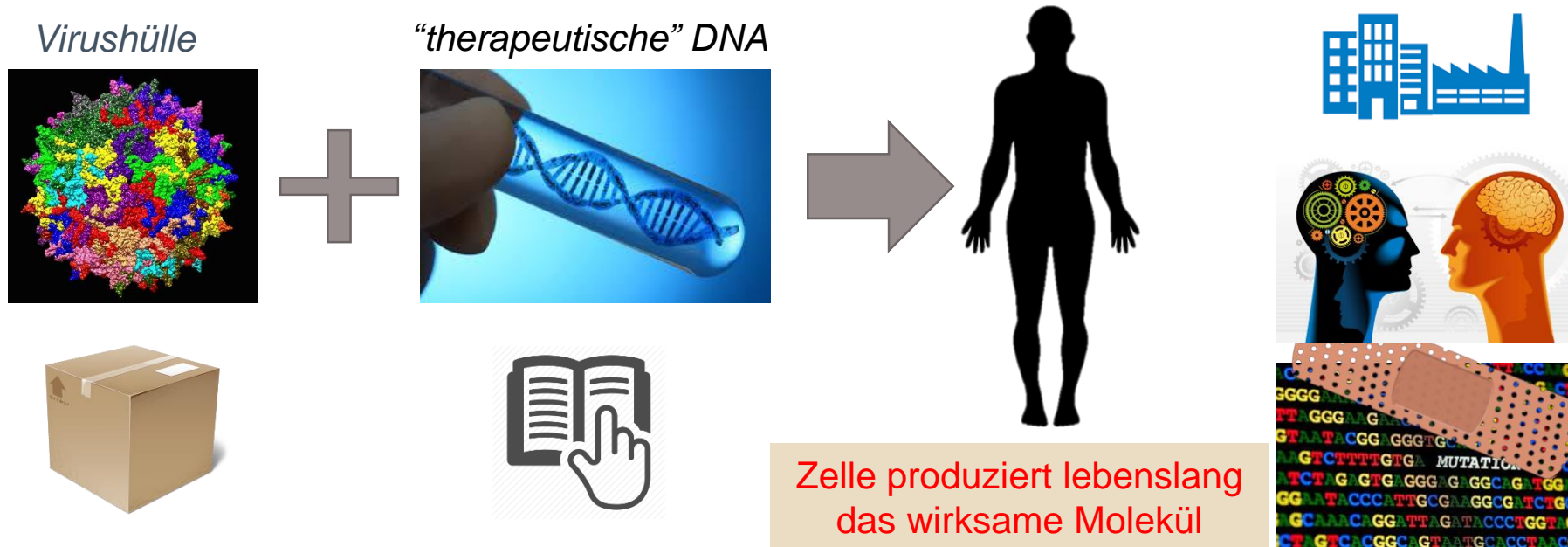
Erste Gentherapie-Studie an Menschen mit HK



Was ist Gentherapie?

uniQure

Eine Technik, die eine genetische Information verändert oder ergänzt, um Krankheit zu behandeln oder zu verhüten



Einmalige Intervention (Operation) – lebenslanger Effekt

Huntington'sche Krankheit

Ansatz: „Echte“ Gentherapie

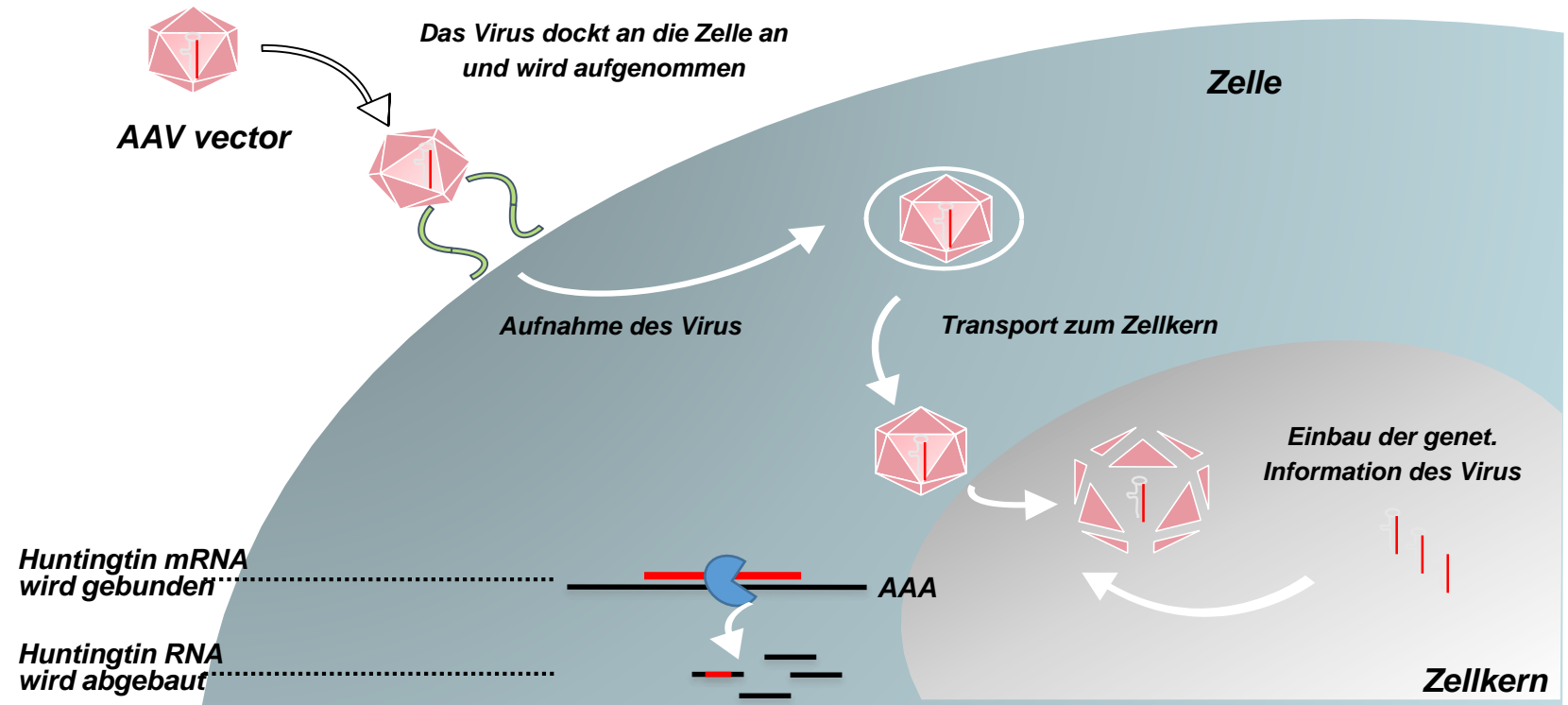
uniQure



HD.
GeneTRX1



HD.
GeneTRX2



Einmalige Intervention (Operation) – lebenslanger Effekt



HD.
GeneTRX1

Was ist Gentherapie?

uniQure



Die neurochirurgische Intervention (Operation)

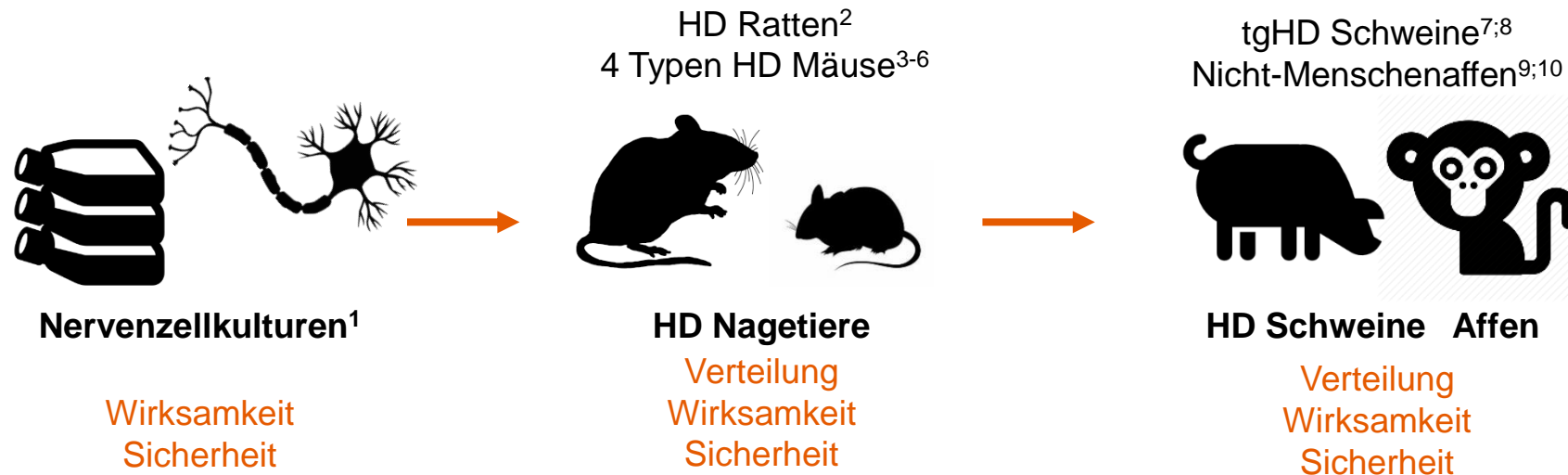
Erste Gentherapie-Studie an Menschen mit HK



HD.
GeneTRX1

Wie ist die Datenlage?

uniQure



tgHD, transgenic Huntington's disease; NHP, non-human primate

1. Evers MM, et al. Presented at Huntington Study Group, November 8 – 10 2018, Houston, TX, USA; 2. Miniarikova J, et al. *Gene Therapy* 2017;24:630-639; 3. Spronck EA, et al. *Hum Gene Ther* 2017;28:A78; 4. Miniarikova J, et al. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2016;5:e297; 5. Leavitt BR VA, et al. Presented at CHDI; February 24-28 2019, 2019; Palm Springs, USA; 6. Data on file; 7. Evers MM, et al. *Mol Ther*. 2018;26(9):2163-2177; 8. Valles A, et al. Presented at CHDI, February 24-28 2019, 2019; Palm Springs, USA; 9. Higgins J, et al. Presented at AAN, May 4-10, 2019, Philadelphia, USA; 10. Data on file

➤ Preclinical studies support safety and efficacy

Erste Gentherapie-Studie an Menschen mit HK



HD.
GeneTRX1

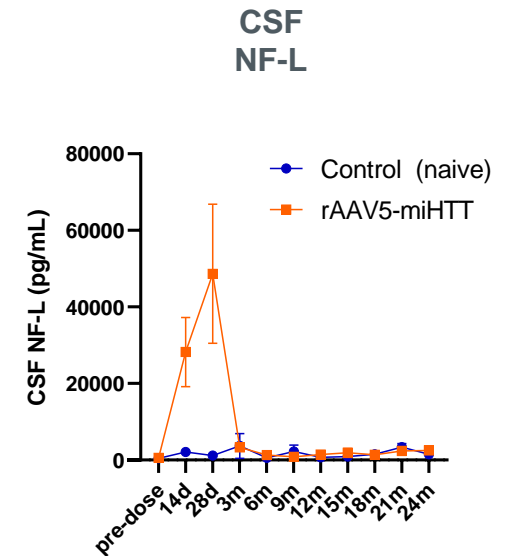
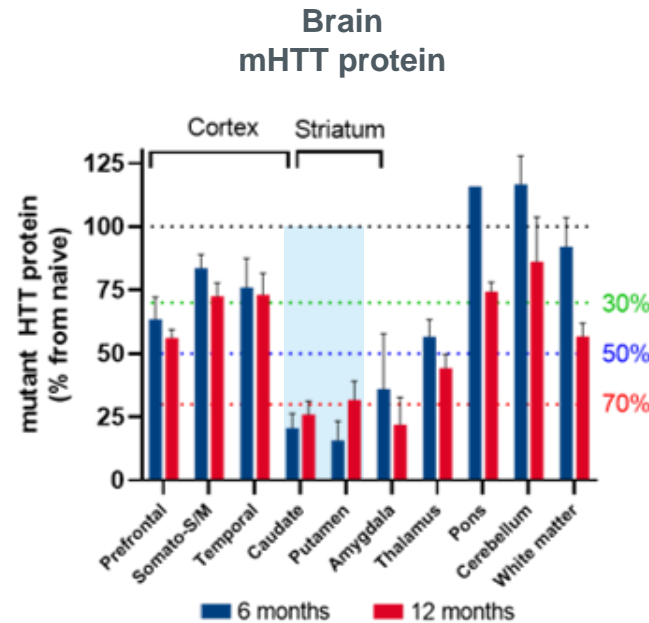
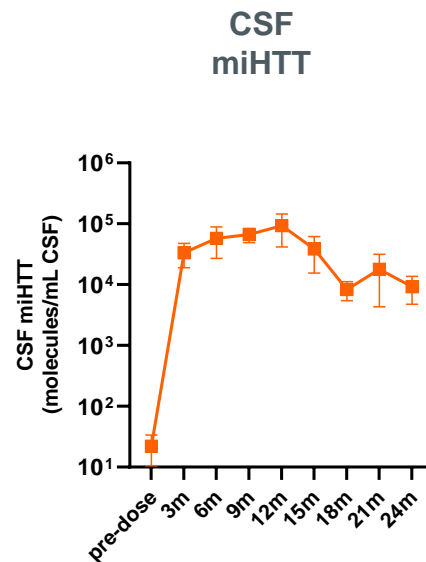
Wie ist die Datenlage?

uniQure

- Stabile miHTT Expression, mHTT-Drosselung, reversibler NF-L-Anstieg



Huntington Minipig



Erste Gentherapie-Studie an Menschen mit HK

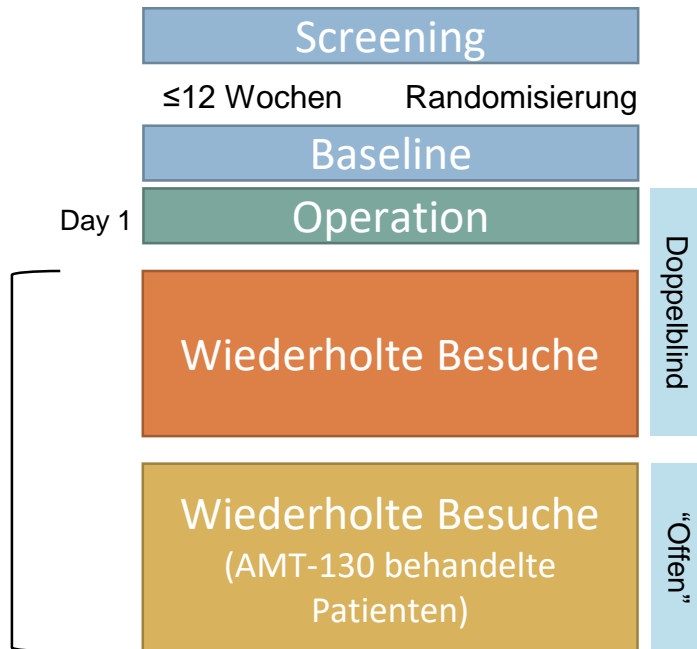


HD.
GeneTRX1

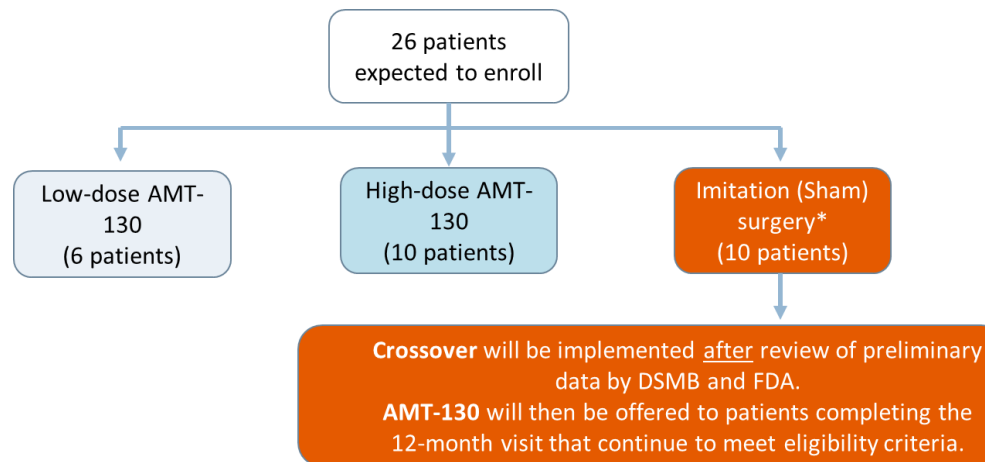
Phase I/II Studie

Ralf Reilmann, MD, PhD, FAAN
Global Coordinating Principle Investigator

uniQure



➤ 2 Dosierungen und „Sham“ (cross-over Option)



- **Primärer Endpunkt:**
 - **Sicherheit und Verträglichkeit**
- **Sekundärer Endpunkt:**
 - **Verbleib** von AMT-130 im Gehirn
- **Explorative Endpunkte:**
 - Biomarker: mHTT, MRT
 - **Klinische Wirksamkeit** (u.a. UHDRS, Q-Motor)

➤ 5 Jahre – Langzeitstudie

Erste Gentherapie-Studie an Menschen mit HK



HD.
GeneTRX2

Phase I/II trial

Ralf Reilmann, MD, PhD, FAAN
Global Coordinating Principle Investigator

uniQure



- Großbritannien
- Polen
- (Deutschland)



- **Primärer Endpunkt:**
 - **Sicherheit und Verträglichkeit**
- **Sekundärer Endpunkt:**
 - **Verbleib** von AMT-130 im Gehirn
- **Explorative Endpunkte:**
 - Biomarker: mHTT, MRT
 - **Klinische Wirksamkeit** (u.a. UHDRS, Q-Motor)

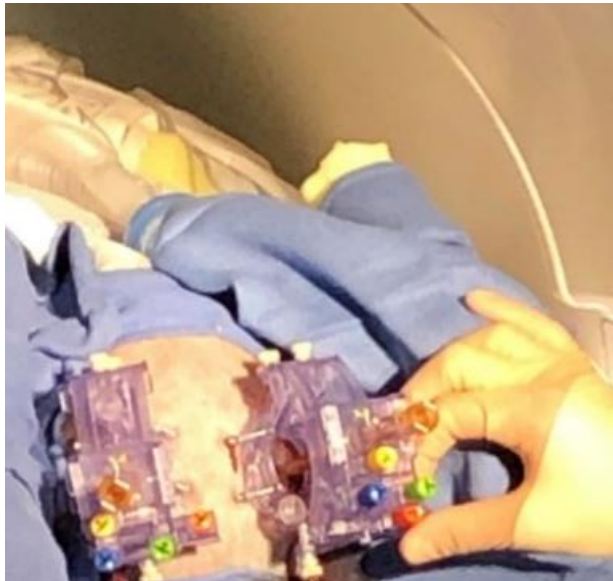
➤ 5 Jahre – Langzeitstudie

First Human AAV Gene Therapy Clinical Trial in Adults with Early Manifest Huntington's Disease



Phase I/II trial
Ralf Reilmann, MD, PhD, FAAN
Global Coordinating Principle Investigator

uniQure



**Bilateral SmartFrame
Placement/Alignment**



**Bilateral Catheter
Placement**



**Convection Enhanced
MRI-guided Infusions**

➤ **neurosurgical procedure**

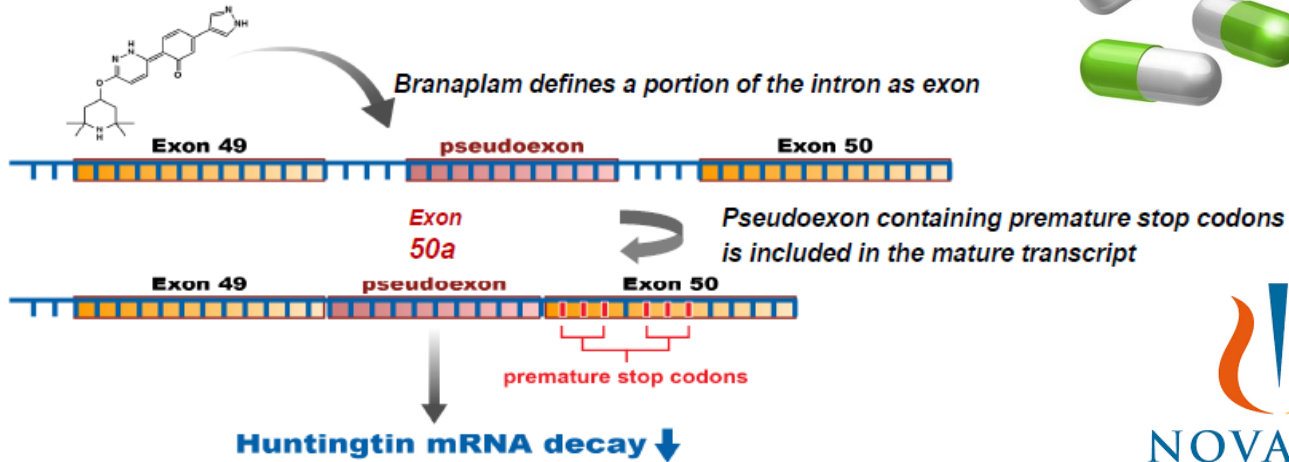
Splicing modulators – oral non-allele specific mHTT lowering

HTT lowering by Branaplam – mechanism of action

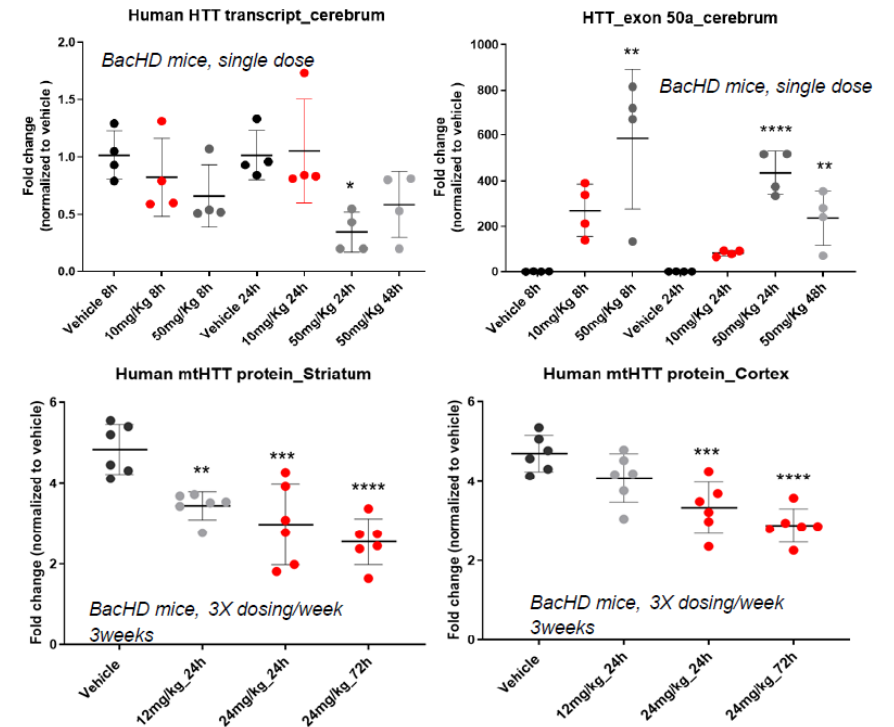
Huntingtin mRNA



Huntingtin mRNA with Branaplam



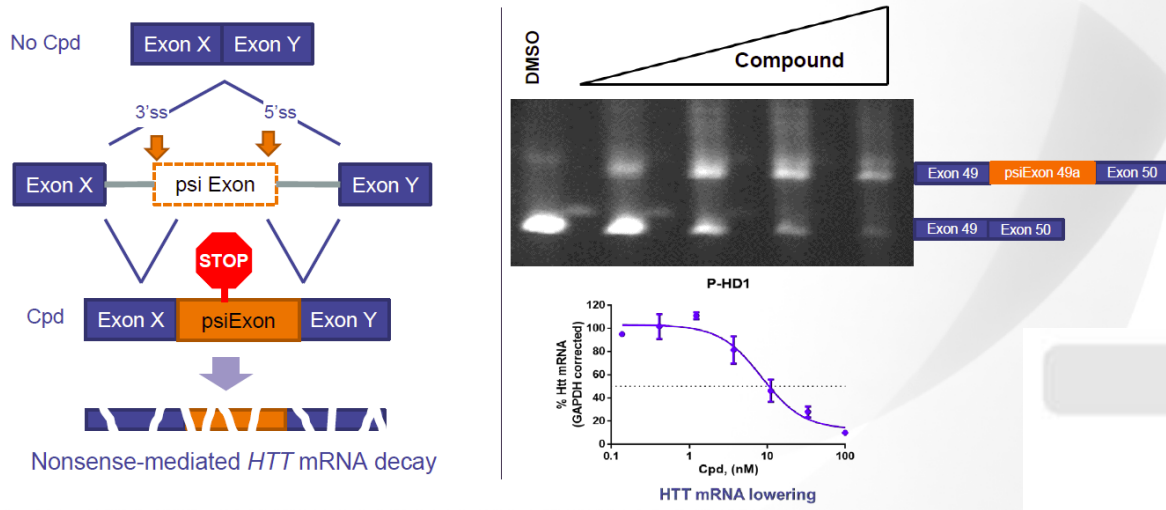
Branaplam lowers HTT transcript and mutant HTT protein in vivo



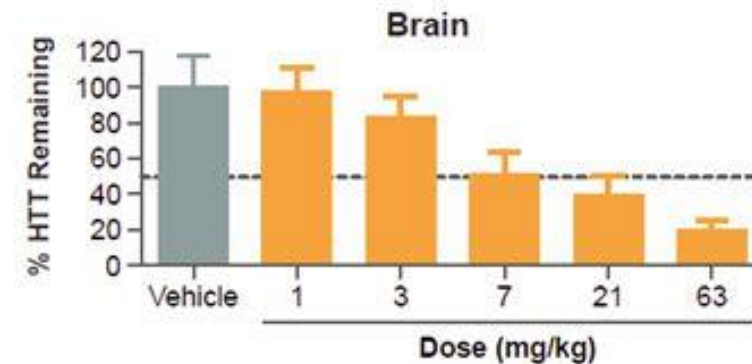
➤ Phase III study recruiting

Splicing modulators – oral non-allele specific mHTT lowering

Splicing Modifiers Activate a Pseudoexon Within the *HTT* mRNA Leading to mRNA Degradation



Dose dependent HTT lowering in the brain in BACHD mice



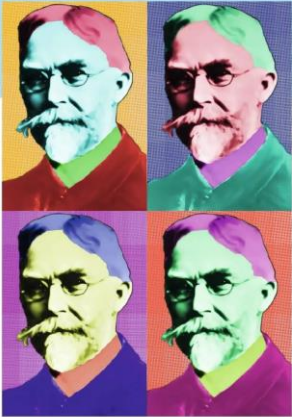
➤ Phase III study planned

Hintergrund

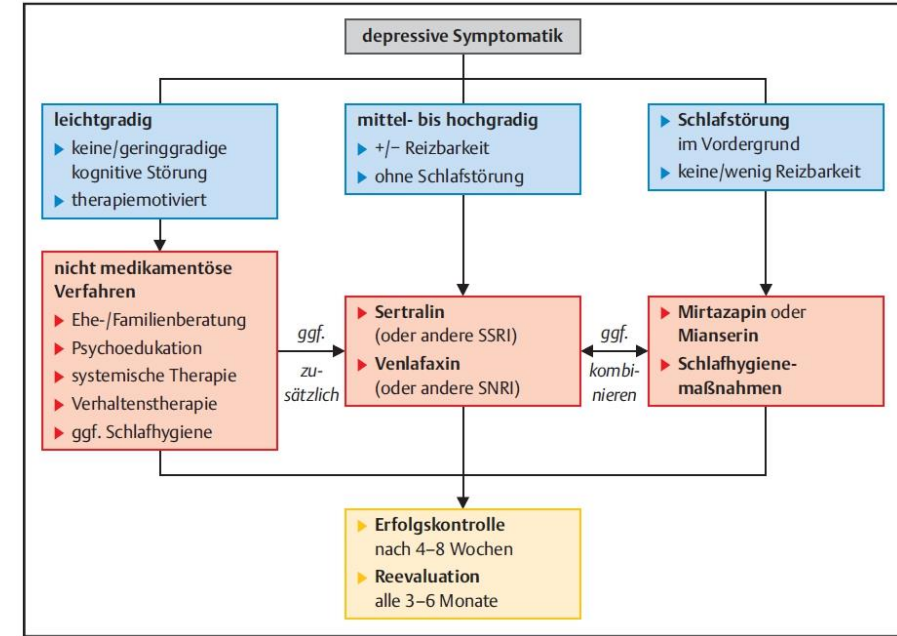
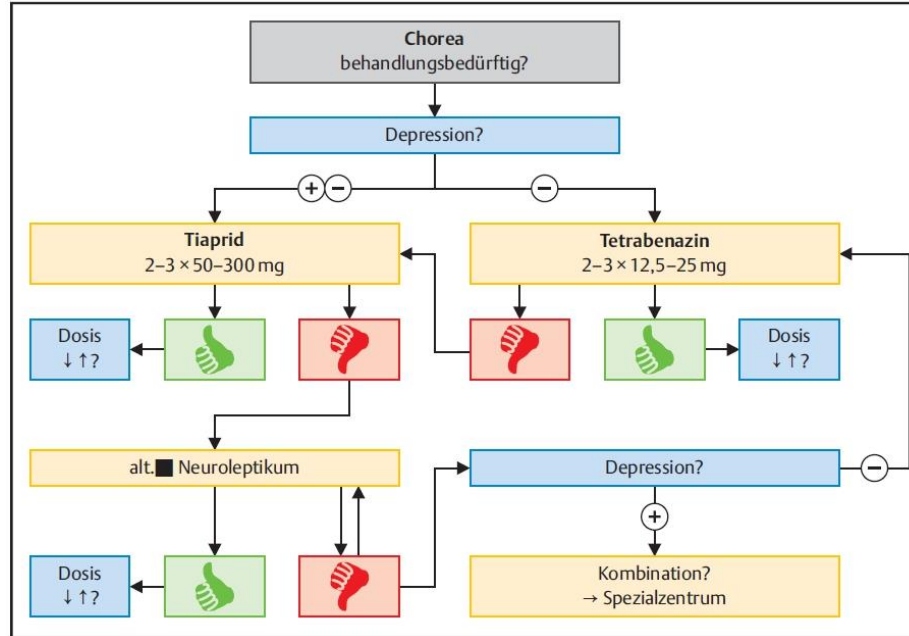
Huntington-Krankheit kompakt

Ralf Reilmann
G. Bernhard Landwehrmeyer

Unter Mitarbeit von
Alzbeta Mühlbäck
Stefan Bohlen



Thieme



Free Download: https://lp.thieme.de/emag/CP/Huntington_Krankheit_kompakt

Reilmann & Landwehrmeyer (Eds.) „Huntington-Krankheit kompakt“, Thieme 2022

➤ Diagnosestellung, Therapieansätze, Sozialmedizin

Vielen Dank!

**GEORGE HUNTINGTON
INSTITUT**



Dr. med. Stefan Bohlen