

17. May 2023

Forschungsrundtisch Tag 2: STXBP1 in der Klinik

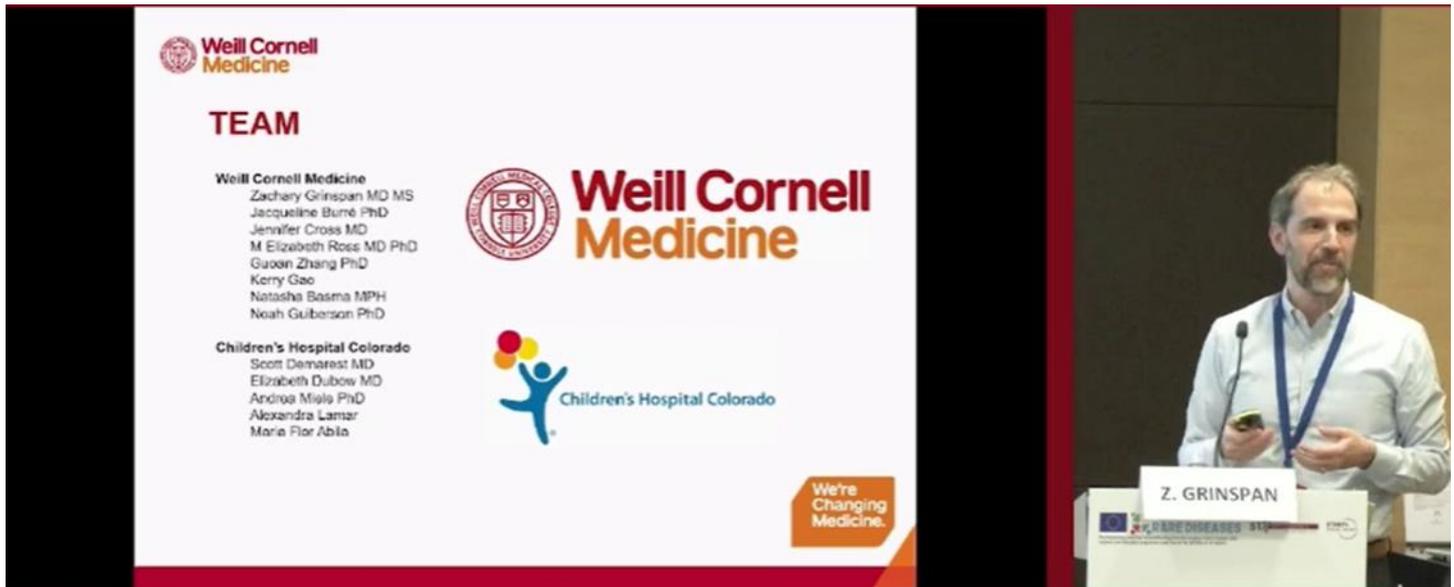
Sitzung III: Das klinische Spektrum und der Behandlungsstandard bei STXBP1-bezogenen Störungen

Die Rolle von 4-Phenyl-Butyrat (Ravicti) bei STXBP1-RD: Aktuelle klinische Studien: Z. Grinspan - Weill-Cornell Medizin

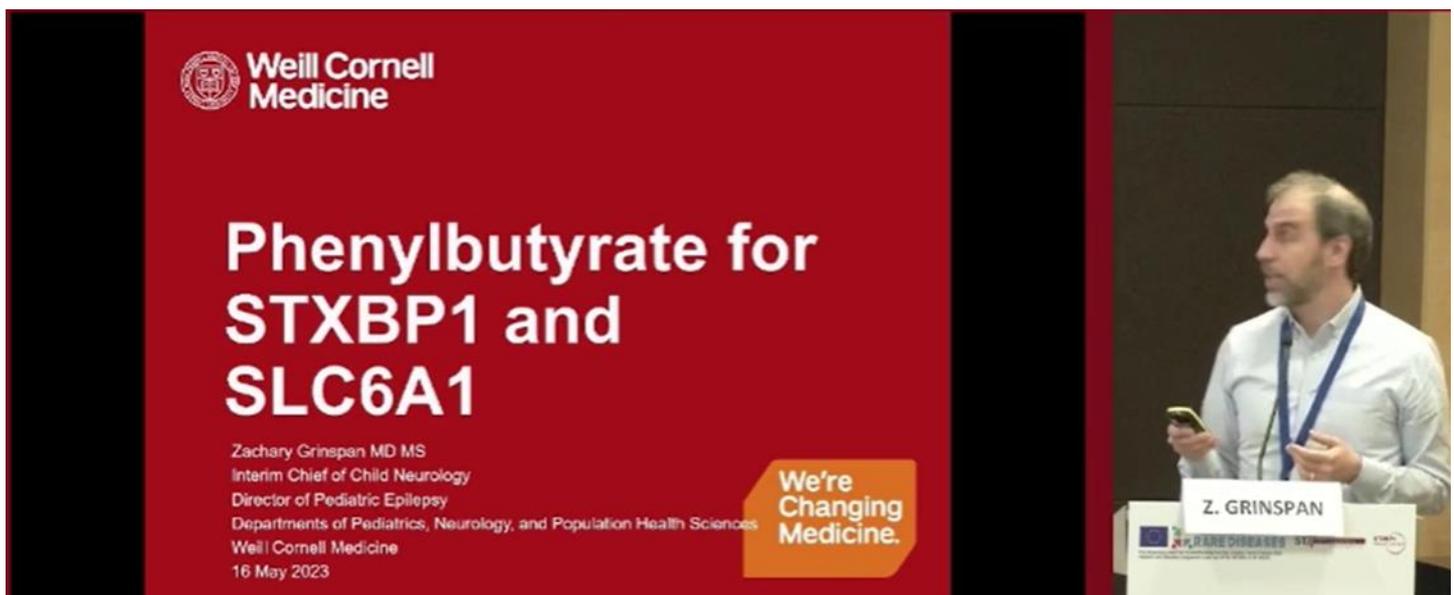
Deutscher Text des Videos: [Session III: Part 2](#)

Credit graphics (screenshots taken from: <https://vimeo.com/840650686>) and texts (00:01-25:00): STXBP1 Foundation

Guten Morgen! Mein Name ist Zachary Grinspan. Ich komme von der Weill Cornell Universität in New York City.



Ich danke den Organisatoren für die Einladung, diesen Vortrag zu halten, und es macht Spaß, hier zu sein. Es ist wirklich wundervoll, in Italien zu sein, und ich liebe diese Art von Labortreffen und die Möglichkeit, mit den Leuten offline zu plaudern. Ich werde also über eine Pilotstudie sprechen, die wir mit Phenylbutyrat für zwei seltene neurogenetische Störungen, STXBP1 und SLC6A1, durchgeführt haben.

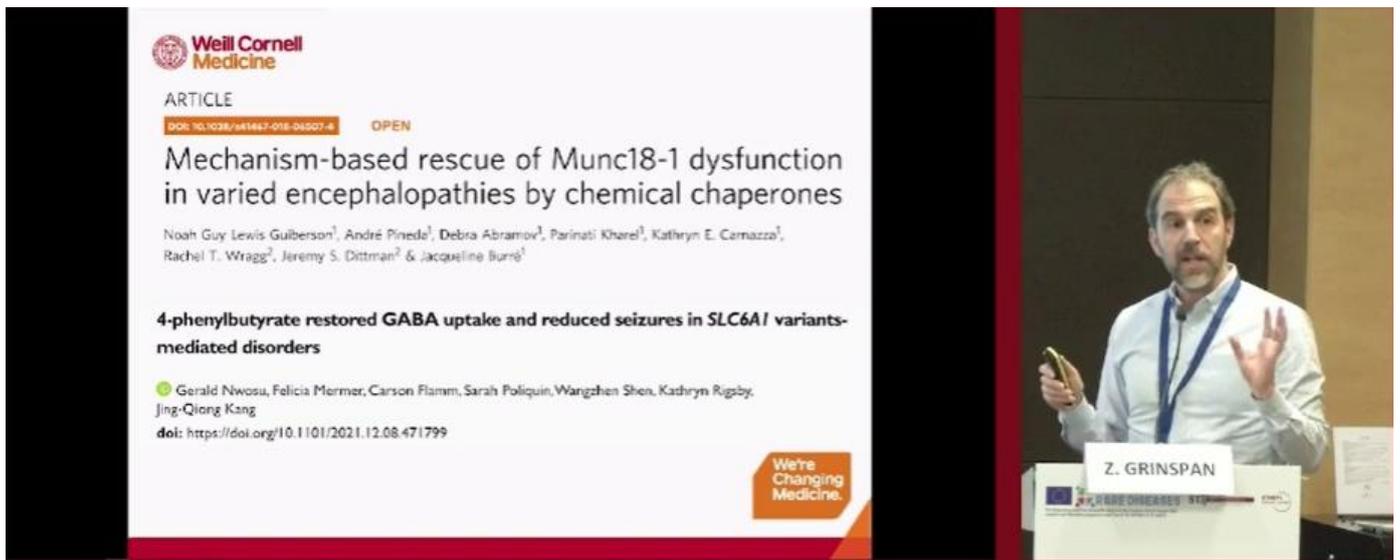


Ich möchte mit meinen Danksagungen beginnen. Ich durfte sowohl am Colorado Children's als auch an meiner Heimateinrichtung Weill Cornell Medicine mit einer erstaunlichen Gruppe von Menschen zusammenarbeiten. Viele von den Colorado-Leuten sind hier, und dann Noah. Ich weiß nicht, ob er hier ist, oh nein, Noah ist da hinten.

Großartig. Ich kann Ihnen und Jackie gar nicht genug für die Arbeit danken, die Sie geleistet haben, um dies zu ermöglichen. Deshalb wollte ich das jetzt vor diesem internationalen Publikum tun. Ich danke euch.



Und dann kamen die Mittel für die Studie aus einer Vielzahl von Quellen. Viele Stiftungen finanzierten die Studie. Horizon Therapeutics stellte das Medikament zur Verfügung. Sie stellten keine Mittel zur Verfügung, nur das Medikament. Und dann bekamen wir auch etwas Unterstützung von unseren Heimatinstitutionen.



Nun gut, das Labor von Dr. Noah Guiberson und Jackie Burré fand heraus, dass ihre chemischen Chaperone bei STXBP1 nützlich waren. Ein anderes Labor, das Kang-Labor in Vanderbilt, fand ebenfalls heraus, dass diese Strategie bei STXBP1 und SLC6A1 gut funktioniert. Die grundlegenden neurowissenschaftlichen Erkenntnisse, die zu unserer klinischen Studie führten. Dies ist eine Karikatur aus Noahs Arbeit.

WT/WT
Misfolded-secret vesicles of Munc18-1 dysfunction in axonal organelles leads to neuronal degeneration
Wang et al. 2011, J. Neurosci. 31:10000-10010

Genotype	Proteostasis of Munc18-1	Functional Munc18-1 levels
WT/WT	Degradation \leftarrow Misfolded \rightleftharpoons Folded	WT/D Levels
WT/Mutant	Degradation \leftarrow Misfolded \rightleftharpoons Folded Co-aggregation	WT/D Levels
WT/Mutant + chemical chaperone	Degradation \leftarrow Misfolded \rightleftharpoons Folded Co-aggregation	WT/D Levels



Die Idee dahinter war, dass einige der Mutanten in der Schale, bei Mäusen und Würmern zu fehlgefalteten Proteinen führten. Die fehlgefalteten Proteine aggregierten und verursachten eine gewisse Toxizität für die Zelle. Außerdem gab es auch das Problem der Haplosuffizienz. Sie fanden heraus, dass einige chemische Chaperone in ihren präklinischen Modellen Abhilfe schafften. Sie fanden heraus, dass es mit drei verschiedenen Molekülen funktioniert, Sorbitol und Trehalose. Das sind Zuckerarten. Und so, wie wir uns das vorstellen, wie wir das in das Gehirn bekommen wollen, das war schwierig. Und dann tauchte auch noch dieses Molekül, Phenylbutyrat, auf. Phenylbutyrat ist von der FDA für etwas anderes zugelassen, für Störungen des Harnstoffzyklus. Aber es überwindet die Blutschranke. Wir waren also sehr angetan von dieser potenziellen therapeutischen Strategie für diese Störung. Phenylbutyrat gibt es in zwei Geschmacksrichtungen. Es gibt Natrium-Phenylbutyrat. Das ist der schlechte Geschmack. Das ist wirklich eklig. Es ist bitter, es ist salzig. Charlene hat mir erzählt, dass jemand es Galle genannt hat, dass es wie Galle schmeckt. Also, es ist schrecklich.

Weill Cornell Medicine

Sorbitol and Trehalose – Sugars
Phenylbutyrate – FDA Approved for urea cycle disorders & crosses blood-brain barrier

Sodium phenylbutyrate CCCC(=O)[O-]c1ccccc1.[Na+]

Glycerol phenylbutyrate CCCC(=O)OCC(OCC(=O)CCCC1=CC=CC=C1)OCC(=O)CCCC2=CC=CC=C2

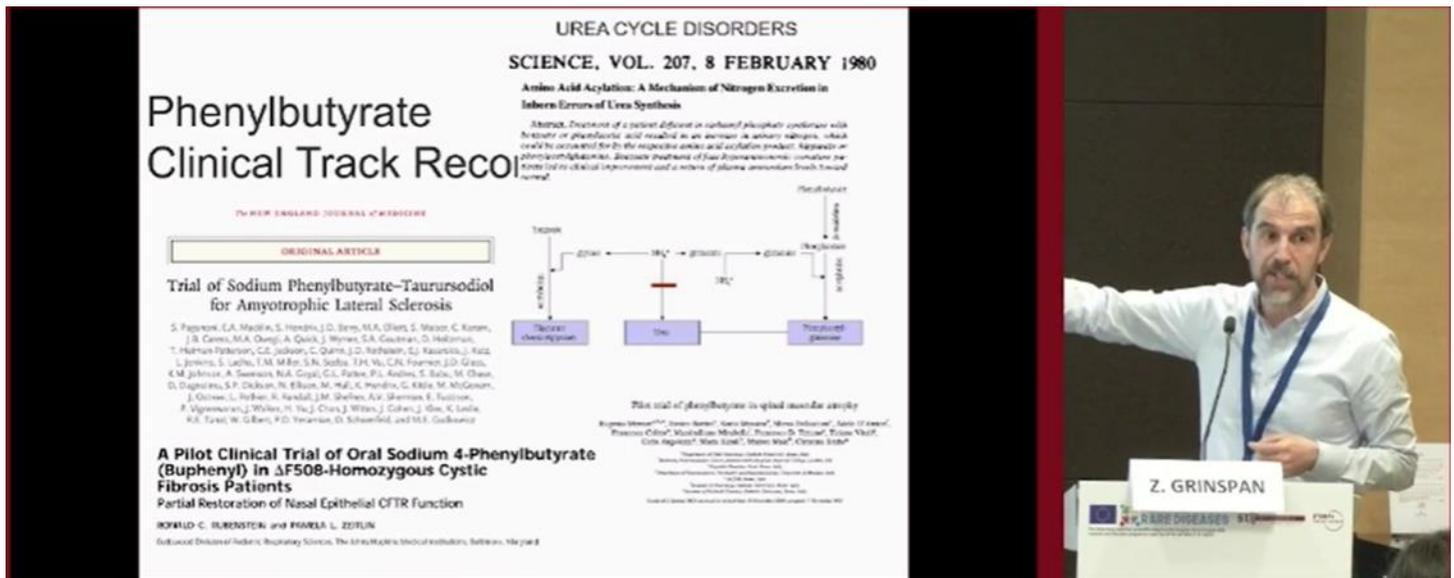
We're Changing Medicine.



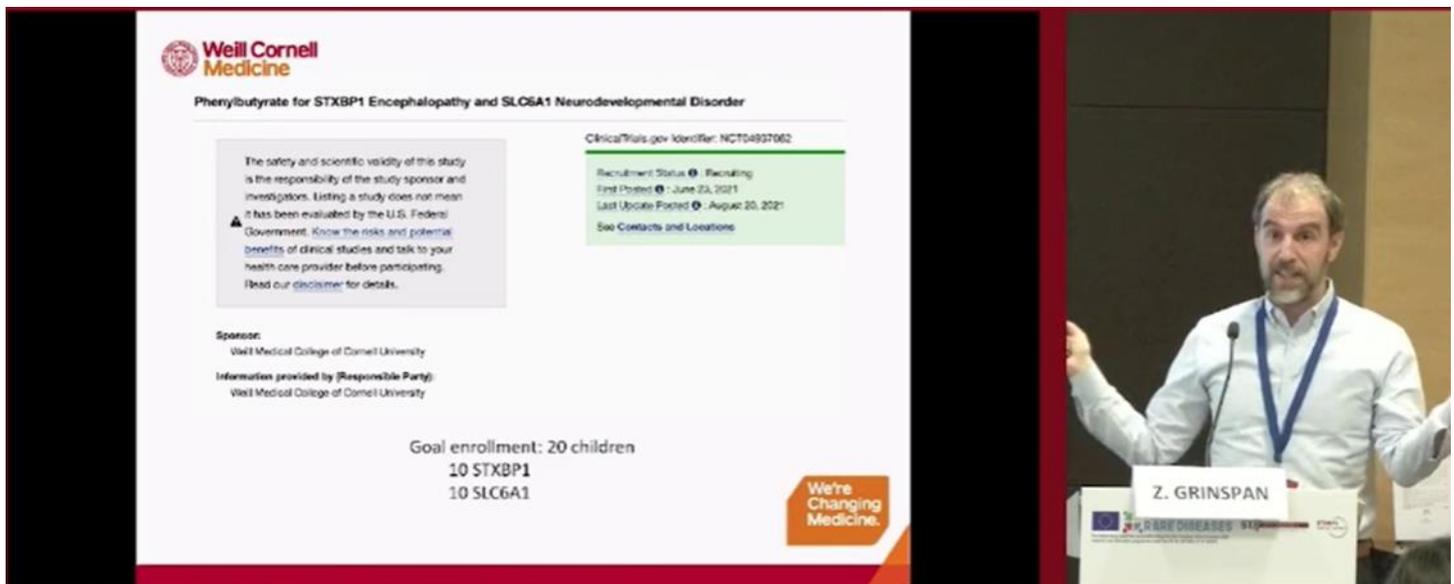
Es gibt eine neue Formulierung, die mit einem Süßstoff oder Ähnlichem überzogen ist, um es schmackhafter zu machen. Das könnte eine weitere Möglichkeit sein, es zu bekommen, aber die klassische Version ist wirklich schwierig. Und dann gibt es dieses neue Molekül, Glycerin-Phenylbutyrat, bei dem man ein Glycerinmolekül nimmt. Darauf werden drei Phenylbutyrate aufgebracht. Das ist eine Flüssigkeit, und sie ist viel besser verträglich. Die Kinder scheinen wirklich keine Probleme zu haben, es einzunehmen. Wie also soll Phenylbutyrat wirken? Es gab diese Idee mit dem chemischen Chaperon. Vielleicht unterstützt es das Wildtyp-Protein. Vielleicht hilft es, das fehlgefaltete Protein zu unterstützen. Dies sind einige Arbeiten, die andere Mechanismen untersuchen.



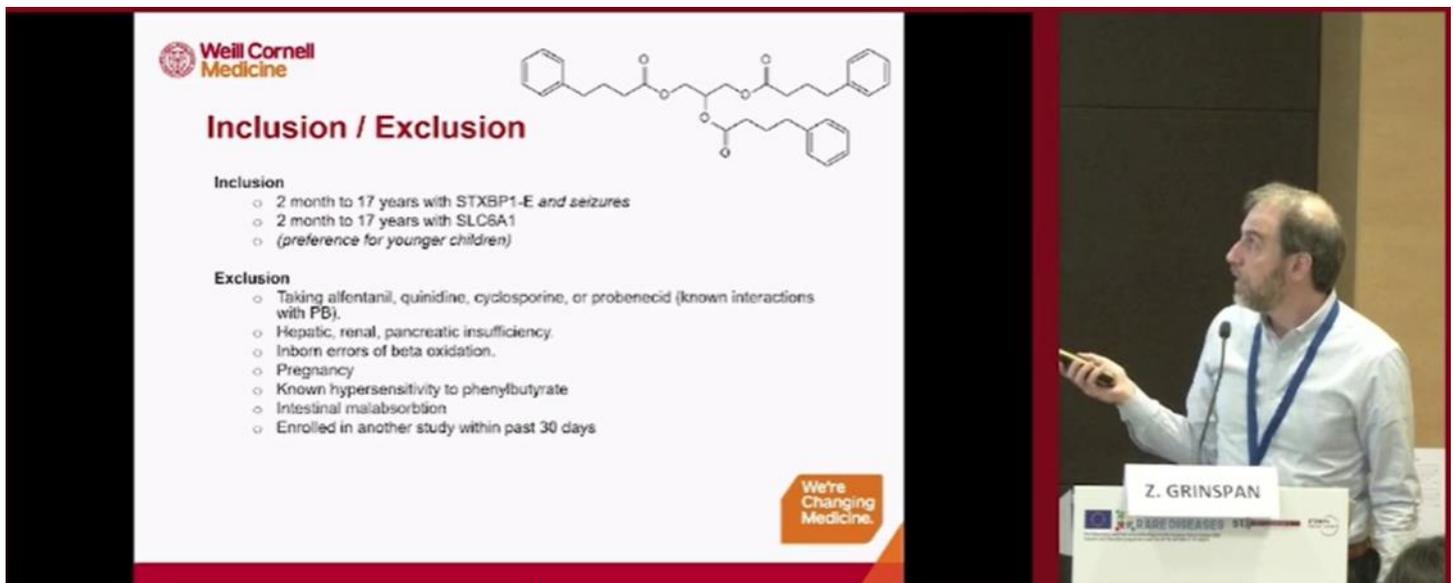
Es gab die Idee, dass es vielleicht den Transport von Proteinen verbessert. Dass es vielleicht dazu beiträgt, die richtig gefalteten Proteine dorthin zu bringen, wo sie hingehören. Vielleicht schützt diese Aggregation die Zelle irgendwie vor den toxischen Auswirkungen der Aggregate oder verhindert, dass sich überhaupt Aggregate bilden. Es ist eine weit verbreitete Vorstellung, dass es Stress im endoplasmatischen Retikulum gibt, dass der fehlgefaltete Zustand irgendwie zu einer Reihe von nachgeschalteten Effekten führt, die toxisch sind. Und dann ist es auch noch ein Histone-Deacetylase-Inhibitor. Es könnte also sein, dass die Veränderung der Proteinexpressionsprofile ein Teil davon ist. Ich weiß nicht, was davon richtig ist. Und die Leute, wissen Sie, ich bekomme einige E-Mails wie: Ich habe diese Idee. Ich habe diese Idee. Ich versuche also immer noch, das herauszufinden.



Es wurde in der klinischen Versorgung eingesetzt. Ursprünglich war es für Störungen des Harnstoffzyklus zugelassen. Ich werde nicht die ganze Biochemie durchgehen, aber der Grundgedanke ist, dass Sie, wenn Ihr Harnstoffzyklus nicht funktioniert, eine Möglichkeit brauchen, das Ammoniak aus Ihrem Blut zu entfernen. Und dies ist eine Art Hintertür, um dies zu tun. Das Ammoniak kann sich in Glutamat und Glutamin umwandeln, und dann wird das Phenylbutyrat zu Phenylacetat, das dann mit dem Urin ausgeschieden wird. Und das funktioniert recht gut, weshalb es auch zugelassen ist. Jemand hatte die Idee, es als chemischen Chaperon bei Mukoviszidose einzusetzen. Das hat ein bisschen funktioniert. Und Jackie Burre erzählte mir, dass ihr Mann an Mukoviszidose arbeitet. Er promovierte über Mukoviszidose. Und so kam es, dass dieses Konzept aus der Welt der Lungenkrankheiten in unsere Welt übergang. Man hat es bei spinaler Muskelatrophie ausprobiert. Es hat bei dieser Krankheit nicht funktioniert. Und dann gab es eine Reihe von Nachrichten, weil es ein Kombinationsprodukt aus Natriumphenylbutyrat und Taurursodiol, einer Gallensäure, gab. Und das verlangsamte das Fortschreiten der Lou-Gehrig-Krankheit ALS. Und das ist tatsächlich ein von der FDA zugelassenes Produkt, glaube ich, zu diesem Zeitpunkt. Also, großartig. Das ist eine coole Idee. Versuchen wir's mal.



Wir setzten uns mit Horizon in Verbindung. Sie waren bereit, uns die Medikamente für 20 Kinder zu geben. Und so kam es, dass Scott Demarest, der hier anwesend ist. Er und ich fragten uns: "Wie sollen wir das machen? Lasst uns zusammenarbeiten". Und wir stellten eine Studie für 20 Kinder zusammen, 10 mit STXBP1 und 10 mit SLC6A1.



Die Ein- und Ausschlusskriterien waren für die beiden Erkrankungen etwas unterschiedlich. Bei STXBP1 wollten wir uns wirklich auf Krampfanfälle als Ergebnis konzentrieren. Die Auffassung von dieser Störung hat sich geändert, da wir immer wieder hören, dass Krampfanfälle nicht so häufig sind, wie wir gedacht hatten. Aber damals erschienen uns Krampfanfälle so wichtig, dass wir sie als Einschlusskriterium aufnehmen wollten. Die SLC6A1-Gemeinschaft war der festen Überzeugung, dass wir Kinder mit und ohne Anfälle behandeln sollten. Und so gab es dieses Kriterium für diese Störung nicht. Es gab eine ganze Reihe von Ausschlusskriterien, aber keines davon hat uns bei der Aufnahme von Kindern in die Studie behindert.

Weill Cornell Medicine

Safety & Tolerability

Known side effects

- o Amenorrhea / menstrual dysfunction, **decreased appetite**, GI upset, **sweet body odor**, constipation, rectal bleeding, pancreatitis, aplastic anemia, arrhythmia, renal tubular acidosis, **metabolic acidosis**, rash, and **somnolence**.
- o Confusion or change in mental status.

Drug interactions

- o Phenylbutyrate may reduce the effectiveness of midazolam, which is often used as an anti-seizure medication.

We're Changing Medicine.

Z. GRINSPAN

Sicherheit und Verträglichkeit. Auch hier handelt es sich um von der FDA zugelassene Arzneimittel. Dies ist gut beschrieben. Ich habe die Nebenwirkungen, die wir in der Studie beobachtet haben, fett gedruckt. Verminderter Appetit, ein süßlicher Körpergeruch. Ich glaube, es ist das Phenylacetat, das einen honigartigen Geruch hat. Ein Elternteil beschreibt ihn als den Geruch von Wildblumen in einem heißen Auto. Wir haben eine metabolische Azidose festgestellt. Ein Kind hat die Studie deswegen abgebrochen, obwohl es wieder an der Studie teilnimmt, weil die Anfälle wieder aufgetreten sind. Und dann Schläfrigkeit, insbesondere wenn wir zu schnell hochtitrieren, werden viele Kinder schläfrig. Und dann gibt es theoretisch diese Wechselwirkung mit Midazolam, aber wir haben das in der klinischen Praxis noch nicht erlebt.

Weill Cornell Medicine

Exploratory Outcomes

Preliminary Results

- Seizure burden
- Quality of Life (PESQL)
- Communication (ORCA)
- Sleep (CSHQ)
- Caregiver qualitative experience

Analysis ongoing

- Development (Vineland)
- EEGs abnormalities

Other

- Behavior (ABC)
- Qualitative description of abnormal movement captured on video

We're Changing Medicine.

Z. GRINSPAN

Ich werde also einige vorläufige Ergebnisse zu unseren Sondierungsergebnissen vorstellen, die uns am meisten interessierten. Unsere Analyse der Entwicklung und der EEG-Anomalien ist noch nicht abgeschlossen. Wir wollten versuchen, das Verhalten zu erfassen. Aber wir haben den Anschluss verpasst und noch nicht herausgefunden, wie wir das erfassen können. Und bei den Bewegungsstörungen hatten wir die SARA-Skala übernommen, die für Ataxie gedacht war, aber für diese Patientengruppe nicht wirklich geeignet war. Wir erfassen also die Bewegungsstörungen nicht so gut.

Weill Cornell Medicine

Study Design

8 weeks exposure to drug
(4 days up-titration, 2 weeks down-titration)

4 weeks weekly phone calls

6 weeks Full dose

2 weeks taper

2 weeks follow up

EXTENDED USE

ENROLLMENT

ADMISSION #1
(brief up-titration)

Weill Cornell Medicine, NYC
Children's Hospital Colorado

ADMISSION #2

Weill Cornell Medicine, NYC
Children's Hospital Colorado

We're Changing Medicine.

Studienaufbau. Wir nehmen das Kind also auf. Wir telefonieren wöchentlich mit ihnen, um sie kennenzulernen, ihre Anfallshäufigkeit zu verstehen und alle ihre Daten zu erfassen. Und dann bringen wir sie in eines unserer Zentren für ein dreitägiges EEG mit zwei Übernachtungen. Gestern habe ich also gesagt, dass wir eine Menge EEG-Daten haben. Alle Kinder, die an unserer Studie teilnehmen, erhalten drei Tage und zwei Nächte lang ein EEG, bevor sie behandelt werden. Sie gehen sechs Wochen lang nach Hause und kommen dann für ein zweites EEG über Nacht zurück, das vielleicht 16 bis 18 Stunden an Daten enthält. Der ursprüngliche Plan sah vor, sie nach Hause zu schicken und sie dann abzusetzen. Bei unserem ersten Patienten schien es zu funktionieren, also haben wir das Studiendesign geändert. Horizon erklärte sich bereit, uns das Medikament für ein ganzes Jahr zu überlassen. Jetzt haben wir es bis Dezember 2025. Die meisten Patienten werden also jetzt in diesen verlängerten Anwendungszeitraum übergehen. Wir haben viel über dieses Studiendesign gesprochen. Im weiteren Verlauf werden wir es wahrscheinlich auf 12 Wochen ausdehnen, was eher den traditionellen Studiendesigns zur Behandlung von Krampfanfällen entsprechen dürfte. Und dann interessierte mich vor allem das Ende der einen Idee, denn wenn wir diese Vier-Wochen-Variable schaffen können, dann können wir vielleicht einige dieser moderneren statistischen Methoden nutzen, um Wirksamkeitsergebnisse zu zeigen.

Weill Cornell Medicine

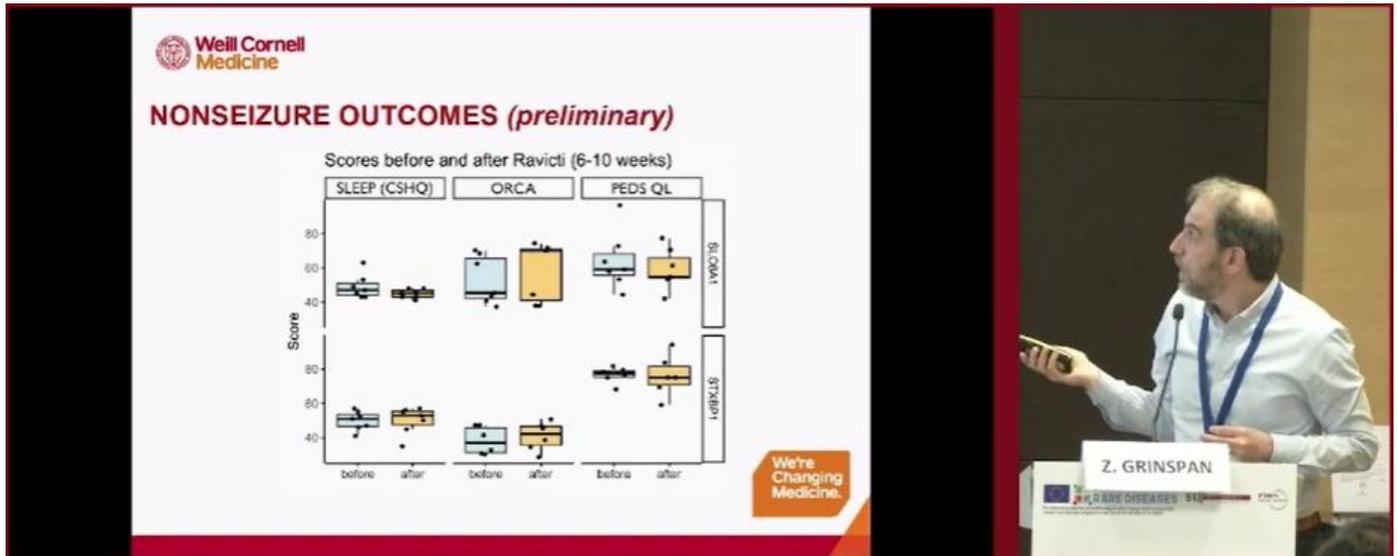
SAFETY

- No novel adverse events
 - Odor, Sleepiness, Appetite Suppression
 - One child with metabolic acidosis withdrew
- Tolerability
 - Few to none missed doses

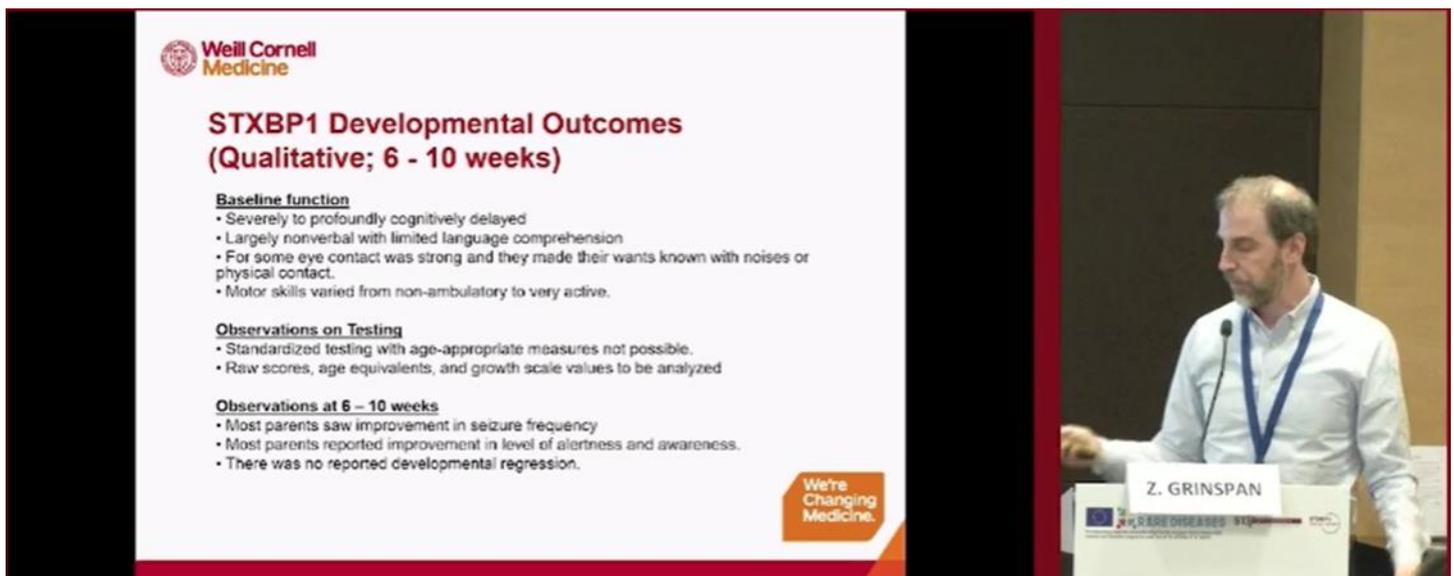
We're Changing Medicine.

Ergebnisse, lassen Sie mich Ihnen zeigen, was wir gelernt haben. Die Sicherheit war zu meiner großen Erleichterung nicht allzu schlecht. Keine neuen unerwünschten Wirkungen. Wir wollten die erste Dosis im Krankenhaus verabreichen, weil wir sehr unsicher waren, ob dies einen Status epilepticus oder etwas Schreckliches auslösen würde, und das ist nie passiert. Also, Geruch, Schläfrigkeit, Appetitunterdrückung, die metabolische Azidose, und die Verträglichkeit war wirklich ziemlich gut. Das Glycerin-Phenylbutyrat wird von den Kindern gut aufgenommen.

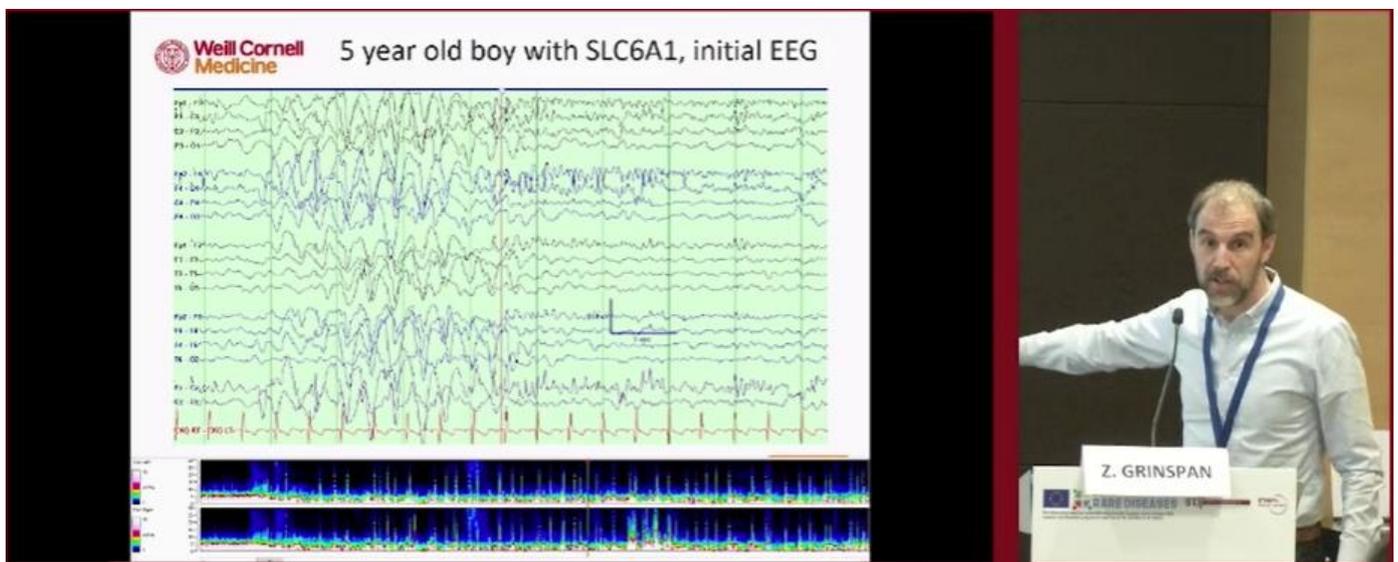
anfallsfrei und hatten einige Durchbrüche. Wir können sie also immer noch als 50%ige Responder bezeichnen, aber anfallsfrei ist vielleicht nicht das, was wir am Ende sagen. Und in dieser unbestimmten Gruppe sagte eine Familie: "Nun, es gibt weniger Anfallshäufungen, aber immer noch eine Menge Anfälle". Es wurde schwierig, sie zu zählen. Und dann gab es zwei, bei denen ein Rückgang zu verzeichnen war, die aber nicht ganz die 50 % erreichten.



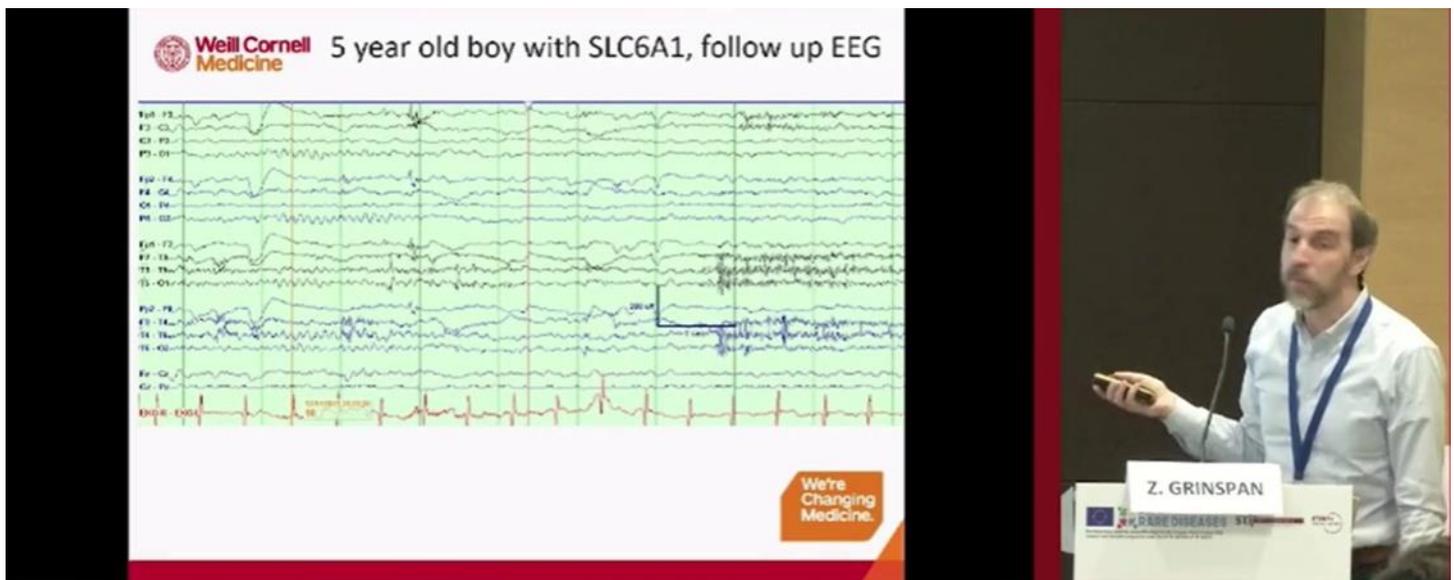
Zu den Ergebnissen, die nicht auf Anfälle zurückzuführen sind, gehören der Schlaf, die Kommunikation mit Hilfe des ORCA und die Lebensqualität mit Hilfe des PEDS-QL. Wir versuchen immer noch, uns einen Reim darauf zu machen. Einigen Familien geht es besser, aber bei der Gesamtbevölkerung scheint es keine großen Veränderungen zu geben. Das sind allerdings nur sechs bis 10 Wochen. Wir werden also ein Jahr abwarten, bevor wir hier ein Urteil fällen.



Jedes Kind wird entweder von einem Neuropsychologen oder einem Entwicklungspädiater untersucht. Dies sind einige der Beschreibungen dessen, was sie zu Beginn der Studie festgestellt haben. Diese Kohorte, an der wir teilgenommen haben, liegt am schwereren Ende des STXBP1-Spektrums. Sie ist also kognitiv stark verzögert, weitgehend nonverbal, hat einen gewissen Blickkontakt, ist in der Lage, ihre Bedürfnisse kundzutun und zu äußern, und kann von nicht gehfähig bis sehr aktiv sein. Standardisierte Tests mit altersgerechten Messungen sind bei dieser Population wirklich nicht sinnvoll. Aber wie Dr. Neil und ich gestern Abend besprochen haben, sind Rohwerte, Altersäquivalente und Wachstumsskalenwerte für diese Patientengruppe wahrscheinlich sinnvoll und ermöglichen uns, etwas zu messen und zu zählen. Und nach sechs bis zehn Wochen gaben die meisten Eltern an, dass sich die Anfallshäufigkeit verbessert hat. Qualitativ sprechen viele Eltern von einer Verbesserung der Wachsamkeit und des Bewusstseins. Und dieses Konzept wird von uns derzeit nicht erfasst. Nun, Scott, als Sie Ihre Folie vorstellten, habe ich mir Ihre Maßnahme nicht genau genug angesehen. Da bin ich schuldig. Aber Sie haben diese Bewusstseinsmaßnahmen, also müssen wir das vielleicht übernehmen. Und dann, was ich für wichtig halte, hat sich die Entwicklung nicht verschlechtert. Wir tun also niemandem weh. Es gab keinen Rückschritt.



Ich möchte nur eine Folie von der anderen Störung, SLC6A1, zeigen. Der Grund dafür ist, dass wir gestern einige Gespräche über EEG-Biomarker gehört haben. Und wenn wir darüber nachdenken, dieses Medikament auf den Markt zu bringen und zu versuchen, es in die Hände der Familien zu bekommen, kann ein EEG-Biomarker außerordentlich überzeugend sein. Ich möchte hier noch einmal ein Kind mit der anderen Störung SLC6A1 zeigen, das zu Beginn der Studie, wie die Mutter sagte, "etwa ein Dutzend kurze Abwesenheitsanfälle pro Tag hat." Hier ist einer, den wir mit dem EEG aufgezeichnet haben. Dies ist ein Spektrogramm des EEGs. Jede dieser kleinen vertikalen Linien steht für einen dieser Anfälle, und das hier ist eine Stunde. Er hatte also etwa Dutzende dieser kurzen Anfälle pro Tag, eher eine Stunde. Wir begannen mit den Medikamenten. Etwa 10 Tage später sagte die Mutter: "Nein, er hat sie nicht mehr wirklich. Ich kann sie nicht mehr sehen".



Und tatsächlich, als wir ihn sechs Wochen später wieder herbrachten, hatte sich sein EEG normalisiert. Diese Art von EEG-Biomarker ist also sehr, sehr überzeugend. Hätten wir diesen Biomarker für STXBP1 und könnten ihn als Behandlungseffekt nachweisen, wären die Stichproben für unsere Studien kleiner und wir könnten die Regulierungsbehörden besser überzeugen, vor allem in Bezug auf neuartige Medikamente und umfunktionierte Medikamente, denke ich.

Next Steps

- Full analysis pending
- Working to obtain new sources of phenylbutyrate (industry, academia)
- Considering expansion to additional rare diseases (SCN1A, SYNGAP1, SLC6A8, others)
- EEG changes need to be quantified
- Definitive trial?

We're
Changing
Medicine.



Die nächsten Schritte, unsere vollständige Analyse, stehen noch aus. Ich muss das noch aufschreiben. Wir versuchen, mehr Phenylbutyrat zu bekommen, um mehr Studien durchzuführen. In den USA ist es recht teuer, und auch in Europa und dem Rest der Welt ist der Zugang begrenzt. Wir glauben nicht, dass dies auf diese beiden Erkrankungen beschränkt ist. Deshalb denken wir über andere Störungen wie Dravet oder SYNGAP nach. SLC6A8 ist ein Mangel an Kreatintransport, zu dem es einige präklinische Daten gibt. Wir brauchen die EEG-Veränderungen, und wir denken über eine endgültige Studie nach.

Phenylbutyrate Options

- **Glycerol phenylbutyrate**
 - Branded product ("Ravicti")
 - Generics (2024 / 2025)
 - Custom
- **Sodium phenylbutyrate**
 - Powder
 - Branded Tablets ("Buphenyl")
- **Sodium phenylbutyrate, taste masked**
 - Coated pellets, powder ("Pheburane", "Olpruva")
- **Novel phenylbutyrate formulations**



We're
Changing
Medicine.



Phenylbutyrat, nur ein letztes Wort. Das Markenprodukt ist Ravicti. In den USA kommt es Ende 2024, Anfang 2025 als Generikum auf den Markt. Wir haben Gespräche darüber geführt, es selbst herzustellen, obwohl es noch recht teuer ist. Es gibt Natriumphenylbutyrat. Und dann gibt es in den USA diese beiden Produkte von Geschmacksstoff-Natriumphenylbutyrat, die herausgekommen sind. Außerdem kennen wir ein paar Unternehmen, die über neue Formulierungen von Phenylbutyrat nachdenken. Und für diejenigen, die im Labor arbeiten, brauchen Sie kein Glycerinphenylbutyrat. Sie können Natriumphenylbutyrat zum Beispiel von Sigma beziehen. Wenn also jemand daran interessiert ist, die Wirkung dieses Stoffes zu erforschen, ist es nicht zu teuer, um es in der Forschung einzusetzen, in einer Laborumgebung. Ich danke Ihnen allen.



Aus dem Publikum:

-Vielen Dank für diese neuen Daten. Haben Sie Fragen?

-Das sind wunderbare Neuigkeiten. Und die Verringerung der Anfälle ist ganz offensichtlich. Aber ich habe eine Frage zu den beiden Non-Respondern. Wenn man bedenkt, wie diese Studie begonnen wurde, ist das Arginin 406 eine der Mutationen, die die Aggregation (Verklumpfung) des Proteins verursacht. Und der Chaperon-Ansatz kann ihnen tatsächlich helfen, aber dennoch sprechen diese beiden Patienten überhaupt nicht darauf an. Ich frage mich also, ob Sie, Jackie und Noah dies vielleicht schon diskutiert haben. Was ist Ihre Meinung dazu?

-Zach: Ich denke, es ist ein Spasmusproblem. Ich denke, bei Spasmen im Kindesalter. Jeder, der sich mit klinischer Epilepsie befasst, weiß, dass es anders ist. Die Epilepsie ist schwieriger zu behandeln. Sie spricht nicht auf typische Medikamente an. Es handelt sich um eine epileptische Enzephalopathie. Das Gehirn steht in Flammen. Das ist also mein Instinkt. Ich bin natürlich voreingenommen, weil ich sehe, dass es bei anderen Patienten funktioniert, und das ist eine nette Geschichte, damit alles zusammenpasst. Aber Sie haben Recht. Ich glaube, worauf Sie wirklich hinauswollen, ist die Frage: Was ist der Mechanismus? Und ich weiß es einfach nicht.

-Ja, denn andere Mutationen, von denen wir zumindest noch nicht wissen, ob sie eine Aggregation verursachen. Ich würde das noch ergänzen, Zach. Wir haben vielleicht nicht den richtigen Zeitverlauf für die Erkennung von Aggregationsverschiebungen betrachtet. Wir müssen also ein wenig vorsichtig sein, denn es könnte länger dauern, bis wir den Nutzen erkennen, wenn wir die Aggregation stoppen und Zeit für die Auflösung der Aggregation einplanen müssen und so weiter. Wir müssen also ein bisschen vorsichtig sein, wie wir das interpretieren.

-Zach: Oh, Ben hatte eine Frage.

-Nein.

-Zach: Da war eine hinten. Schieß los.

-Oh, es tut mir leid. Das war ich.

-Scott, schnapp sie dir einfach ganz schnell.

-Also, Sarah Ruggiero vom CHOP. Ich wollte nur sagen, dass wir von einigen der Kinder, die als Responder bezeichnet werden, aus der Langzeitbeobachtung von Kindern wissen, dass dieses Auf und Ab sehr häufig ist. Und ich frage mich, ob es nicht etwas verfrüht ist, von Respondern zu sprechen, wenn wir wissen, dass diese Ebbe und Flut charakteristisch ist und dieser hochdynamische Anfallsverlauf sehr charakteristisch für STXBP1 im Allgemeinen ist. Ich wollte nur ein paar Ihrer Gedanken dazu hören.

-Zach: Nein, die Frage ist perfekt. Dies ist eine offene Studie. Es gibt wirklich keine Kontrollgruppe. Die Geschichten, die die Familien erzählen, sind für den Kliniker in mir sehr überzeugend. Und wenn ich ein Medikament hätte, würde ich es ihnen geben. Aber der Wissenschaftler in mir weiß, dass dies nicht das perfekte Studiendesign ist. Ich denke also, dass diese Art von Daten mit einem von der FDA zugelassenen Medikament ausreichen könnte, um es zu versuchen. Aber wenn man sich an eine Zulassungsbehörde wenden müsste, sind sie nicht überzeugend genug.

- Ich habe noch eine Frage. Was ist die voraussichtliche wirksame Dosis für dieses Medikament?

-Zach: Ja, gute Frage.

-Der Grund, warum ich frage, ist, haben Sie bei den Non-Respondern die Konzentration gemessen? Vielleicht haben die Non-Responder nicht genug Medikament?

-Zach: Ja, das haben wir. Diese Daten kochen gerade. Als wir die Studie konzipiert haben, wollten wir einfach die höchste Dosis verwenden, die die FDA zulässt. Das sind etwa 11 Milligramm oder so. Ich weiß nicht mehr genau, wie hoch die Dosierung ist. Aber egal, was die FDA gesagt hat, wir haben die höchste Dosis gewählt, und damit hatten wir wahrscheinlich Glück. Wir hatten einige Kinder, jedenfalls in der SLC6A1-Population, bei denen wir die höchste Dosis erreichten. Die Anfälle verschwanden, und das Kind hörte auf zu essen oder war zu schläfrig und schlief in der Schule ein. Wir reduzierten die Dosis, und die Anfälle kamen zurück. Dann haben wir sie ein paar Wochen lang beobachtet und die Dosis allmählich wieder auf die Höchstdosis erhöht. Und dann gingen die Anfälle wieder weg. Und dann kamen die Nebenwirkungen zum Glück nicht mehr zurück. Ich kenne ein Kind, ich sehe sein Gesicht, aber dieses Kind ist weiterhin anfallsfrei. Und obwohl er einen Durchbruch hatte, als er größer wurde, brach er durch und nahm die Dosis irgendwie zurück. Seine Anfälle kamen zurück, wir passten die Dosis an sein neues Gewicht an, und die Anfälle gingen wieder weg. Das ist also die Empfehlung, zumindest aus unserer Arbeit, bei dieser Höchstdosis. Ben, ich möchte die bessere Frage stellen. Entschuldigung.

-Okay. Ich werde versuchen, es kurz zu machen. Ja. Also, Zach, ich weiß, dass es mehrere andere Gruppen für seltene Krankheiten gibt, die sich vielleicht für dieses Thema interessieren, und Sie denken über andere Indikationen nach. Und natürlich wäre es hilfreich, wenn Sie wüssten, welche anderen Indikationen am besten geeignet wären und wie der Wirkmechanismus aussieht. Meine Frage bezieht sich speziell auf SLC6A1. Ich kenne die Arbeit von Katty Kang nicht, die sich mit der Proteininstabilität befasst, von der man ebenfalls annimmt, dass sie ein Wirkmechanismus für SLC6A1 ist. Und zeigen ihre Daten in den Neuronen eine Rettung der Proteininstabilität? Denn das wäre dann zumindest ein gemeinsames Bindeglied. Das könnte ein grundlegender Baustein sein, um andere Indikationen zu untersuchen.

-Zach: Ich muss mir ihre Arbeit noch einmal ansehen. Daran kann ich mich nicht erinnern. Das klingt wahr, aber ich verwirre ein wenig. Das Entscheidende ist, dass sie eine Maus hatte, die Anfälle hatte, und sie gab das Medikament und die Anfälle verschwanden. Aber an den Mechanismus kann ich mich nicht erinnern. Das stimmt. Okay.

-Ja.

-Ich glaube, wir müssen zum nächsten Redner übergehen. Nochmals vielen Dank für Ihren großartigen Vortrag.