Klinisches Programm „RestorAATion“

Das klinische Programm „RestorAATion“ von Wave Life Sciences umfasst eine Phase-I-Studie an gesunden Freiwilligen (RestorAATion-1) und eine Phase-Ib/IIa-Studie an Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) (RestorAATion-2). Ziel des klinischen Programms „RestorAATion“ ist die Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD, nur in „RestorAATion-2“) von WVE-006, einem neuartigen RNA-editierenden Oligonukleotid, das derzeit zur Behandlung von AATM entwickelt wird.

Studie „RestorAATion-2“ zu AATM

An der Studie „RestorAATion-2“ nehmen Patienten mit AATM teil, bei denen eine homozygote Z-Mutation des *SERPINA1*-Gens (auch als PiZZ-Genotyp bekannt) vorliegt und die entweder gesund sind (normale Lungen- und/oder Leberfunktion) oder leichte bis mittelschwere Lungenschäden und/oder leichte Leberschäden zeigen.

Überblick über die Studie

Behandlung: WVE-006 ist ein neuartiges RNA-editierendes Oligonukleotid, das die mutierte mRNA (Z) von *SERPINA1* gezielt wieder in den Wildtyp (M) umwandeln soll.

Standorte: bis zu 40 Prüfzentren weltweit

Dauer: etwa sechs Monate für jeden Zeitraum 1 (steigende Einzeldosis) und Zeitraum 2 (steigende Mehrfachdosen)

Geplante Aufnahme: 24 Teilnehmer – Teilnehmer aus Zeitraum 1 wechseln voraussichtlich zu Zeitraum 2. Bei Bedarf können weitere neue Teilnehmer aufgenommen werden.

Primäres Studienziel:

- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von WVE-006

Sekundäre Studienziele:

- Beurteilung der pharmakodynamischen Auswirkungen von WVE-006, einschließlich der Messung anhand der M-AAT-Werte im Serum
- Beurteilung der PK von WVE-006

Wesentliche Eignungskriterien

1. Teilnehmer (m/w) im Alter zwischen ≥ 18 und ≤ 70 Jahren
2. Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 32 kg/m² und Körpergewicht von mindestens 50 kg
3. ZZ-Genotyp bei der Voruntersuchung bestätigt, unabhängig vom AAT-Serumspiegel bei der Voruntersuchung
4. a. Teilnehmer ist entweder gesund (Entscheidung des Prüfarztes nach medizinischer Beurteilung einschließlich Anamnese, Begleitmedikation, körperlicher Untersuchung, Vitalzeichen, Laboruntersuchungen und EKGs)

   ODER

   b. hat eine bestätigte Diagnose einer stabilen, leichten bis mittelschweren AATM-induzierten Lungenerkrankung

   UND/ODER

   c. hat eine bestätigte Diagnose einer stabilen, leichten AATM-induzierten Lebererkrankung

Fragen zu RestorAATion

Wave Life Sciences USA, Inc.
733 Concord Avenue, Cambridge, MA 02138 USA • 617-949-2900 • medicalinformation@wavelifesci.com • www.wavelifesciences.com

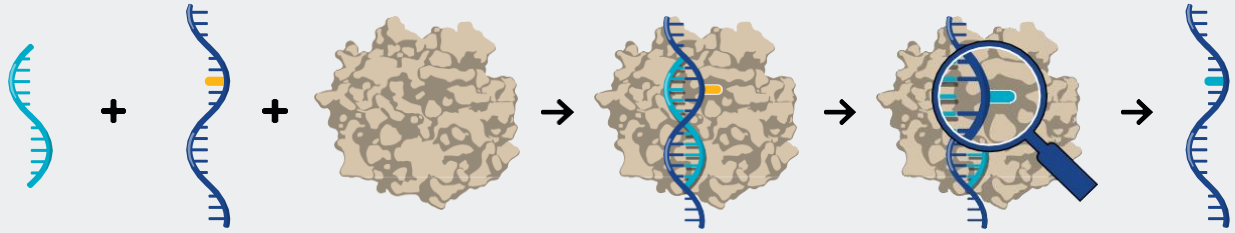
RNA-Editierung bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Was ist RNA-Editierung?

Die RNA-Editierung ist eine neue Technologie zur Korrektur einer krankheitsverursachenden Sequenz in der RNA einer Person, ohne dauerhafte Veränderungen an ihrer DNA vorzunehmen.

RNA-Editierung

- Eine **editierende Verbindung** interagiert mit der **krankheitsverursachenden RNA** und einem körpereigenen Enzym.
- Die drei Komponenten bilden einen **Editierungskomplex**.
- Das Enzym nimmt eine spezifische Änderung an der RNA vor bzw. **editiert** sie und setzt die **korrigierte RNA** frei.
- Die **korrigierte RNA** führt zur Produktion des Wildtyp-M-AAT-Proteins.



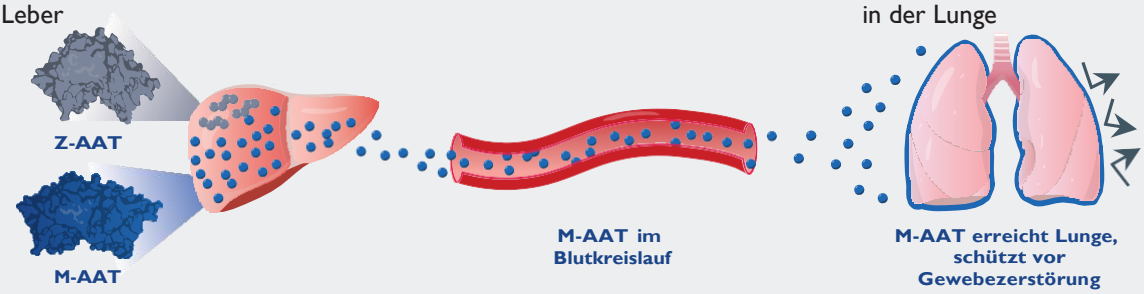
Was ist Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM)?

AATM ist eine vererbte genetische Anomalie, die in der Regel durch die Z-Mutation im *SERPINA1*-Gen verursacht wird und zur Produktion von Z-AATM-Protein anstelle des normalen M-AATM-Proteins führt.

M-AAT wird hauptsächlich in der Leber produziert. Die Produktion von Z-AAT-Protein kann zu Aggregation und Entzündungen führen, die eine fortschreitende Lebererkrankung verursachen können. Die Ansammlung von Z-AAT-Protein in der Leber verringert die Menge an AAT-Protein im Blut, wodurch die Lunge anfällig für Schäden und Krankheiten wird.

RNA-Editierung dient der Korrektur von Z-AAT durch Ersetzen durch M-AAT

1. **Reduzierung** des Z-AAT-Proteins in der Leber
2. **Freisetzung** von M-AAT im Blut
3. **Wiederherstellung** von M-AAT in der Lunge



Durch RNA-Editierung können sowohl die Leber- als auch die Lungenmanifestationen durch AATM in einer Behandlung therapiert werden.

Abbildung zeigt mögliches Szenario nach RNA-Editierung

Weitere Informationen zur RestorAATion-2 Studie erhalten Sie bei:

WAVE LIFE SCIENCES

AATD Flyer V2.0 14-Aug-2025
Wave Life Sciences USA, Inc.
733 Concord Avenue, Cambridge, MA 02138, USA • +1 617-949-2900 • medicalinformation@wavelifesci.com • www.wavelifesciences.com

RESTORAATION