

Talineuren

Liposomales GM1 zur gezielten Behandlung von Parkinson
März 2018



”

Talineuren verwendet den Wirkstoff GM1, dessen protektive und regenerative Wirkung auf das Gehirn bereits bekannt ist. InnoMedicas liposomales Transportsystem soll GM1 neu gezielt ins Gehirn bringen und eine orale Verabreichung ermöglichen - eine wirkungsvolle, lang anhaltende Parkinson-Therapie.

Executive Summary

InnoMedica hat sich zum Ziel gesetzt, mit einem liposomalen Transportsystem die biologische Verteilung von Wirkstoffen im Körper gezielt zu optimieren. Jüngste präklinische Studien haben nun gezeigt, dass InnoMedicas Liposomen in einer neuartigen liposomalen Zusammensetzung die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Dies ermöglicht den Einsatz der Technologie in einem weiteren grossen Bereich der Medizin - der Neurologie.

InnoMedicas Therapieansatz einer Behandlung mit körpereigenen Wirkstoffen schützt die Nervenzellen und dämmt ihr kontinuierliches Absterben ein. Die protektiven und regenerativen Eigenschaften dieser Behandlungsmethode sind neuartig im Umfeld der heute verfügbaren Therapien für neurologische Krankheitsbilder. InnoMedicas Talineuren kann gemäss ersten präklinischen Erkenntnissen für eine Vielzahl von Parkinson-Patienten und allenfalls auch Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen neue therapeutische Möglichkeiten erschliessen.

InnoMedicas Transportsystem zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke bietet grosse Vorteile, die insbesondere bei der Verabreichung von GM1 genutzt werden können. GM1 ist ein Gangliosid, das im Körper vermehrt in der grauen Substanz des Gehirns vorkommt und eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung und Plastizität spielt. Positive Resultate einer klinischen Studie der Thomas Jefferson University (TJU) zur Anwendung von GM1 bei Parkinson-Patienten haben InnoMedica veranlasst, den Forschungsschwerpunkt innerhalb der Neurologie aktuell auf diese Patientengruppe zu legen. Prof. Jay Schneider von der TJU konnte in einer Humanstudie belegen, dass mit der Verabreichung von GM1 Parkinson-Symptome deutlich gelindert werden und der Krankheitsfortschritt langfristig stark verlangsamt oder gestoppt wird.

Allerdings ging die Behandlung mit schweren Nebenwirkungen einher, welche in der Verabreichungsform begründet lagen. Um ausreichende Mengen GM1 ins Gehirn zu bringen, musste die Substanz den Patienten zweimal täglich unter die Haut gespritzt werden. Mittels oraler Verabreichung wird GM1 nur ungenügend aufgenommen und erreicht die Neuronen des Gehirns nicht in wirksamen Mengen. Trotz vielversprechender Resultate konnte dieser Behandlungsansatz deshalb bisher keine Anwendung in der Medizin finden.

Durch den Einsatz von InnoMedicas liposomalem Transportsystem soll die Verabreichung von GM1 nun für eine Erst-Linien-Therapie bei Morbus Parkinson verfügbar gemacht werden. Mittels Liposomen kann GM1 unter Umgehung der bisherigen Nebenwirkungen ins Gehirn gebracht werden. Wird GM1 in Liposomen verpackt, ist die orale Verabreichung möglich. Präklinische Daten zeigen, dass die Liposomen über den Magen-Darm-Trakt in den Blutkreislauf aufgenommen werden und GM1 durch die Blut-Hirn-Schranke zu den Neuronen des Gehirns bringen. Damit wird die Behandlung wesentlich einfacher und bei einer grossen Anzahl von Patienten einsetzbar. In einer aktuellen präklinischen Studie konnte die Funktionsfähigkeit des liposomalen Transportsystems und die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke eindrücklich belegt werden. Als nächste Schritte wird InnoMedica weitere präklinische Studien und die vor der klinischen Phase nötige Toxikologie-Studie durchführen. Ergänzend sind die Beschaffung der nötigen Rohstoffmengen und der Ausbau der Produktionskapazitäten zu planen.

Die neuartige liposomale Formulierung wurde von InnoMedica in einem Patent festgehalten und im Dezember 2017 beim Patentamt angemeldet. Die Entwicklung dieser Behandlungsform belegt das Innovationspotential der Technologie-Plattform von InnoMedica auch ausserhalb der Onkologie.

Inhalt

Talineuren: InnoMedicas Parkinson-Therapie	5
GM1 als regenerativer Wirkstoff	6
GM1 im Liposom: Überwindung der Blut-Hirn-Schranke bei oraler Verabreichung	8
Prälinik	10
Überwindung der Blut-Hirn-Schranke Orale Verabreichung	
Parkinson: Ursache, Behandlung, Forschung	15
Dopamin-Mangel als Ursache für Symptome Medikamentöse Therapien zur Symptombehandlung Weitere Therapie-Ansätze in Entwicklung	
Ausblick	18



Talineuren: InnoMedicas Parkinson-Therapie

Die liposomale Technologie-Plattform von InnoMedica ermöglicht es, medizinische Wirkstoffe biologisch zielgenau zum erkrankten Gewebe zu bringen. Aufbauend auf dem technologischen Durchbruch der Entwicklung eines Nanocontainers, der gezielt die Blut-Hirn-Schranke überwinden und Wirkstoffe somit direkt ins Gehirn liefern kann, evaluierte InnoMedica potentielle Anwendungen im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen. InnoMedicas jüngstes Entwicklungsprojekt nutzt das liposomale Transportsystem, um einen Nervenzellen regenerierenden Wirkstoff ins Gehirn zu bringen und hat damit einen Produkteprototypen zur Therapie von Parkinson in die Pipeline aufgenommen. Die präklinischen Daten von InnoMedicas Talineuren zeigen folgende Vorteile auf:

Regeneration

Der verwendete Wirkstoff ist ein natürlicher Baustein von Nervenzellen und bekämpft nicht nur Symptome von Parkinson, sondern entfaltet im Gehirn eine regenerative Wirkung. Diese Eigenschaft des Wirkstoffs bringt für den Patienten grosse Vorteile, da ein weiteres, krankheitsbedingtes Absterben von Nervenzellen verhindert oder stark eingeschränkt werden kann. Statt Symptombekämpfung wird eine Therapie möglich, welche den Krankheitsverlauf langfristig positiv beeinflussen kann.

Orale Verabreichung

Talineuren kann in einer Ampulle geliefert und vom Patienten getrunken werden. Das Liposom ermöglicht die orale Verabreichung auch für Wirkstoffe, welche in ihrer reinen Form auf dem oralen Weg nicht vom Körper aufgenommen werden können. Die orale Verabreichung hat den Vorteil, dass die Therapie im Gegensatz zu Injektionen schmerzfrei ist und ohne ärztliche Hilfe angewendet werden kann, was einen deutlich geringeren Eingriff in den Alltag des Patienten bedeutet und die Behandlung wesentlich vereinfacht.

Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Die Nervenzellen sind für den Körper besonders schützenswert, da sie sich bereits ab Kindesalter kaum mehr teilen. Der Schädel dient als mechanische Schutzbarriere gegen Krafteinwirkung von aussen. Die Blut-Hirn-Schranke schützt die Nervenzellen von innen vor schädlichen Giftstoffen im Blut. Nur wenige Moleküle können diese Blut-Hirn-Schranke überwin-

den. Entgegen der verbreiteten wissenschaftlichen Annahme, dass Liposomen nicht ins Gehirn vordringen können, konnte InnoMedica eine spezifische Zusammensetzung des Liposoms bestimmen, welche eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht. Dank dieses Nanocarriers können so auch Wirkstoffe ins Gehirn gelangen, welche ohne liposomale Verpackung von der Blut-Hirn-Schranke zurückgehalten würden.

Wenig Nebenwirkungen

Die heute eingesetzten Medikamente zur Symptombekämpfung von Parkinson verursachen oft schwere Nebenwirkungen. In den präklinischen Studien mit Talineuren wurden bisher keine Nebenwirkungen des Präparats beobachtet.

Die Forschungsergebnisse von InnoMedica zeigen, dass diesem Therapieansatz grosses Potential innewohnt und mit einer langfristig neuroregenerativen Therapie erstmals eine nachhaltige Behandlung der Parkinson-Erkrankung möglich wird. Führende Neurologen in den USA, Deutschland und der Schweiz attestieren der Therapie ebenfalls grosses Potential. Ein im Dezember 2017 eingereichtes Patent soll zukünftig das geistige Eigentum der neuartigen Therapie schützen.

GM1 als regenerativer Wirkstoff

Parkinson wird heute medikamentös ausschliesslich auf Symptom-Ebene behandelt. Therapien wie Levodopa oder auch Dopamin-Agonisten versuchen mit dieser symptomatischen Behandlung, die abnehmende Dopaminproduktion im Gehirn zu kompensieren. Allerdings muss durch das stetige Sterben weiterer Nervenzellen die Dosis der Substanz für den Patienten zunehmend gesteigert werden. Bis heute gibt es aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen keine zufriedenstellende langfristige Behandlungsmöglichkeit. Die mit der Parkinson-Krankheit einhergehenden charakteristischen Bewegungsstörungen, begleitet von nicht motorischen Symptomen, führen zu grossen Einschränkungen im Alltag der Betroffenen.

Um die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten von Parkinson-Erkrankten zu verbessern, wird ein Wirkstoff benötigt, der möglichst nahe an der Krankheitsursache ansetzt und die körpereigene Dopaminproduktion langfristig unterstützt. Die aktuelle Forschung zu Parkinson zeigt, dass GM1 ein solcher Wirkstoff sein könnte. GM1 ist ein im Gehirn natürlich vorkommendes Glykolipid, ein sogenanntes Ganglio-

sid. Ganglioside kommen besonders zahlreich in den Membranen von Nervenzellen vor. Ein Überblick über die experimentelle Forschung zu von aussen zugeführten Gangliosiden und deren Effekt auf Nervenzellen zeigt, dass Gangliosiden bei der Funktionswiederherstellung geschädigter Nervenzellen eine wichtige Rolle zukommt: GM1-Ganglioside scheinen das Überleben und Nachwachsen geschädigter Nervenzellen zu fördern.

Zudem wird GM1 eine immunoprotektive Wirkung attestiert, welche sich in einer Hemmung der Immunzellen zeigt. Neuronale Strukturen werden vor dem eigenen Immunsystem geschützt und es wird verhindert, dass diese angegriffen werden. Sinkt jedoch die GM1-Konzentration im Gehirn, vermehren sich die Immunzellen und zerstören unter anderem Dopamin produzierende Nervenzellen. Unter der in Fachkreisen diskutierten Annahme, dass Parkinson durch eine Autoimmun-Reaktion verursacht oder als Folgeaktion verschlimmert wird, könnte ein Wiederaufforsten des GM1-Bestands im Gehirn diese Immunreaktion reduzieren.

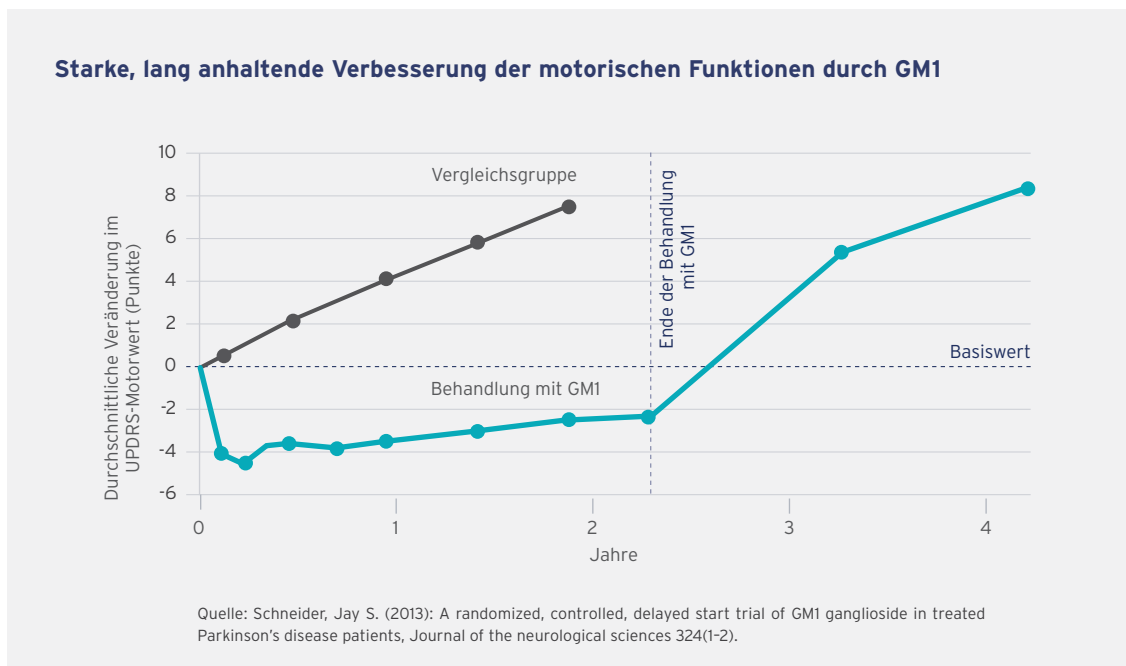


Abbildung 1: Messung der Veränderung des motorischen Werts der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Ein Anstieg des Werts zeigt eine Verschlechterung der Symptomatik auf, eine Abnahme im Wert eine Symptomverbesserung. Einer Patientengruppe wurde zusätzlich zur Standardbehandlung während mehr als zwei Jahren zweimal täglich GM1 subkutan injiziert. Die Vergleichsgruppe erhielt weiterhin nur die Standardbehandlung. Die Behandlung mit GM1 führte zu einer unmittelbaren starken Verbesserung der Symptomatik (vereinfachte und grafisch überarbeitete Abbildung).

Humanstudien, welche die Wirkung von subkutan injiziertem GM1 bei Parkinson-Patienten untersucht haben, bestätigen die Hypothese der neuroprotektiven Wirkung insofern, als eine aussergewöhnliche Verbesserung der motorischen Symptomatik erreicht werden konnte (Abbildung 1). In einer dieser klinischen Studien untersuchte Prof. Jay Schneider (Thomas Jefferson University, Philadelphia USA) die Veränderung der motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten während vier Jahren. Alle Teilnehmer erhielten währenddessen ihre Standardtherapie. Einer Patientengruppe wurde jedoch zusätzlich während 120 Wochen zweimal täglich GM1 subkutan gespritzt.

Nach Beginn der Studie haben sich die Symptome der Patienten, welche zusätzlich mit GM1 behandelt wurden, stark verbessert. Selbst über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren zeigt ein Vergleich mit den Ausgangswerten der Patienten eine Verbesserung der motorischen Werte. Diese langfristige Wirkung ist besonders beeindruckend, da die Vergleichsgruppe, welche kein GM1 erhielt, eine stetige Verschlechterung der Symptomatik verzeichnete. Die Daten weisen ausserdem darauf hin, dass der Unterschied in der Symptomausprägung zwischen der Vergleichsgruppe und der GM1-Gruppe auch nach der Beendigung der Therapie mit GM1 über Wochen bestehen blieb und somit ein anhaltender Effekt erzielt wurde. Dies zeigt das grosse Potential einer Behandlung mit GM1: Bestenfalls kann die Degeneration aufgehalten, zumindest aber der Krankheitsverlauf von Parkinson massiv verlangsamt werden. Spätfolgen der Krankheit würden somit hinausgezögert und eine höhere Lebensqualität aufrechterhalten.

Neben diesen äusserst vielversprechenden klinischen Resultaten zu GM1 offenbarte die Studie aber auch zwei ungelöste Probleme, welche beide auf die Verabreichungsform zurückgeführt werden können:

- Um genügend GM1 in den betroffenen Hirnregionen anreichern zu können, musste GM1 zweimal täglich unter die Haut gespritzt werden. Die so erzeugte Depotwirkung verursachte schmerzhaft lokale Hautreaktionen, welche trotz der starken Symptomverbesserung für den Patienten meist unerträglich waren.
- Da diese Verabreichungsform zudem zweimal täglich eine subkutane Injektion voraussetzte, stellt diese Behandlung einen bedeutenden Eingriff in den Alltag des Patienten dar.

Trotz des starken therapeutischen Effekts konnten aufgrund dieser Nebenwirkungen keine weiteren Versuche bei Patienten mit dem freien Wirkstoff GM1 durchgeführt werden.



GM1 im Liposom: Überwindung der Blut-Hirn-Schranke bei oraler Verabreichung

InnoMedicas Talineuren verbindet das Potential von GM1 in der Parkinson-Therapie mit den Vorteilen der liposomalen Technologie. Erst die Kombination dieser beiden Elemente macht die Entwicklung eines neuen Parkinson-Medikaments unter Umgehung der Nebenwirkungen überhaupt möglich. Abbildung 2 zeigt schematisch ein mit GM1-Wirkstoff beladenes Liposom von InnoMedica.

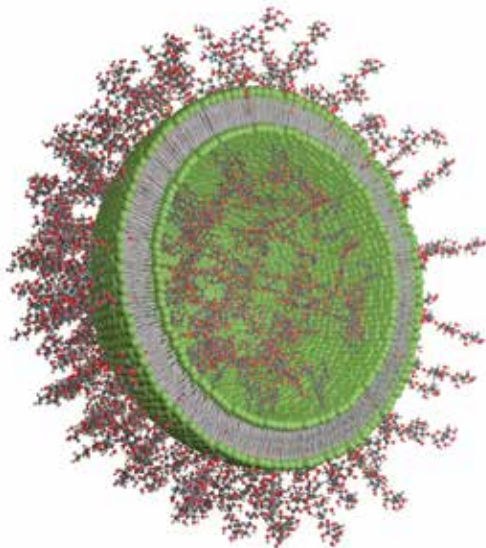


Abbildung 2: Schematische Darstellung von Talineuren. Das Liposom wird mit dem Wirkstoff GM1 beladen. Die grün dargestellten Lipide bilden eine Doppelmembran.

Dank der liposomalen Verpackung wird eine Retard-Wirkung erreicht, was in einer stärkeren Akkumulation von GM1 im Gehirn resultiert. Dies macht eine subkutane Verabreichung überflüssig. Die liposomale Formulierung kann getrunken werden, gelangt vom Verdauungstrakt ins Blut und von dort durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn. Abbildung 3 zeigt den Weg von Talineuren durch den Körper des Patienten. Im Gehirn angekommen, kann GM1 protektiv und regenerativ auf die Nervenzellen einwirken. Abbildung 4 veranschaulicht, wie die mit GM1 beladenen Liposomen von Talineuren ihren Wirkstoff in den Dopamin-produzierenden Nervenzellen freisetzen.

Aufgebaut aus körpereigenen Molekülen, wird die Therapie vom Organismus gut vertragen und auch vom Immunsystem als körpereigen betrachtet. Der sowohl neuroprotektive als auch neuroregenerative Behandlungsansatz will für den Patienten einen langfristigen Therapienutzen erzielen.

Die liposomale Formulierung in Verbindung mit der Wahl von GM1 als Wirkstoff bringt zwei entscheidende Vorteile mit sich:

Wirkung von GM1 in klinischen Studien belegt

Das Potential von GM1 und dessen Wirkung bei Parkinson wurde in mehreren präklinischen und klinischen Studien weitreichend erforscht. Es bestehen Wirksamkeitsnachweise von 94 Patienten, die sowohl kurzfristige als auch langfristige Behandlungserfolge mit GM1 verzeichneten. Mit dem Liposom als Transportmittel kann der Wirkstoff leicht ins Gehirn gelangen, ohne von der Blut-Hirn-Schranke zurückgehalten zu werden.

Orale Verabreichung umgeht bekannte Nebenwirkungen

Die nicht tolerierbaren Nebenwirkungen in Form von schmerzhaften Hautirritationen, welche durch die subkutane Verabreichung von GM1 verursacht werden, verhinderten bis heute die Weiterentwicklung dieser Therapie. InnoMedicas liposomale Formulierung ermöglicht nun jedoch eine orale Verabreichung und kann so diese äusserst wirksame Therapie für die Parkinson-Patienten zugänglich machen. Ausserdem ist eine orale Verabreichung für den Patienten deutlich angenehmer als eine Injektion und mit viel weniger Aufwand verbunden.

Eine Behandlung mit Talineuren könnte ausserdem die Nachfrage nach herkömmlichen Parkinson-Medikamenten substantiell reduzieren. Die Standardtherapie mit Levodopa ruft bei vielen Patienten längerfristig Nebenwirkungen hervor, da die Dosis über die Behandlungsdauer stark erhöht werden muss. Zu den Nebenwirkungen gehören Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen), On-Off-Phänomene (starke Schwan-

kungen der motorischen Fähigkeiten), Übelkeit und Erbrechen, Kreislaufprobleme, Verwirrtheit, Halluzinationen sowie Schlafstörungen.

Die Therapie mit Talineuren ist somit in der Lage, die bis anhin ungelösten Probleme der Verabreichungsform des reinen Wirkstoffs elegant zu umgehen und dabei die regenerative Wirkung der Behandlung mit GM1 zu erhalten.

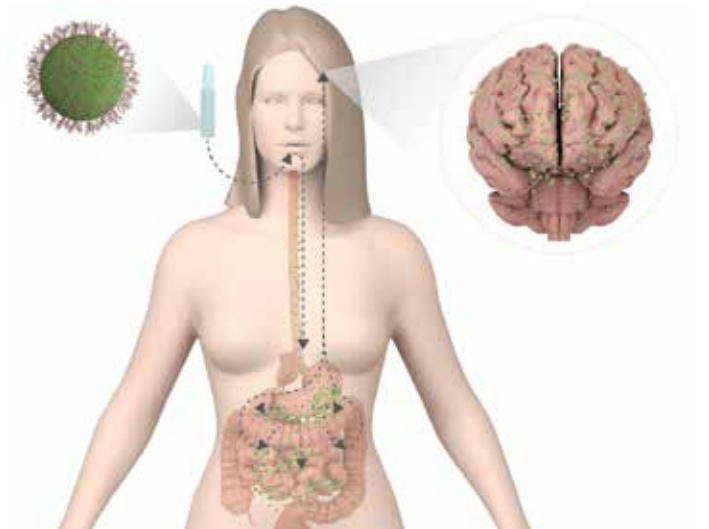
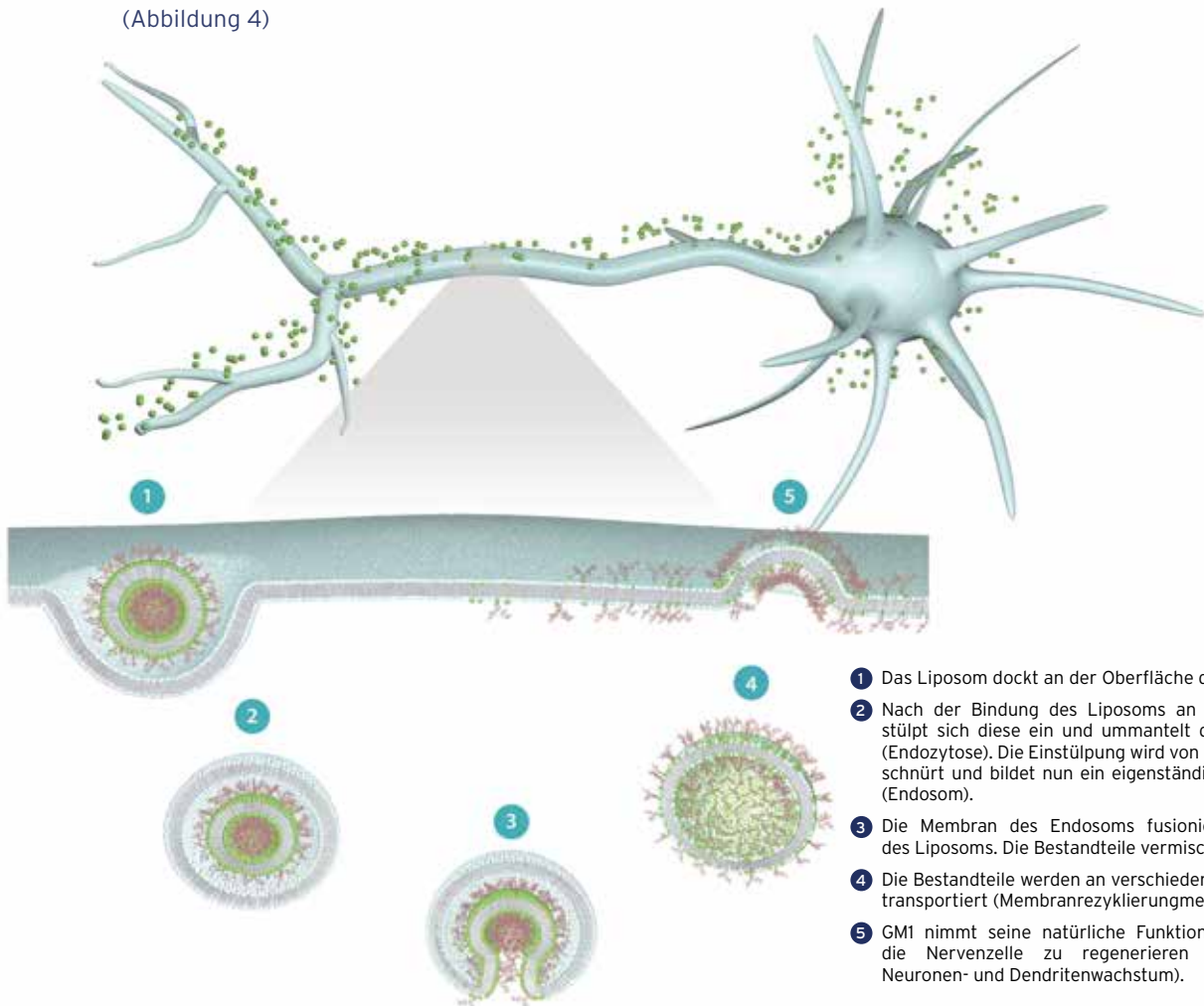


Abbildung 3: Die schematische Darstellung zeigt Talineuren nach der oralen Verabreichung im Körper. Talineuren gelangt vom Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn, zirkuliert dort und überwindet schlussendlich die Blut-Hirn-Schranke. Im Gehirn angekommen, entfaltet GM1 seine regenerative Wirkung.

Schematische Darstellung des Talineuren-Liposoms bei der GM1-Freisetzung in der Nervenzelle. (Abbildung 4)



- 1 Das Liposom dockt an der Oberfläche der Nervenzelle an.
- 2 Nach der Bindung des Liposoms an die Zelloberfläche stülpt sich diese ein und ummantelt dabei das Liposom (Endozytose). Die Einstülpung wird von der Zellwand abgeschnürt und bildet nun ein eigenständiges Kompartiment (Endosom).
- 3 Die Membran des Endosoms fusioniert mit der Hülle des Liposoms. Die Bestandteile vermischen sich.
- 4 Die Bestandteile werden an verschiedene Orte in der Zelle transportiert (Membranzyklungsmechanismus).
- 5 GM1 nimmt seine natürliche Funktion auf und beginnt die Nervenzelle zu regenerieren (Synapsenbildung, Neuronen- und Dendritenwachstum).

Prälinik

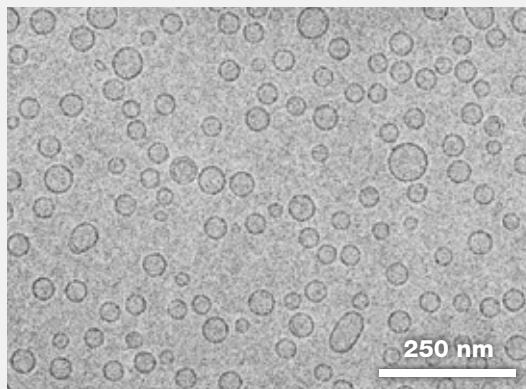
InnoMedica entwickelt die eingesetzte liposomale Technologie bereits seit mehreren Jahren und stellt die Liposomen in der eigenen Produktionsstätte in Marly selbst her. Die Erfahrung betreffend Design und Herstellung der Liposomen trägt zu einer Verkürzung der Entwicklungsphase bei und hat eine rasche Aufnahme der präklinischen Untersuchungen möglich gemacht.

Mittels Kryo-Elektronenmikroskopie konnte InnoMedica die Talineuren-Liposomen bildlich festhalten sowie den Aufbau der Liposomen und ihre Bestandteile

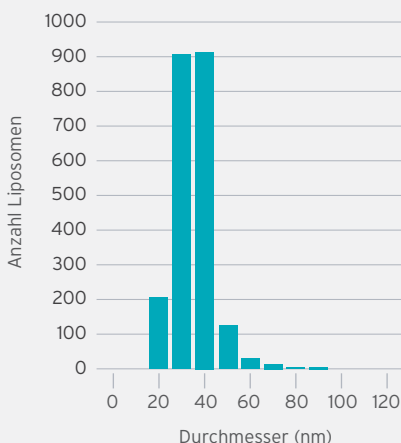
sichtbar machen. Der Durchmesser der Liposomen konnte in der elektronenmikroskopischen Darstellung genau bestimmt werden und beträgt im Durchschnitt 36 nm. Die kleine Grösse ist wichtig, weil sie mit dazu beiträgt, dass die Liposomen von InnoMedica die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Zudem hat sich bestätigt, dass die untersuchten Liposomen eine homogene runde Form aufweisen und nur aus einer einzigen Lipid-Doppelmembran bestehen. Diese beiden Charakteristika sind Indikatoren einer robusten und qualitativ hochstehenden Produktionsweise (Abbildung 5).

Liposomales Design von Talineuren (Abbildung 5)

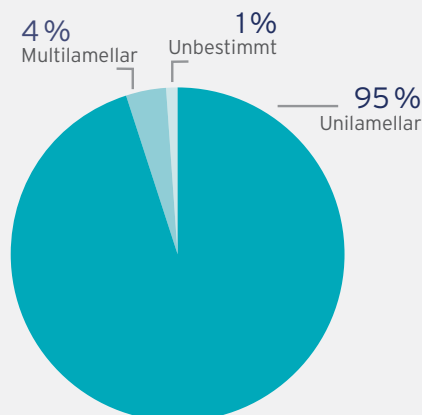
Die Aufnahme rechts zeigt einen Ausschnitt einer Kryo-Elektronenmikroskopie von Talineuren. Die liposomalen Membranhüllen sind als dunkelgraue Kreise erkennbar. Die 20'000-fache Vergrößerung erlaubt eine Visualisierung der Liposomen, selbst wenn diese kleiner als 50 nm sind. Durch die Auszählung von 2241 Liposomen konnten Eigenschaften wie Grösse und Struktur bestimmt werden. Im Mittel hat Talineuren einen Durchmesser von 36 nm und ist zu 95% unilamellar aufgebaut.



Liposomengrösse



Struktur der Lipidhülle





”

Das Design der Talineuren-Liposomen ermöglicht die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und somit einen gezielten Transport von GM1 zu den Nervenzellen des Gehirns.

Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

In mehreren präklinischen Studien wurde die Verteilung von Talineuren im Körper mittels einer Nah-Infrarot-Technik bei Mäusen sichtbar gemacht. Talineuren wurde in dieser Studie intravenös verabreicht und es wurde untersucht, ob InnoMedicas liposomale Formulierung von GM1 die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Eine Akkumulation von Talineuren im Gehirn konnte auf diesem Wege bestätigt werden.

Abbildung 6 fasst die Resultate zusammen. Die Hintergrund-Fluoreszenz entspricht dem natürlichen Fluoreszenz-Signal einer unbehandelten Maus. Die Fluoreszenz-Signale von Liposom 1 und Liposom 2 sind nicht signifikant unterschiedlich zur Hintergrund-Fluoreszenz. Im Vergleich hierzu weist jedoch Talineuren im Gehirn einen signifikant höheren Anteil an Fluoreszenz-Signal auf. Somit konnte nachgewiesen werden, dass das Liposom den Zielort, das zentrale Nervensystem, erreicht und sich GM1 dort dank des Transports mit dem liposomalen Nanocarrier anreichert.

Lokalisierung von InnoMedicas Liposomen im Gehirn

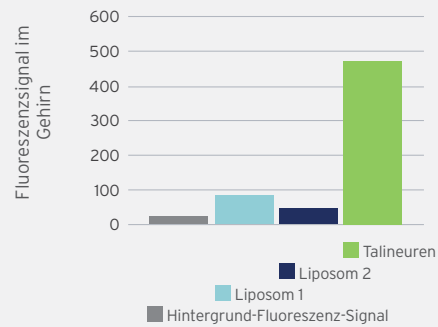


Abbildung 6: Messung des Fluoreszenz-Signals der fluoreszenz-markierten InnoMedica-Liposomen 24 Stunden nach intravenöser Verabreichung mittels Nah-Infrarot-Technik. Talineuren zeigt die höchste Akkumulation im Mäusehirn.



Orale Verabreichung

Um die orale Verabreichung zu testen, führte InnoMedica eine erste präklinische Studie in einem Tiermodell für Parkinson durch. Zur Untersuchung von Parkinson existieren unterschiedliche Mausmodelle. InnoMedica hat sich dabei bewusst für ein Mausmodell entschieden, welches in den Vorstudien zum humanen Einsatz von freiem GM1 im Rahmen der publizierten Forschungsarbeiten von Prof. Jay Schneider verwendet wurde. Dieses Mausmodell hat sich für die Untersuchung von freiem GM1 und die anschließende Translation in die klinische Phase als repräsentativ erwiesen. Ausserdem sind Vergleiche mit den präklinischen Daten von freiem GM1 möglich und haben eine hohe Aussagekraft.

Das Mausmodell simuliert einen Parkinson-ähnlichen Krankheitsverlauf. Hierbei sterben Dopamin produzierende Nervenzellen im Gehirn ab, was den Dopaminspiegel absinken lässt. Die anschließende Behandlung der Tiere mit Talineuren und freiem GM1 dauerte zwei Wochen. Die chromatographische Analyse der Hirnsubstanz gibt Aufschluss über die nach der Behandlung vorhandenen Dopamin-Mengen.

Die Resultate werden in Abbildung 7 dargestellt. Das wichtigste Ergebnis der Studie ist, dass die orale Verabreichung von Talineuren immer einen Anstieg des bei Parkinson typischerweise niedrigen Dopaminspiegels im Gehirn bewirkte. Dieser Anstieg ist jeweils mindestens gleich hoch und teilweise sogar deutlich höher als bei der mit Spritzen injizierten Verabreichung von freiem GM1. Dies ist besonders bemerkenswert, weil der festgestellte Anstieg des Dopaminspiegels beim subkutanen, freien GM1 anschliessend erfolgreich in den Menschen translatiert werden konnte. Der Anstieg des Dopaminspiegels bei der oralen Verabreichung von Talineuren zeigt, dass die Liposomen im Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden und sich anschliessend im Gehirn anreichern, um dort mit der Freigabe von GM1 ihre neuroprotektive Wirkung zu entfalten.

Weiter zeigte die Tierstudie, dass bei allen mit GM1 behandelten Tieren stets ein Anstieg des Dopaminspiegels gemessen wurde, während dieser in der unbehandelten Gruppe auf tiefem Niveau verharrte. Wird freies GM1 oral verabreicht, ist der Anstieg des Dopaminspiegels vergleichsweise gering. Den stärksten

Anstieg des Dopaminlevels im Gehirn

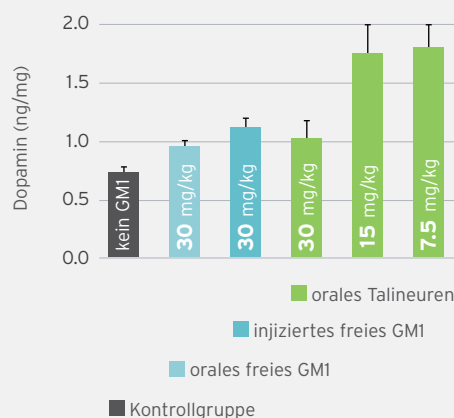


Abbildung 7: Talineuren oral verabreicht erzeugt bei einer Dosierung von 7.5 mg/kg GM1 2.5-fach höhere Dopaminwerte im Gehirn verglichen mit den Werten unbehandelter Mäuse.

ten Anstieg zeigen die Gruppen, welche mit oralem Talineuren bei Dosen von 15 und 7.5 mg/kg behandelt wurden. Dies belegt die Effizienz der liposomalen Technologie, sind doch diese beiden Dosen 50 beziehungsweise 75 Prozent tiefer als beim freiem GM1.

Die orale Einnahme hat sich im Mausmodell als wirksame Verabreichungsform für Talineuren erwiesen. In der therapeutischen Anwendung bringt sie damit den Vorteil einer einfachen, ohne ärztliche Hilfe durchführbaren und zudem schmerzfreien Behandlung. Der Patient kann so während der Therapie seine Selbstständigkeit weitgehend beibehalten, was besonders bei einem langen Krankheitsverlauf wie bei Morbus Parkinson wünschenswert ist.

Der Einsatz des liposomalen Transportsystems soll in der Präklinik noch weiter erforscht werden, um sicherzustellen, dass keine unerwünschten Wirkungen auftreten. In einem nächsten Schritt soll eine umfassende Dosierungsstudie durchgeführt werden. Diese soll insbesondere klären, weshalb der geringste Anstieg des Dopaminspiegels im Quervergleich der Talineuren-Gruppen in jener Gruppe mit der höchsten GM1-Dosis aufgetreten ist. Falls sich dieser Effekt reproduzieren lässt, werden mögliche Erklärungen, wie eine Blockierung der Aufnahme bei höherer Dosis im Darm oder bei der Blut-Hirn-Schranke, genauer untersucht.

Die Risiken der Translation in den Menschen sind vergleichsweise gering, da die Wirkung von GM1 durch klinische Studien im Menschen bereits bekannt ist. Die vorliegenden Daten und der fortgeschrittene Entwicklungsstand der Technologie von InnoMedica sind Faktoren, die sich günstig auf die Kosten und die Entwicklungszeit des Produkts auswirken.



”

Trotz meist unbekannter Entstehungsursache wird bei allen Parkinsonformen ein Dopamin-Mangel beobachtet. Bis heute steht den Ärzten keine Parkinson-Therapie zur Verfügung, welche vorbeugend oder ursächlich wirkt.

Parkinson: Ursache, Behandlung, Forschung

Die Parkinson-Krankheit (auch Morbus Parkinson genannt) gehört zur Gruppe der neurodegenerativen Krankheiten und wird auch als Schüttellähmung beschrieben. Diese Bezeichnung greift mit „Schütteln“ und „Lähmung“ zwei typische Leitsymptome der Erkrankung auf. Die Parkinson-Krankheit zeigt sich in den meisten Fällen durch schleichend einsetzende, im Zeitverlauf zunehmende motorische Störungen, welche verlangsamte Bewegungen, Muskelsteifigkeit, Zittern und Gangunsicherheit umfassen. Die eigentliche Krankheitsursache ist meist nicht bekannt. Lediglich bei einem Fünftel der Erkrankten liegen Anhaltspunkte bezüglich möglicher Auslöser vor. Parkinson-Patienten können auch nicht motorische Symptome aufweisen wie Schmerzen und Gefühlsstörungen, vermindertes Riechvermögen, Sehstörungen, Verstopfung oder Störungen des Blutdrucks und der Wärmeregulation. In fortgeschrittenen Stadien leiden Patienten auch zunehmend unter kognitiven Einschränkungen und psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Antriebslosigkeit oder Halluzinationen.

Dopamin-Mangel als Ursache für Symptome

Trotz der meist unbekanntesten Entstehungsursache wird bei allen Parkinson-Formen eine charakteristische, neurologische Störung in Form eines Dopamin-Mangels beobachtet. Dopamin ist ein Botenstoff, welcher in unterschiedlichen Hirnregionen an zahlreichen biochemischen Prozessen beteiligt ist und unter anderem bei der Regulation von Emotionen sowie der Impulskontrolle eine wichtige Rolle spielt. Der Dopamin-Mangel entsteht durch das Absterben spezieller, Dopamin produzierender (dopaminerg) Nervenzellen im Mittelhirn, wo Dopamin zur Auslösung und Steuerung bewusster Bewegungen benötigt wird. Erste Symptome treten in der Regel erst dann auf, wenn bereits 50 Prozent der dopaminergen Neuronen abgestorben sind. Ab diesem Zeitpunkt führt der Dopamin-Mangel zu motorischen Einschränkungen, welche die Patienten in ihrem Alltag zunehmend beeinträchtigen und sukzessive zum Verlust der Selbständigkeit führen.

Medikamentöse Therapien zur Symptombehandlung

Eine vorbeugende Massnahme oder auch eine Therapie der Ursachen steht den Ärzten aufgrund des mangelnden Wissens über die Entstehung der Erkrankung bis heute nicht zur Verfügung. Nach der Diagnose wird für jeden Patienten eine individuelle Behandlung festgelegt, welche auf seine Symptome, sein Alter und die zu erwartende Wirkung abgestimmt ist.

Aktuell kommen drei Medikamentengruppen für die Behandlung von Parkinson zum Einsatz, welche jedoch nur die Symptome der Erkrankung lindern und versuchen, die Dopamin-Werte im Gehirn zu erhöhen. Levodopa ist heute die Standardtherapie, andere Medikamente gehören zu der Klasse der Dopamin-Agonisten und Monoamino-Oxidase-(MAO-B)-Inhibitoren.

Levodopa (L-Dopa): Vorstufe des Dopamins

Seit der Einführung vor über 50 Jahren ist Levodopa (L-Dopa) das effektivste Mittel, um bei Parkinson-Patienten die typische Bewegungsverlangsamung zu reduzieren. Medikamentös zugeführtes Dopamin kann nicht direkt ins Gehirn gelangen, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen kann. Levodopa ist jedoch eine Vorläufersubstanz von Dopamin, welche die Blut-Hirn-Schranke durchqueren kann. Sobald es im Gehirn in den Botenstoff Dopamin umgewandelt wurde, entfaltet es dort seine biochemische Wirkung. Levodopa wird jeweils in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer verabreicht. Dieser soll eine Metabolisierung von Levodopa in anderen Körperteilen als dem Gehirn verhindern. Primärer Nachteil ist oftmals eine Verkürzung der Wirkdauer im Laufe der Parkinson-Therapie. Zudem nehmen die Nebenwirkungen mit der Dauer der Levodopa-Therapie oft deutlich zu. Es kommt unter anderem zu Verwirrheitszuständen, Herz-Kreislauf-Störungen und Schlafstörungen. Ausserdem kommt es bei hohen Dosen von Levodopa, die bei einem Fortschreiten der Krankheit gegeben werden, bei vielen Patienten zu unwillkürlichen Bewegungen (L-Dopa-induzierte Dyskinesie, LID). Ärzte versuchen daher, vor allem bei jüngeren Patienten in Anbetracht der antizipierten längeren Behandlungsperiode möglichst spät mit dieser Therapie zu beginnen.

Dopamin-Agonisten: Nachahmung von Dopamin

Je jünger ein Patient zum Zeitpunkt der Diagnose ist, desto eher wird auf die Verabreichung von L-Dopa verzichtet und ein Dopamin-Agonist eingesetzt. Dieser soll die Wirkung des Botenstoffs Dopamin nachahmen und wird im höheren Alter oft auch in Kombination mit L-Dopa verabreicht. Das Fortsetzen der Behandlung mit diesen Medikamenten in Kombination mit Talineuren ist durchaus denkbar, sofern diese Agonisten die Symptome zusätzlich reduzieren.

MAO-B-Hemmer und COMT-Hemmer: Hemmung des Dopamin-Abbaus

Eine ebenfalls oft angewendete Therapievariante ist die Hemmung des Dopamin-Abbaus mit MAO-B- oder COMT-Hemmern. Diese blockieren entsprechende Dopamin-abbauende Enzyme und erhöhen so die Konzentration von Dopamin. Auch mit diesem Ansatz wird lediglich eine Symptombekämpfung erreicht und das Absterben der Nervenzellen kann so nicht verhindert werden.

Weitere Therapie-Ansätze in Entwicklung

Stammzellentherapie

Morbus Parkinson ist bis heute eine unheilbare Krankheit. Von den Ärzten wird der Forschung zur Stammzellentherapie besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht. Hierbei werden Stammzellen transplantiert, welche erkrankte Nervenzellen zukünftig gänzlich ersetzen sollen. Mit dieser Therapie wäre eine effektive Behandlung der Parkinson-Krankheit durchaus denkbar. Bei anderen Indikationen werden bereits heute ähnliche Ansätze in der Klinik erfolgreich eingesetzt (z.B. Stammzell- respektive Knochenmarktransplantationen bei Leukämie).

Zwar wird weltweit intensiv zu Stammzellen geforscht, die Zulassung einer möglichen Therapie in der Schweiz liegt aber noch in weiter Ferne. Aufgrund von Erfahrungen aus anderen Gebieten der Medizin kann zudem davon ausgegangen werden, dass eine Stammzellentransplantation sehr kostspielig und mit den folgenden erheblichen Risiken und Unklarheiten verbunden ist:

Begrenzte Wirksamkeit bei der Behandlung von Morbus Parkinson: Werden ausschliesslich Dopamin-produzierende Stammzellen ersetzt, ist bei nicht motorischen Symptomen (Verdauungsstörungen, Blasenstörungen, Depression, Schlafstörungen etc.) keine Verbesserung zu erwarten. Generell ist diese

Methode keine Alternative bei Symptomen, die nicht auf eine Dopamin-Ersatztherapie ansprechen (Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen etc.). Zudem sterben bei Parkinson nicht nur dopaminerge Neuronen ab, sondern im fortschreitenden Verlauf auch andere Nervenzellen inner- und ausserhalb des Gehirns.

Unklares Zellverhalten nach Transplantation: Die Lebensdauer und das Langzeitverhalten der Stammzellen im Gehirn sind nicht abschliessend geklärt. Auch ist weiterhin unklar, ob sich die Zellen im Gehirn der Betroffenen wirklich so vernetzen wie erhofft. In Tierversuchen konnte eine unkontrollierte Vermehrung der Zellen beobachtet werden, was auf eine Tumorbildung hinweist.

Weitere Risiken: Es besteht die Möglichkeit der Übertragung von Krankheiten oder der Auslösung einer Abstossungsreaktion der transplantierten Zellen beim Transplantatempfänger. Zudem könnte sich die Suche eines geeigneten Spenders für die Transplantation als schwierig erweisen. Auch wäre im Falle einer fehlenden Transportmethode für die Stammzellen ins Gehirn ein operativer Eingriff nötig.

Ein Vergleich mit einer Blut-Stammzellen-Transplantation bei stationärem Aufenthalt zeigt zudem, dass Kosten in der Höhe von etwa CHF 330'000 anfallen könnten. Eine Behandlung mit Talineuren wäre mit der oralen ambulanten Verabreichung sehr viel einfacher und um ein Vielfaches kostengünstiger.

Computergesteuerte Pumpe

Ein anderes mögliches Therapiekonzept ist das Einsetzen einer computergesteuerten Pumpe, welche die Verabreichung der Parkinson-Medikamente steuert. Mittels einer Sonde im Dünndarm könnten so die durch Tabletten verursachten Dosisschwankungen vermieden werden. Hierbei handelt es sich jedoch nur um eine andere Form der Verabreichung der bestehenden Medikamente und nicht um einen neuartigen Wirkmechanismus oder eine wirkliche Heilung der Erkrankung.

Nanopartikel mit Reparaturgenen

Ein letzter Hoffnungsträger ist die Forschung mit Nanopartikeln. In präklinischen Untersuchungen konnten bereits Reparaturgene in geschädigte Dopamin-Nervenzellen eingeschleust und die Funktion der Nervenzellen vollständig wiederhergestellt werden. Im Gegensatz zu Talineuren ist aber anzunehmen, dass die Entwicklung einer solchen Therapie längere Zeit in Anspruch nehmen wird.



”

Die Resonanz seitens der Neurologen auf InnoMedicas regenerativen Ansatz mit einer einfachen oralen Verabreichung ist äusserst positiv - Talineuren könnte die Behandlung von Parkinson-Patienten grundlegend verändern.

Ausblick

Ausgehend von den vielversprechenden Ergebnissen der bis anhin durchgeführten präklinischen Studien setzt InnoMedica die weitere Entwicklung von Talineuren mit grosser Zuversicht fort. Im Wissen um die Wirksamkeit von GM1 im Menschen stehen die Chancen gut, dass Parkinson-Patienten dank InnoMedicas liposomaler Formulierung ohne injektionsbedingte Nebenwirkungen in naher Zukunft vom therapeutischen Potential von GM1 profitieren können.

Im Anschluss an die bereits durchgeführte präklinische Studie zur oralen Verabreichungsform werden ergänzende Analysen zur Ermittlung der Anzahl lebender Nervenzellen durchgeführt. Bei Vorliegen der Resultate wird daraus abgeleitet werden können, in welchem Ausmass InnoMedicas Talineuren das Sterben der Dopamin produzierenden Nervenzellen verhindern konnte. In einer weiteren histopathologischen Untersuchung wird InnoMedica das Verhältnis zwischen toten, inaktiven und aktiven Nervenzellen nach der therapeutischen Behandlung ermitteln. Ausserdem soll die Menge an GM1 im Blut und im Gehirn, wie auch die Menge an Anti-GM1-Antikörpern gemessen werden. Letzteres soll helfen, das Risiko einer Immunreaktion auf das Medikament abzuschätzen.

Um ein besseres Verständnis für den Wirkmechanismus von Talineuren zu erlangen, sind weiterführende Studien geplant. Dabei sollen insbesondere die Tagesdosis und das Behandlungsschema genauer definiert werden. Die ersten histopathologischen Ergebnisse sind noch im ersten Quartal 2018 zu erwarten und sollen sowohl in das Studiendesign der Dosisfindung bei Ratten als auch in die Toxikologiestudie miteinfließen.

Für die Translation einer Arznei vom Tier in den Menschen wird eine Toxikologiestudie verlangt, deren Zweck das Aufzeigen der Dosierungsschwelle zur Toxizität ist. Diese soll aufzeigen, ab welcher Dosis das zu prüfende Mittel sich im gesunden Tier toxisch verhält. Die Studie prüft die Verträglichkeit des Mittels in Abhängigkeit von der Dosierung und muss nach gesetzlichen Standards (Good-Laboratory-Practice, GLP) durchgeführt werden.

InnoMedica hat bereits im Herbst 2017 mit führenden Neurologen diverser Kliniken im In- und nahen Ausland Gespräche aufgenommen, um mögliche Kooperationen für die Durchführung der klinischen Phase I und II mit Talineuren zu evaluieren. Die Resonanz

seitens der Ärzte auf InnoMedicas langfristig neuroprotektiven Ansatz ist äusserst positiv, da sich dieser nicht wie gegenwärtige Therapien auf eine Symptomlinderung beschränkt, sondern ein Fortschreiten der Krankheit verhindern soll.

Um eine klinische Studie Phase I starten zu können, müssen jedoch erst folgende Schritte durchlaufen werden: die Produktion von Talineuren muss nach GMP-Standards erfolgen, die Präklinik bis hin zur Toxikologiestudie im Tier abgeschlossen und der Studienantrag von Swissmedic wie auch der Ethikkommission bewilligt werden. Überdies muss ein Scale-up in der Produktion erfolgen, damit die für die klinische Studie benötigten Mengen an Talineuren hergestellt werden können. Da die Produktionsanlagen bereits für InnoMedicas Onkologieprodukt Talidox aufgebaut und Gerätschaften für eine GMP-Produktion qualifiziert wurden, kann mit einer verkürzten Prozedur für das Erreichen der GMP-Bereitschaft von Talineuren gerechnet werden.

Wird dem Antrag für die klinische Studie stattgegeben, so kann mit der klinischen Studie Phase I begonnen werden. Diese dient dem Nachweis, dass Talineuren im Menschen angewendet werden kann, ohne sich toxisch zu verhalten. Da Talineuren aus körpereigenen Molekülen besteht, ist das Risiko eines solchen toxischen Verhaltens grundsätzlich geringer, was sich positiv auf eine Registrierung für eine Phase-I-Studie auswirken kann. Die von Prof. Jay Schneider bereits vorliegenden Daten zur Translation in den Menschen, welche einen günstigen therapeutischen Effekt von GM1 bei Ausbleiben von wirkstoffbezogenen toxischen Nebenwirkungen zeigen konnten, sollten die Einreichung des Dossiers von Talineuren bei den Behörden zusätzlich erleichtern.

Dennoch sind einige beachtliche Herausforderungen mit dem Projekt verbunden. GM1 ist ein biologischer Rohstoff, der in industriellen Verfahren aufgereinigt wird und dessen Beschaffung anspruchsvoll ist, da die Sicherstellung der nötigen Qualität über die gesamte Lieferkette überwacht werden muss. Ferner wird das Medikament für eine tägliche orale Einnahme in grossen Mengen benötigt. Bei grösseren Patientenzahlen ist deshalb in der Beschaffung von GM1 eine dezidierte Zusammenarbeit mit einem oder mehreren Lieferanten nötig. Aber auch die Abfüllung einer grossen Anzahl von Ampullen, bedingt durch die tägliche

Verabreichung beim Patienten, stellt hohe Anforderungen und verlangt Investitionen in die Automation.

Für die Herstellung von Talineuren werden Reinnräume benötigt, in denen keine Zytostatika verwendet werden. InnoMedica plant deshalb die Inbetriebnahme eines grösseren Reinnraums für die Produktion von Talidox. Damit würde der bestehende kleinere Reinnraum frei verfügbar für die Talineuren-Produktion. Dies ist vorerst eine gute Lösung, die allerdings wegen ungenügender Raumreserven für die Abfüllung schnell an ihre Grenzen stossen könnte. Gemäss Vereinbarung mit dem Vermieter am Produktionsstandort in Marly wurden jedoch bereits weitere Räume reserviert, die für den Umbau zu einem grossen Reinnraum für Talineuren geeignet sind. Dementsprechend kann InnoMedica die Toxikologiestudie und die Planung der klinischen Studie Phase I weiter voranbringen, gleichzeitig aber auch die Infrastruktur den steigenden Anforderungen stetig anpassen. Nur so ist gewährleistet, dass die nötigen Volumen rechtzeitig geliefert werden können.

Die Ausgangslage für Talineuren beurteilt InnoMedica als äusserst attraktiv. Der Wirkstoff ist aus verschiedenen präklinischen sowie klinischen Studien bekannt und somit auch dessen Translation von der Präklinik zum Menschen.

Bezüglich der Herstellung kann InnoMedica auf die Erfahrung mit dem Scale-up von Talidox zurückgreifen, wobei sich dessen Modell im Wesentlichen übernehmen lässt. Das Fehlen von ähnlichen Behandlungsmöglichkeiten wird die Zusammenarbeit mit Behörden und beteiligten Ärzten zusätzlich erleichtern. All dies schafft optimale Voraussetzungen für die Lancierung des neuen Pipelineprodukts und dessen präklinische und klinische Weiterentwicklung bis zur Marktzulassung. InnoMedica ist überzeugt, mit Talineuren eine langfristig effektive Therapie zu entwickeln, welche durch ihren regenerativen Ansatz und die einfache orale Verabreichung die Behandlung von Parkinson-Patienten grundlegend ändern wird.



InnoMedica Holding AG

Zug - Schweiz

Niederlassung Bern
Gesellschaftsstrasse 16
CH-3012 Bern

Kontakt

+41 (0)44 383 88 22

info@innomedica.ch

www.innomedica.ch