



NOXXON startet Phase IIa Studie mit Anti-CCL2/MCP-1 Spiegelmer® NOX-E36 zur Behandlung der diabetischen Nephropathie

Berlin - 19. Juni 2012 - NOXXON Pharma AG gab heute die Behandlung des ersten Patienten in einer Phase IIa-Studie mit dem Anti-CCL2/MCP-1 (C-C Chemokin Ligand 2 bzw. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*) Spiegelmer® NOX-E36 zur Behandlung von Patienten mit diabetischer Nephropathie bekannt. Etwa ein Drittel aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickelt eine diabetische Nephropathie. Dabei handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung, die eine der Hauptursachen für das terminale Nierenversagen und die damit verbundene Dialysepflichtigkeit ist. Die Rekrutierung von Immunzellen durch das Chemokin CCL2 in die Niere sowie direkte Effekte von CCL2 auf bestimmte Nierenzellen spielen vermutlich eine entscheidende Rolle für den Verlauf dieser Erkrankung.

Die doppelblinde Multicenterstudie wird mit 75 Patienten, die an Typ-2-Diabetes mit Albuminurie erkrankt sind, über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen durchgeführt. 50 Patienten erhalten zweimal wöchentlich eine Dosis von 0,5 mg/kg NOX-E36 subkutan verabreicht. Die übrigen 25 Patienten erhalten ein Placebo. Die gewählte Dosis von 0,5 mg/kg NOX-E36 basiert auf Daten aus einer früheren Phase Ib-Studie, in der pharmakodynamische Effekte von drei unterschiedlichen NOX-E36-Dosen bei Diabetikern während eines vierwöchigen Behandlungszeitraums untersucht wurden. Alle Patienten der jetzt initiierten Phase IIa-Studie erhalten darüber hinaus die derzeitigen Standardtherapien zur Behandlung von Bluthochdruck, Hyperglykämie und Dyslipidämie.

Die Studie untersucht die Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit NOX-E36. Die primäre Wirksamkeitsanalyse stützt sich dabei auf Veränderungen des Albumin-Kreatinin-Quotienten (ACR) im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Studie. Darüber hinaus wird der Einfluss auf Nieren-, Blutzucker- und Entzündungsparameter im Verlauf der Studie überprüft. Eine Zwischenbewertung der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter ist nach Abschluss der Behandlung von 25, 50 und 75 Patienten vorgesehen.

Die Wirkung von NOX-E36 beruht auf der spezifischen Bindung und einer damit verbundenen Hemmung des entzündungsfördernden Chemokins CCL2/MCP-1. Generell rekrutiert dieses Protein Immunzellen zu Entzündungsherden und es spielt damit eine entscheidende Rolle für die Komplikationen des Typ-2-Diabetes. Hier werden Immunzellen vermehrt im Fettgewebe, den Langerhans-Inseln und den Nieren gefunden. CCL2 löst zudem eine verminderte Bereitstellung von Nephryn aus, eines Proteins, das in spezialisierten Nierenzellen, den Podozyten, gebildet wird und das eine Schlüsselrolle im Filtrationsmechanismus der Niere spielt. Es wird daher erwartet, dass die Hemmung von CCL2 einen Nutzen für Typ-2-Diabetiker mit Nephropathie darstellt. Präklinische Studien in entsprechenden Tiermodellen haben bereits gezeigt, dass die Behandlung mit einem Spiegelmer® CCL2-Hemmer die Progredienz der Erkrankung und damit den Verlust der Nierenfunktion entscheidend verzögern kann.

Diese Phase IIa-Studie ist die vierte klinische Studie mit NOX-E36, die NOXXON Pharma initiiert und mit der das Unternehmen eine Datenbank aufbaut, die das Potenzial dieses Wirkstoffs für die Therapie von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen belegen soll. NOXXON plant im späteren Verlauf des Jahres die Veröffentlichung von Zwischenergebnissen.

- Ende -

Anmerkungen für Redakteure:

Über NOXXON Pharma AG

NOXXON Pharma AG ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das bei der Entwicklung von Spiegelmeren, einer neuen Wirkstoffklasse, wegbereitend ist. Spiegelmere stellen eine chemisch synthetisierte, nicht-immunogene Alternative zu Antikörpern dar. NOXXON besitzt ein breitgefächertes Portfolio von Spiegelmer[®]-Wirkstoffen im klinischen Entwicklungsstadium:

- NOX-E36 richtet sich gegen das entzündungsfördernde Chemokin CCL2/MCP-1 (C-C Chemokine Ligand 2 bzw. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*) und wird gegenwärtig in einer Phase IIa-Studie bei Diabetikern mit Albuminurie untersucht.
- NOX-A12 hemmt CXCL12/SDF-1 (CXC-Motiv-Chemokin 12 / *Stromal Cell-Derived Factor 1*), ein Chemokin, das bei der Invasivität, der Metastasierung und der Chemotherapieresistenz von Tumoren eine Rolle spielt. Die Phase I wurde abgeschlossen. Die Rekrutierung von Patienten für Phase IIa-Studien mit zwei unterschiedlichen hämatologischen Krebserkrankungen, multiplem Myelom und chronischer lymphatischer Leukämie hat bereits begonnen.
- NOX-H94 ist ein Inhibitor des Hepcidins, einem zentralen Regulator des Eisenmetabolismus und Auslöser des funktionellen Eisenmangels bei der Anämie der chronischen Erkrankung. Eine umfassende Phase I-Studie mit ansteigender Einfach- und Mehrfachdosierung sowie eine humanpharmakologische Studie, bei der die Effekte von NOX-H94 auf eine durch Hepcidin ausgelöste Hypoferrämie untersucht wurde, sind klinisch abgeschlossen und werden gegenwärtig ausgewertet. Eine Phase IIa-Studie mit NOX-H94 bei Myelom- und Lymphom-Patienten, die an dieser Anämieform leiden, ist für Mitte 2012 geplant.

Mit der Spiegelmer[®]-Technologie besitzt das Unternehmen eine leistungsstarke und einzigartige Plattform für die Identifizierung neuer Wirkstoffkandidaten, von denen sich einige weitere bereits in präklinischen Untersuchungen befinden. Die in Berlin ansässige NOXXON Pharma AG ist ein gut etabliertes Biotechnologie-Unternehmen mit einem starken Konsortium internationaler Investoren, ca. 60 Mitarbeitern und einem erfahrenen Management.

Für weitere Information besuchen Sie bitte: www.noxxon.com

Über NOX-E36 und diabetische Nephropathie

NOX-E36 ist ein neuartiger Wirkstoff, der spezifisch an das entzündungsfördernde Chemokin CCL2, auch bekannt als *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), bindet und es neutralisiert. CCL2 ist bei der Rekrutierung von Monozyten in entzündetes Gewebe beteiligt, in dem sich diese in Makrophagen ausdifferenzieren. Die Infiltration von Monozyten/Makrophagen in die Niere ist charakteristisch für die diabetische Nephropathieⁱ. Die Anhäufung von Makrophagen in der Niere geht mit einem Fortschreiten des Diabetes (Hyperglykämie, HbA1c), der Entstehung von Nierenschäden (Gewebsverletzung, Albuminurie), Nierenfibrose und der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einher, was den Schluss nahe legt, dass diese entzündlichen Prozesse den Krankheitsverlauf verstärkenⁱⁱ. Aktivierte Makrophagen geben lysosomale Enzyme, Stickoxid (NO), reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sowie den transformierenden Wachstumsfaktor Beta (TGF- β) ab, die alle eine maßgebliche Rolle bei der Schädigung der Nieren spielenⁱⁱⁱ.

Studien mit diabetischen Mäusen haben gezeigt, dass dabei fast alle in den Nieren angereicherten Leukozyten Makrophagen sind. Ihre Anreicherung steht in direkter Beziehung zum Verlauf des Diabetes sowie auch zur Schwere der Nierenschädigung^{iv}. Sowohl experimentelle als auch klinische Belege unterstützen die Hypothese, dass die diabetische Nephropathie eine Entzündungserkrankung ist, die wiederum durch Störungen des Metabolismus hervorgerufen wird^v.

Glomeruläre Epithelzellen, sogenannte Podozyten, sind ein wesentlicher Teil der Filtrationsbarriere der Niere. Mit ihren sich verzahnenden Fortsätzen und in Verbindung mit einer speziellen Filterstruktur, der sogenannten Schlitzmembran, deren Hauptbestandteil das Protein Nephrin ist, bilden die Podozyten eine engmaschige Geflechtstruktur^{vi}. Podozyten tragen auch den Rezeptor (CCR2) für CCL2 und reagieren auf CCL2 mit der Veränderung ihres Zytoskeletts, erhöhter Motilität und verminderter Nephrinproduktion^{vii}.

Diese Veränderungen im Filtersystem der Niere bieten eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen CCL2 und der erhöhten Durchlässigkeit, die bei Diabetikern Proteinurie hervorruft.

Bereits abgeschlossene Tierstudien konnten zeigen, dass die Behandlung mit einem Spiegelmer® CCL2-Hemmer nephroprotektive Wirkungen in Modellen zur diabetischen Nephropathie und im Lupus nephritis hat^{viii}.

Aufgrund epidemiologischer Daten der „International Diabetes Foundation“ und des amerikanischen „Center for Disease Control“ schätzt NOXXON die Zahl der Patienten mit diabetischer Nephropathie auf circa 9 Millionen in den USA, 7 Millionen in Europa und 2 Millionen in Japan. Eine jüngere Untersuchung mit 3.431 Diabetes-Patienten in Großbritannien zeigte, dass die Einschränkung der Nierenfunktion mit der Albuminausscheidung im Urin korreliert. In dieser Studie verloren Diabetiker mit Mikroalbuminurie (30-300 mg Albumin/g Kreatinin) durchschnittlich 1,5% der Filtrationsleistung ihrer Nieren pro Jahr, während jene mit Makroalbuminurie (> 300 mg Albumin/g Kreatinin) durchschnittlich 5,7% der Filtrationsleistung ihrer Nieren pro Jahr verloren^{ix}.

Kontakt:

NOXXON Pharma AG	College Hill Life Sciences
Emmanuelle Delabre T: +49-30-726247-100 edelabre@noxxon.com	Dr. Robert Mayer T: +49-89-57001806 robert.mayer@collegehill.com

Literatur

ⁱ Furuta 1993, Am J Kidney Dis 21:480; Wada 2003, Nephrol Dial Transplant 18:457

ⁱⁱ Nguyen 2006, Nephrology (Carlton) 11:226; Eardley 2008, Kidney Int 74:495

ⁱⁱⁱ Tesch 2008, Am J Physiol Renal Physiol 294:F697

^{iv} Chow 2004, Kidney Int 65:116

^v Fornoni 2008, Curr Diabetes Rev 4:10

^{vi} Kestilä 1998, Molecular Cell 1:575; Ruotsalainen 1999, PNAS 96:7962

^{vii} Tarabra 2009, Diabetes 58:2109; Dai 2009, J Am Soc Nephrol 20:1997; Schiffer 2001, J Clin Invest 108:807

^{viii} Darisipudi 2011, Am J Pathol 179:116; Kulkarni 2009, J Pharmacol Exp Ther 328:371; Ninichuk 2008, Am J Pathol 172:628; Kulkarni 2007, J Am Soc Nephrol 18:2350

^{ix} Hoefield 2011, Nephrol Dial Transplant 26:887