

Kombinationstherapie mit dem Glutaminylzyklase (QC) Inhibitor PQ912 und dem pGlu-Amyloid beta-spezifischen Antikörper PBD-C06 zeigt additive Effekte bei der Reduzierung von pGlu-Abeta und Gesamt- Amyloid beta in einem Alzheimer-Mausmodell.

HALLE (SAALE), Deutschland, 13. September 2016 – Die Probiodrug AG (Euronext Amsterdam: PBD), ein biopharmazeutisches Unternehmen, das neuartige therapeutische Lösungen zur Behandlung von Alzheimer entwickelt, stellt erste Ergebnisse einer präklinischen Kombinationstherapie-Studie, die auf pGlu-Abeta zielt, vor.

In einem Alzheimer Maus-Model erbrachte eine Kombination zweier unterschiedlicher Ansätze zur Reduktion von toxischem pGlu-Abeta (pyroglutamyl-Amyloid beta) eine Addition der Effekte der einzelnen Wirkstoffe, und zwar sowohl auf die Menge an pGlu-Abeta als auch auf das Gesamt-Abeta. Eingesetzt wurde PQ912, ein Glutaminylzyklase Inhibitor, der die Bildung von pGlu-Abeta hemmt und die Maus Variante des pGlu-Abeta spezifischen Antikörpers PBD-C06. Ein additiver Effekt auf die Reduzierung sowohl von pGlu-Abeta als auch Gesamt-Abeta wurde mit diesem doppelt wirkenden Ansatz, der auf toxisches pGlu-Abeta zielt, durch die Kombination des Glutaminylzyklase-Inhibitors PQ912 zur Blockierung der pGlu-Abeta Bildung mit der Maus-Variante des pGlu-Abeta spezifischen Antikörper PBD-C06 zur Erhöhung seines Abbaus im AD-Tiermodell erzielt.

Die Kombinationsstudie wurde in einem gut charakterisierten doppelt transgenen Alzheimer-Tiermodell, APP_{swJ}hQC, durchgeführt. In unabhängigen Vorstudien zeigten die einzelnen Wirkstoffe eine dosisabhängige Abnahme von pGlu-Abeta und Gesamt-Abeta. In der Kombinationsstudie wurde in parallelen Kohorten die Wirksamkeit niedriger Dosierungen jedes einzelnen Wirkstoffes mit identischen Dosierungen in Kombination verglichen. Die therapeutische Behandlung begann im achten Monat, nach Beginn der Pathologie, und dauerte 4 Monate. Die Kombination war sehr gut verträglich. Es wurden keine Anzeichen von Unverträglichkeit oder Toxizität beobachtet. Die pharmakodynamischen Wirkungen auf pGlu-Abeta und Gesamt-Abeta wurden mittels ELISA und IHC (Immunhistochemie) erfasst.

Während sich eine geringe Reduktion von pGlu-Abeta und Gesamt-Abeta nach Behandlung mit niedrigen Dosen jedes einzelnen Wirkstoffs ergab, zeigte die Kombination in den behandelten Mäuse eine signifikante Reduktion von pGlu- und Gesamt-Abeta. Ausgewertet nach dem Bliss-Modell ergeben die Kombinationsergebnisse einen stark additiven Effekt. Die Kombinationstherapie verhinderte eine etwa 10-fache Erhöhung von pGlu-Abeta, die in Kontrolltieren während der Behandlungsperiode beobachtet wurde. Die ausgewählten Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe führten zu einer etwa 35%igen Reduktion der hippocampalen pGlu-Abeta Plaquebelastung, während die Kombinationsbehandlung eine deutlich Reduktion der Plaquebelastung um etwa 65% zeigte. Es ist wichtig zu betonen, dass die spezifische Targetierung von pGlu-Abeta durch Kombinationsbehandlung auch das Gesamt-Abeta reduzierte.



Die Daten wurden in Zusammenarbeit mit Cynthia Lemere vom *Brigham and Women 's Hospital, Harvard Medical School*, Boston und QPS, Graz, Österreich generiert.

Kommentar von Dr. Inge Lues, Chief Development Officer von Probiodrug:

„Berücksichtigt man die komplexe Alzheimer-Pathologie, so wird der therapeutische Fortschritt, wie auch in anderen Indikationen, wahrscheinlich stark durch Kombinationsstrategien geprägt werden. Unsere Ergebnisse zeigen einen attraktiven Ansatz zur Kombination, der entweder die Effizienz der Reduktion von pGlu-Abeta und Geamt-Abeta, wie hier gezeigt, erhöht, oder potentiell erlaubt, die Dosierung der Einzelkomponenten in Kombination zu verringern, um dosis-limitierende Nebenwirkungen zu vermeiden. Kombinationen mit anderen Abeta-Ansätzen zur Reduktion von pGlu-Abeta und Gesamt-Abeta werden derzeit durchgeführt.“

Prof. Dr. Cynthia Lemer, Wissenschaftlerin am Brigham and Women's Hospital, fügt hinzu:

"Diese Daten sind spannend da sie zeigen, dass die beiden komplementären Konzepte sowohl als Monotherapie, mit größerem Potential auch in Kombination wirken.“

###

Weitere Informationen erhalten Sie von:

Probiodrug

Dr. Konrad Glund, CEO

Email: contact@probiodrug.de

Hume Brophy

Supriya Mathur, Eva Haas, Alexia Faure

Tel: +44 (0) 20 7862 6475

Email: probiodrug@humbrophy.com

The Trout Group

Tricia Truehart

Tel: +1 (646) 378-2953

Email: ttruehart@troutgroup.com

Anmerkungen für Redakteure:

Über Probiodrug AG

Die Probiodrug AG (Euronext Amsterdam: PBD) mit Hauptsitz in Halle (Saale), Deutschland, ist ein biopharmazeutisches Unternehmen mit dem Tätigkeitsschwerpunkt der Entwicklung neuer Therapieansätze für die Behandlung von Alzheimer.

Mit seiner Gründung 1997 entwickelte das Unternehmen erfolgreich ein neuartiges Therapiekonzept für Diabetes: DP4-Inhibitoren, die die Grundlage für eine neuartige Antidiabetikaklasse bildeten, die Gliptine. Probiodrugs Kernkompetenzen beruhen auf der langjährigen Expertise zur Aufklärung von Struktur und



Funktion von Enzymen, die an der Modifikation von solchen Proteinen und Peptiden beteiligt sind, die eine zentrale Rolle bei pathologischen Prozessen spielen.

Probiodrug hat heute zum Ziel, ein führendes Unternehmen bei der Entwicklung von Therapien gegen Alzheimer zu werden und damit zur Verbesserung der Lebensumstände von Alzheimerpatienten beizutragen. Probiodrug hat ein neues Therapiekonzept entwickelt, das auf die Entstehung der Krankheit und deren Fortschreiten gerichtet ist. Die Entwicklungsansätze zielen auf eine Senkung von Pyroglutamat-Abeta (pGlu-Abeta) zur Bekämpfung von Alzheimer ab. Das Unternehmen besitzt Patente, die die Nutzung von Glutaminylzyklase (QC) als therapeutisches Prinzip (medical use) und seine Produktkandidaten (composition of matters) sowie spezifische monoklonale Antikörper gegen pyroGlu-Abeta schützen. Aus seiner Sicht befindet sich das Unternehmen auf diesem Forschungsfeld in einer führenden

PQ912 ist der führende Produktkandidat von Probiodrug; die Verbindung ist ein hochspezifischer und potenter Inhibitor der Glutaminyl-Cyclase, die einen therapeutischen Nutzen in Alzheimer-Tiermodellen gezeigt hat. PQ912 befindet sich derzeit in einer Phase-2a-, der SAPHIR-Studie. In einer vorrangegangenen Phase-1-Studie mit gesunden jungen und älteren Probanden hat sich PQ912 als sicher und gut verträglich erwiesen und zeigte eine hohe QC-Hemmung.

www.probiodrug.de

Über die Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Erkrankung ist eine neurologisch-degenerative Erkrankung und die häufigste Form von Demenz. Da Alzheimer noch nicht geheilt werden kann und der neuronale Abbauprozess fortschreitet, benötigen die betroffenen Patienten zunehmend die Hilfe anderer. Heute leben 46 Millionen Menschen weltweit mit dieser Erkrankung und es wird davon ausgegangen, dass diese Zahl sich bis 2030 verdoppeln und bis 2050 auf 132 Millionen ansteigen wird. Die globalen Kosten von Alzheimer für die Gesellschaft werden auf über 818 Mrd. USD geschätzt (World Alzheimer Report 2015).

In die Zukunft gerichtete Aussagen

Die in dieser Pressemitteilung vorgestellten Informationen enthalten in die Zukunft gerichtete Aussagen, die Risiken und Unsicherheiten beinhalten. Die hierin enthaltenen in die Zukunft gerichteten Aussagen beruhen auf den Einschätzungen der Probiodrug AG zum Zeitpunkt dieser Pressemitteilung. Diese in die Zukunft gerichteten Aussagen stellen keine Versprechen oder Garantien dar, sondern unterliegen einer Vielzahl von Risiken und Unsicherheiten, von denen etliche außerhalb unseres Einflusses liegen und die zu Ergebnissen führen könnten, die erheblich von denen abweichen, die in den in die Zukunft gerichteten Aussagen bedacht wurden. Wir lehnen ausdrücklich jede Verpflichtung oder Zusage ab, Aktualisierungen oder Überarbeitungen dieser Aussagen zu veröffentlichen, um die Veränderungen unserer Erwartungen oder der Ereignisse, Bedingungen oder Umstände, auf denen eine solche Aussage beruht, widerzuspiegeln.