

Neue Muskelerkrankungsindikation für ATL1102: Gliedergürtelmuskeldystrophie R2

- **LGMDR2, auch Dysferlinopathie genannt, ist eine seltene genetische Muskelerkrankung, die durch Mutationen im Dysferlin-Gen (DYSF) verursacht wird**
- **Durchführung einer Tierstudie am MCRI in Kooperation mit der Jain Foundation in den USA**
- **Die Studienergebnisse ergaben einen signifikanten Rückgang der RNA-Konzentration des Ziels CD49d und wichtiger Immunzellen im Muskel**
- **Das Datenmaterial spricht für den Übergang zu einer längerfristigen Wirksamkeitsstudie, die im 3. bzw. 4. Quartal 2022 geplant ist**

Mark Diamond, Geschäftsführer und CEO von Antisense Therapeutics, erklärt: *„Für das Unternehmen ist es faszinierend, die erfolgreiche wissenschaftliche Erforschung einer neuen Muskelerkrankungsindikation für ATL1102, nämlich LGMDR2, bekannt zu geben. Dies war aus strategischer Sicht ein kluger Schritt des Unternehmens, um das umfangreiche Datenpaket, das bisher zu ATL1102 generiert wurde, sinnvoll zu nutzen und die Produktpipeline von ANP zu erweitern. Ähnlich wie bei DMD handelt es sich hier um eine seltene Muskelerkrankung, bei der ein klarer Bedarf an einer wirksamen Therapie besteht, wie unsere Fachberater auf diesem Gebiet betonen. Die in dieser ersten Tierstudie zu LGMDR2 erzielten Ergebnisse belegen die erforderliche Wirkung auf die entsprechenden Immunzellen. Die nachgewiesene Zielaktivität in einem Tiermodell zu Dysferlin bestärkt uns darin, das Programm im Hinblick auf LGMDR2 auszuweiten und auch andere Muskelerkrankungen mit Immunzellbeteiligung in Betracht zu ziehen, nachdem die Daten darauf schließen lassen, dass ATL1102 für eine Behandlung solcher Erkrankungen in größerem Umfang geeignet sein könnte.“*

Antisense Therapeutics Limited [ASX:ANP | US OTC:ATHJY | FWB:AWY] hat heute die Ergebnisse aus einer ersten Studie zur Antisense-Hemmung von CD49d in einem Tiermodell an Mäusen mit Gliedergürtelmuskeldystrophie R2 (LGMDR2) bekannt gegeben. LGMDR2 ist eine seltene genetische Muskelerkrankung, die durch Mutationen im Dysferlin-Gen verursacht wird und zu einer deutlichen Abnahme oder zum Nichtvorhandensein des Proteins Dysferlin in den Muskelfasern führt. Der Verlust von Dysferlin tritt sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf, die an der sogenannten Dysferlinopathie oder LGMDR2 leiden. LGMDR2 zeichnet sich aus durch Muskelentzündungen, Fibrose, Adipositas (Fetteinlagerungen), eine fortschreitende Schwäche in den proximalen (der Körpermitte am nächsten gelegenen) Muskeln im Hüft- und Schulterbereich (d.h. im Gliedergürtel) sowie den Verlust der Gehfähigkeit und der Funktion der oberen Gliedmaßen im Erwachsenenalter. LGMDR2 betrifft etwa 1 von 125.000 Menschen.^{1,2,3} Es gibt keine krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe in der fortgeschrittenen Entwicklung und keine Therapien, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen könnten.

Diese erste Studie zur Antisense-Hemmung von CD49d im Tiermodell an Mäusen mit LGMDR2 (Bla/J-Mäuse mit Dysferlin-Verlust) wurde in Zusammenarbeit mit Experten für genetische Muskelerkrankungen am Murdoch Children's Research Institute (MCRI) in Melbourne und der Jain Foundation in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Jain Foundation (<https://www.jain-foundation.org/>), eine gemeinnützige Stiftung für Menschen mit Erkrankungen, die in der Hoffnung auf Heilung der Dysferlinopathie gegründet wurde, koordiniert die weltweiten Bemühungen zur Entwicklung einer Therapie für die Dysferlinopathie und verfügt über umfangreiche Erfahrungen mit LGMDR2.

In der Studie wurden Bla/J-Mäuse sechs Wochen lang einmal wöchentlich mit einem Antisense-Oligonukleotid (ASO) gegen CD49d in drei Dosisstufen (5, 10 und 20 mg/kg) sowie einem entsprechenden Negativkontroll-Oligonukleotid in der gleichen Dosierung behandelt. In die Studie eingebunden wurden auch unbehandelte Bla/J-Mäuse und gesunde Mäuse als Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigten, dass bei der niedrigen ASO-Dosis von 5 mg/kg/Woche die RNA-Werte von CD49d sowie von CD8-T-Zellen und F4/80-Makrophagen im Quadrizepsmuskel signifikant um 42 %, 86 % bzw. 70 % gegenüber den Werten bei Mäusen, die eine Dosis von 5 mg/kg/Woche des Kontroll-Oligonukleotids erhielten, zurückgingen ($P < 0,05$ Fisher's Least Significant Difference-(LSD)-Test). Es wurde auch eine signifikante Abnahme der CD8-RNA im Vergleich zur unbehandelten Bla/J-Kontrollgruppe beobachtet (siehe Abbildung 1 unten).

Bemerkenswert ist, dass im Quadrizepsmuskel der weiblichen unbehandelten Kontrollmäuse 2,5 mal mehr F4/80-RNA zu finden war als bei den männlichen Mäusen (Bestandsdaten). F4/80 ist ein Marker für Makrophagen, die zu den wichtigsten an der Krankheit beteiligten Immunzellen gehören. Die Zunahme dieser Zellen deutet auf eine aktivere Erkrankung bei den weiblichen Mäusen hin. Die Behandlung der weiblichen Mäuse mit dem ASO führte zu einer signifikanten Abnahme der F4/80- und CD8-Zell-mRNA im Quadrizepsmuskel. Bei denselben weiblichen Mäusen wurde eine tendenzielle Abnahme der CD49d-RNA um 38 % ($P = 0,0656$) im Vergleich zu den unbehandelten Bla/J-Mäusen in einem anderen proximalen Muskel, dem Psoas, beobachtet (siehe Abbildung 2 unten). Aufgrund dieser Beobachtungen wird die nächste Studie in Absprache mit den Experten der Jain Foundation an weiblichen Mäusen durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser ersten Untersuchung zum Potenzial eines Antisense-Medikaments gegen CD49d bei Dysferlin-defizienten Bla/J-Mäusen haben gezeigt, dass die Verabreichung einer niedrigen Dosis des Medikaments die Ziel-RNA (CD49d) sowie die RNA wichtiger Immunzellen (F4/80-Makrophagen und CD8+T-Zellen) im Muskel reduziert. Die Ergebnisse untermauern die Pläne des Unternehmens, die zweite Phase des Programms (chronischer Verlauf) mit einer Folgestudie am gleichen Mäusemodell fortzusetzen. Dabei soll festgestellt werden, ob die niedrige Dosis zu einer Verringerung der Adipositas (Fetteinlagerung) sowie des Muskelabbaus und der Muskelschädigung führen kann. Die zweite Studie ist im 3. bzw. 4. Quartal 2022 mit einer viermonatigen Laufzeit geplant (vorbehaltlich der Verfügbarkeit von Mäusen im geeigneten Alter). Die Ergebnisse sollen kurz danach vorliegen.

Der Einsatz von ATL1102 in der Behandlung der Dysferlinopathie ist Gegenstand der ANP-Patentanmeldung PCTAU2020/050445, die auf die Veränderung der Muskelleistung durch Verringerung der Muskeladipositas abzielt. Die vor kurzem eingereichte vorläufige Anmeldung 2021903024 beansprucht ebenfalls die Verwendung von ATL1102 zur Verringerung von Thrombospondin-1, das Berichten zufolge bei der Behandlung der Krankheit von Nutzen ist. Die Daten aus den Studien an Bla/J-Mäusen können unterstützend zur Verfolgung dieser Ansprüche und zur Einreichung einer neuen Patentanmeldung verwendet werden.

Dr. George Tachas Ph.D., der bei Antisense Therapeutics als Director, Drug Discovery and Patents verantwortlich zeichnet, erklärt: *„Wir sind sehr erfreut darüber, unsere wichtige wissenschaftliche Zusammenarbeit mit dem MCRI fortzusetzen und gleichzeitig von der fachlichen Beratung durch die Jain Foundation zu profitieren. Die positiven Ergebnisse aus dieser ersten Studie an Dysferlin-defizienten Mäusen bestärken uns, die chronische Programmphase in Angriff zu nehmen. Wir warten schon mit großer Spannung auf die Ergebnisse dieser Folgestudie. Es gibt mehrere genetisch bedingte Muskelerkrankungen mit ähnlicher Immunzellbeteiligung wie bei LGMDR2 und DMD. Die vorliegenden Daten lassen somit auf die Möglichkeit der Verabreichung von ATL1102 in niedriger Dosierung in der Therapie solcher Erkrankungen schließen.“*

Laura Rufibach, Co-President der Jain Foundation, erklärt: *„Wir von der Jain Foundation haben es zu unserer zentralen Aufgabe gemacht, ein Heilmittel für die Dysferlinopathie zu finden. Und wir freuen uns, gemeinsam mit Antisense Therapeutics und dem MCRI an deren Forschungsprogramm zur Evaluierung eines Antisense-Medikaments gegen CD49d als mögliche Behandlung der Dysferlinopathie zu arbeiten. Die Ergebnisse der ersten Studie stimmen uns optimistisch, und wir freuen uns auf die längerfristige Dosisstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung bei Mäusen, um das Potenzial*

von ATL1102 als wirksame Therapie bei dieser verheerenden und stark beeinträchtigenden Krankheit zu ermitteln."

Associate Professor Alastair Corbett, Neurologe an der neurologischen Abteilung des Concord Repatriation General Hospital, erklärt: „LGMDR2 ist eine seltene, rezessive Form der Muskeldystrophie, für die es keine wirksame Therapie gibt. Die Krankheit beginnt im späten Jugendalter. Die Patienten zeigen im Alter zwischen 15 und 30 Jahren Anzeichen von Muskelschwäche, und die Erkrankung schreitet bis ins Erwachsenenalter langsam voran. Die Patienten weisen eine Schwäche der Schulter- und Hüftmuskulatur auf, welche die Funktion der oberen und unteren Gliedmaßen beeinträchtigt. Die Betroffenen leiden unter eingeschränkter Mobilität, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und schließlich zum Verlust der Gehfähigkeit und einem Leben im Rollstuhl führt. Bei vielen Muskeldystrophien, die mit erheblichen Entzündungen einhergehen, werden wirksamere Therapien benötigt. Ich freue mich sehr, hier beteiligt zu sein, in der Hoffnung, dass wir mit unseren Arbeiten einer Patientengruppe helfen können, die dringend eine wirksame Therapie benötigt."

Diese Mitteilung wurde vom Board des Unternehmens zur Veröffentlichung freigegeben.

Nähere Informationen erhalten Sie über:

Antisense Therapeutics

Mark Diamond
Managing Director
+61 (0)3 9827 8999
www.antisense.com.au

Anlegerkontakt

Gennadi Koutchin
XEC Partners
gkoutchin@xecpartners.com.au
1300 932 037

US/Europa IR & Medien

Laine Yonker/Joe Green
Edison Investor Relations
lyonker@edisongroup.com
+1 646-653-7035

Über die Gliedergürtelmuskeldystrophie R2, die vom genetischen Verlust des Proteins Dysferlin verursacht wird

Die Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD) ist eine Gruppe seltener Muskeldystrophien, die in erster Linie durch eine proximale Muskelschwäche im Hüft- und Schulterbereich (d.h. des Gliedergürtels) gekennzeichnet sind und laut Schätzungen bei bis zu 6,9 von 100.000 Menschen auftreten⁵. Es wurden über 30 Subtypen identifiziert, denen unterschiedliche genetische Ursachen zugrunde liegen. Der Verlust des Proteins Dysferlin tritt bei der rezessiven genetischen Muskelerkrankung LGMDR2, früher bekannt als LGMD2B, und der damit verwandten Muskeldystrophie Typ Miyoshi 1 (MMD1)⁶ auf. Diese durch den Verlust von Dysferlin verursachten Störungen werden unter dem Sammelbegriff Dysferlinopathie¹ geführt. Die Prävalenz der Dysferlinopathie (LGMDR2) liegt bei rund 1 von 125.000 Menschen³ bzw. 2500 Menschen in den Vereinigten Staaten oder 18 % aller LGMDs⁴, wobei die geschätzte obere Bandbreite bei LGMDR2 rund 4000 Menschen in den USA beträgt.

Bei LGMDR2 tritt die anfängliche Schwäche in den proximalen Muskeln auf, während bei MMD1 zunächst eine distale Muskelschwäche besteht. Daten zum natürlichen Verlauf der Dysferlinopathie haben jedoch gezeigt, dass es sich bei LGMDR2 und MMD1 um dieselbe Krankheit handelt⁶. Dysferlin ist ein Transmembranprotein, das nachweislich an zahlreichen zellulären Prozessen wie der Kalziumregulierung, der Membranreparatur und dem Membrantransport beteiligt ist. Das Fehlen von Dysferlin bei LGMDR2 ist gekennzeichnet durch eine aktivierte F4/80-Makrophagen- und T-Zellen-Entzündung sowie eine Zunahme des den Muskel verdrängenden Fettgewebes. Wie im MRT nachgewiesen werden kann, ersetzen dabei Adipozyten den Dysferlin-defizienten Muskel. Dadurch kommt es nach und nach zur Abnahme der Muskelkraft, der Gehfähigkeit, der Funktion der oberen Gliedmaßen sowie der Lebensqualität.⁵ Derzeit gibt es keine Therapien zur Behandlung der Dysferlinopathie. Die Behandlung mit dem Steroid Deflazacort erwies sich in einer sechsmonatigen Patientenstudie als Fehlschlag und verschlimmerte die Krankheit sogar. Bei Verabreichung von 1 mg Deflazacort (im ersten Monat täglich und über die folgenden 5 Monate jeden zweiten Tag) kam es zur Verringerung der Muskelkraft, die sich nach dem Abbruch der

Steroidbehandlung wieder zurückbildete⁷. Es besteht zweifellos ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapien, mit denen bei Menschen mit LGMDR2 die Gehfähigkeit, Muskelkraft und Lebensqualität aufrecht erhalten werden können.

Quellen

1. <https://www.jain-foundation.org/>
2. <https://www.jain-foundation.org/research/dysferlin-background/therapeutic-opportunities/>
3. Liu W et al Genetics in Medicine 21 2512-2520 (2019) Estimates 0.75 per 100000
<https://www.nature.com/articles/s41436-019-0544-8>
4. Moore et al J Neuropathol Exp. Neurol 2006 65(10): 995-1003
<https://academic.oup.com/jnen/article/65/10/995/2646712>
5. <https://rarediseases.org/rare-diseases/limb-girdle-muscular-dystrophies/>
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33610434/>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3617000/>

Abbildung 1

Quad RNA ddPCR (Pooled)

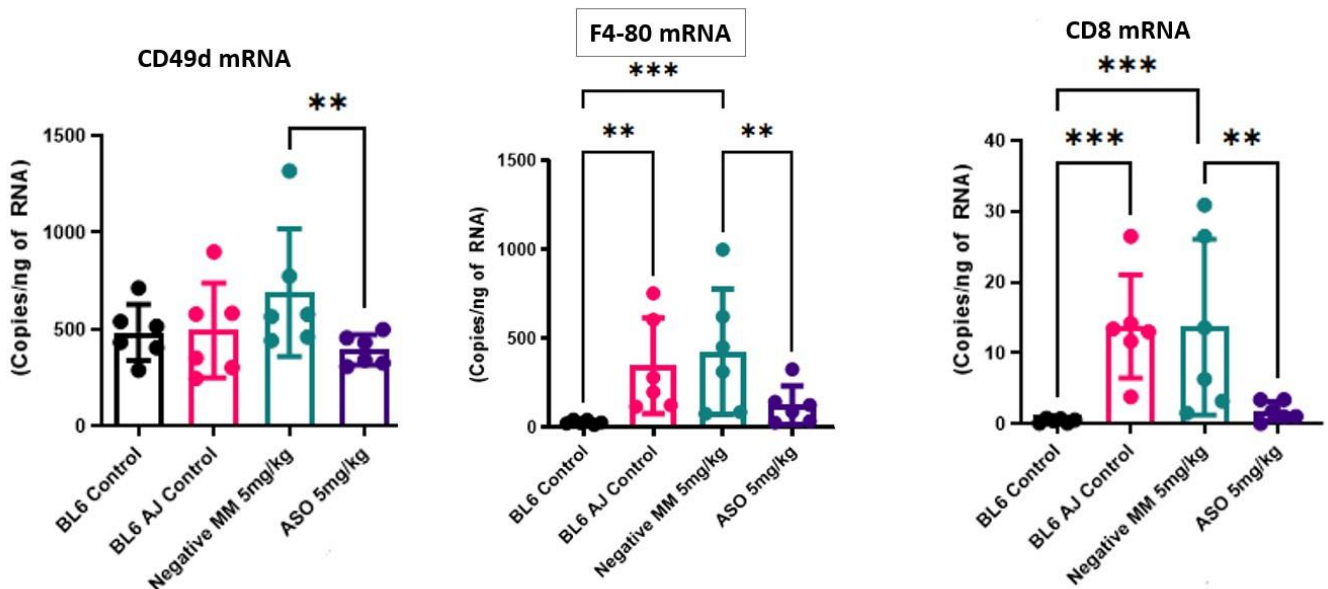
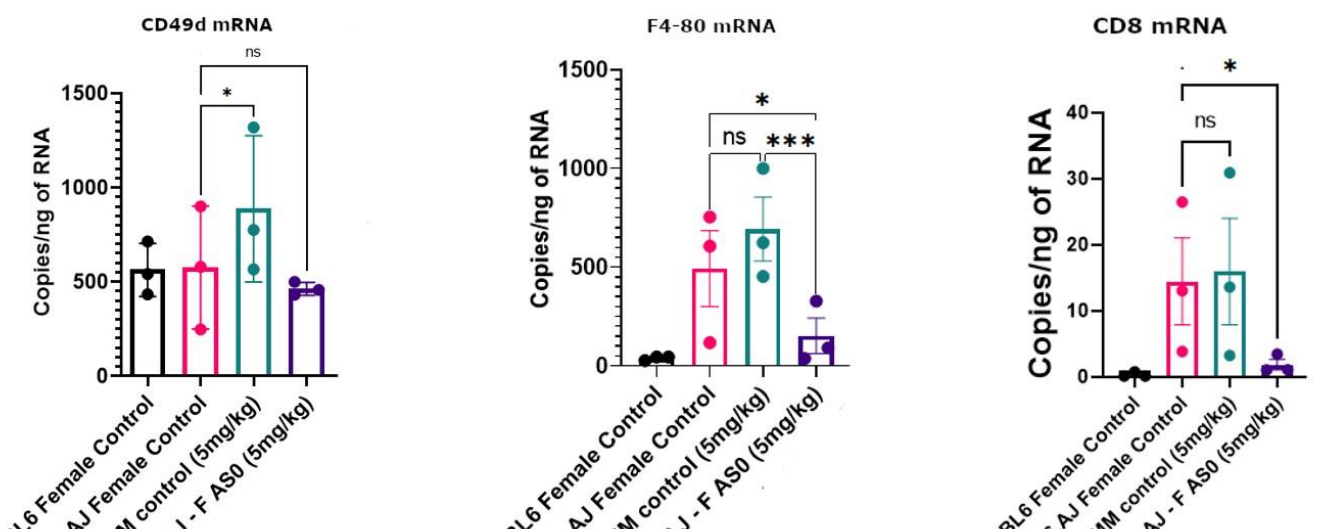


Abbildung 2

Quad RNA ddPCR (Female)



Die vorstehenden Studienergebnisse in den Psoasmuskeln deuten darauf hin, dass es zu einem Knock-down des Ziels CD49d auf RNA-Ebene kommt, wenn die CD8+- und F4/80+-Zellen im weiblichen Psoasmuskel verbleiben. In der Quadrizepsmuskulatur ist der Knock-down des Ziels CD49d weniger sichtbar, da die CD8+- und F4/80+-Zellen, die CD49d exprimieren, deutlich reduziert sind (um jeweils 86 % bzw. 70 %). Es bleiben somit weniger Zellen übrig, um eine statistisch signifikante Reduktion gegenüber den unbehandelten Mäusen der Kontrollgruppe feststellen zu können.

Die Ausgangssprache (in der Regel Englisch), in der der Originaltext veröffentlicht wird, ist die offizielle, autorisierte und rechtsgültige Version. Diese Übersetzung wird zur besseren Verständigung mitgeliefert. Die deutschsprachige Fassung kann gekürzt oder zusammengefasst sein. Es wird keine Verantwortung oder Haftung für den Inhalt, die Richtigkeit, die Angemessenheit oder die Genauigkeit dieser Übersetzung übernommen. Aus Sicht des Übersetzers stellt die Meldung keine Kauf- oder Verkaufsempfehlung dar! Bitte beachten Sie die englische Originalmeldung auf www.sedar.com, www.sec.gov, www.asx.com.au/ oder auf der Firmenwebsite!