

# NACHGEFRAGT



**Nancy E. Jones, PhD**

**Neuren Pharmaceuticals** ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entwicklung neuer Therapien für neurologische Entwicklungsstörungen konzentriert. Nach präklinischen Studien an einem AS-Mausmodell sorgte das Unternehmen 2019 mit folgender Schlagzeile für viel Wirbel in der Angelman-Community: NNZ-2591 hat das Potential alle Symptome des Angelman-Syndroms positiv zu beeinflussen. Inzwischen befindet sich das Medikament in einer klinischen Studie (Phase 1) und hat Orphan-Drug-Status in den USA. Höchste Zeit für uns, sich dort mal ein wenig umzuhören.

***Nancy E. Jones, PhD** ist **Vizepräsidentin für die klinische Entwicklung** bei Neuren. Sie arbeitet mit ihrem Team und weiteren medizinischen Experten an der Planung und Durchführung klinischer Studien für die Entwicklungsprogramme des Unternehmens. Ausgehend von den präklinischen Ergebnissen sind Nancy und ihre Kollegen ermutigt davon, dass NNZ-2591 für ein breites Spektrum von Syndromen nützlich sein könnte. Ihre Mission ist es, die Entwicklung von Therapien voranzutreiben, die die Lebensqualität besonders von Angelman-Patienten verbessern.*

***„AS-Patienten und ihre Familien verdienen hochwertige evidenzbasierte Informationen sowie die innovativsten Behandlungen, die möglich sind.“***

## **Wann und warum hat Neuren mit der Forschung am Angelman-Syndrom begonnen?**

Störungen der neurologischen Entwicklung haben verschiedene genetische und neuropathologische Ursachen und sind auf Patientenseite typischerweise sehr heterogen in ihrer Ausprägung. Viele Erkrankungen in diesem Bereich haben jedoch eine ähnliche neurobiologische Dysfunktion gemeinsam, nämlich Probleme mit der Konnektivität zwischen den einzelnen Gehirnzellen. Dies wiederum bedeutet, dass es trotz der unterschiedlichen Ursachen einen gemeinsamen Behandlungsansatz geben kann. Das Entwicklungsportfolio von Neuren umfasst Wirkstoffe, die in präklinischen Modellen nachweislich die synaptische Konnektivität verbessern. Einer dieser neuartigen Wirkstoffe, Trofinetide, hat in klinischen Studien, die von Neuren durchgeführt wurden, bereits den Nachweis erbracht, dass er klinische Symptome bei anderen seltenen, genetisch bedingten Störungen verbessern kann. Angesichts der zugrunde liegenden Probleme mit der synaptischen Konnektivität bei Angelman waren wir der Meinung, dass unser Wirkstoff NNZ-2591 eine potenziell nützliche Behandlung für das Angelman-

Syndrom sein könnte. Unser Entwicklungsprogramm begann 2019 mit sehr vielversprechenden Ergebnissen in einem Angelman-Mausmodell, woraufhin wir von der FDA den Orphan-Drug-Status erhielten.

## **Laut Ihrer Pipeline befindet sich der Kandidat „NNZ-2591“ für das Angelman-Syndrom bereits in Phase 1. Wie läuft diese Phase? Was sind die nächsten Schritte?**

Neuren führt derzeit eine Phase-1-Studie an gesunden Erwachsenen durch. Diese Studie wird die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit NNZ-2591 bewerten und Informationen darüber liefern, wie das Medikament aufgenommen und im Körper verteilt wird (die Pharmakokinetik des Medikaments). Die Studie ist derzeit im Gange. Nach Abschluss der Phase 1 werden wir die notwendigen Schritte einleiten, um 2021 mit einer Studie zum Angelman-Syndrom beginnen zu können. Es handelt sich dabei um eine Phase-2-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit NNZ-2591 bewerten soll.

## **NNZ-2591 - Was ist das? Wie funktioniert NNZ-2591?**

NNZ-2591 ist eine synthetische Version eines Fragments des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors (oder „Insulinlike growth factor, IGF-1); eines Wachstumsfaktors, der für die Entwicklung des Gehirns unerlässlich ist. Dieses

Fragment, "cGP" genannt, reguliert IGF-1 und hemmt Entzündungen im Gehirn. Eine normale Gehirnfunktion erfordert reife, gut erhaltene Synapsen. Der UBE3A-Mangel, der beim Angelman-Syndrom auftritt, beeinträchtigt die neuronale Kommunikation, indem er die Fähigkeit des Gehirns zur Synthese von Proteinen, die für den Aufbau von Synapsen benötigt werden, verringert und Mikroglia beeinträchtigt (Mikroglia sind spezialisierte Zellen, die Dendriten stärken, jene Teile der Neuronen also, die Synapsen bilden).

**„Durch die Normalisierung des IGF-1-Spiegels stellt NNZ-2591 die Fähigkeit des Gehirns wieder her, neue Synapsen zu bilden.“**

Durch die Hemmung der Entzündung rettet NNZ-2591 die Funktion der Mikroglia, also die Aufrechterhaltung der Synapsen.

**Wie können AS-Patienten von dieser Therapie profitieren?**

Wie bereits erwähnt, glauben wir, dass NNZ-2591 einen Effekt auf die zugrunde liegende Dysfunktion in den Synapsen und den Zellen haben kann, die das Wachstum und die Funktion der Synapsen regulieren.

**„Daher besteht das Ziel der Behandlung mit NNZ-2591 nicht nur darin, einen schnell wirkenden Einfluss auf bestimmte Symptome zu erzielen, sondern auch einen Einfluss auf die Gehirnarhitektur und -funktion zu haben, was im Laufe der Zeit zu Verbesserungen vieler Symptome des Angelman-Syndroms führen wird.“**

In der präklinischen Studie im AS-Mausmodell wurden konsistente Verbesserungen bei analogen Symptomen festgestellt, die für Patienten relevant und klinisch wichtig sind, darunter Kognition, Anpassungsverhalten, Motorik und Krampfanfälle. In der Phase 2-Studie werden wir in der Lage sein, die Auswirkungen auf den Schweregrad der Symptome bei den Patienten zu bestimmen und festzustellen, welche Symptome auf die Behandlung ansprechen könnten.

**Was macht das AS vom wissenschaftlichen Standpunkt aus interessant?**

Wie die meisten neurologischen Entwicklungsstörungen ist das AS durch Defizite in der synaptischen Bildung, Erhaltung und Funktion gekennzeichnet.

Wenn NNZ-2591 zu klinischem Nutzen für Patienten mit AS führt, wird dies unsere Überzeugung bestärken, dass es bei einem breiten Spektrum von Syndromen nützlich sein könnte, für die es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt.

**Wie beurteilen Sie die Aussichten für eine medikamentöse Behandlung des Angelman-Syndroms?**

Die Angelman-Community ist gut aufgestellt, um die klinischen Studien voranzutreiben, die für die Entwick-

lung potenzieller Behandlungen erforderlich sind. Die wissenschaftlichen Fortschritte, die beim Verständnis des Gens und der Methoden für die Gentherapie erzielt wurden, aber auch unser Verständnis der Pathologie des Angelman-Syndroms haben die Grundlage für die Förderung von Studien sowohl zu genmodifizierenden als auch zu medikamentösen Behandlungen gelegt. Ein weiterer wichtiger und entscheidender Beitrag waren kollektive Bemühungen der Angelman-Community, die Infrastruktur aufzubauen, um klinische Studien zu unterstützen. Registrierungen, Konsortien für Outcome Measures (Ergebnismessung), klinische und wissenschaftliche Beratungsgremien sowie familienzentrierte Studieninformationen haben eine entscheidende Rolle bei der Unterstützung der Entwicklung von klinischen Behandlungsprogrammen für das AS gespielt.

**Wie beurteilen Sie die Entwicklungsmöglichkeiten von komplett ausgewachsenen Angelman Gehirnen hinsichtlich NNZ-2591?**

Die Fähigkeit, neue Dendriten zu bilden und funktionierende Synapsen zu schaffen, besteht lebenslang, auch wenn sie im späteren Leben etwas nachlassen kann.

**„Wir glauben, dass es möglich ist, die synaptische Plastizität bei erwachsenen Patienten wiederherzustellen.“**

Ob die Größenordnung des klinischen Nutzens ähnlich ist und ob eine längere Behandlungsdauer erforderlich ist, wird in späteren klinischen Studien beurteilt werden. In einer klinischen Studie mit ‚Trofinetide‘, Neurens anderem Arzneimittelkandidaten bei Rett-Syndrom-Patienten bis 45 Jahren, war der klinische Nutzen bei älteren und jüngeren Probanden vergleichbar.

**Wurden die Forschungsergebnisse der AS-Mausstudie mit NNZ-2592 veröffentlicht? Falls ja, wo haben Sie diese veröffentlicht?**

Das Manuskript, das die Ergebnisse der Mausstudie zum Angelman-Syndrom (sowie zum Phelan-McDermid- und Pitt-Hopkins-Syndrom) beschreibt, ist derzeit in Arbeit.

**Planen Sie die Studie auch auf andere Länder als Australien auszuweiten?**

Die Standorte für die geplante Studie sind noch nicht endgültig festgelegt worden. Wenn die Studienorte bestätigt sind, werden diese bekannt gegeben und auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) veröffentlicht.

**Gibt es etwas, dass sie AS-Familien mitgeben möchten? Wie können sich diese über zukünftige klinische Studien von NNZ-2591 informieren?**

Unser Ziel ist es, eine sinnvolle Behandlung zu entwickeln, die allen Familien zur Verfügung steht. Während wir mit unserem Programm voranschreiten, werden wir Aktualisierungen oder Ankündigungen auf [neurenpharma.com](https://neurenpharma.com) bereitstellen.