

Genetisk validering av ANGPTL4 som målprotein

Lipigons Clinical Scientist Fredrik Landfors forskning ger starkt vetenskapligt stöd till att rikta läkemedel mot ANGPTL4, målproteinet för bolagets läkemedelskandidat Lipisense®. Centralt för arbetet är genetisk validering. Här berättar han mer om vad det är och vad det innebär för Lipigon.

Lipisense® är Lipigons längst framskridna projekt. Syftet är att sänka blodfettet triglycerider hos patienter med kraftigt förhöjda nivåer. Genetiska data visar att målproteinet för Lipisense®, ANGPTL4, är en oberoende riskfaktor för både hjärt-kärlsjukdom och typ 2-diabetes.

En expert på området, med omfattande kunskaper om ANGPTL4 som målprotein, är Fredrik Landfors, Clinical Scientist på Lipigon. Han har ägnat en betydande del av sin forskning åt att undersöka om genetiska data stöder valet av ANGPTL4 som ett viktigt mål för att reducera risken för kardiometabola sjukdomar genom sänkning av blodfetter.

Genom att identifiera, validera och implementera genetiska markörer eller andra biomarkörer för att förutspå hur ett läkemedel omsätts i kroppen och vilka effekter det kan ha, minskas utvecklingsrisken markant. Detta eftersom man med större säkerhet kan förutspå att och hur läkemedlet fungerar.

Högre chans att lyckas

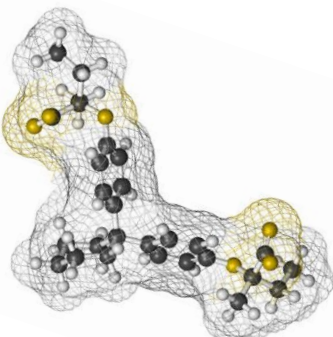
”Idag är det bara ungefär ett av åtta läkemedel som går in i en fas I-prövning som uppfyller det man vill åstadkomma i fas III-prövningen, till exempel förbättrad livskvalitet, minskad död, eller minskat återinsjuknande. Forskare kan få fina effekter på en biologiskt sjukdomsassocierad markör, till exempel ett protein i blodet, tidigt i utvecklingen men sedan visar det sig inte alls hjälpa patienten eftersom sjukdomsprocesser innehåller oändligt många okända parametrar”, säger Fredrik Landfors.

Det kan till exempel handla om fel tajming i sjukdomsprocessen, okända mekanismer vi inte förstår och oförutsedda bieffekter som konkurrerar ut den potentiella nyttan.

Läkemedel som riktar in sig mot genetiskt validerade målprotein har däremot två till fyra gånger högre chans att ge positiva effekter för patienter. Det innebär att sannolikheten för att en läkemedelskandidat som går in i fas I framgångsrikt tar sig igenom alla kliniska faser ökar från 12,5 till 25–50 procent.

”Det betyder att vi utsätter våra patienter för färre forskningsläkemedel som inte fungerar och ur en ekonomisk synvinkel innebär det att risken i projekten minskar betydligt”, säger Fredrik Landfors.

Genetiskt validerade målprotein



Vad menas då med genetiskt validerade målprotein, och varför kan genetisk validering förutsäga vilka läkemedel som kommer att fungera?

Den prekliniska utvecklingen, det vill säga före fas I, baseras ofta på djurmodeller och cellförsök i laboratoriemiljö. Dessa modeller representerar ofta bara delar av sjukdomsförloppet hos människor och är därmed inte helt translaterbara. Ett sätt att stärka argumentationen är genom genetiska studier.

”Läkemedelskandidater som ska testas på människor måste såklart utvärderas mycket noggrant och ju bättre vi förstår dess målprotein, desto bättre chans har vi att genomföra bra kliniska studier. Genetiken hjälper oss att på ett enklare sätt screena målprotein för människor utan att bedriva tidiga kliniska läkemedelsprövningar.”

Människor delar de flesta genvarianter med varandra, och varje människas genetiska uppsättning består av tre miljarder baspar. Cirka 30 miljoner av dessa, det vill säga en procent, kodar för de 20 000 proteiner som bygger upp kroppen. Innan varje ny befruktning kommer vissa av dessa baspar förändras, dvs generna har ”muterat” innan de förs vidare till nästa generation.

”Oftast saknar det betydelse, men ibland kan det leda till att proteinkodande baspar byts ut, vilket leder till att proteinet tappar sin funktion, helt eller delvis. Ibland leder sådana genvarianter till sjukdom, men ibland kan de faktiskt också leda till minskad sjukdom. Dessa varianter kan användas som ett genetiskt surrogat för läkemedlet. Om en sänkning av målproteinets nivå via en genförändring skyddar mot sjukdom, så är det också mer sannolikt att en sänkning genom läkemedel kommer att ha skyddande effekter”, säger Fredrik Landfors.

Flera studier validerar ANGPTL4

Fredrik har tillsammans med kollegor genomfört genetiska studier av de blodfettssänkande målproteinerna ANGPTL3, ANGPTL4, och APOC3.

”Om vi tar ANGPTL4 som exempel, så har det visat sig både i våra och andras studier att naturlig variation i ANGPTL4:s gensekvens som leder till förlust av proteinets funktion också leder till sänkta triglycerider, minskad risk för aterosklerotisk, åderförfattande, hjärtsjukdom och lägre förekomst av typ 2-diabetes.”

Tidigare studier har även visat förbättrad glukoskontroll vid glukosbelastningstest hos dessa människor som har en lägre andel fungerande ANGPTL4.

”Sammantaget innebär det sannolikt att en kraftig sänkning av ANGPTL4 kommer att få liknande goda effekter – chansen ökar som sagt 2–4 gånger”, säger Fredrik Landfors.

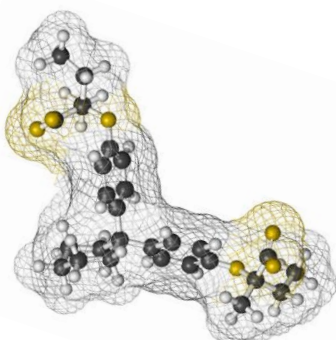
För Lipigons del innebär det att utvecklingsrisken minskar och bolaget har högre sannolikhet att nå sina milstolpar.

För ytterligare information, vänligen kontakta:

Stefan K. Nilsson, VD, Lipigon

E-post: stefan@lipigon.se

Telefon: 0705-78 17 68

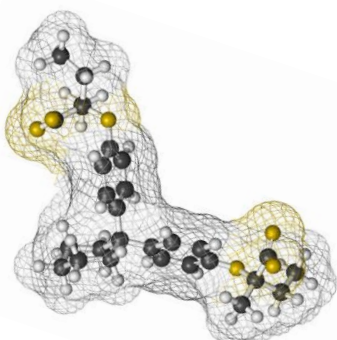




Om Lipigon

Lipigon Pharmaceuticals AB är ett läkemedelsbolag i klinisk fas som utvecklar läkemedel med nya, unika verkningsmekanismer (first-in-class) för sjukdomar orsakade av rubbningar i kroppens hantering av fetter. Bolagets verksamhet bygger på över 50 års lipidforskning vid Umeå universitet. Lipigon fokuserar initialt på ovanliga sjukdomar som kan ge sär läkemedelsstatus och på nischindikationer, men på sikt har bolaget möjlighet att rikta sig mot bredare indikationer inom området, som diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Lipigons pipeline består av fyra aktiva projekt: RNA-läkemedlet Lipisense® mot förhöjda triglycerider där fas II-studier planeras under Q1 2024, ett RNA-läkemedelsprojekt mot lungskada, ett genterapiprojekt för behandling av den sällsynta sjukdomen lipodystrofi tillsammans med Combigene AB (publ) samt ett småmolekylsprojekt för behandling av dyslipidemi (allmänna blodfetterrubbningar) i samarbete med HitGen Inc. Läs mer på www.lipigon.se.

Bolagets aktie (LPGO) är föremål för handel på Nasdaq First North Growth Market. Certified Adviser är G&W Fondkommission.



Tvistevägen 48 C, SE-90736 Umeå, Sweden

Tel: +46(0)705781768, info@lipigon.se

Org.nr: 556810-9077

lipigon.se