

Проект Каталист и PTC124

Проект Каталист беше започнат от тези, които вярват в намирането на изход за поколението млади хора с диагноза Мускулна дистрофия на Дюшен. През 2003 г. от Главния проект за мускулна дистрофия стартира Проект Каталист.

Проект Каталист е първа по рода си инициатива за изследване, което е предназначено да открива нови медикаменти за лечение на поколението млади хора с мускулна дистрофия на Дюшен (DMD). Това, което движи Каталист, е сътрудничеството между Главния проект за мускулна дистрофия (PPMD) и PTC Therapeutics, Inc. (PTC), биофармацевтична компания, фокусирана върху откриването, развитието и изнасянето на пазара на малкомолекулярни медикаменти.

Първото усилие, положено от Проект каталист бе преклинично изследване върху PTC124, за който Проект Каталист спомогна да бъде създадено в лабораторията на научния им консултант, д - р Х. Лий Суийни. Д-р Суийни е също така консултант към PTC Therapeutics и играе важна роля в подпомагане на PTC да установи мускулна дистрофия на Дюшен като една от първите възможни знаци за PTC124, който също така е бил изследван за лечение на муковисцидоза. PTC124 има възможност да помогне на близо 15 % от пациентите с мускулна дистрофия на Дюшен, тези, които имат мускулна дистрофия, дължаща се на мутация.

Главния проект за Мускулна Дистрофия бе определен да продължи усилията за откриване на лечение за 100% от пациентите с мускулна дистрофия на Дюшен. Разчитайки на положителните работни взаимоотношения, установени в процеса на проучванията на PTC124, Главния проект за мускулна дистрофия и PTC си сътрудничеха при прилагане на патентованата технология за откриване на медикаменти на PTC - GEMS (Gene Expression Modulation by Small-molecules) за откриване и разработване на ново лечение на мускулна дистрофия на Дюшен. За повече информация, свързана с PTC или технологията GEMS, посетете интернет страницата на PTC на адрес <http://www.ptcbio.com/>.

PTC124

PTC124 е перорално приеман експериментален продукт, кандидат за напредъка при лечението на генетични изменения, дължащи се на nonsense мутации. Nonsense мутациите представляват изменение на едно място в генетичния код, което прекъсва преждевременно процеса на транслация, произвеждащо скъсен, нефункциониращ протеин. PTC124 е проявил активност в преклиничния генетичен модел на заболяването, потискайки nonsense мутациите и позволяващ възстановяване на произвеждането на функциониращи протеини с цялата им дължина. В първа фаза на клиничните опити, PTC124 общо взето бе понесен добре, достигна набелязаната концентрация в плазмата, което бе придружено с активност в предклиничния модел, и не предизвика рибозомна readthrough на нормалните стоп кодони. Фармакокинетичното моделиране на резултатите от Фаза 1 позволи разработването на дозиращ режим за изследванията във Фаза 2 при муковисцидоза (CF) и мускулна дистрофия на Дюшен (DMD).

Счита се, че 10% от случаите на муковисцидоза и 13% от случаите на мускулна дистрофия на Дюшен се дължат на nonsense мутации. PTC вярва, че PTC124 е възможно да бъде приложен в широк обхват при други генетични измемения, при

които nonsense мутациите са причина за заболяването. FDA разреши PTC124 Fast-Track и Orphan Drug обозначения за лечението на муковисцидоза и мускулна дистрофия на Дюшен, дължащи се на мутации. На PTC124 също така му е официално даден статус на orphan drug за лечението на мускулна дистрофия на Дюшен и муковисцидоза от Комитета за Orphan медицински продукти (COMP) на Европейската медицинска агенция (EMA). Разработването на PTC124 е подпомагано със субсидии от Асоциацията на мускулната дистрофия (MDA), Фондацията за муковисцидоза Therapeutics, Inc. (CFFT), FDA's Office of Orphan Products Development (OOPD), и от Центъра за общи клинични изследвания, отпуснати от Националния център за Средства за изследвания (NCRR).

PTC Therapeutics получава Fast Track обозначение за PTC124 за лечението на мускулна дистрофия на Дюшен

SOUTH PLAINFIELD, NJ March 30, 2006 - PTC Therapeutics, Inc. (PTC), биофармацевтична компания, съсредоточена в откриването, разработването и представянето на пазара на перорално приемани, патентовани малкомолекулни лекарства, които целят да контролират процеса на посттранскрипция, днес съобщи, че на компанията е било дадено Fast Track обозначение от Управлението за хранителни продукти и лекарства на САЩ (FDA) за разработване на PTC124 за лечение на Мускулна дистрофия на Дюшен (DMD), дължаща се на мутация в гена, отговорен за дистрофията. През декември 2004, PTC124 получи от Управлението за хранителни продукти и лекарства на САЩ обозначение Orphan Drug за лечение на Мускулна дистрофия на Дюшен. PTC124 в момента се намира във втора фаза на клинични изследвания за мускулна дистрофия на Дюшен и муковисцидоза, за случаите, в които причината за заболяването е мутация. PTC очаква да завърши Втора фаза на клинични изследвания във втората половина на 2006 г.

Програмата Fast Track е предназначена да улесни развитието и да ускори рецензиите за новите лекарства, предназначени да третират сериозни или животозастрашаващи състояния, и които демонстрират потенциал да посрещнат несрещана досега необходимост от лекарства. Изследователските програми, които получат Fast Track обозначение обикновено са с предимство в рецензирането от FDA (6-месеца срещу стандартните 10 месеца).

“Fast Track обозначението в мускулна дистрофия на Дюшен е допълнителен и важен елемент в развитието на PTC124,” каза Стюарт У.Пелтс, Ph.D., Президент и СЕО на PTC; “мускулна дистрофия на Дюшен е несрещана медицинска нужда, където за момента има само варианти за успокоение. Надяваме се, че PTC124 ще представлява една възможност за лечение на пациенти с мускулна дистрофия на Дюшен, дължаща се на nonsense мутации.”

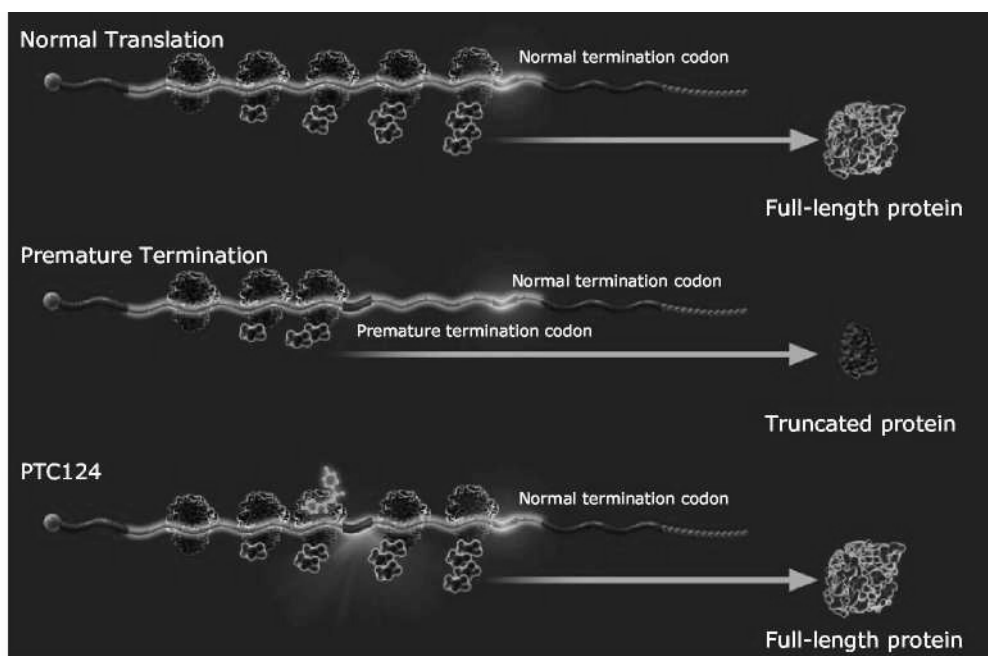
Относно PTC Therapeutics, Inc.

PTC е биофармацевтична компания съсредоточена в откриването, разработването и представянето на пазара на перорално приемани, патентовани малкомолекулни лекарства, които целят да контролират процеса на посттранскрипция. Процесите на пост-транскрипционен контрол са от голямо значение за регулирането на темпото и синхронизиране на производството на клетъчни протеини. PTC обединява патентовани технологии и обширни познания за процесите на посттранскрипционен контрол, които

прилага в изследванията си на медикаментите и дейностите по разработването им. Заявките за клинични и преклинични продукти, които са в процес на обработка от РТС, са насочени към множество признаци, включително генетични изменения, онкология и инфекциозни заболявания.

РТС124: НАУЧНО ВЪВЕДЕНИЕ

РТС124 е непознато досега, перорално назначавано малкомолекулно химично съединение, което има за обект на действие отделни генетични изменения, като мутациите. Генетичните изменения се получават в следствие на мутации в ДНК на отделните индивиди. Мутациите са изменения в ДНК, които, когато се транскрибират в mRNA, вмъкват кодон с преждевременно завършена транслация. Тази промяна прекъсва процеса на транслиране от рибозомите на по-ранна позиция от нормалната, произвеждайки прекъснат, нефункциониращ протеин. РТС разработва РТС124 за лечение на генетични изменения, в които причина за заболяването е мутация.



Диаграма 1. Транслация на mRNA в протеина: сравнение между нормална транслация, преждевременно прекратена транслация и лечение с РТС124, който възстановява синтеза на протеин с пълна дължина.

Офисът за редки болести към Националният здравен институт (NIH) счита, че тези генетични изменения са отговорни за по-голямата част от рядкострещаните болести, които засягат 25 милиона човека в САЩ. Счита се също, че средно около 5-15 % от пациентите с някои от поне 1,800 различни генетични изменения има като основна причина за заболяването мутация, като в това число влизат муковисцидозата, мускулната дистрофия на Дюшен, спинална мускулна атрофия, хемофилията, болести на липозомните депозити, ретинитис пигментоса, фамилна хиперхолестеролемия и някои видове рак. РТС са провели множество ин витро и преклинични изследвания с животни с РТС124. Измежду важните резултати на тези изследвания са:

- Назначаването на РТС124 дава резултат при произвеждане в пълната му дължина

на функционално активен дистрофин, както в ин витро, така и в животинските модели с мускулна дистрофия на Дюшен. Подобно на него, назначаването на PTC124 даде резултат и при произвеждането в пълната дължина и функционално активен CFTR в моестрите на мишки с муковисцидоза.

- PTC124 показва по-голяма ефикасност и активност от гентамицина при разчитането на преждевременно прекъснатите кодони при ин витро изследванията.
- В ин витро и обезопасените фармакологични изследвания с животни, действието на PTC124 беше ограничено върху преждевременно прекъснатите кодони, вследствие на мутации. При тези изследвания няма данни за разчитане на нормално завършени кодони, дори когато PTC124 бе тестван в значително по-голяма концентрация в плазмата, от тази, която се очаква да бъде назначавана на пациенти.

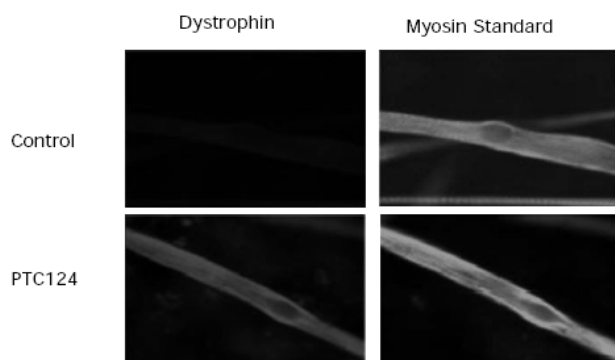


Figure 2. Immunofluorescence images of myotubes from mdx mice stained for dystrophin (left panels; red) and myosin (right panels; green).

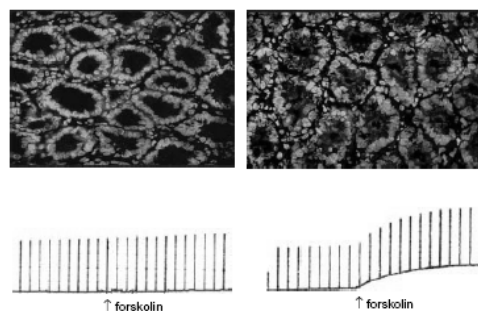


Figure 3. Immunofluorescence staining of CFTR in duodenal glands and forskolin-induced CFTR ion channel activity in CF mouse model: PTC124- untreated (left) and treated (right).

Изследванията във Фаза 1 на PTC124 с една и с няколко дози при здрави доброволци са завършени успешно. В последното тримесечие на 2005, PTC започна Фаза 2 на клиничните опити с PTC124 с пациенти с мускулна дистрофия на Дюшен (DMD) причинена от мутация, и Фаза 2 на клиничните опити с PTC124 с пациенти с муковисцидоза (CF) причинена от мутации.

През октомври 2006, PTC представиха предварителни резултати от опитите с пациентите с МД на Дюшен. В тази 2 фаза на това отворено изследване, проведено в няколко центъра, с различни дози, се оценява синтезирането на дистрофин в мускула, и също нивото в кръвта на произхождащата от мускула кинеза на креатин като мярка за цялостност в мускула.

Оценена е също сигурността, съвместимостта и фармакокинетичността на PTC124. Резултатите от това изследване показват, че PTC124 е приет много добре и предполага фармакологично действие, базиращо се на предварителни данни, които показват увеличаване на дистрофин в мускулните биопсии при голям брой пациенти, както и статистически значителен напредък при креатин киназата в кръвта. Въпреки, че за събиране на данните за промени в симптомите, свързани с мускулната дистрофия на Дюшен, бе използван неофициален конспект, някои родители и учители са докладвали, че момчета, участвали в изследването, са имали подобрене от гледна точка на по-голяма активност и нарастваща издръжливост по време на лечението. Възможни отрицателни ефекти, свързани с лекарството, не са често срещани - слаби до умерени по тежест; не са оказали влияние за прекъсване или прекратяване на терапията, и са

били обратими. Няма никакви опасения за сигурността, които да са обосновани с физически прегледи, измерване на жизнени показатели, електрокардиограми, или лабораторни параметри. Съвместимостта е отлична.

През ноември 2006, изследователите от РТС представиха данни от фаза 2 на клиничните изследвания в САЩ и Израел за муковисцидозата. При изследването в САЩ участваха няколко центъра, докато при това в Израел – само един. И двете изследвания са отворени, с различни дози, изразяващи промяната на проводимостта на хлорните канали, използвайки стандартна назална трансепителиална разлика в потенциалите (TEPD) процедура при пациенти с муковисцидоза, причинена косвено от мутации. Оценена е също сигурността, съвместимостта и фармакокинетиката на R124. По време на двете изследвания, при които са изпробвани различни нива на дозиране на R124, преценката на TEPD показва статистически значимо подобрене на средното CFTR-зависимо секретирание на хлорид в дихателните пътища. В края на първия цикъл на лечението, 18 от 42 пациенти от двете изследвания са реагирали с промяна от поне -5 mV в секретирането на хлорид TEPD и 15 от 42 пациента - секретирание на хлорид TEPD със стойности, в приетите за нормални граници (по-електронегативно от -5 mV). При пациентите с муковисцидоза в наблюдавана ответна реакция при секретирането на хлорид както в САЩ, така и в Израел, сред някои от най-често срещаните генотипни мутации, засягащи пациентите с муковисцидоза. След оценяване на изследванията поотделно, резултатите от израелското изследване демонстрираха статистическа значимост при населението за отговора при секретирането на хлорид TEPD като цяло, докато междинните резултати от изследването в САЩ показваха такава реакция при някои пациенти, но посоката на развитие не достигна статистическо значение. Разликите между реагирането на откриване на секретирание на хлорида между двете изследвания се получава може би от броя на влияещите фактори, включително разликите при употребата на съпътстващите лекарства за инхалация.

Общия брой на неутрофилите в кръвта също беше наблюдаван, преди и по време на лечението с R124 тъй като муковисцидозата е непряко заболяване на неутрофили, и намаляне броя на неутрофили в кръвта може да е следствие от действието на R124. Статистически значимо намаляване на броя на неутрофили в кръвта бе наблюдавано и в двете изследвания – в САЩ и в Израел. Освен това, и в двете изследвания са забелязани подобрения в нивата на циркулиращите в кръвта чврнодробни ензими, поддържайки предположението, че от R124 биха могли да се извлекат ползи за целия организъм при пациенти с муковисцидоза, която подлага на риск много от органите им. Тенденцията към подобряване на функциите на белите дробове и телесното тегло са наблюдавани също при пациенти, участващи в програмата на фаза 2. Въпреки, че официалната оценка на симптомите не е част от програмата на фаза 2, голям брой пациенти съобщиха за намаляне обема и плътността на храчките, намаляне честотата и силата на кашлицата и, че се чувстват значително по-добре по време на терапията с R124. R124 бе приет добре, в резултат на отлично съчетаване с режима на лечение.