

Produktundersøgelse og udvikling Stabilisering af Fragilt X

Af **Michael Flanagan**, Senior skribent hos Seaside

Oversat for *FragiltX.dk* af *Dion Rønne*, Webmaster, februar 2010 (oversat med tilladelse)

Det har længe været formodet, at en usædvanlig stor proteinsammensætning spiller en rolle i neurologiske lidelser som Fragilt X Syndrom, men man har kun gjort små fremskridt med at identificere terapeutiske mål.

Seaside Therapeutics LLC mener, at de har fundet en i metabotropisk glutamat receptor 5 og i mandags [2. november 2009] annoncerede de starten på et licensovertaget Fase I forsøg med en lille molekyle-modvirker.

Fragilt X Syndrom er en arvelig form af mental retardering og en af de oftest forekomne kendte årsager til autisme, ifølge til Randall Carpenter, præsident og CEO af Seaside.

Tilstanden er karakteriseret ved nedsat neurale og kognitive udvikling forårsaget af genpartens fravær af FMR1 genen, som koder for det fragile / skrøbelige X's mental retarderings protein (FMRP).

Mens afvigende proteinsyntesen er blevet foreslået som en årsag til en række neurologiske lidelser, er det at finde medicinsk behandling lettere sagt end gjort (se SciBX: Science-Business Exchange, 11. Juni, 2009).

Seaside mener nu, at de kan have fundet en der virker.

Ifølge Carpenter, ville FMRP normalt virke som en negativ kontrol på metabotropisk glutamat receptor 5 (mGluR5). Han sagde at en teori om den grundlæggende fysiologiske sygdomslære om Fragilt X Syndrom er, at FMRP er fraværende på grund af en FMR1 mutation. Dette fører til en ukontrolleret aktivering af mGluR5, som igen forårsager stor lokal proteinsammensætning og nedsat synaptisk plasticitet, hvilket igen resulterer i de neurologiske og adfærdsmæssige symptomer der er karakteristiske for sygdommen.

Disse omfatter kognitiv svækkelse, forsinket motorisk udvikling, asocial adfærd og krampeanfald.

Meget af den tidlige forskning, som Seaside er baseret på, blev gennemført ved Howard Hughes Medical Institute i **Massachusetts Institute of Technology** [USA], af videnskabelige grundlægger Mark Bear. Han var den første som i forsøgsmus med en påtvunget FMR1, påviste at mGluR5 og FMRP fungerer funktionelt som modsatte par. Resultaterne blev offentliggjort i *Neuron* i december 2007.

Carpenter sagde også at Bear var i stand til at vise, at en mGluR5 modpart [en med modsat egenskab] modvirker den abnorme karakteristiske adfærd og symptomer hos forsøgs-mus med påtvunget Fragilt X Syndrom.

"Vi gik i gang med at lede efter det mest avancerede sæt af forbindelser mod mGluR5 og endte med at være på det rigtige sted på det rigtige tidspunkt," sagde Carpenter. Dette skete da **Merck & Co Inc.** besluttede at forlade psykiatri området og nedprioriterede en samling små molekulare mGluR5 modpartner.

I midten af 2005, anskaffede Seaside sig licens til samlingen.

Et stigende antal Fase I forsøg vil undersøge sikkerheden og farmakokinetikken [farmaceutisk indvirkning] af oral STX107 [oral=indtages gennem munden] hos raske forsøgs-

personer, og resultaterne forventes ved udgangen af 1Q10. (første kvartal 2010)

"Hvis alt går efter planen, håber vi at afprøve STX107 på patienter i midten af 2010," tilføjede Carpenter.

Seaside's andet program udsprang af drøftelser om mGluR5 programmet med Autisme forskningsfællesskabet, hvorigennem virksomheden blev bekendt med, ved tilfældige observationer fra klinikere, at Fragilt X patienter, der blev behandlet med generiske Baclofen for sygdommen Gastroesophageal reflux (GERD) [en tilstand med sure opstød, hvor den flydende del af maven gylper (bakker op eller refluxes) i spiserøret] viste markante kognitive forbedringer.

Baclofen er en GABA B-receptor modpart [=med modsat virkning end GABA B receptor], som har været markedsført i 30 år som en racemisk blanding [medicinsk/kemisk fagudtryk for komplekse kemiske strukturer i indbyrdes relationer].

"Vi opdagede, at R-isomeren var meget mere aktive i mus med påført Fragilt X og faktisk fjernede den en række af de unormale symptomer, på samme måde som mGluR5 modpartner gør" sagde Carpenter.

"Fordi vi kan efterprøve en koblings strategi og forbinde vores program til alle de etablerede sikkerhedsdata for generiske Baclofen, så har dette program et forspring," tilføjede han. Med den førende kandidat fra R-Baclofen programmet, STX209, påbegyndtes et Fase II blandings forsøg med unge og voksne patienter i december 2008 bestående af både dobbeltblindforsøg, og placebokontrolleret.

Resultaterne forventes at foreligge i slutningen af marts eller begyndelsen af april 2010.

Seasides primære finansieringskilde for begge programmer er en anonym familieinvesteringsfond, der foreløbig har ydet 60 millioner dollars, herunder en 30 millioner dollar rate forhandlet på plads i september [2009] (se BioCentury, Sept 21).

Virksomheden har også modtaget overførbare forskningstilskud fra **NIH** [USA's National Institutes of Health] samt private grupper som **Autisme Speaks** [USA] og **FRAXA Research Foundation** [USA].

Familiefonden har givet tilsagn om yderligere kapital, som kunne være tilstrækkelig til at bære Seasides forskningsprogrammer igennem til markedet i USA, selv om Carpenter sagde, at selskabet er i drøftelser om partnerskaber uden for USA.

VIRKSOMHEDER OG INSTITUTIONER OMTALT:

Autisme Speaks, New York, N.Y. [USA]
FRAXA Research Foundation, Newburyport, Mass [USA]
Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, Mass [USA]
Merck & Co Inc. (NYSE: MRK), Whitehouse Station, NJ [USA]
National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Md [USA]
Seaside Therapeutics LLC, Cambridge, Mass [USA]

NB: Tekst i [] er tilføjet af oversætter for at lette forståelsen.