

INALO

Intra Nasal Application of Alarin for Treatment of Obesity

Programm / Ausschreibung	Bridge, Brückenschlagprogramm, 30. Ausschreibung Bridge 1	Status	abgeschlossen
Projektstart	03.02.2020	Projektende	31.05.2021
Zeitraum	2020 - 2021	Projektlaufzeit	16 Monate
Keywords	Alarin, Peptid, intranasal, Übergewicht, Therapie		

Projektbeschreibung

Fettleibigkeit (Adipositas) hat sich zu einer weltweiten Epidemie entwickelt. Komorbiditäten der Adipositas wie Typ-2-Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Atherosklerose sind für Patienten und die Sozialversicherungen kostspielig. Die Behandlung von Fettleibigkeit umfasst mehrere Facetten, darunter Lebensstiländerungen, bariatrische Chirurgie und Pharmakotherapie. Da Veränderungen im Lebensstil ein hohes Maß an Patient compliance erfordern, welche manchmal schwer zu erreichen ist, und die chirurgische Intervention teuer und invasiv ist, ist die Pharmakotherapie für viele Patienten die primäre Option. Die meisten Medikamente, welche bei der Behandlung von Adipositas verwendet werden, erzielen durchschnittlich nur eine Gewichtsabnahme von weniger als 4 kg und sind zum Teil mit schweren Nebenwirkungen assoziiert. Daher besteht ein dringender Bedarf an der Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung der Adipositas. Adipositas umfasst metabolische und neurohormonelle Prozesse. Um eine bestmögliche pharmakologische Behandlungen zu erzielen, ist es wichtig, die neurohormonellen Prozesse zu kennen, welche Hunger, Sättigung und die Bildung von Körperfett regulieren. Unser Labor hat ein neuartiges regulatorisches neuronales Eiweißhormon namens Alarin identifiziert, das die akute Nahrungsaufnahme und den Körperstoffwechsel nach intrazerebroventrikulärer (i.c.v.) Injektion in Ratten und Mäusen verändert.

Neuere Studien haben gezeigt, dass intranasal applizierte neuronale Eiweißhormone (Neuropeptide) die akute und chronische Nahrungsaufnahme beeinflussen. Aus therapeutischer Sicht ist gut belegt, dass die intranasale Verabreichung von Medikamenten nicht invasiv ist und daher eine ausgezeichnete Möglichkeit der Medikamentenabgabe an das Gehirn darstellt. Unsere vorläufigen Daten deuten darauf hin, dass die intranasale Anwendung von Alarin die akute Nahrungsaufnahme verringert. Es liegen jedoch keine Daten über eine langfristige Gabe von Alarin und den Effekt auf übergewichtige Individuen vor.

Wir gehen davon aus, dass die langfristige intranasale Anwendung von Alarin die Nahrungsaufnahme und das Gewicht von fettleibigen Personen verringert. Außerdem erwarten wir, dass die langfristige intranasale Anwendung von Alarin mit keinen oder nur mit geringen Nebenwirkungen einhergeht und somit sicher ist. In dieser „Proof of Principle“-Studie werden wir fettleibige und normalgewichtige Mäuse mehrere Wochen lang intranasal mit Alarin behandeln und den Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht analysieren. Darüber hinaus werden wir verschiedenste Parameter testen um potentiell auftretende Nebenwirkungen nachweisen zu können und den Wirkmechanismus zu verstehen.

Die Studie wird im Forschungsprogramm für Rezeptorbiochemie und Tumorstoffwechsel an der Abteilung für Kinderheilkunde der Paracelsus Medizinischen Universität (SALK) als akademischer Partner und dem kleinen Biotech-Unternehmen APEPTICO durchgeführt. Das Team von SALK verfügt über umfangreiche Erfahrungen mit der Erforschung von Neuropeptiden und verschiedenen Tiermodellsystemen, einschließlich diätetisch bedingter Fettleibigkeit und intranasaler Verabreichung von Neuropeptiden. APEPTICO beschäftigt sich mit der nicht-klinischen, technischen und klinischen Entwicklung von therapeutischen Peptiden. APEPTICO verfügt über umfangreiche Erfahrung im gesamten Arzneimittelentwicklungsprozess, insbesondere bei der Verabreichung von Peptiden durch Inhalation. Die Expertise des akademischen Partners und des Unternehmenspartners ist damit die ideale Basis für die geplante „Proof-of-Principle“-Studie, welche die Grundlage für eine künftige ausgedehnte Zusammenarbeit in Bezug auf das therapeutische Potenzial von Alarin als Medikament gegen Fettleibigkeit bilden soll.

Abstract

Obesity is a severe worldwide epidemic. Obesity comorbidities, such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, and atherosclerosis, are costly for patients and governments. The treatment of obesity involves several facets, including lifestyle changes, bariatric surgery, and pharmacotherapy. As changes in lifestyle require considerable patient commitment that is sometimes unachievable, and surgery is expensive and invasive, pharmacotherapy is the primary option for most patients. Most drugs cause weight loss of < 4 kg compared with controls, and show severe adverse effects. Therefore, there is an urgent need for the development of new anti-obesity drugs.

Obesity involves metabolic and neurohormonal processes. To understand the pharmacological treatments, it is important to know the main neurohormonal processes that regulate hunger, satiety, and the formation of body fat. Our laboratory has identified a novel regulatory (neuro)-peptide called alarin, which alters acute food intake and body metabolism upon intracerebroventricular (i.c.v.) injection in rats and mice.

Recent studies have revealed that intranasally applied neuropeptides influence acute and chronic food intake. From a therapeutic standpoint, it is well recognized that intranasal administration of drugs is non-invasive and therefore an excellent way of drug delivery to the brain. Our preliminary data indicate that intranasal application of alarin decreases acute food intake in lean rats. However, no data are available indicating whether alarin can alter food intake in obese animals, if the effect is persistent and if there are major side effects. We hypothesize that long-term intranasal application of alarin decreases food intake and body weight in obese mice. We further hypothesize that long-term intranasal application of alarin is safe with no, or minor, side effects. In this proof of principal study, we will treat obese and normal-weight mice intranasally with alarin for several weeks and analyze the effect on food intake and body weight and body fat formation as well as diverse metabolic parameters. In addition, we will test various parameters to detect potential side effects and to elucidate the mechanism of action.

The study will be performed at the Research Program for Receptor Biochemistry and Tumor Metabolism at the Department of Pediatrics of the University Hospital of the Paracelsus Medical University (SALK) as academic partner and the small biotech company APEPTICO. The team at SALK has ample experience with neuropeptide research and diverse animal model systems including diet induced obesity and intranasal delivery. APEPTICO has been engaged in the non-clinical, technical and clinical development of therapeutic peptides. APEPTICO has significant experience in the entire drug development process, especially related to administration of peptides by inhalation. Thus, the expertise of the academic partner and the company partner are the ideal basis for the planned proof of principle study, which should provide the basis for a more extensive collaboration regarding the therapeutic potential of alarin as an anti-obesity drug.

Projektkoordinator

- Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken Betriebsgesellschaft mbH

Projektpartner

- APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH