

APTAHEM

Malmö den 1 november 2019

Nyhetsbrev november 2019

VD kommentar

I detta nyhetsbrev gläder det mig att kunna presentera en överblicksbild av Apta-1s unika multifunktionella verkningsmekanism (mechanism of action; MoA). Vi vet att det är många av er som är intresserade av den djupare vetenskapen och i och med NHP-studiens omfång kan vi nu visa de större dragen för hur Apta-1 verkar under sepsis-liknande förhållanden.

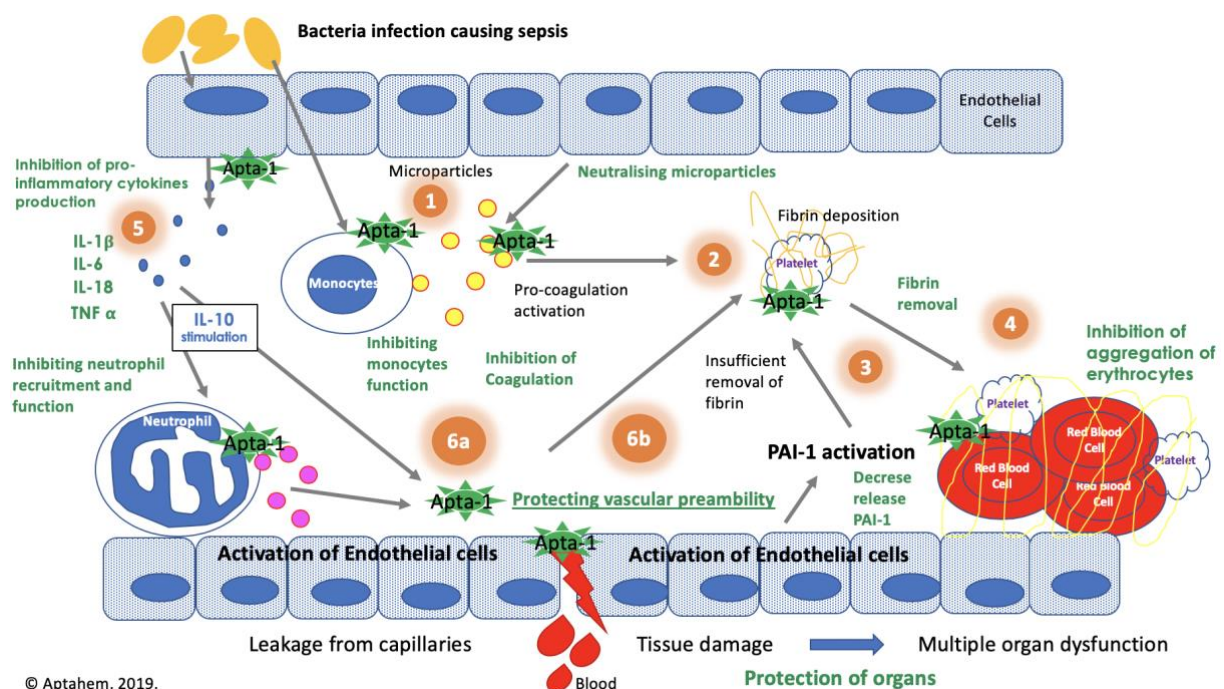
Stort bidrag från NHP-studien

Vi presenterade nyligen en NHP-rapport kring vår sepsis-kandidat Apta-1 vilken tydliggjort samt bekräftat tidigare studieresultat och därmed den arbetsteori runt dess verkningsmekanism. För att förklara på ett övergripande sätt har vi illustrerat i en förenklad grafik på hur sepsis propagerar i kroppen och hur Apta-1 kan motverka dess förlopp vid olika stadier. Notera dock att denna grafik endast visar de mekanismer Apta-1 nyttjar vid en sepsisliknande situation.

Vad vi vet idag så binder Apta-1 in på utsidan av olika celler i kärlväggar och celler i cirkulationen, men går aldrig in i cellen och dess kärna vilket betyder att Apta-1 inte påverkar dess genetiska modulering. Apta-1 uppför sig som en antikropp med receptorer på cellytan. Eftersom Apta-1 är en RNA-struktur (ingen antikropp) och inte utvecklar immunogenicitet (vilket antikroppar gör) så undviker vi risken att kroppen producerar antikroppar mot Apta-1. Detta ser vi som en stor fördel.

Apta-1s preliminära MoA

För att så konkret som möjligt kunna beskriva Apta-1s MoA så har vi utgått från en bakteriell infektion som drabbar kroppen systemiskt (i hela kroppen) vilket leder till första steget i sepsis. I illustrationen nedan börjar förloppet i vänster hörna med infektionens påverkan. Därefter är händelserna markerade numeriskt (1-6) utifrån ett sepsisperspektiv med en textbeskrivning nedan.



APTAHEM

1) Bakterier aktiverar koagulationskaskaden på ytan av blodkärlet (endotelceller) och samtidigt aktiveras vita blodkroppar (monocyter). De vita blodkropparna tillsammans med endotelceller producerar toxiska mikropartiklar.

- Apta-1 hämmar obalansen i koagulationskaskaden dvs överproduktion av koagel (blodplättar) samt reducerar mängden vita blodkroppar genom att hämma dess producerande mekanism. Mikropartiklarna blir neutraliserade av Apta-1.

2) Koagulationssystemet modulerar bildningen av fibrin (gula trådar) dvs det trådsystem som aktiverar blodplättarna

- Apta-1 hämmar fibrinets effekt dvs aktiverar fibrinolysen som löser fibrintrådarna så att tillväxt av plättar hämmas eller upplöses.

3) PAI-1 är en naturlig hämmare av fibrinolys och PAI-1 stimuleras av sepsisinfektionen.

- Apta-1 hämmar produktionen av PAI-1

4) Celler som röda blodkroppar (erythrocyter) och blodplättar börjar klumpa ihop sig och kan växa till en blodpropp.

- Apta-1 hämmar aggregationen av dessa celler genom att Apta-1 binder in på cellernas utsida och hämmar ihopklumpningen.

5) Om kroppen inte får koagulationen i balans så aktiveras även kroppens inflammatoriska system genom att endotelceller och vita blodkroppar producerar pro-inflammatoriska budbärare (cytokiner t.ex. IL-6). Dessa budbärare aktiverar andra vita blodkroppar (neutrofiler och monocyter)

- Apta-1 hämmar produktionen av dessa pro-inflammatoriska budbärare som i sin tur hämmar överaktiveringen av vita blodkroppar.
- Apta-1 stimulerar även kroppens naturliga anti-inflammatoriska budbärare (cytokin IL-10) som motverkar inflammationen.

6) Överaktiverade vita blodkroppar och pro-inflammatoriska budbärare börjar utsöndra giftiga ämnen som bryter ned vävnad (endotelceller) i kärlväggen som leder till att kärlet börjar läcka och blodtrycket går ned samt att syresättningen av livsviktiga organ försämras. Detta leder slutligen till organ-dysfunktion och vävnadsdöd.

- **6a)** Apta-1 reducerar aktiviteten av de mekanismer som leder till nedbrytningen av kärlvävnaden
- **6b)** Apta-1 binder in i kärlvävnaden och stimulerar återväxt av vävnaden samt hämmar ytterligare nedbrytning.

Apta-1 täcker stora delar av sepsisförloppet

Sammanfattningsvis kan vi konstatera från denna förenklade grafiska beskrivning av verkningsmekanismen att Apta-1 täcker in stora delar av sepsisförloppet. Aptahem har ytterligare detaljer om verkningsmekanismen som inte beskrivs här, till viss del beroende på potentiella patentmöjligheter.

Om vi från genomförda studier tittar på de viktigaste markörerna för sepsis, dvs överlevnad, välmående och organfunktion så är det bekräftat att Apta-1 uppvisat mycket goda resultat så här långt. Med detta så hoppas jag att Apta-1s stora potential som läkemedel har förtydligats även för er och det gläder mig att kunna ge en inblick i vår forskning om än översiktlig.

Malmö den 1 november 2019

Mikael Lindstam

VD, Aptahem AB