

Nyhetsbrev

December 2019

Vd Erik
Kinnman
summerar
2019

Intervju
med Dr. Amel
Karaa

Nobelpriset
och
mitokondrierna

Ett framgångsrikt år

2019 har varit ett på många sätt framgångsrikt år för NeuroVive. Våra projekt för primära mitokondriella sjukdomar, KL1333 och NV354, har avancerat väl under året. KL1333 befinner sig för närvarande i kliniska studier och NV354 förbereds för klinisk fas. Under 2019 har vi också renodlat vår strategi för att kunna använda våra interna resurser på ett optimalt sätt, samt att optimera möjligheterna att leverera värde till patienter med stora medicinska behov och våra aktieägare.



Strategi på två ben

I korthet innebär vår strategi att interna resurser i form av kapital och forsknings- och utvecklingskapacitet koncentreras till våra projekt för primära mitokondriella sjukdomar. Detta är det ena benet i strategin. Det andra benet utgörs av en aktiv affärsutveckling. Vi har två syften med det affärsutvecklingsarbete vi driver:

- Vad gäller våra projekt för primära mitokondriella sjukdomar söker vi samarbetspartners som på olika sätt kan stödja oss i arbetet att ta dessa projekt genom hela den kliniska utvecklingen och vidare till marknad.
- För våra övriga projekt, som utvecklas för sjukdomar med större patientpopulationer, söker vi resursstarka partners som kan driva dem genom klinisk utveckling och vidare till marknad.

Affärsutveckling av detta slag är ett långsiktigt och kontinuerligt arbete. NeuroVive har idag goda relationer med flera intressanta potentiella partners som följer våra pro-

jekt och som vi har en löpande dialog med. Ett viktigt inslag i affärsutvecklingen är också deltagande i olika internationella vetenskapliga konferenser och partneringskonferenser, där nya kontakter med potentiella partners inleds.

Särläkemedelsklassificering innebär stora fördelar

Läkemedel som utvecklas för sällsynta sjukdomar, som saknar verk samma behandlingar, har goda chanser att erhålla så kallad särläkemedelsklassificering. KL1333 har erhållit denna typ av klassificering i Europa och USA och vi bedömer möjligheterna för NV354 att få samma klassificering som mycket goda.

Särläkemedelsklassificering innebär betydande fördelar. Kortfattat kan de sammanfattas så här: utvecklingskostnaderna är lägre än för läkemedel utan särläkemedelsklassificering, utvecklingsarbetet kan bedrivas fortare och särläkemedelskandidater har avsevärt större möjligheter att nå marknaden än vanliga läkemedel. Som regel är prissättningen av särläkemedel också mycket attraktiv, och marknadsföringen är fokuserad till ett begränsat antal specialistcentra.

Sammantaget innebär detta att NeuroVive kan optimera interna resurser för att i egen regi driva dessa projekt genom den kliniska utvecklingens samtliga faser och därmed, steg för steg, öka värdet i dessa projekt.

God Jul och Gott Nytt År

Med detta vill jag ta tillfället i akt att önska alla en riktigt God Jul och Gott Nytt År. 2019 var ett bra år för NeuroVive med betydande framsteg i våra projekt för primära mitokondriella sjukdomar. 2020 har alla förutsättningar att bli ett ännu starkare år!

Erik Kinnman, vd

Projekt inom primära mitokondriella sjukdomar

KL1333

Detta projekt utvecklas för behandling av primära mitokondriella sjukdomar som MELAS, KSS, PEO, Pearson och MERRF. Projektet befinner sig i klinisk fas Ia/b-studie i Storbritannien. Projektet är särläkemedelsklassificerat i Europa och USA.

NV354

Målsättningen med detta projekt är att utveckla en alternativ energikälla vid primär mitokondriell sjukdom, bland annat Leighs syndrom och MELAS. Projektet förbereds för närvarande för klinisk utveckling.

Projekt för vidare utveckling via partnerskap

NeuroSTAT

Detta projekt utvecklas för behandling av traumatisk hjärnskada (TBI). NeuroSTAT har särläkemedelsklassificering både i Europa och USA samt ett IND-godkännande för klinisk utveckling samt Fast Track i USA. Projektet är förberett för kliniska effektstudier.

NV556

Detta projekt utvecklas för behandling av fettleversjukdomen NASH som finns hos var fjärde till var femte person i världen och innebär ett tillstånd som kan leda till skrumplever eller levercancer (hepatocellulär cancer). Projektet befinner sig i preklinisk fas.



Mitokondrier producerar energi. Våra kroppar är uppbyggda av miljontals celler och det behövs mängder av energi för att de ska fungera.

Intervju med dr Amel Karaa

Dr Karaa är specialist i invärtesmedicin och genetik. Hon arbetar med mitokondriell medicin vid Massachusetts General Hospital i Boston, USA.

Vad är mitokondrier?

– När världen fortfarande styrdes av encelliga organismer, tillfångatog en tidig form av cell en proteobakterie. I utbyte mot skydd och näring från den tidiga cellen höjde i sin tur proteobakterien cellens energiproduktion genom en process som kallas aerob respiration eller cellandning. Det här hände vid uppkomsten av komplexa livsformer och alla levande varelser på jorden.

Två miljarder år senare samexisterar dessa celler fortfarande och proteobakterien har blivit till den mitokondrie som vi känner till idag. Mitokondrien har behållit några av proteobakteriens kännetecken genom att den har sitt eget DNA som skiljer sig från det DNA som vi har i våra cellkärnor.

Vad gör mitokondrier?

– De är mest kända för att producera energi. Våra kroppar är uppbyggda av miljontals celler och det behövs mängder av energi för att de ska fungera. Det ordnar mitokondrierna genom att omvandla den mat vi äter till biokemisk energi som kallas ATP. ATP fördelas i cellerna så att varje cell, vävnad och organ kan fungera korrekt. Mitokondriernas sätt att tillverka ATP på är en komplex process. Mitokondrien har



Dr. Amel Karaa

ett yttre membran som skiljer den från resten av cellen, ett inre membran och ett intermembranområde mellan dessa. Det är i intermembranområdet som all energi produceras genom en mycket komplex uppsättning proteiner som kallas Komplex I, II, III, IV och V. Denna komplexa process har utvecklats med tiden och blivit mycket effektiv.

Under flera miljarder år har mitokondrierna också utvecklats till att göra en mängd andra saker:

- Den är cellens främsta organell som bidrar till programmerad celledöd. Man kan tro att celledöd är något dåligt, men om dina celler attackeras av virus eller bakterier, eller är för gamla och behöver

bytas ut, är det bästa alternativet att förstöra dem. Det gör mitokondrierna för att hålla resten av kroppen frisk.

- Mitokondrierna producerar också det vi kallar fria radikaler, vilka är biprodukter som bildas vid normal mitokondriefunktion. Fria radikaler är som små minor som märker upp områden i kroppen som inte fungerar korrekt utan måste avgiftas och förstöras. De kan också fungera som signalmolekyler. Med tiden, med stigande ålder eller om mitokondrierna inte fungerar som de ska, bildas fler fria radikaler och ackumulerar i kroppen, vilket leder till skada och sjukdom. Det är samma fria radikaler som gör att ett äpple ruttnar om du låter det ligga på köksbänken eller att din hud och kropp åldras med tiden.
- Men framför allt förknippas mitokondrierna med många andra biokemiska processer, såsom bearbetning av proteiner och fetter, syntes av steroider, järnhomöostas och kalcium- och hormonsignalering.

Ju mer vi vet om mitokondrier desto mer inser vi att de verkligen står i centrum för många medicinska tillstånd som vi känner till idag. Vi fortsätter också att upptäcka nya processer varje år.

Hur har mitokondrierna blivit så komplexa och effektiva under årens lopp?

– Det har delvis att göra med ett arv från deras unika ursprung. Mitokondrien har behållit sitt eget mitokondriella DNA, som härstammar från det bakteriella DNA:t. Med tiden har den också utvecklat kopplingar till kärn-DNA:t. Skillnaden mellan kärn-DNA och mitokondriellt DNA är att vi har mycket mer kärn-DNA än mitokondriellt DNA. När mitokondrierna utnyttjar kärn-DNA:t kan de utföra många av kroppens biokemiska processer. Det finns hundratals olika gener i kärn-DNA:t eller det mitokondriella DNA:t som är inblandade i mitokondriernas normala funktion. Det finns 37 gener i det mitokondriella DNA:t. Tillsammans ser de till att alla våra mitokondrier fungerar som de ska. När det sker en förändring (mutation) eller skada i detta DNA finns stor risk att sjukdom uppstår.

Kärn-DNA kan ärvas från båda föräldrarna medan det mitokondriella DNA:t bara ärvs från modern till alla hennes barn. Det uppskattas att i genomsnitt en av 4 300 vuxna bär på en förändring i kärn-DNA:t eller det mitokondriella DNA:t som är inblandat i den mitokondriella hälsan. En annan studie har visat att en av 200 personer kan vara födda med ett problem i det mitokondriella DNA:t, vilket eventuellt skulle kunna utvecklas till mitokondriell sjukdom. Vi tror att människor med mitokondriella sjukdomar pga problem i det mitokondriella DNA:t är underdiagnostiserade och ofta inte identifieras, eftersom de ofta har symtom som diabetes, hjärtsvikt eller nedsatt hörsel, vilket är vanligt förekommande i den normala befolkningen och vilket läkarna kanske inte kopplar ihop med en mitokondriell sjukdom i första hand.

Vad händer när det blir problem med mitokondrierna?

Mitokondrierna blir mindre effektiva i att producera energi. I stället för att ha ett fulladdat batteri får du mindre och mindre energi. Det gör att dina celler, vävnader och organ inte kan fungera som de ska. Och dina mitokondrier tillverkar fler fria radikaler, som i sin tur attackerar mitokondriernas egna delar. Så förutom att mitokondrierna inte tillverkar tillräckligt med energi förstör de också olika delar av kroppen. Patienterna börjar få symtom och organen slutar att fungera.

Vad vi ser på mottagningen är att mitokondriella sjukdomar kan ge vilka symtom som helst, finns i vilka organ som helst och hos vilka personer som helst i alla åldrar från födelsen fram till döden och kan ärvas hur som helst.

Vilka symtom kan en patient utveckla?

– Mitokondrierna finns i hela kroppen i hundratal i varenda enskild cell. De organ som behöver mest energi är de som sviktas och slutar fungera först. Hjärnan, musklerna, ögonen, benmärgen, tarmarna och hjärtat är de första organen som uppvisar symtom.

Hos barn ser vi främst skador på hjärna och nervsystem eftersom hjärnan och nervsystemet håller på att utvecklas. Vi ser även problem med benmärgen och mag-/tarmkanalen. Om sjukdomen uppträder senare i livet ser vi oftast muskelproblem, mag-/tarmproblem, ämnesomsättningsproblem som diabetes, nedsatt hörsel eller njur- och hjärtsjukdomar. I genomsnitt har en patient med en mitokondriell sjukdom omkring 16 symtom samtidigt.

Hur hanteras och behandlas mitokondriella sjukdomar?

– För närvarande har vi inget botemedel. Vi behandlar symtomen vartefter de uppstår. Det är som att sätta plåster på benbrott. Det vi försöker göra är att minimera energiförlusterna och maximera energivinsterna, till exempel genom näring, träning, tillräcklig vila och att undvika stressfaktorer.

Vad görs inom forskarvärlden?

– En mycket positiv sak är att antalet vetenskapliga publikationer inom forskarvärlden har ökat oerhört de senaste 20 åren och idag innehåller majoriteten av de medicinska publikationerna mitokondrieforskning. Man har insett att om man kan behandla primära mitokondriella sjukdomar finns det potential att behandla miljontals människor med vanliga sjukdomar, eftersom mitokondrierna är inblandade i så många processer i kroppen.

Man har försökt modifiera befintliga läkemedel för att behandla mitokondriella sjukdomar, man har också försökt att ta fram nya molekyler som behandlingar, samt potentiella genterapier. Men bara ett läkemedel har godkänts, och med begränsad effekt, för den sällsynta ögonsjukdomen LHON. Så det är en lång väg kvar innan vi kan hitta botemedel mot de här sjukdomarna.

Men det finns hopp, med ett ökat antal planerade och pågående kliniska studier, fler organisationer och konsortier som stöder forskningen, samt internationella projekt inom mitokondriell forskning, vård och läkemedelsutveckling.

Utmaningar vid behandling av mitokondriella sjukdomar

Mitokondriella sjukdomar är svåra att känna igen

- Det finns hundratals olika sjukdomar inom det bredare mitokondriella sjukdomsbegreppet
- Olika symtom mellan syndromen och sjukdomarna
- Många gener orsakar samma sjukdomsbild
- Samma gen kan orsaka många olika syndrom eller besvär

Mitokondriella sjukdomar är svåra att förutspå och hantera

- Progressiva
- Ej behandlingsbara
- Försämras av stress

Mitokondriella sjukdomar är svåra att diagnostisera

- Ingen enighet om diagnosmetoder (molekylärtester ger positivt utslag i som bäst 25–55 procent av fallen)

Mitokondriella sjukdomar är svåra att behandla

- Flera organsystem inblandade
- Symtomens allvarlighetsgrad varierar (dödliga till milda)
- Det finns ingen specifik behandling



Nobelpriset och mitokondrierna

Idag mottar William G. Kaelin, Jr., Sir Peter J. Ratcliffe och Gregg L. Semenza Nobelpriset i fysiologi eller medicin från Kung Carl XVI Gustaf i Konserthuset i Stockholm. Priset får de för sina upptäckter av hur celler känner av och anpassar sig efter syretillgång, och har skänkt forskarvärlden insikt om hur detta påverkar kroppen vid hälsa och sjukdom.

Vid fysisk träning används det tillgängliga syret snabbt av musklerna vilket medför sänkta syrenivåer. Detta stimulerar i sin tur musklerna att vara bättre förberedda till nästa gång det är dags för träning, t ex genom att bilda fler blodkärl. Vid vistelse över en längre tid på hög höjd i luft med lägre syrenivå än vad kroppen är van vid, sker en stimulering av nybildandet av röda blodkroppar vilket i sin tur effektiviserar syretransporten till cellerna i livsviktiga organ. Dessutom använder sig cancerceller av effekterna av låga syrenivåer för att stimulera tillväxten av blodkärl i tumörer för att på så sätt kunna växa och spridas. Allt detta sker i huvudsak via proteinet HIF-1 (Hypoxia Inducing Factor), som vid långvarigt låg syretillgång ökar i antal och sätter igång ett försvarssystem för att hjälpa kroppen att anpassa sig.

Syre är också centralt för mitokondrierna. Tillsammans med näringsämnen i den mat vi äter omvandlas det i mitokondrien till den livsviktiga kemiska energi som gör att vi kan fungera ordentligt. Vid låga syrenivåer



våer minskar mitokondrierna sin aktivitet i kombination med att andra cellulära processer som inte är beroende av syre (anaeroba) skruvas upp för att säkerställa energiproduktionen (t ex den process varvid mjölksyra bildas). Många forskare har visat att det vid sämre tillgång på syre med minskad mitokondrieaktivitet sker en signalering via HIF-1 även från mitokondrierna, vilket förstärker de anpassande åtgärderna i kroppen. HIF-1 har också visats förhindra att skadliga ämnen bildas i mitokondrierna vid minskad syretillförsel.

Vid primär mitokondriell sjukdom är tillgången på syre inte ett problem. Däremot

hanteras syre på ett mindre effektivt sätt i mitokondrierna och skadliga biprodukter kan bildas, vilket leder till låga energinivåer och vävnadsskada utan att det anpassande försvarssystemet sätts igång. Forskare har i experimentella modeller av den svåra mitokondriella sjukdomen Leighs syndrom visat att sänkta syrenivåer under en längre tid kan förbättra livslängd och hälsa, men de bakomliggande mekanismerna är inte helt klarlagda. NeuroVives läkemedelskandidater för behandling av primär mitokondriell sjukdom verkar genom att effektivisera användningen av syre och KL1333 stimulerar dessutom nybildandet av friska mitokondrier, vilket höjer cellernas totala förmåga att bilda energi.

NeuroVive i världen

NeuroVive är kontinuerligt engagerat i det mitokondriella forskarsamhället och inom världen av investerare och potentiella partner. Under de senaste månaderna har NeuroVive närvarat vid och presenterat på konferenser i Sverige och Tyskland.



BioStock Life Science Summit: Lund, den 23 oktober 2019

Det här mötet samlade ett flertal företag, investmentbanker och finansiella experter inom området för ett utbyte av kunskaper och erfarenheter. VD **Erik Kinnman** presenterade bolagets fokuserade strategi. Se presentationen här: <https://youtu.be/2LAYD0wEq00>.



The 25th Annual International Partnering Conference, BIO-Europe: Hamburg, Tyskland, den 11 – 13 november 2019

VD **Erik Kinnman** och affärsutvecklingschef **Mark Farmery** deltog vid mötet som är Europas största partneringkonferens inom Life Science. Se BioStocks intervju från mötet här: <https://youtu.be/qGewwqEjd5E>.



Redeye Life Science Day: Stockholm, den 19 november 2019

VD **Erik Kinnman** presenterade en kort överblick av bolagets nyckelprojekt och kortsiktiga milstolpar. Se presentationen här: <https://www.redeye.se/events#/videos/dex1xyf7>.

Stora Aktiedagen: Stockholm, den 25 november 2019

Stora Aktiedagen samlade 64 börsnoterade företag för en heldag med presentationer och intervjuer. VD **Erik Kinnman** presenterade NeuroVives strategi, portfölj och framtida utsikter. Se presentationen här: <https://youtu.be/RnojF126pA>

Läs mer på www.neurovive.com

