

# A big step in the treatment of autoimmune diseases

Het is 2008 als Peter de Haan en Ben van Leent Amarna Therapeutics oprichten. In de strijd tegen erfelijke aandoeningen en autoimmuunziekten richt Amarna zich op het gebruik van een virale vector dat SVac wordt genoemd en dat is gebaseerd op het makaken polyomavirus SV40. Het SVac vectorplatform heeft een aantal cruciale voordelen op de tot nu toe gebruikte virale vectorplatforms. Voordelen die nu breed worden gezien en erkend, want dit jaar ontving Amarna Therapeutics een 10 miljoen euro investering & overheidssubsidie en werd de Board uitgebreid met een zestal biotech 'zwaargewichten': a big step in the treatment of autoimmune diseases.



Allereerst: wat is de crux van Amarna's SVac platform? 'Bij genterapie wordt gebruikgemaakt van een uitgekleeft virus (een lentivirus of adeno-associated virus, AAV) als transportmiddel (vector) om het therapeutische gen in te brengen in de juiste lichaamscellen van een patient,' legt CSO en co-founder van Amarna, tevens viroloog, dr. Peter de Haan uit. 'Omdat lentivirale vectoren moeilijk in grote hoeveelheden te produceren zijn en in het lichaam erg instabiel zijn worden deze voornamelijk toegepast voor het inbrengen van therapeutische genen in afweercellen en bloedstamcellen buiten het lichaam van patiënten. CART celtherapieën om leukemie te behandelen zijn succesvolle voorbeelden van genterapie met behulp van lentivirale vectoren. Echter, vanwege de inefficiënte productie en instabiliteit in het lichaam zijn lentivirale vectoren maar voor een beperkt aantal ziekten inzetbaar. AAV vectoren zijn zeer stabiel en kunnen hierdoor direct in het lichaam worden ingebracht. Ook zijn AAV vectoren eenvoudig in grote hoeveelheden te produceren. Afhankelijk van het type AAV vector worden therapeutische genen effectief ingebracht in het gewenste weefsel of organen van patiënten. AAV-gebaseerde genterapieën laten spectaculaire resultaten zien in dieren zoals muizen, ratten en honden. Echter, omdat AAV vectoren zijn afgeleid

van virussen die meeliften met adenovirussen die verkoudheid veroorzaken hebben nagenoeg alle mensen een immunologisch geheugen aangelegd voor AAV en de daarvan afgeleide vectoren. Vanwege dit geheugen, veroorzaken AAV vectoren een afweerreactie in mensen na injectie, waardoor de therapeutische effecten van het ingebrachte gen uitblijven. Dit is de reden dat nagenoeg alle klinische genterapie studies gebaseerd op AAV vectoren stagneren in fase 2; de fase waarin de therapieën op werkzaamheid getest worden. Om het immuniteitsprobleem van AAV in mensen op te lossen heeft Amarna het SVac vectorplatform ontwikkeld. Dit platform biedt ongekennde mogelijkheden om niet alleen erfelijke aandoeningen te behandelen, maar ook om effectieve therapieën te ontwikkelen voor de grote ziekten van deze tijd.'

## De potentie van het SVac platform: het remmen van afweerreacties

Amarna's SVac platform is afgeleid van het makaken polyomavirus SV40. Net als alle andere polyomavirussen dat doen in hun gastheer veroorzaakt SV40 chronische symptoomloze infecties in zijn natuurlijke gastheer, makaak. Amarna's SV40-afgeleide vector is niet in staat zich te vermenigvuldigen in mens of dier, dus als deze wordt ingebracht in mensen die nooit met SV40 in contact zijn geweest dan worden de vector deeltjes door het afweersysteem beschouwd als onschadelijk waartegen geen afweerreactie maar in plaats daarvan een immuuntolerantie wordt opgewekt. Deze eigenschap van SV40-afgeleide vectoren is uiterst nuttig; niet alleen om effectieve genterapieën te ontwikkelen voor erfelijke aandoeningen, maar vooral om deze vectoren te gebruiken als zogenaamd "reverse vaccins" om ongewenste afweereacties te remmen in patiënten met autoimmuunziekten; ziekten waarbij het afweersysteem van de patiënt om onbekende reden schade toebrengt aan een bepaald weefsel of orgaan. Naast de 10 miljoen euro kapitaal injectie is de uitbreiding van de board of directors een tweede belangrijke stap voorwaarts voor het bedrijf.' Naast Supervisory Board Chairman Thomas Eldered bestaat Amarna's Board of Directors momenteel uit Bernhard Kirschbaum, Maarten de Chateau, Ted Fjällman, Pim Berger en Guillame Jetten: allen zwaargewichten die hun sporen hebben verdiend in de biotech industrie' aldus CEO en co-founder Ben van Leent.

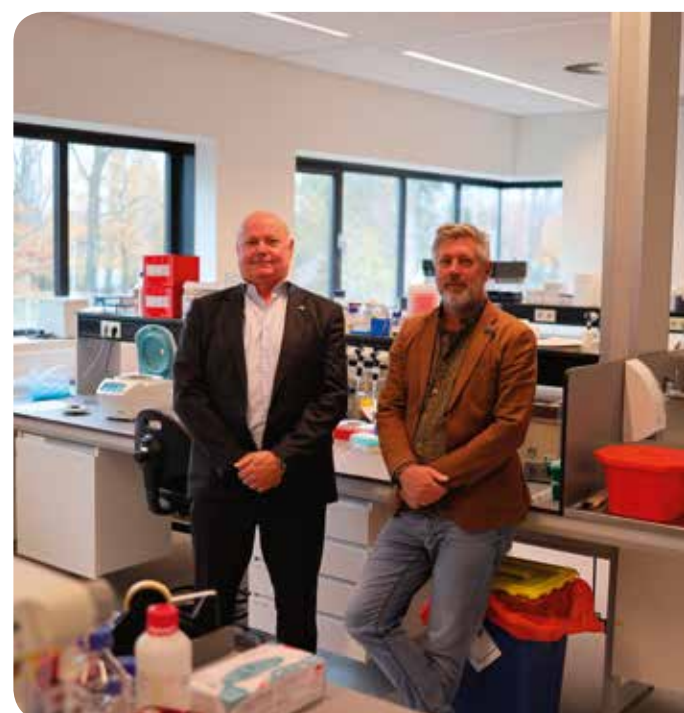
## Amarna's klinisch onderzoek start in 2021

Het uit 15 medewerkers bestaande Amarna Therapeutics dat naast een vestiging op het Leiden Bioscience Park sinds 2010 ook vertegenwoordigd is in Sevilla (Spanje) staat nu voor de grote volgende stap; de klinische studies, die gepland zijn na de veiligheidstesten in dieren. Ben van Leent: 'De eerste

klinische studie zal naar verwachting in 2021 worden gestart in het Emma Kinderziekenhuis (onderdeel van het Amsterdam UMC). Met AMA001 gaan we de strijd aan tegen de erfelijke stofwisselingsziekte primaire hyperoxaluria, PH1. 'Een veelal dodelijke ziekte waarbij met name de nierfunctie van de vaak jonge patienten snel sterk vermindert als gevolg van de overdadige vorming van nierstenen.'

'Rond diezelfde tijd zal het klinisch onderzoek starten voor AMA002; een reverse vaccin voor de behandeling van de autoimmuunziekte, diabetes mellitus type 1 (DM1). 'Dit wordt voor ons een belangrijk onderzoek' stelt Peter de Haan 'want DM1 is de best bestudeerde en dus 'model' autoimmuunziekte. Een effectieve SVac-gebaseerde behandeling van deze ziekte opent de weg naar het gebruik van ons platform voor het ontwikkelen van reverse vaccins voor andere autoimmuunziekten.' Hij besluit: 'Recent onderzoek heeft laten zien dat alle grote chronische degeneratieve/ontstekingsziekten zoals Alzheimer's, Parkinson, MS, psychiatrische aandoeningen (schizofrenie, depressie, epilepsie, ADHD etc.), diabetes mellitus type 2 (DM2), obesitas, COPD, hart- en vaatziekten eigenlijk autoimmuunziekten zijn waarbij het afweersysteem van de patiënt schade toebrengt aan lichaamseigen weefsels en/of organen. Het hoeft geen nader betoog dat zich daarmee een enorm breed scala aan toepassingen voor ons SVac vectorplatform opent.'

Voor meer informatie  
[www.amarnatherapeutics.com](http://www.amarnatherapeutics.com)



## PIPELINE Amarna Therapeutics

Hyperoxalurie, AMA001 een genterapie product voor de behandeling van primaire hyperoxalurie type 1 (PH1), een zeldzame erfelijke leverziekte veroorzaakt door mutaties in het AGXT-gen waardoor patiënten oxaalzuurkristallen accumuleren die met name leiden tot een overdadige vorming van nierstenen.

Diabetes, AMA002 is een reverse vaccin voor de behandeling van diabetes mellitus type 1 (DM1). DM1 is een autoimmuunziekte waarbij het afweersysteem van patienten de insuline producerende B cellen in de alveesklier vernietigen.

Ouderdomsblindheid, AMA003 is een genterapie product voor de behandeling van patienten met ouderdomsblindheid, age-related macular degeneration (AMD).

Arthritis, AMA004 is een reverse vaccin voor de behandeling van reuma en osteoarthritis. Arthritis is een autoimmuunziekte waarbij het afweersysteem van patienten schade toebrengt aan de gewrichten.