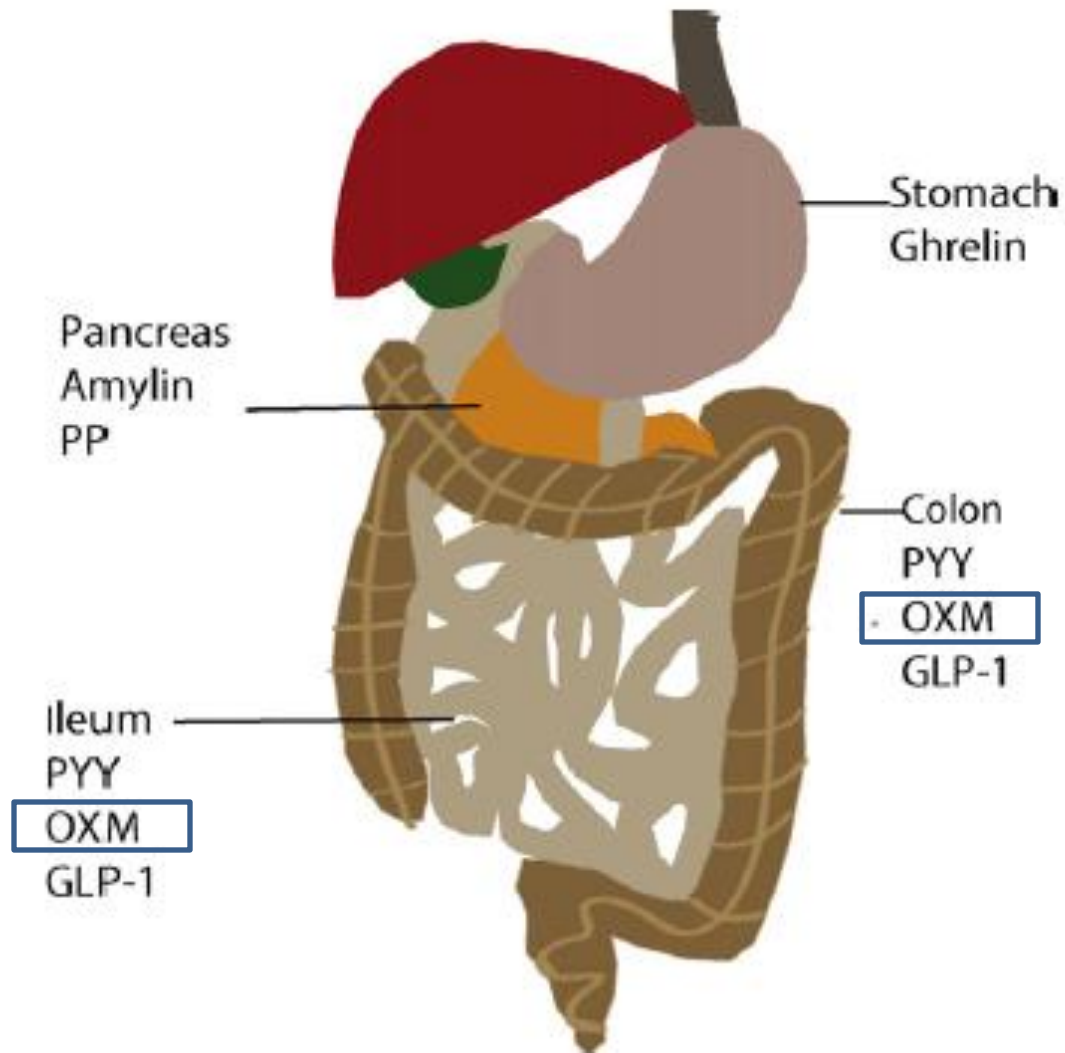


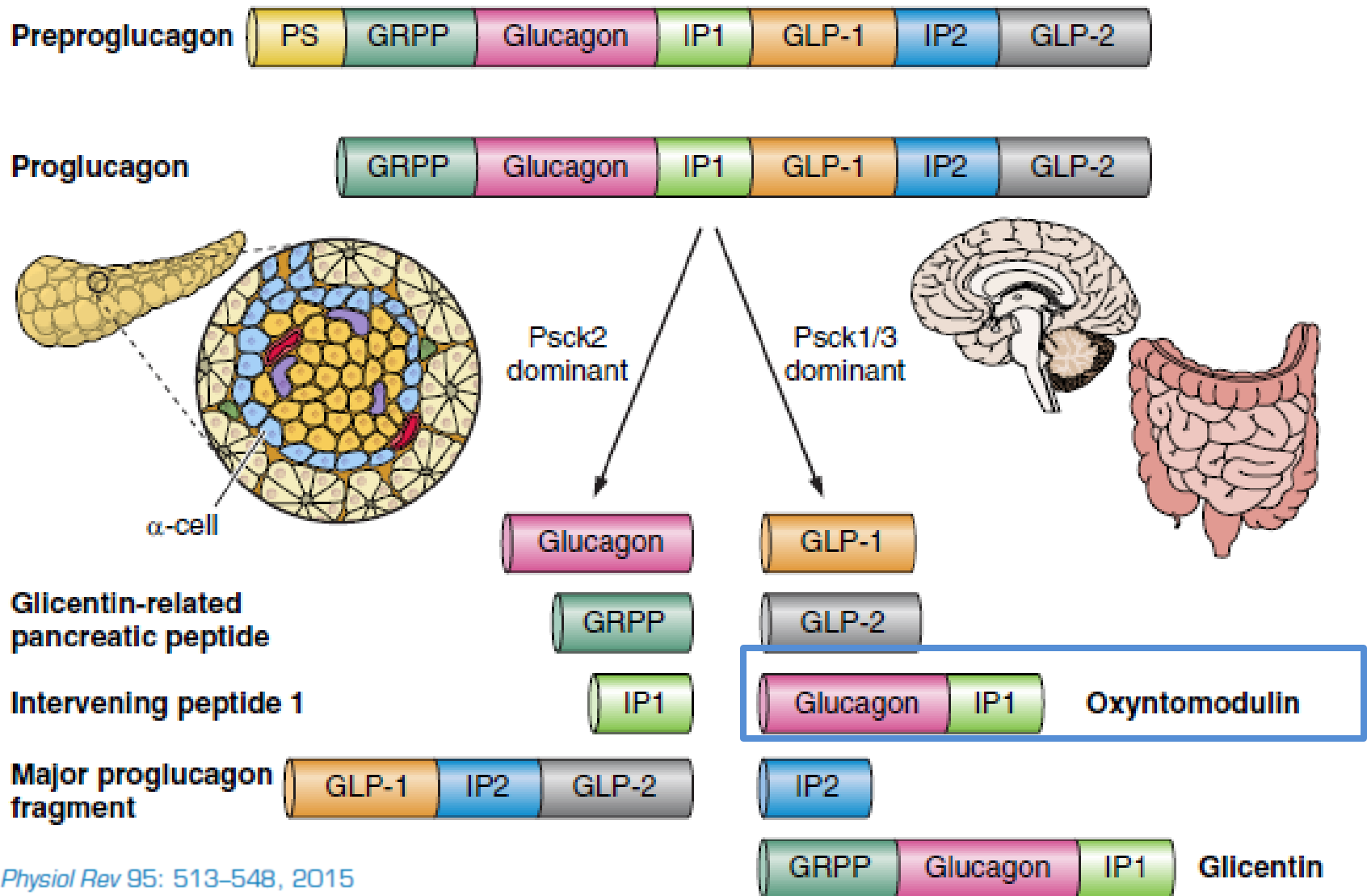
Oxintomodulina i nous compostos en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2

Amanda Jiménez Pineda
Hospital Clínic de Barcelona
ajimene1@clinic.ub.es

L'intestí com a òrgan endocrí:



OXITOMODULINA: un membre de la família dels pèptids derivats de glucagó



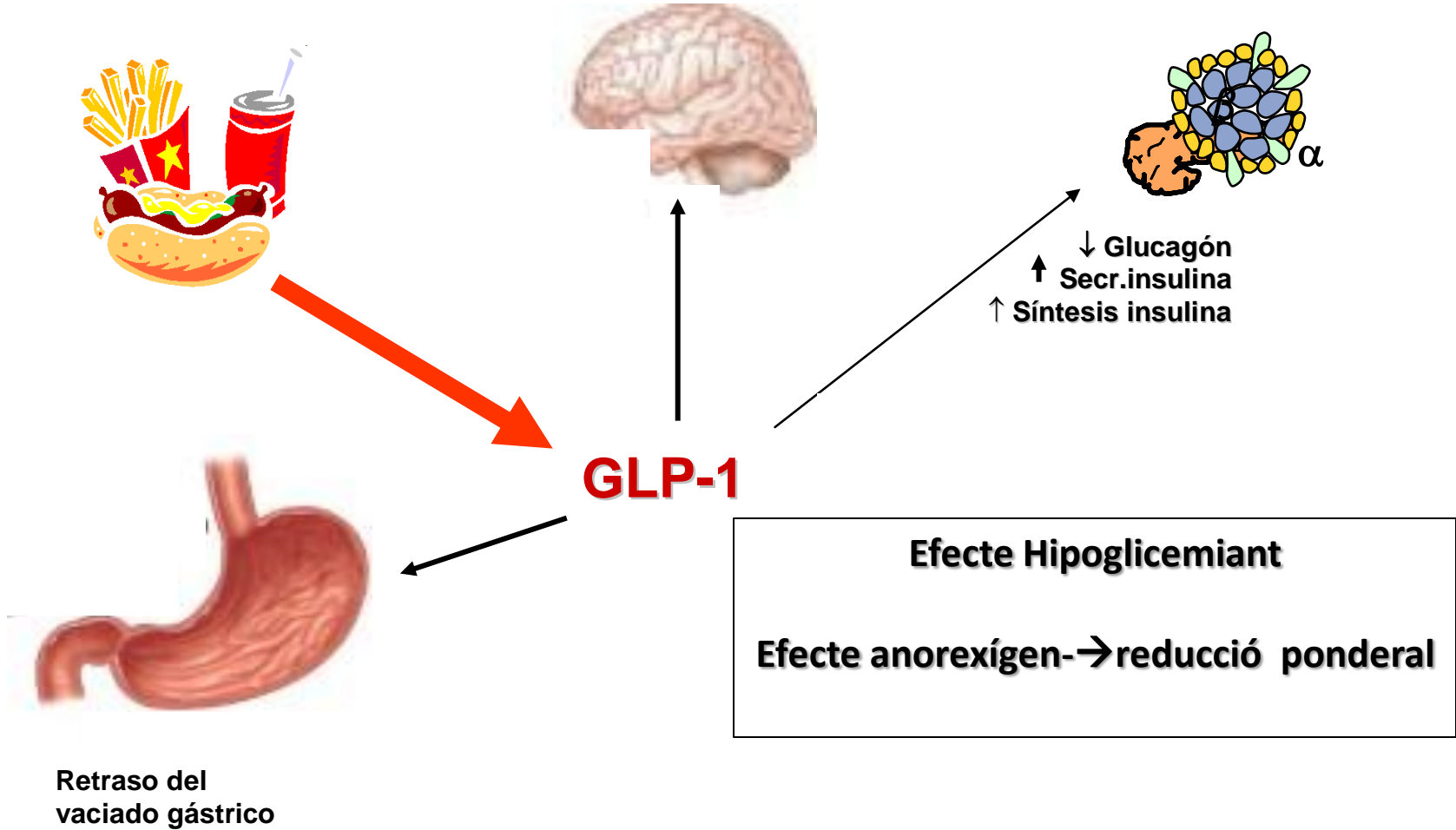
OXITOMODULINA: acció

EC₅₀, cAMP, nM	mGLP 1R	mGCGR	mGlyco
GLP-1	0.09	>1000	>1000
Glucagon	41	0.5	0.02
Oxm	2.5	6.2	0.5

Agonista dual GLP1-R i GCGR

Efectes de GLP-1

Disminución apetito.

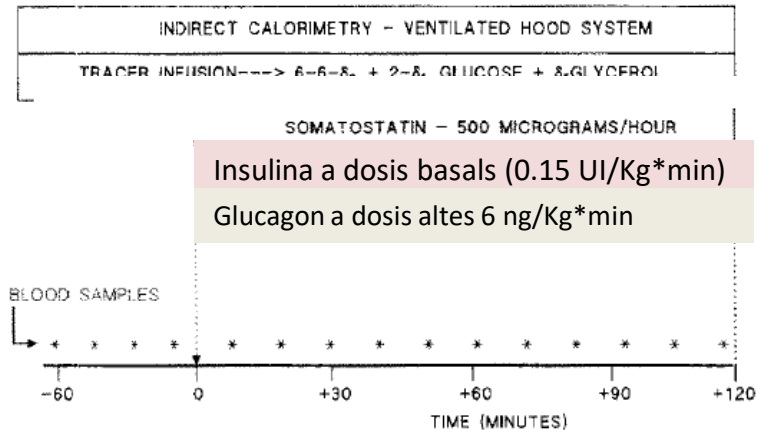


Retraso del vaciado gástrico

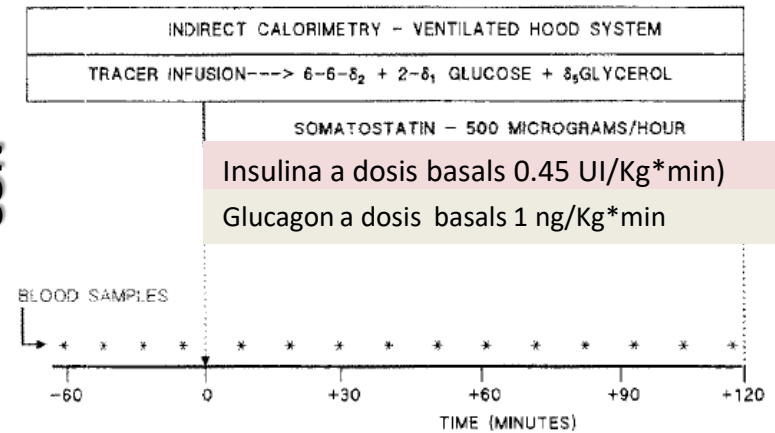
Efecte Hipoglicemiant
Efecte anorexígen- \rightarrow reducció ponderal

Efectes de glucagó

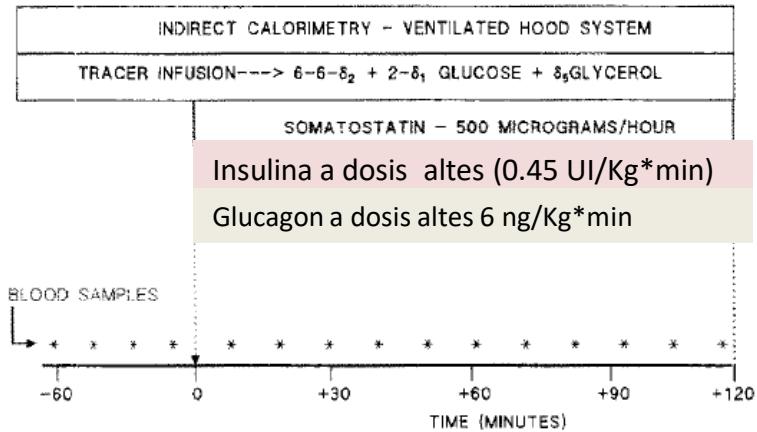
GON



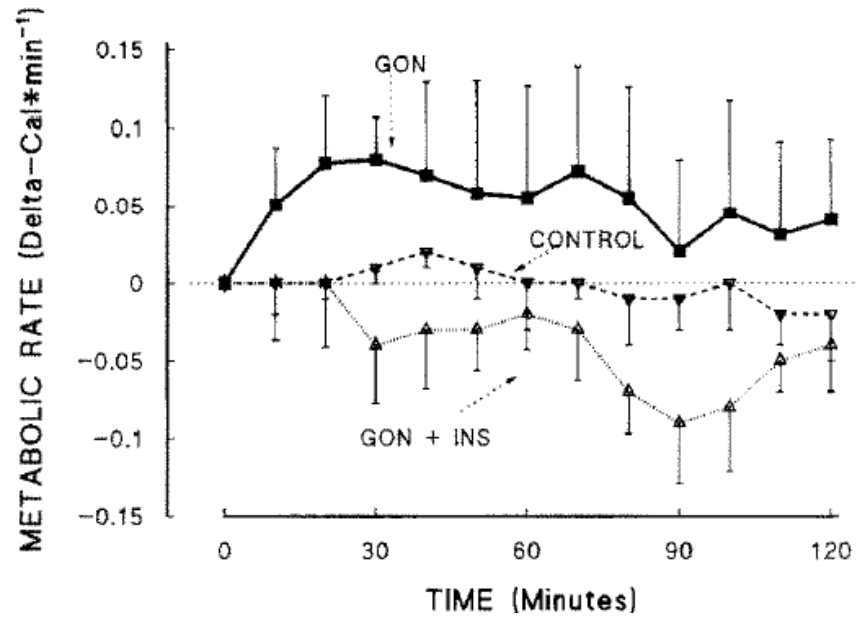
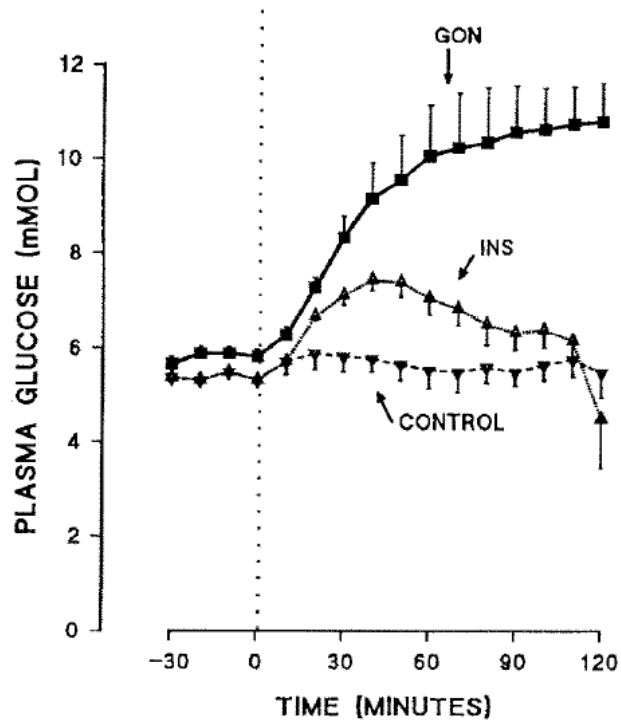
CON



Ins



Efectes metabòlics de glucagó



Efecte hiperglicèmiant, PERÒ increment de la **TERMOGENESIS**
(increment de la despesa calòrica)

OXITOMODULINA: agonista dual

EC_{50, cAMP}, nM	mGLP 1R	mGCGR	mGlyco
GLP-1	0.09	>1000	>1000
Glucagon	41	0.5	0.02
Oxm	2.5	6.2	0.5

Agonista dual GLP1-R i GCGR

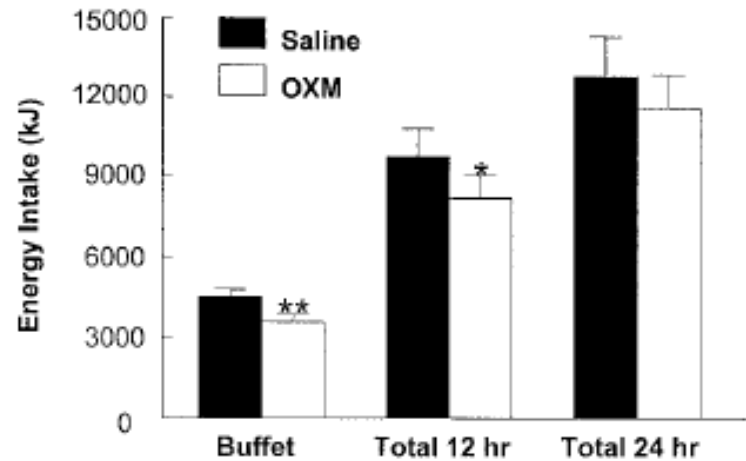
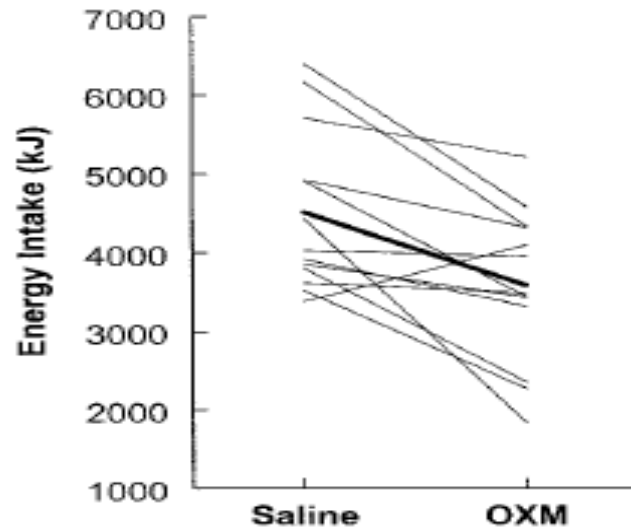
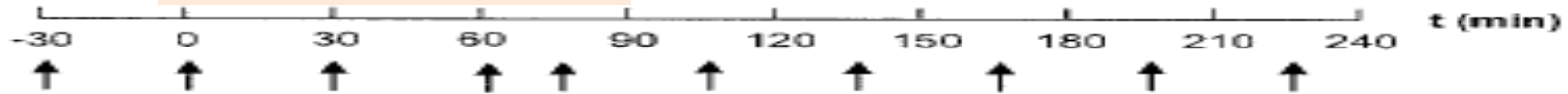
OXITOMODULINA: efecte anorexigen

-N=13, voluntaris sans. IMC: 20.4-27.3 Kg/m². Edat: 19-27 anys

SSF 0.9%

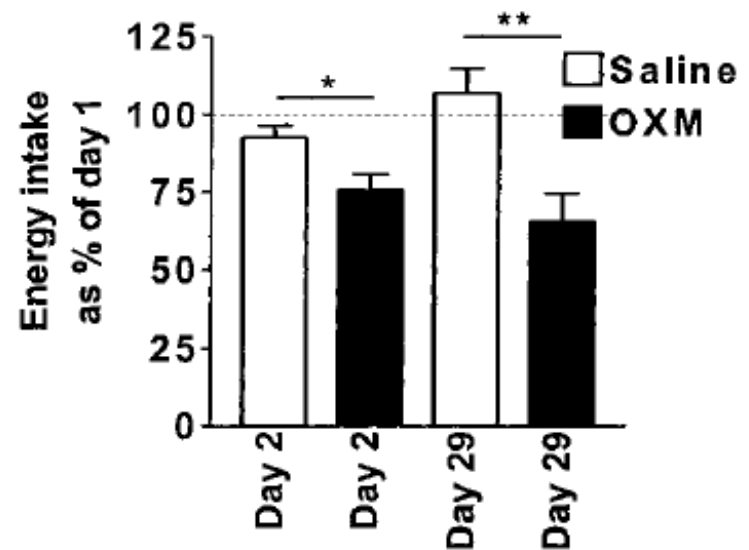
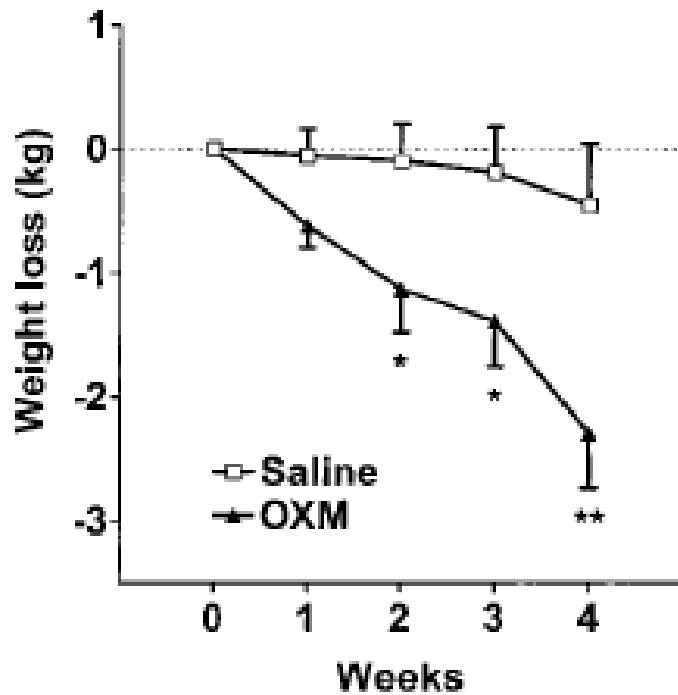
↓ Buffet
Meal

OXM 3pmol/Kg*min



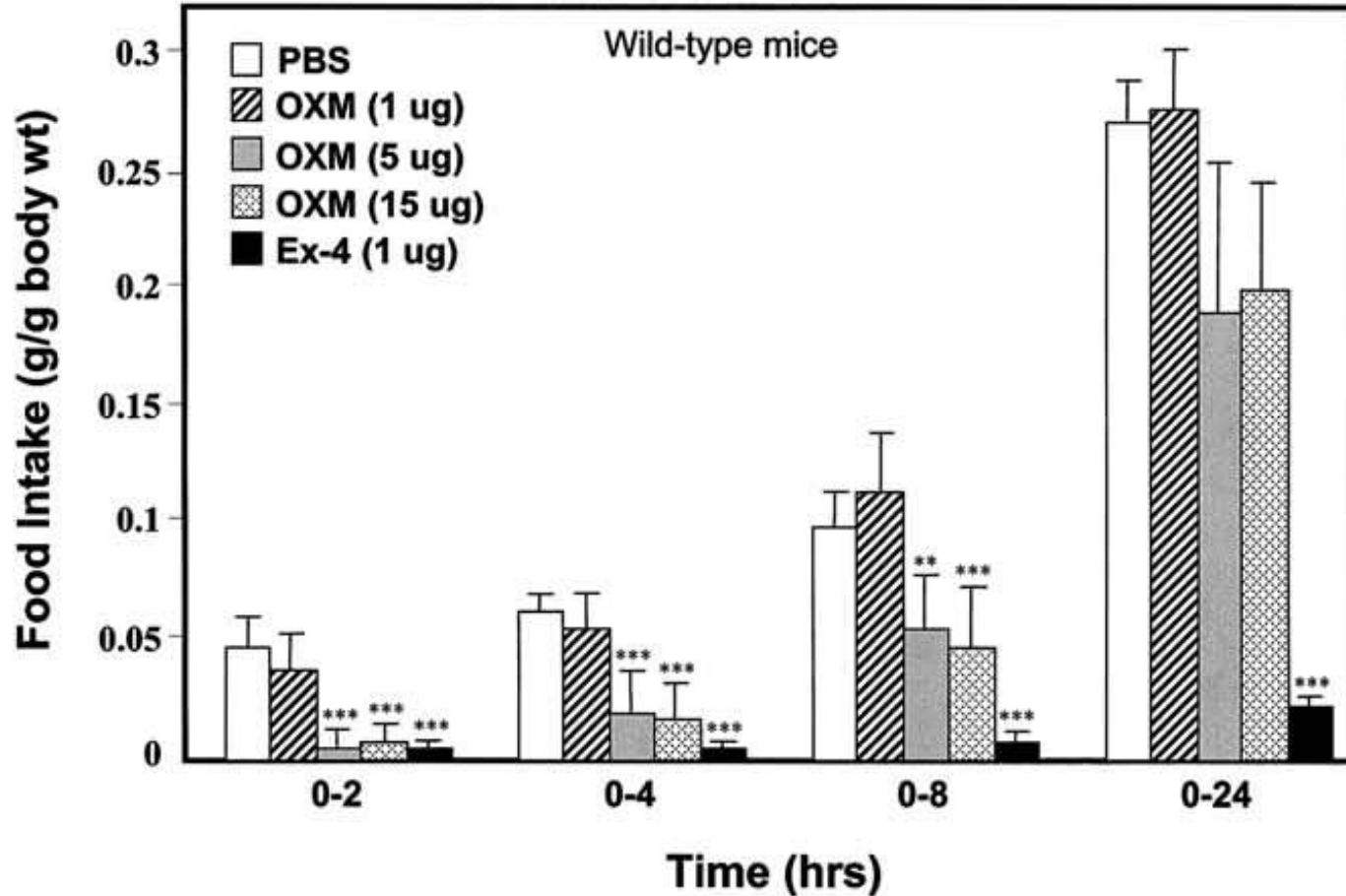
OXITOMODULINA: efecte anorexigen

Estudi randomitzat. OXM sc (400nmols)/3 cops al dia vs placebo.
N=26. IMC 33 Kg/m².



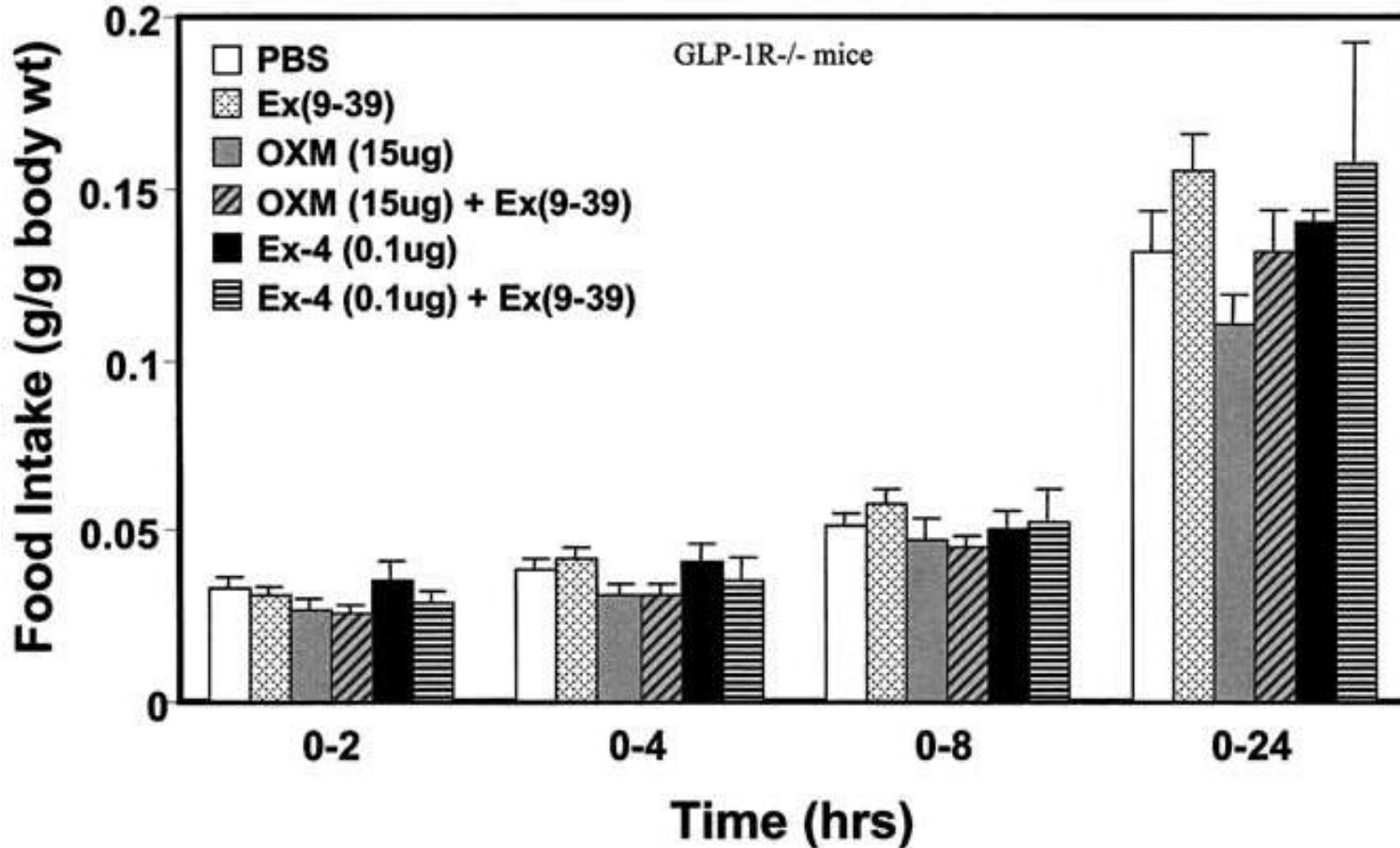
OXITOMODULINA: l'efecte anorexígen esta mediat per GLP-1R

Efectes de l'administració central de OXM i Exendina-4 (GLP-1)



OXITOMODULINA: l'efecte anorexígen esta mediat per GLP-1R

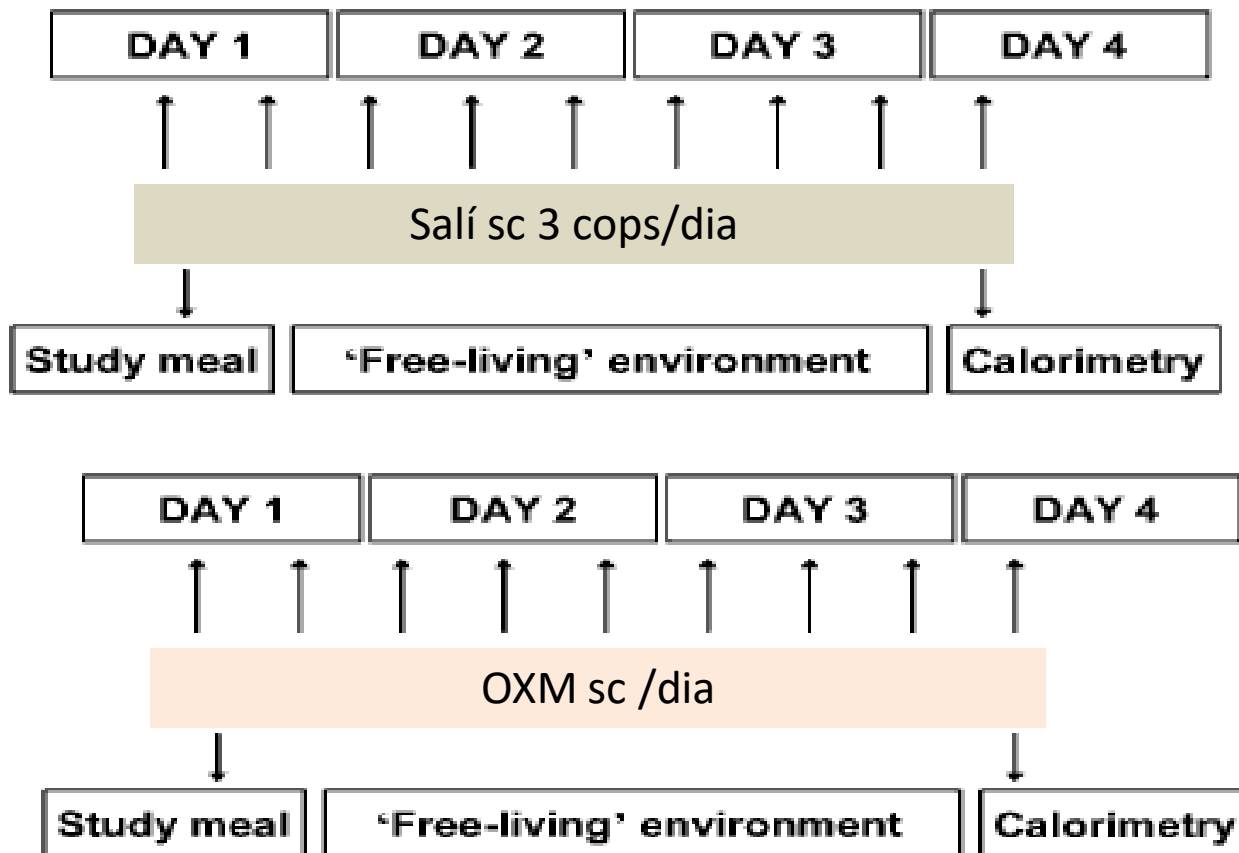
Efectes de l'administració central de OXM i Exendina-4 (GLP-1) en KO per GLP-1R



L'efecte anorexígen de OXM esta mediat per GLP-1 R

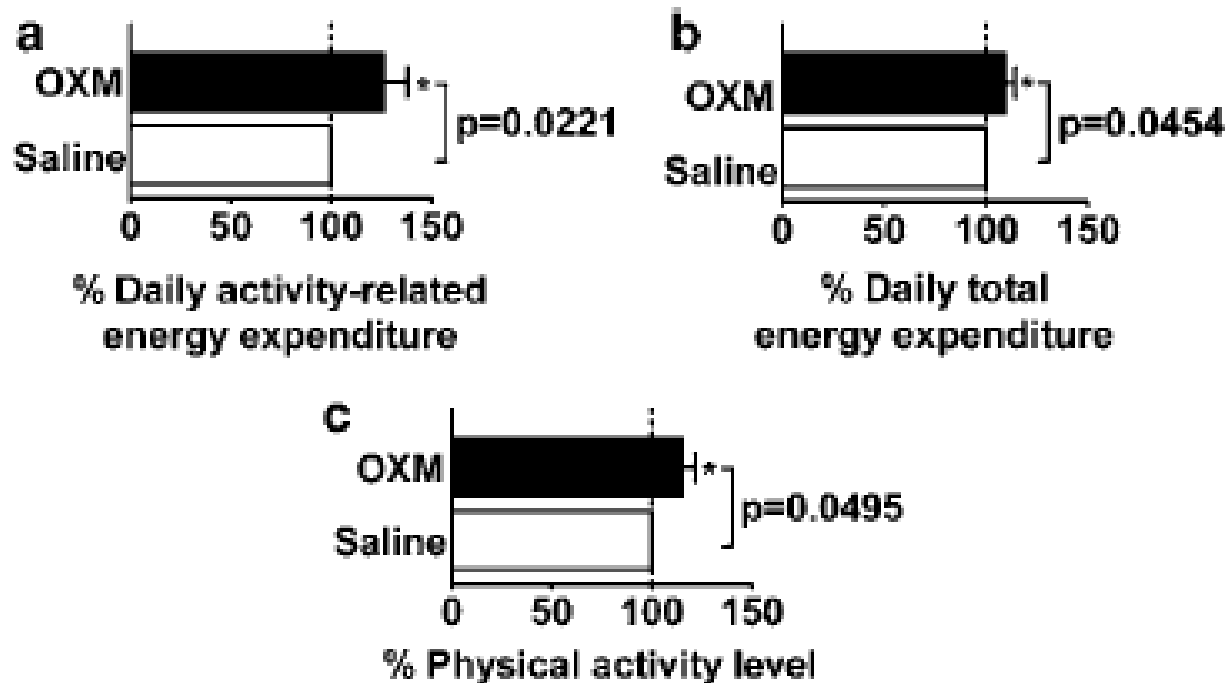
OXITOMODULINA: efectes sobre la despesa energètica

Estudi randomitzat creuat. OXM sc (400nmols)/3 cops al dia vs placebo.
N=26. IMC 33 Kg/m².



OXITOMODULINA: efectes sobre la despesa energètica

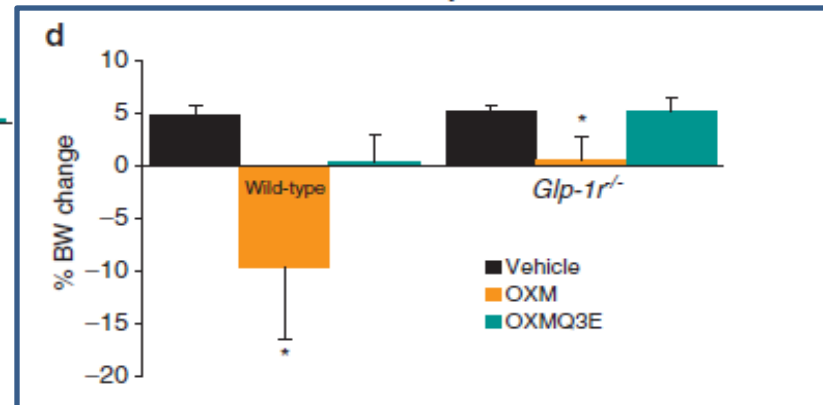
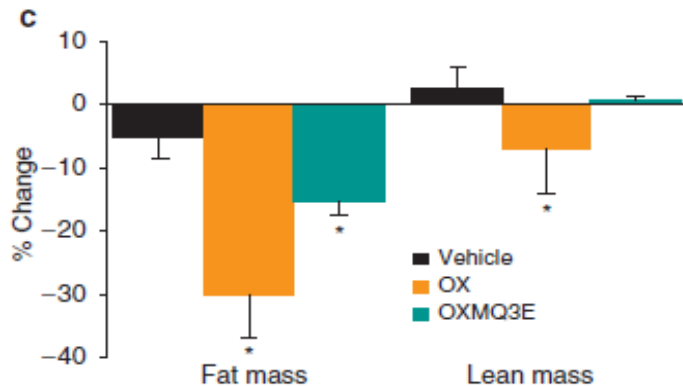
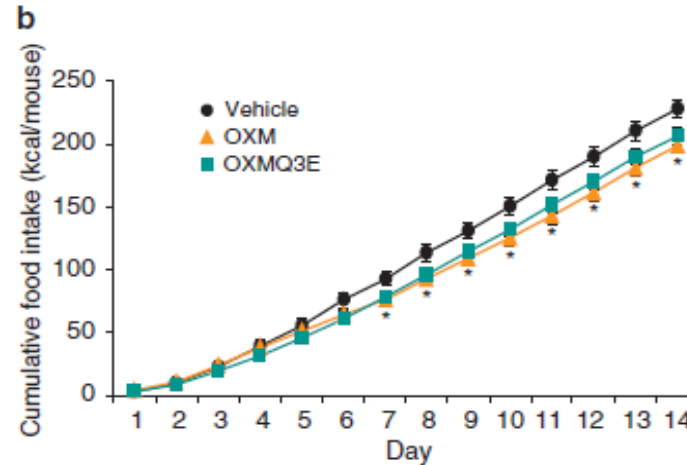
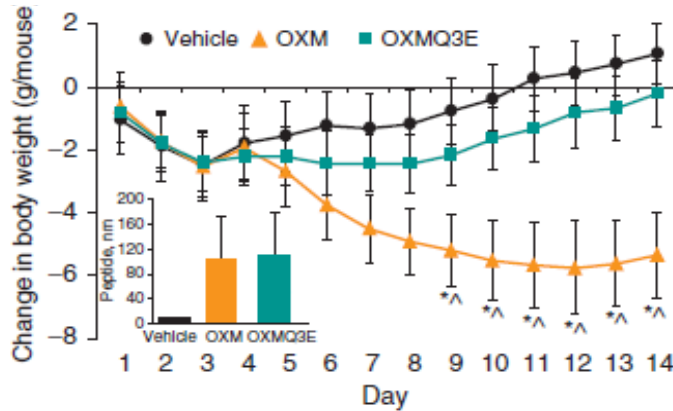
Estudi randomitzat creuat. OXM sc (400nmols)/3 cops al dia vs placebo.
N=26. IMC 33 Kg/m².



OXITOMODULINA: efectes sobre despesa enèrgica: independents de GLP-1R (GCGR).

	EC ₅₀ cAMP*		
	nM	mGLP1R	mGCGR
GLP-1	0.09	>1,000	
Glucagon	41	0.5	
OXM	2.5	6.2	
OXMQ3E	3.9	>1,000	

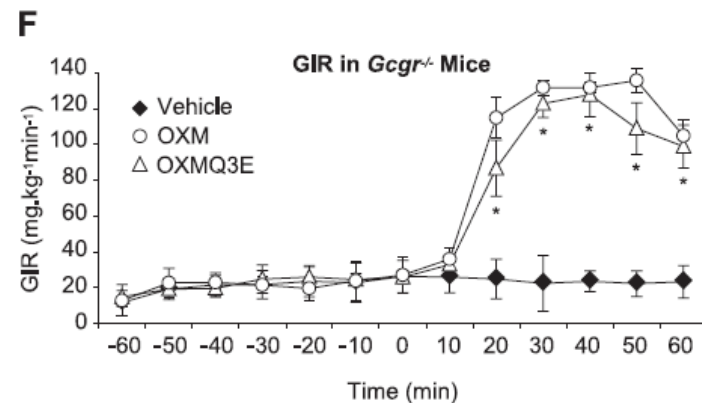
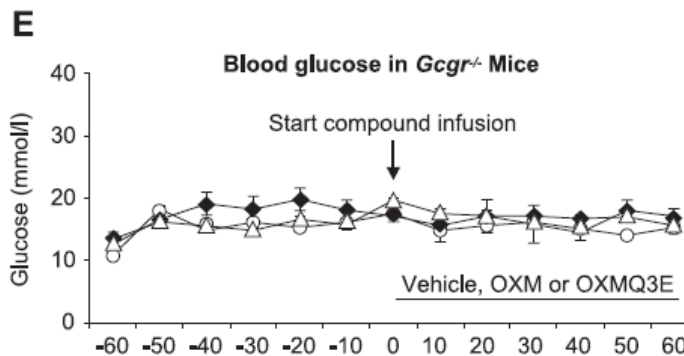
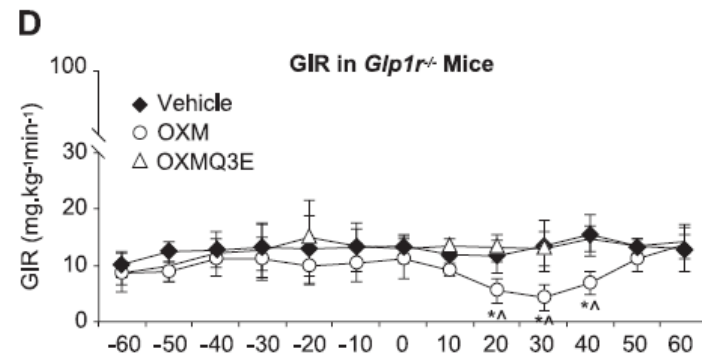
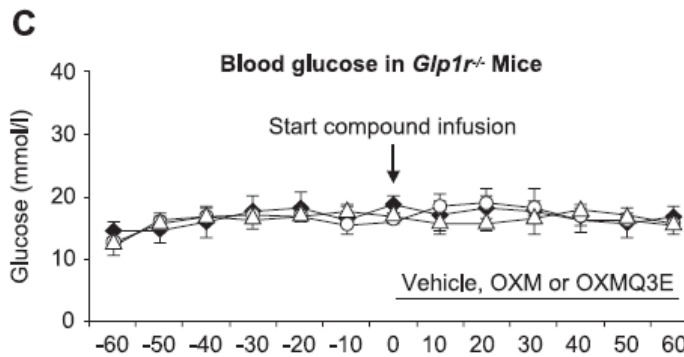
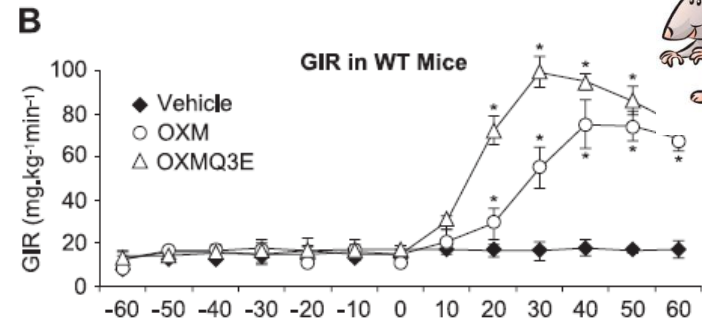
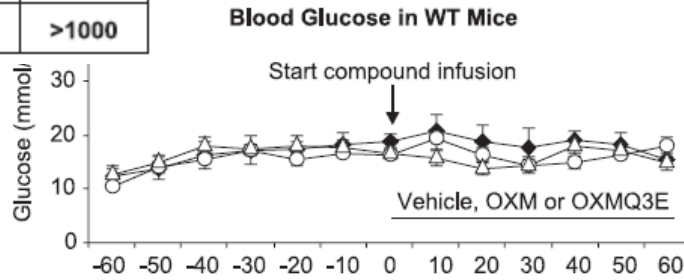
Efecte sobre pèrdua de pes no mediat por R-GLP-1 (GCGR) i no depenent de canvis en la ingesta.



OXITOMODULINA: efectes sobre metabolisme hidro-carbonat.

EC ₅₀ , nM	OXM	OXMQ3E
mGLP1R	2.5	3.9
mGCGR	6.2	>1000

Efecte hipoglicèmiat mediat per GLP-1R parcialment atenuat per efecte sobre GCGR



OXITOMODULINA: efectes d'un agonista dual

- **Efecte anorexígen. GLP1-R dependent.**
- **Incrementa la despesa calòrica. GCGR dependent**
- **Efecte hipoglicemiant. GLP1-R dependent.**

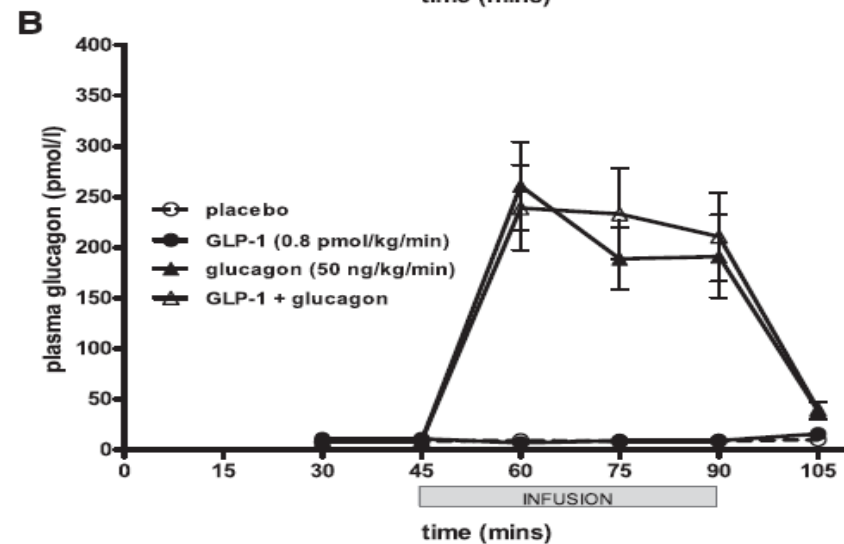
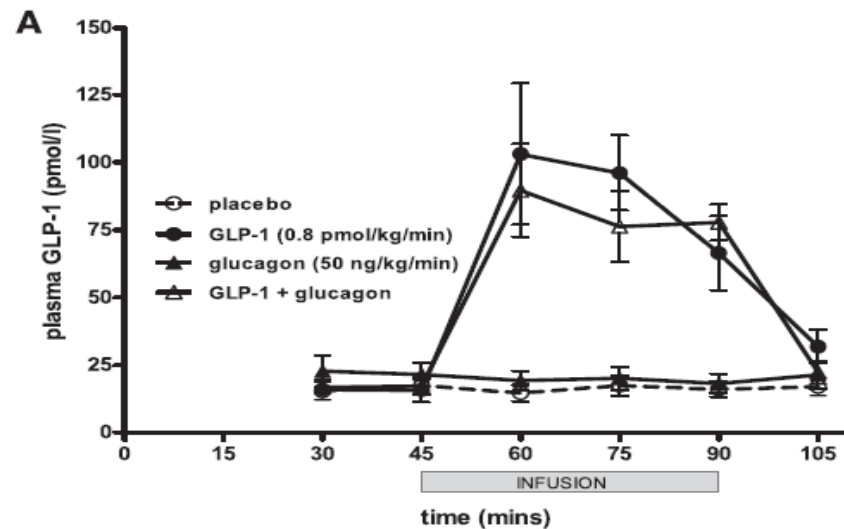
Major pèrdua ponderal amb similar control glicèmic?

POTENCIAL TERAPEÛTIC d'un AGONISTA DUAL

Estudi randomitzat. Administració aguda placebo vs GLP-1 vs Glucagó vs Glucagó+GLP-1 .

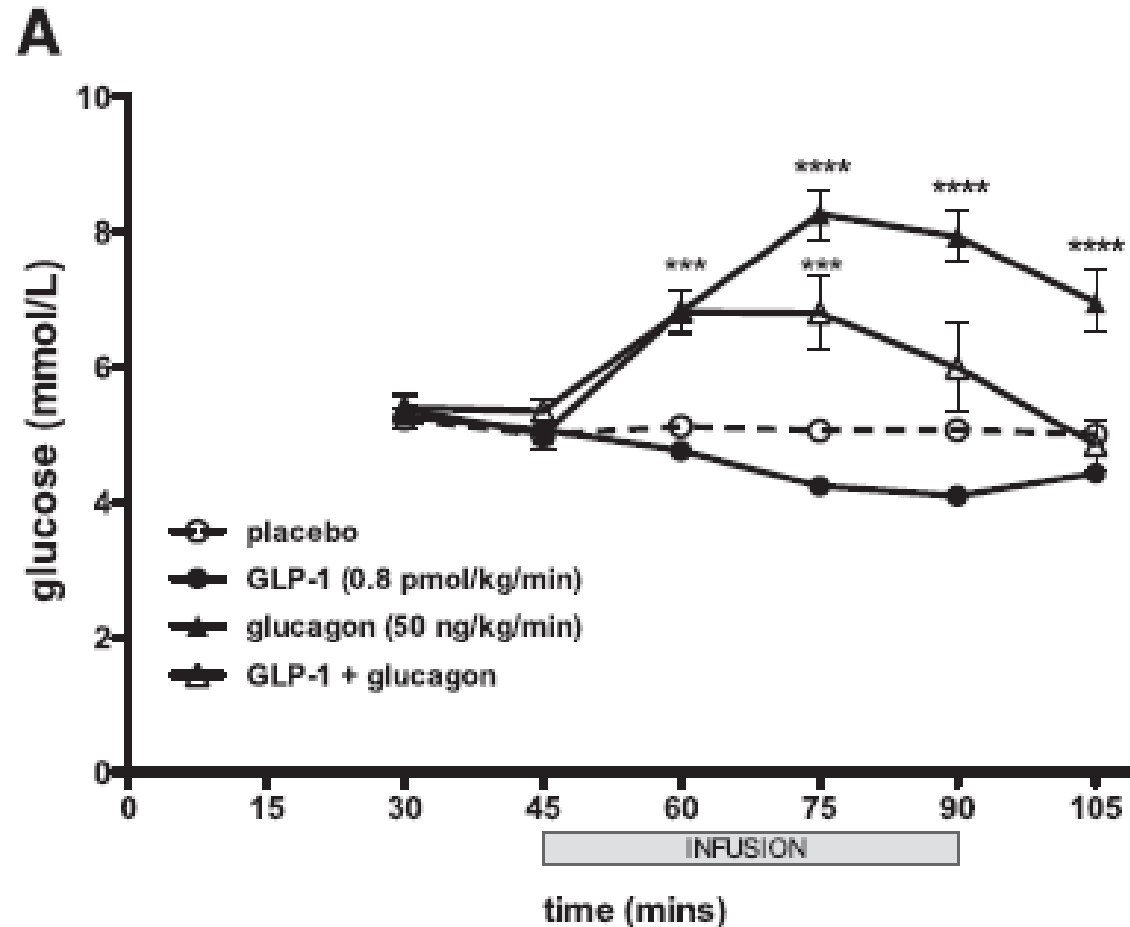
Volunteer	Height (m)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Age (years)	Sex
G02	1.66	99.1	36.0	26	F
G03	1.63	80.0	30.1	28	F
G04	1.78	101.5	32.0	31	M
G05	1.94	96.4	25.6	23	M
G06	1.81	99.0	30.2	49	M
G07	1.84	89.1	26.3	48	M
G08	1.87	100.3	28.7	32	M
G09	1.82	91.1	27.5	32	M
G10	1.71	77.2	26.4	44	F
G11	1.61	79.1	29.8	45	M
Mean	1.77	91.3	29.3	25.8	7 M/3 F

DIABETES, VOL. 62, APRIL 2013



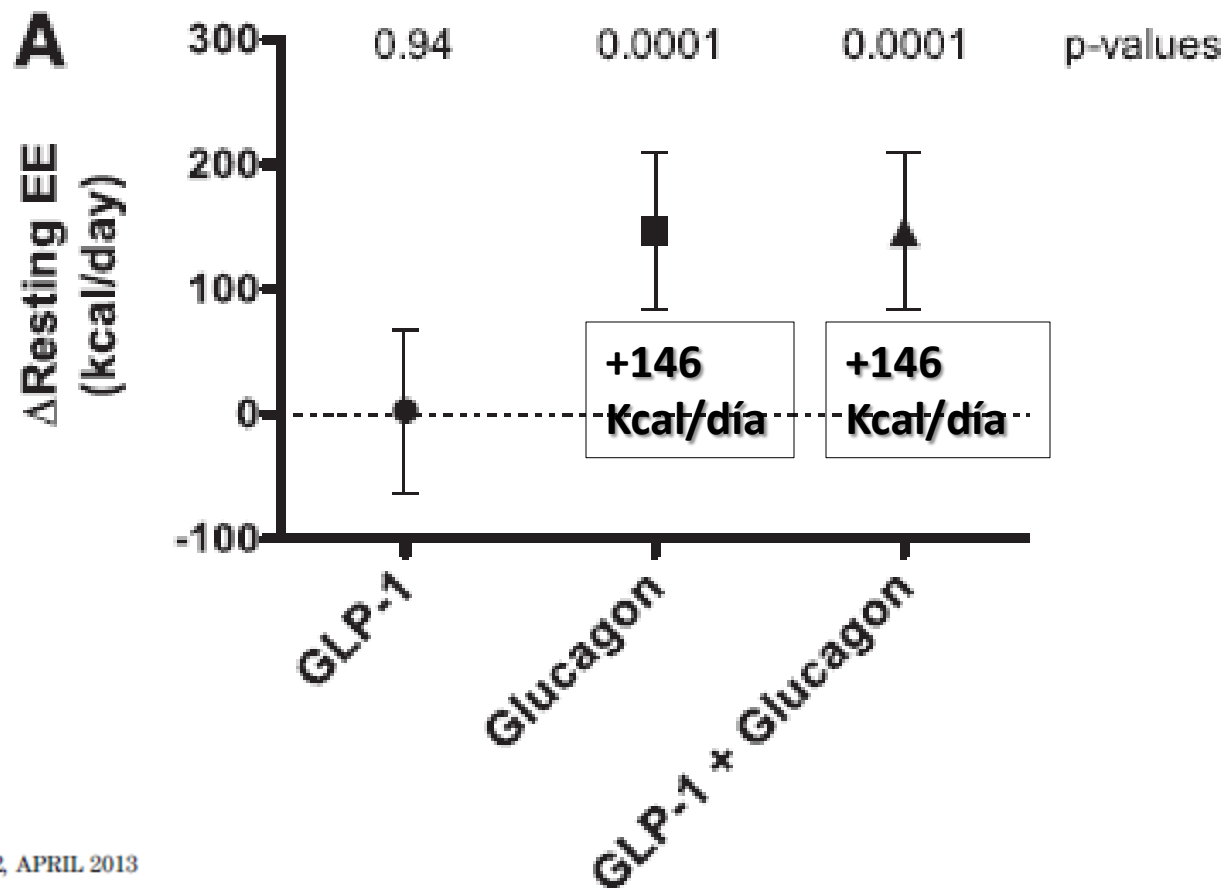
POTENCIAL TERAPEÛTIC d'un AGONISTA DUAL

L'efecte hiperglicemiànt del glucagó queda parcialment compensat per GLP-1

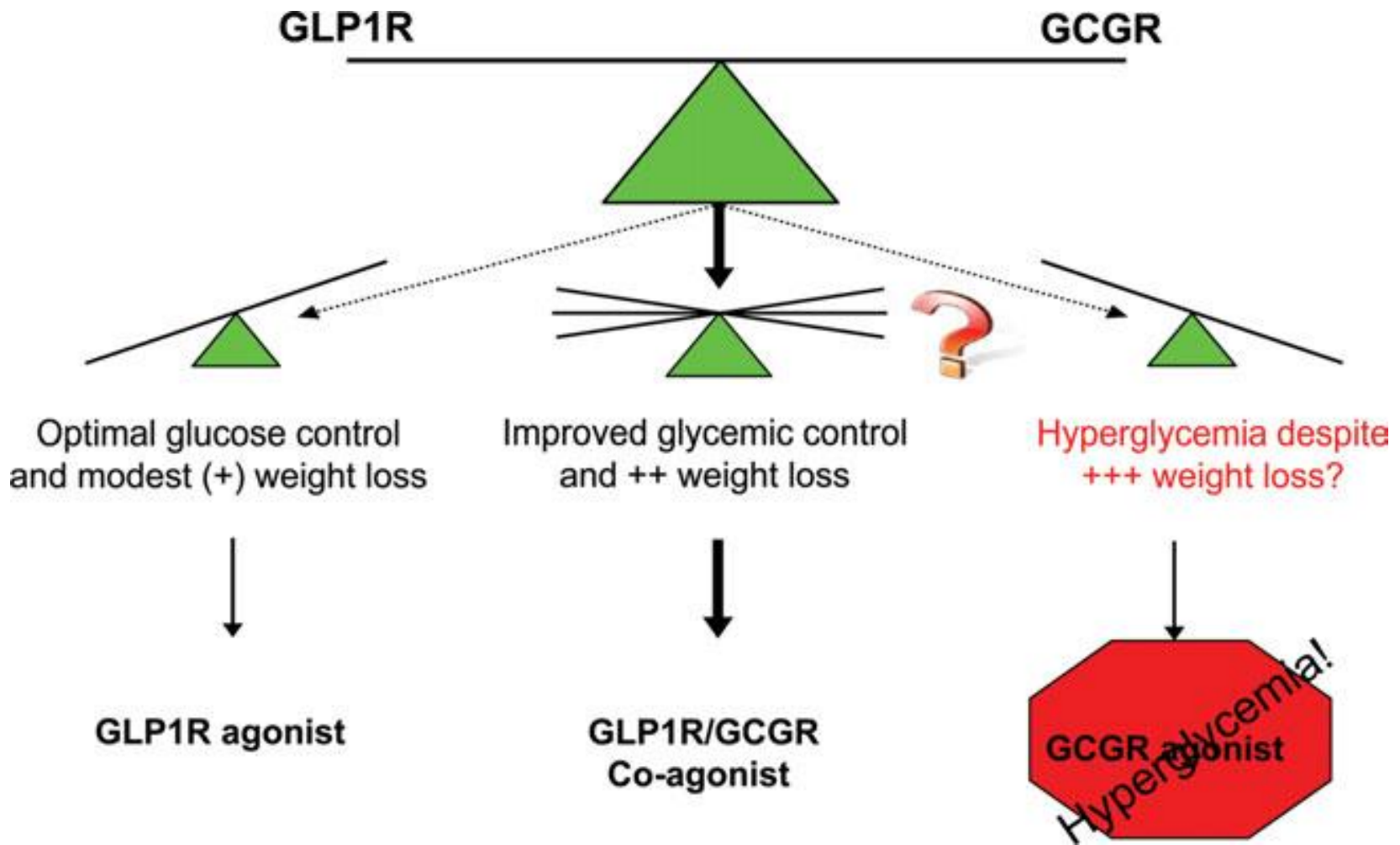


POTENCIAL TERAPEÙTIC d'un AGONISTA DUAL

L'efecte sobre la despesa calòrica del glucagó es manté sense canvis durant la co-infusió de GLP-1.



POTENCIAL TERAPEÛTIC d'un AGONISTA DUAL



NOUS COMPOSTOS:

L'us d'OXM queda limitant en la clínica per la seva curta vida mitja.

- **Co-agonistes de GLP1-R/GCGR resistents a proteases**

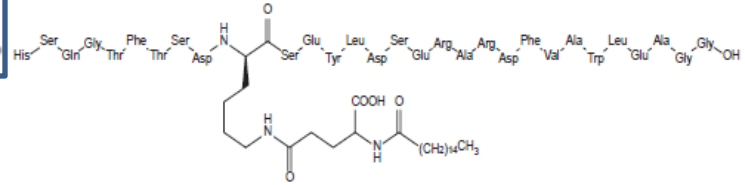
Major pèrdua ponderal amb similar control glicèmic?

BACK
TO **FUTURE**
THE

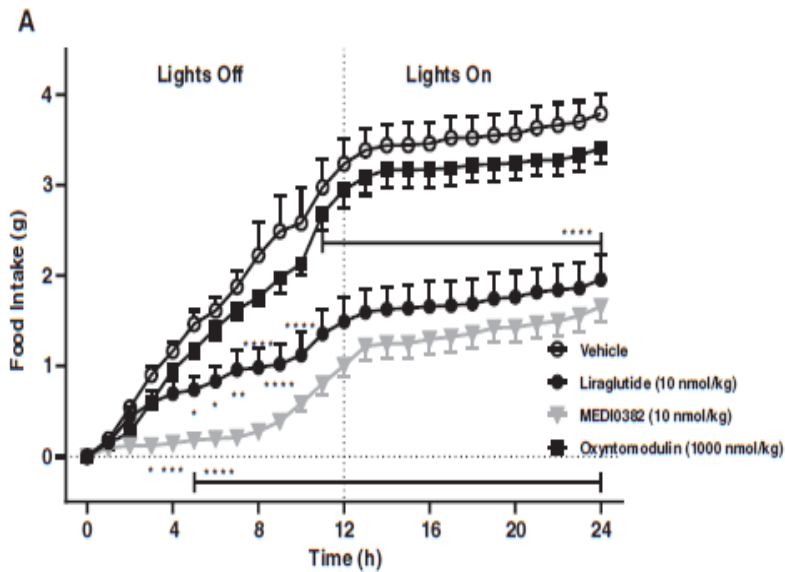


Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : farmacs en desenvolupament

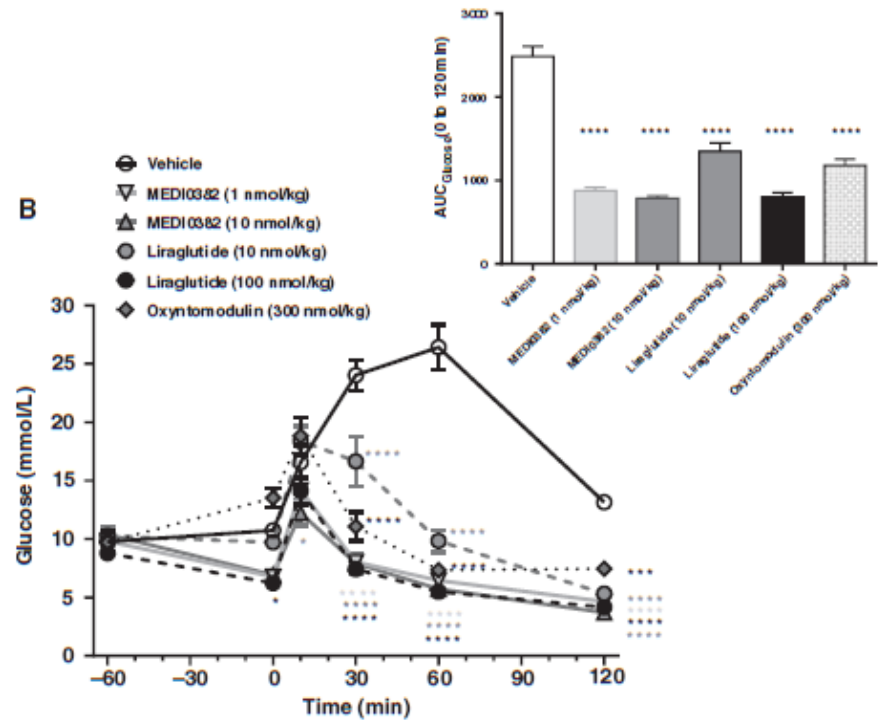
MEDI0328. Agonista dual (5:1) d'administració diària.



Administració aguda en DIO-rats



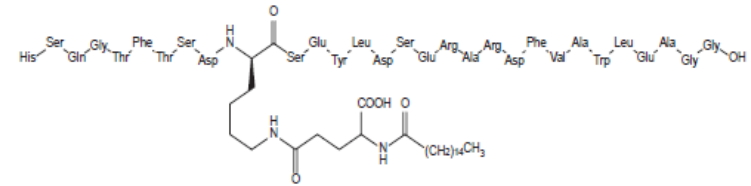
Efectes sobre ingesta



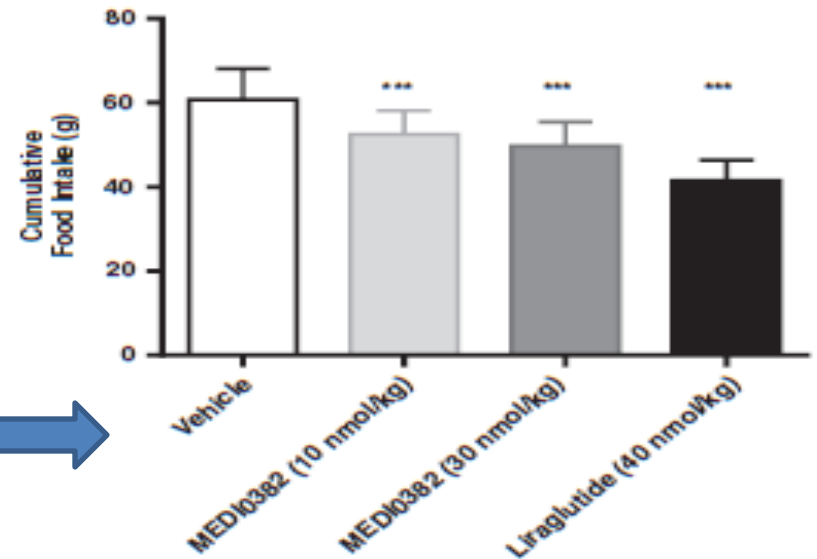
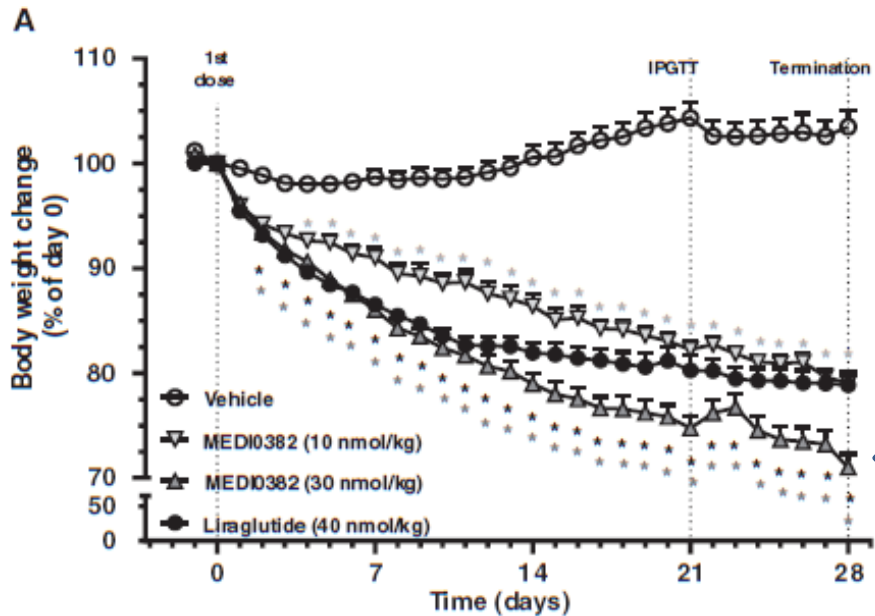
Efectes sobre glucemia

Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : fàrmacs en desenvolupament

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària.



Administració crònica en DIO-rats



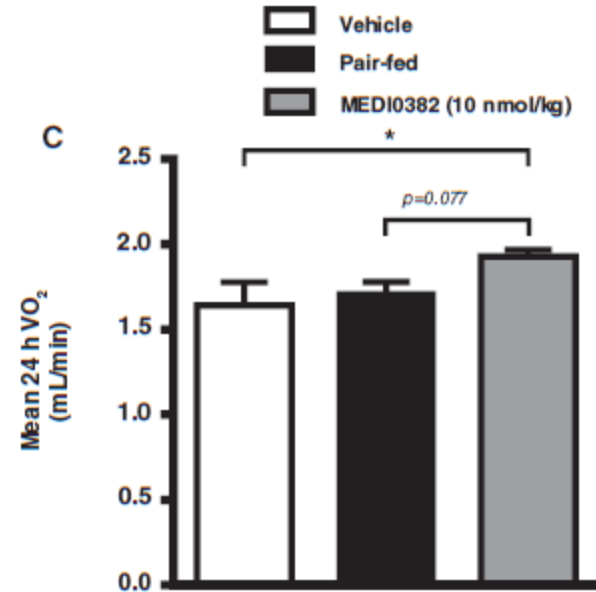
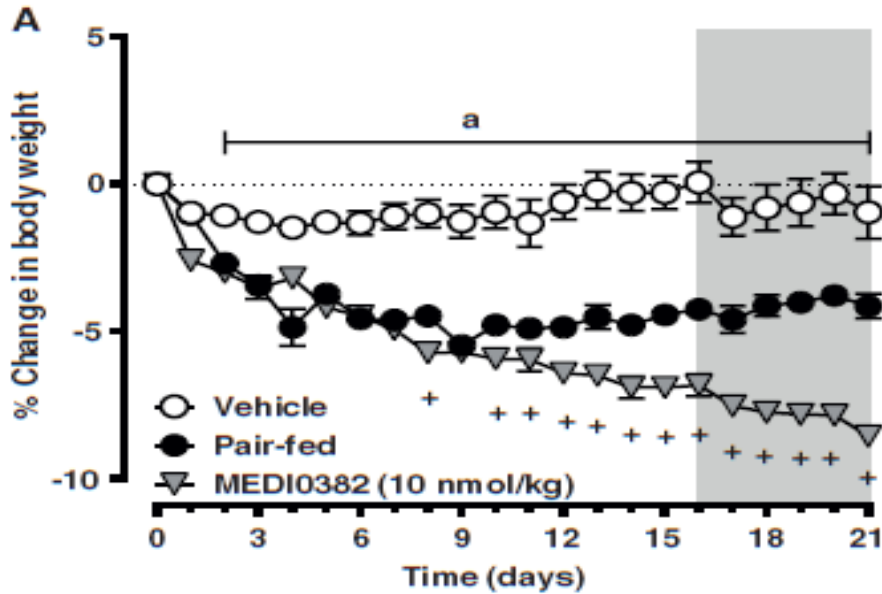
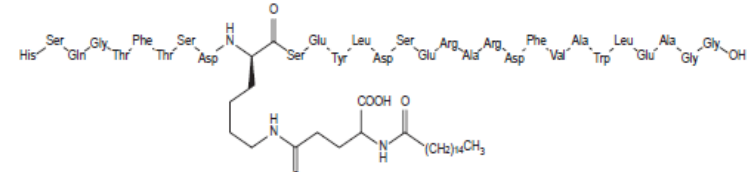
Efectes sobre pes: >liraglutide

Efectes sobre ingesta calòrica: =a liraglutide

Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : farmacs en desenvolupament

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària.

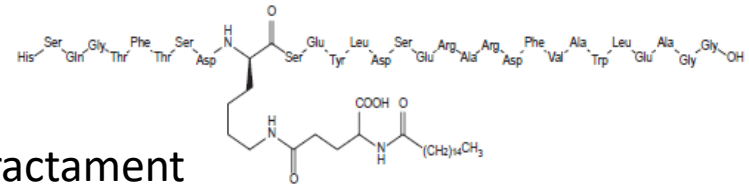
Administració crònica en DIO-rats



Efectes sobre pes de MEDI0328 mediats no només per la retribució calòrica

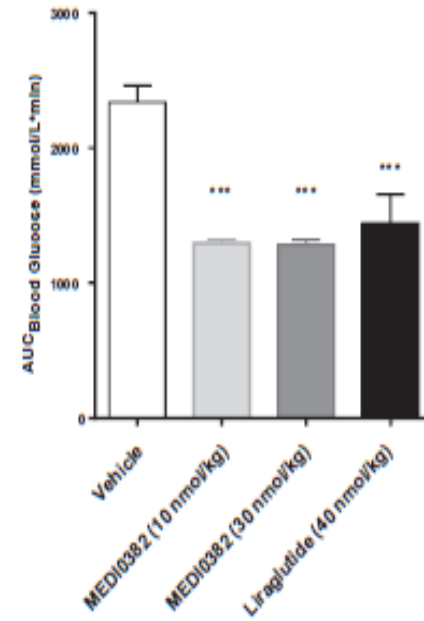
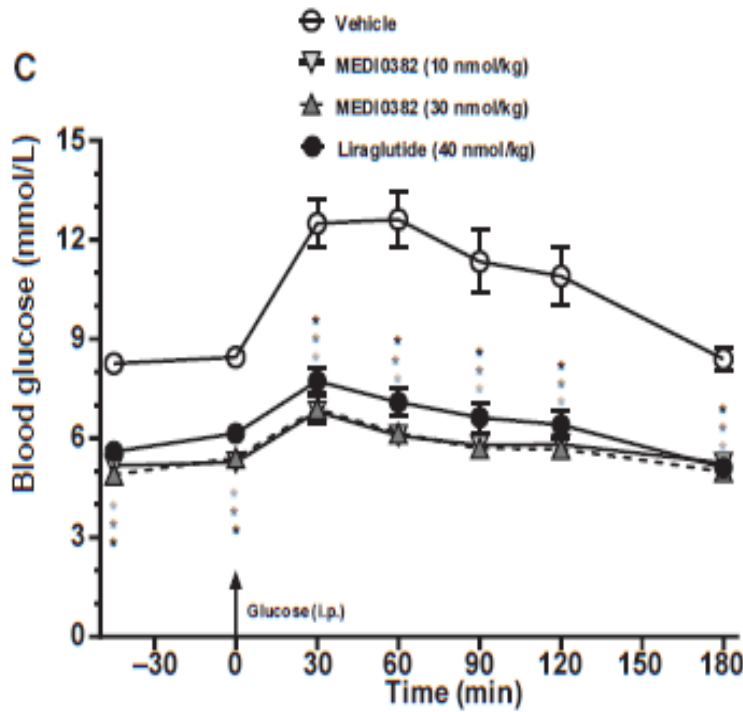
Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : farmacs en desenvolupament

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària.



Administració crònica en DIO rats. TTG a 28 dies de tractament

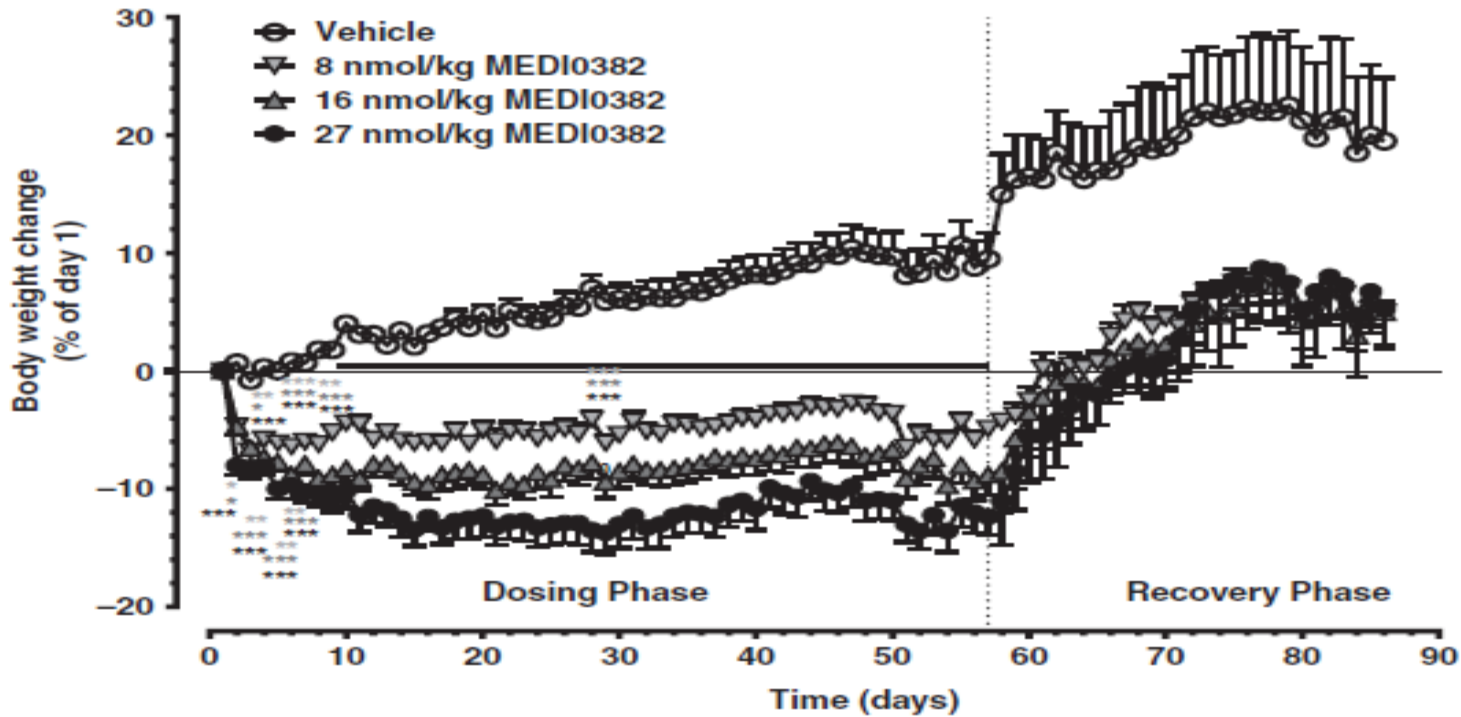
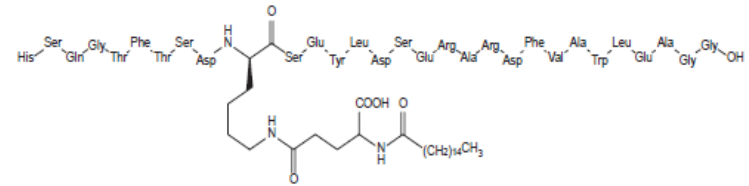
Efectes sobre glucèmia: = a lira



Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : farmacs en desenvolupament

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària.

Administració crònica en micos cynomolgus



Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : farmacs en desenvolupament

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària. Estudi Fase I

System Organ Class ^a Preferred Term (MedDRA Version 18.0)	Placebo n = 12	MEDI0382						Total n = 36
		5 µg n = 6	10 µg n = 6	30 µg n = 6	100 µg n = 6	150 µg n = 6	300 µg n = 6	
Subjects with at least 1 event	2 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	21 (58.3%)
Cardiac disorders	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	3 (8.3%)
Arrhythmia	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Atrioventricular block second degree	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Ventricular extrasystoles	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Gastrointestinal disorders	1 (8.3%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	12 (33.3%)
Abdominal distension	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (5.6%)
Abdominal pain	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Diarrhea	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Nausea	1 (8.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	8 (22.2%)
Vomiting	0	0	0	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	10 (27.8%)
Metabolic and nutrition disorders	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (5.6%)
Decreased appetite	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (5.6%)

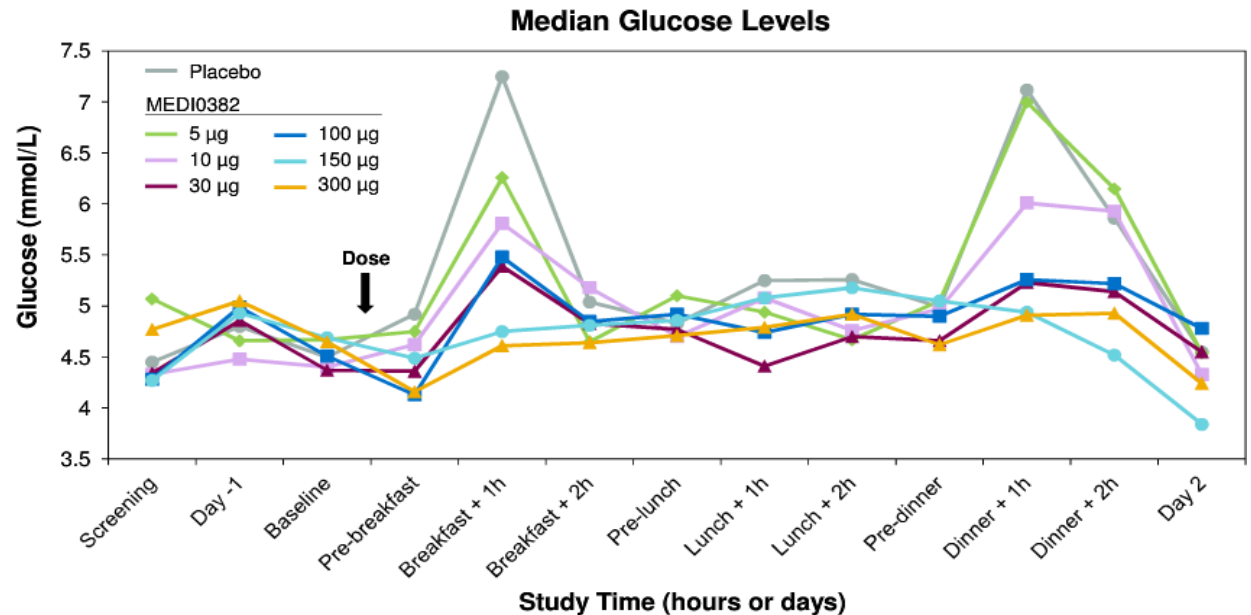
ADA 2016. 107-LB — 2016 .MEDI0382, a GLP-1-Glucagon Dual Agonist, Meets Safety and Tolerability Endpoints in a Single-Dose Study in Healthy Volunteers

Co-agonistes de GLP1-R/GCGR : farmacs en desenvolupament

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària. Estudi Fase I

Table 3 Dose-dependent Reduction in Food Intake

Dose (µg)	Nausea	Food intake reduction (%)	Median glucose peak (after breakfast, %)
300	++	77	64
150	+	40	66
100	-	18	76
30	--	4	74
10	--	0	80
5	--	0	86
Placebo	--	0	100



Co-agonistes de GLP1-R/GCGR vs Agonistes GLP1: Estudis en humans

MEDI0328. Agonista dual d'administració diària.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02548585

A Multiple-ascending-dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of MEDI0382 in Overweight and Obese Subjects With Type 2 Diabetes

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified November 2016 by MedImmune LLC

Sponsor:

MedImmune LLC

Information provided by (Responsible Party):

Estimated Primary Completion Date	January 2017 (Final data collection date for primary outcome measure)
---	--

Co-agonistes de GLP1-R/GCGR vs Agonistes GLP1: Estudi en humans

SAR425899. Fase I i II. Agonista dual d'administració diària..

Study Designs

- **Single ascending dose study (SAD)**
 - Healthy male subjects, BMI 25-30 kg/m², randomized, placebo controlled, adaptive design, N = 32
 - 5 doses SAR425899 tested (in mg)
- **Multiple ascending dose study (MAD₁)**
 - Healthy male subjects, BMI 20-30 kg/m², randomized, placebo controlled, 2-step up-titration, 21 days treatment, N = 40
 - 5 dose regimens tested (in mg)
- **Multiple ascending dose study (MAD₂)**
 - T2DM patients on stable metformin, BMI 28-42 kg/m², HbA_{1c} 6.5 – 8.5%, randomized, placebo controlled, 2-step up-titration, 28 days treatment, N = 36
 - 2 dose regimens tested (in mg)

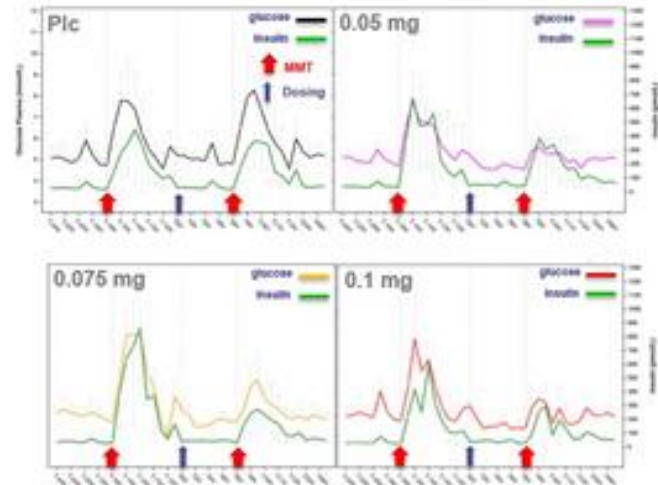
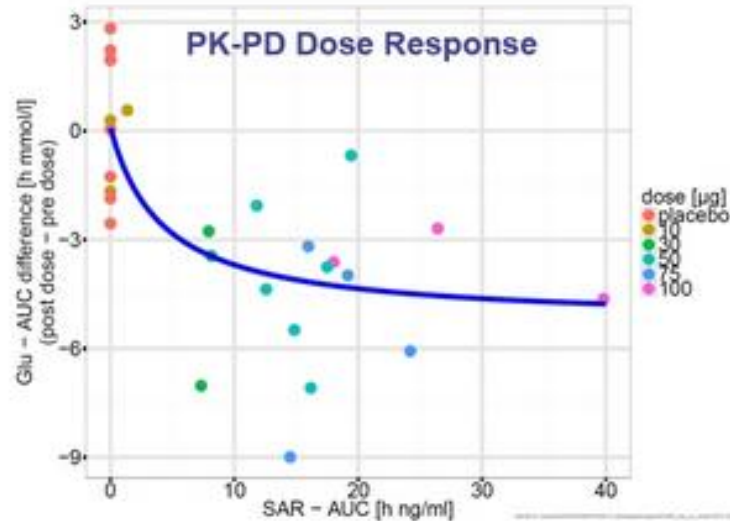


Co-agonistes de GLP1-R/GCGR vs Agonistes GLP1: Estudis en humans

SAR425899. Fase I i II. Agonista dual d'administració diària. SAD

Pharmacodynamics Results single ascending dose study (SAD)

- PPG and insulin after mixed meal test



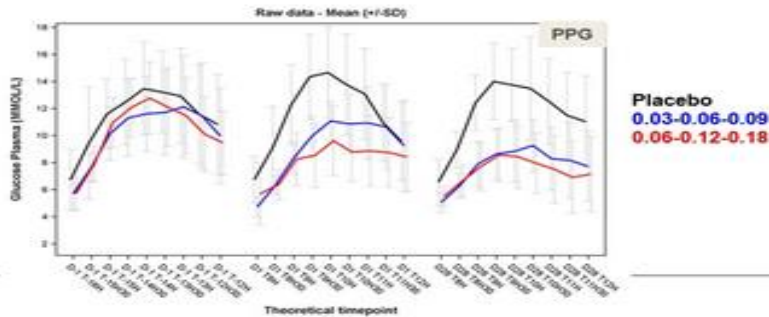
Co-agonistes de GLP1-R/GCGR vs Agonistes GLP1: Estudis en humans

SAR425899. Fase II. Agonista dual d'administració diària. DM2, IMC: 28-46 Kg/m².

Pharmacodynamics Results multiple ascending dose study (T2DM MAD₂)

Glycemic parameter

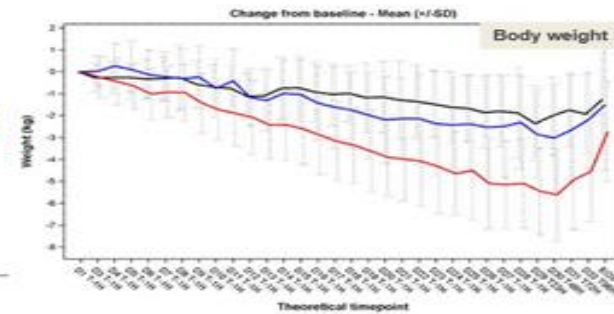
		Placebo	0.03 - 0.06 - 0.09	0.06 - 0.12 - 0.18
FPG [mmol/L]	Baseline	10	8.4	8.6
	Change	-1.24	-2.31	-3.04
HbA1c [%]	Baseline	7.5	7.1	7.2
	Change	0.06	-0.54	-0.59



Body weight

	Placebo	0.03 - 0.06 - 0.09	0.06 - 0.12 - 0.18
Absolute change from baseline [kg]	-2.4	-2.9	-5.5*

* Statistically significant (p < 0.001) vs. placebo.



Efecte a 28 dies en pacients amb DM2

Co-agonistes de GLP1-R/GCGR vs Agonistes GLP1: Estudis en humans

SAR425899. Fase I i II. Agonista dual d'administració diària.

Safety Results

- AEs observed most frequently were related to GI disorders
 - nausea, dyspepsia etc., but also decreased weight and appetite
 - AE profile generally comparable between healthy subjects and T2DM patients
 - frequency of nausea / vomiting comparable to other GLP-1 RAs
 - Mild decrease of systolic and diastolic blood pressure
 - Heart rate increase (T2DM – mean from 24h holter: 4.2-5.1)
 - 2 participants tested positive for ADA (1 in each part)
 - Lipase / amylase
 - few lipase elevations >2ULN
 - lipase change from baseline higher under active treatment compared to placebo
 - amylase not affected
 - No signals of pancreatitis, hypersensitivity or allergic reactions
-

CONCLUSIONS

- L'oxitomodulina es un agonista dual dels R-GLP-1 i GCGR amb efectes anorexígens, "incretínics" i sobre la despesa calòrica.
 - L'efecte anorexígen de l'OXM esta mediat per R-GLP1.
 - L'efecte sobre la despesa calòrica de l'OXM esta mediat per GCGR.
 - L'efecte "incretínic" esta mediat per R-GLP1.
- En humans OXM ha demostrat capacitat per afavorir la pèrdua de pes reduint la ingesta calòrica i incrementant la despesa energètica.
- Els nous compostos basats en un agonisme dual de GLP-1 i Glucagó han demostrat efectes superiors en termes de pèrdua de pes i similars sobre control glicèmic en comparació amb a liraglutide en models animals.
- En estudis de fase I aquests nous compostos semblen tenir un bon perfil de seguretat
- En estudis de fase II semblen fàrmacs eficaços en el tractament de la DM2 associada a obesitat

BACK TO THE FUTURE

- Triple agonistes (GLP1, GIP, Glucagó)
- Agonistes duals GLP1-Amylin
- Agonistes duals GLP1-GIP
- Agonistes MC4R-GLP-1



GRÀCIES!