

## **PostDoc Charlotte Bayer Christiansen, PhD, MSc**

**Company:** Bainan Biotech ApS.

**University:** University of Copenhagen, Health Sciences.

**Principal supervisor:** Bolette Hartmann, Bainan Biotech.

**University supervisor:** Professor Jens Juul Holst, University of Copenhagen.

**Title of project:** Investigating a potential future treatment strategy for diabetes-induced osteoporosis

### **Abstract:**

Living with type 2 diabetes (T2D) long-term is often associated with several co-morbidities, imposing a considerable burden on life quality. One complication include an increased risk of bone fractures due to development of osteoporosis. In healthy individuals bone homeostasis appear – at least partly – to be regulated by peptide hormones secreted from the gut in response to food intake. The responsible peptides include the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and the intestinotrophic hormone glucagon-like peptide-2 (GLP-2). Patients diagnosed with T2D exhibit impaired secretion of GLP-2, while GIP secretion is close to normal. However, the insulinotropic effect of GIP seems to be almost completely lost. Whether the beneficial function of GIP on bone homeostasis is retained in type 2 diabetic individuals remains unknown. The aim of the present project is to investigate the acute bone response (i.e. bone formation marker (P1NP) response and bone resorption marker (CTX) response) to exogenous administration of GIP and GLP-2 in humans with T2D. This will uncover the therapeutic potential of GIP and GLP-2 in the treatment of diabetes-induced osteoporosis. Furthermore, based on the naturally occurring GIP and GLP-2 peptides, the project aims at developing dual agonists with high selectivity and high potency towards the GIP and the GLP-2 receptor. Pharmacokinetic properties (half-life) of selected dual agonists identified in vitro will be tested in rats in vivo - a model known to translate to humans. The future drug is expected to mimic the natural response of bone to eating, however, without any side effects and with a half-life suitable for once weekly use. Thus, a new dual agonist will fill an unmet medical need for osteoporosis treatment, including potential use in the treatment of diabetes-induced osteoporosis.

### **Abstrakt:**

At leve med type 2-diabetes (T2D) i længere tid er ofte forbundet med adskillige følgesygdomme, hvilket kan betyde betragtelig nedsat livskvalitet. Blandt komplikationerne er en øget risiko for knoglebrud som følge af udvikling af knogleskørhed. Hos raske individer ser balancen i knoglerreguleringen - i hvert fald delvist - ud til at være reguleret af peptidhormoner, der udskilles fra tarmen efter fødeindtag. De ansvarlige peptider inkluderer det insulinstimulerende hormon glukoseafhængigt insulinotropisk polypeptid (GIP) og det tarmvækststimulerende hormon, glukagonlignende peptid-2 (GLP-2). Patienter, der er diagnosticeret med T2D, har nedsat frigivelse af GLP-2, imens GIP-frigivelsen er tæt på det normale. Den insulinstimulerende virkning af GIP synes imidlertid at være næsten fuldstændig tabt, men hvorvidt GIP's gunstige virkning på knoglerne er bevaret hos disse individer er endnu ukendt. Formålet med dette projekt er at undersøge det akutte knoglerespons på injektion af GIP og GLP-2 hos mennesker med T2D. Dette vil afdække det terapeutiske potentiale for GIP og GLP-2 i behandlingen af diabetesinduceret knogleskørhed. Baseret på de naturligt forekommende GIP- og GLP-2-peptider sigter projektet endvidere mod at udvikle dobbeltagonister med en høj selektivitet og høj stimulerende effekt over for GIP- og GLP-2-receptoren. Farmakokinetiske egenskaber (halveringstid) af udvalgte dobbeltagonister, der er identificeret in vitro, vil blive testet i rotter in vivo - en model, der har vist sig at kunne sammenlignes med farmakokinetikken i mennesker. Lægemidler som på nuværende tidspunkt er tilgængelige til behandling af knogleskørhed lider desværre af mangel på tilstrækkelig god langtidsvirkning, samt bivirkninger såsom knogle-celledød og udvikling af cancer. Det fremtidige lægemiddel, som præsenteres her, forventes at efterligne det naturlige knoglerespons på fødeindtag, dog uden bivirkninger og med en halveringstid, der gør medicinen egnet til kun at skulle administreres én gang om ugen. Således vil en ny dobbeltagonist udfylde et hidtil uopfyldt medicinsk behov for behandling af knogleskørhed, inklusiv mulig anvendelse i behandlingen af diabetesinduceret knogleskørhed.