

Die Geweβetransglutaminase (TG2) spielt bei der Zöliakie eine zentrale Rolle. Im entzündeten Darm treffen die Gliadine (verdautes Gluten, grüne Zylinder) auf die aktivierte körpereigene TG2. Das Enzym verändert das Gliadin in einer biochemischen Reaktion. Das so gebildete deamidierte Gliadin (rote Zylinder) stimuliert die Zellen des Immunsystems, was zur Entzündung und vermehrten Ausschüttung der TG2 führt – eine Spirale setzt sich in Gang. In der Folge kommt es zum Abbau der Dünndarmzotten, wie im Hintergrund dargestellt.

Der Transglutaminase-Inhibitor ZED1227 ist in Türkis dargestellt. Er schmiegt sich an die Oberfläche der Geweβetransglutaminase. Der Inhibitor verschließt exakt den Zugang zum so genannten katalytischen Zentrum, in der Abbildung als eine Art Tunnel im Hintergrund zu sehen. Die überschießende Aktivität des Enzyms wird so reguliert und der Darm quasi gegen Gluten bzw. Gliadine imprägniert.

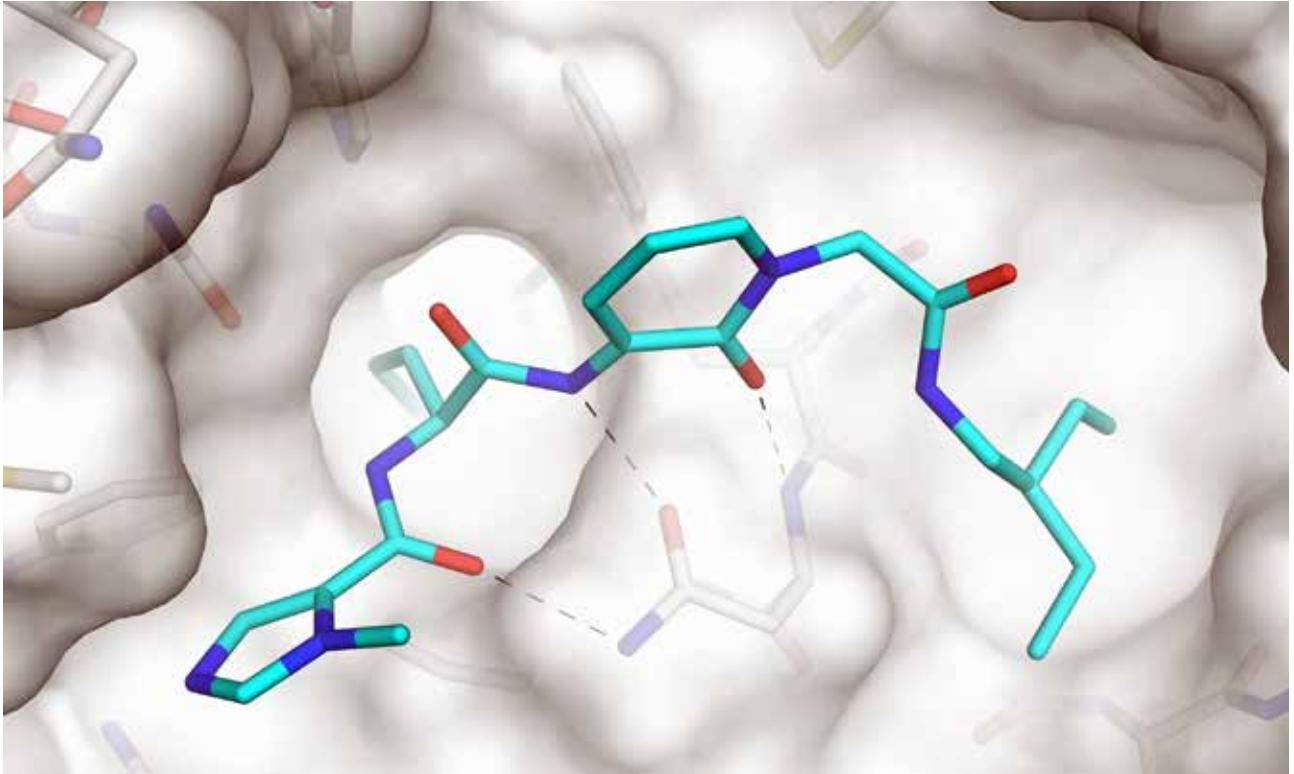
## Ist ein Medikament für die Zöliakiebehandlung schon in Reichweite?

Im Mai 2017 geben die Dr. Falk Pharma GmbH und die Zedira GmbH den erfolgreichen Abschluss der Phase 1b Studie für den direkten Geweβetransglutaminase-Blocker ZED1227 bekannt. Frau Dr. Stephanie Bass trifft zwei an der Entwicklung beteiligte Wissenschaftler zum Interview.

### 1. Herr Dr. Hils und Herr Dr. Pasternack, Sie arbeiten an einem Medikament zur Behandlung der Zöliakie? Wie muss ich mir die Wirkungsweise des Medikaments vorstellen?

Seit 20 Jahren ist bekannt, dass das körpereigene Enzym Geweβetransglutaminase bei der Zöliakie eine zentrale Rolle einnimmt. Die meisten Betroffenen kennen das Enzym, auch als tTG oder TG2 bezeichnet, bereits von ihrer Blutdiagnostik. Im Darm kommt es durch die Entzündung zu einer übermäßigen Aktivierung der

Geweβetransglutaminase. Durch eine Laune der Natur bindet sich Gluten, genauer gesagt, die durch Verdauung entstandenen Bruchstücke des Glutens (sogenannte Gliadinpeptide) bestens an die Transglutaminase. Bildlich gesprochen passt das Gliadin wie ein Schlüssel in das Schloss der Transglutaminase. Infolge dessen kommt es zu einer biochemischen Reaktion. Dabei wird das Gliadin leicht verändert. Es entsteht ein deamidiertes Gliadin (siehe Abbildung). Dieses Produkt wiederum stimuliert dann die



Immunantwort. Daraufhin wird wieder vermehrt Transglutaminase freigesetzt und kann vorhandene Gliadinpeptide entsprechend aktivieren. Der gesamte Prozess ist wie eine Spirale. Es geht deshalb darum diese Spirale zu stoppen. Um bei dem skizzierten Bild zu bleiben, das Schloss zu blockieren. In der Wirkstoffentwicklung spricht man deshalb von einem Transglutaminase-Inhibitor (=Hemmer). Vereinfacht gesagt, wird der Darm quasi gegen Gluten imprägniert.

**2. Können die Betroffenen dann wieder normal glutenhaltig essen oder ist es in Ergänzung zur Diät gedacht? Also um z.B. kleine Mengen beim Essen im Restaurant abzufangen?**

Ein solches Medikament wird die Diät nicht ersetzen, sondern ergänzen. Untersuchungen zeigen, dass viele Zöliakiepatienten trotz „glutenfreier Diät“ noch immer eine geschädigte Dünndarmschleimhaut oder Symptome aufweisen. Ursache ist meistens, dass Gluten in Lebensmitteln nicht immer als solches zu erkennen ist – eben das berüchtigte „versteckte“ Gluten oder Kontaminationen auftreten. Dies ist eine echte Bedrohung für die Gesundheit und für die Lebensqualität der Betroffenen. Hier setzen wir an, um den täglichen Herausforderungen zu begegnen und um deutlich mehr Sicherheit zu gewährleisten.

**3. Welche Schritte wurden bisher zur Entwicklung durchgeführt?**

Die Zeitachsen in der Wirkstoffentwicklung sind außerordentlich lang. Erste Experimente auf der Suche nach Transglutaminase-Blockern begannen in unseren Labors vor 15 Jahren. In 2011 wurde dann mit ZED1227 ein vielversprechender Wirkstoffkandidat gefunden. Dies war auch der Zeitpunkt, an dem wir an die Pharmaindustrie herangetreten sind, um die klinische Entwicklung

einzuleiten. Mit Dr. Falk Pharma aus Freiburg, einem Unternehmen, das sich Darm- und Lebererkrankungen verschrieben hat, haben wir einen qualifizierten Partner für die weitere Entwicklung gewonnen. Im Anschluss erfolgten die Herstellung von ZED1227 in medizinischer Qualität und die Entwicklung einer Formulierung in Kapseln für die klinischen Studien. Des Weiteren wurde in umfangreichen Untersuchungen gezeigt, dass die Substanz sicher ist. Die Behörden gaben dann 2015 ihr Einverständnis, den Wirkstoffkandidaten an gesunden Mensch (Probanden) zu testen, um zunächst mehr über die Verträglichkeit zu erfahren.

**4. Wie sind erste Studien am Menschen gelaufen?**

**Wurde auch schon an Zöliakiebetroffenen getestet bzw. wann sind diese vorgesehen?**

**Mit wie viel Gluten würde dann die Belastung erfolgen?**

Mittlerweile sind zwei Studien an gesunden Probanden erfolgreich absolviert. Zunächst wurde der Wirkstoffkandidat einmalig in nach und nach ansteigenden Dosierungen verabreicht. In der sich anschließenden Studie wurde dann jede Dosisstufe an 7 Tagen hintereinander verabreicht. Zusammenfassend ist die Verträglichkeit des Wirkstoffs sehr gut. Ab Frühjahr 2018 gilt es nunmehr die Wirksamkeit an Zöliakiepatienten zu untersuchen. Hierbei muss ZED1227 zeigen, dass eine tägliche Gluten-Belastung in Form eines Kekses vertragen wird. Wir untersuchen parallel 4 Gruppen, die entweder keinen Wirkstoff (Placebo) oder 3 unterschiedliche Dosierungen von ZED1227 erhalten. Ziel der Studie ist es, das Konzept der Gewebetransglutaminase-Inhibierung zu bestätigen und dabei die minimal wirksame Menge des Inhibitors zu bestimmen.

An dieser Stelle sind Dr. Falk Pharma und wir natürlich auf die Hilfe von Zöliakiepatienten angewiesen. In Deutschland wird die Studie von Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan von der Universitätsmedizin Mainz koordiniert, der dem wissenschaftlichen Beirat der DZG vorsteht. Wir freuen uns sehr über sein Engagement, weil letztendlich seine Forschungsarbeiten vor 20 Jahren zur Entdeckung der Transglutaminase im Kontext der Zöliakie führten.

**5. Wann könnte frühestens mit dem Medikament gerechnet werden, dass es für die Betroffenen verfügbar sein könnte?**

Wir haben lernen müssen, dass solche Prognosen wirklich schwer zu treffen sind. Zedira bekommt sehr häufig Anfragen von Betroffenen zu diesem Thema. Wir können den Wunsch nach einem schnellen Zugang zu einem Medikament natürlich absolut nachvollziehen. Leider kommt es bei solchen komplexen und hochgradig regulierten Studien immer wieder zu Verzögerungen. Dies vorweg geschickt, könnte ein Medikament in 5 bis 6 Jahren zugelassen werden.

**6. Wird es sich eher um ein verschreibungspflichtiges Medikament handeln, oder eher um ein Nahrungsergänzungsmittel?**

Es wird sich definitiv um ein Medikament handeln. Entsprechend muss die Wirksamkeit und die damit einhergehende bessere Lebensqualität der Patienten nachgewiesen werden, um eine Er-

stattung durch die Krankenkassen zu rechtfertigen. Der Nutzen muss die entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem rechtfertigen.

**7. Gibt es eine Vorstellung, wie das Medikament eingenommen werden muss? Zu jeder Mahlzeit (Zeitabstand notwendig?) oder ein- bis mehrfach täglich unabhängig von Mahlzeiten?**

Letztendlich können wir das erst nach Vorliegen der weiteren Studienergebnisse genauer sagen. Aufgrund der Wirkungsweise und der Eigenschaften von ZED1227 erscheint eine Einnahme von 1 bis 2-mal täglich möglich, gegebenenfalls kommt auch eine Einnahme unmittelbar vor den Mahlzeiten in Frage.

*Sehr geehrter Herr Dr. Hils, sehr geehrter Herr Dr. Pasternack, ich bedanke mich ganz herzlich für dieses sehr informative Gespräch. Wir sind sehr gespannt auf die weiteren Fortschritte und werden gerne weiter darüber berichten.*

- Dr. Stephanie Baas, Fachmedizinische Beraterin