

Zöliakie – weit mehr als ein bisschen Bauchschmerzen und Durchfall

Von der Grundlagenforschung zur klinischen Entwicklung

Noch vor zehn Jahren stießen wir mit der Idee einer Wirkstoffentwicklung zur Behandlung der Zöliakie auf eine – vorsichtig formuliert – gewisse Skepsis. Zöliakie galt weithin als eine Kinderkrankheit und zudem als Nischenmarkt. Und überhaupt, warum ein Medikament entwickeln, wo es doch die glutenfreie Diät gibt? **Von Dr. Martin Hils und Dr. Ralf Pasternack**

Diese Haltung hat sich innerhalb der letzten Dekade grundsätzlich gewandelt. Mittlerweile kennt fast jeder einen Betroffenen, der unter Zöliakie leidet, die übrigens in allen Lebensphasen auftreten kann. Dabei geht es nicht um den aktuellen Trend, sich zum besseren „Wohlbefinden“ glutenarm zu ernähren. Vielmehr ist die Zöliakie eine durch Getreideprotein hervorgerufene Autoimmunerkrankung, die 1% der Bevölkerung betrifft. Gluten (Klebereiweiß) induziert bei den Betroffenen eine fulminante Entzündungsreaktion, verbunden mit einer chronischen Schädigung der resorptiven Darmzotten. Typische Symptome sind entsprechend Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall. In Folge der Malabsorption kommen Anämie und Osteoporose hinzu, auch ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung gewisser Autoimmun- und Tumorerkrankungen ist zu beobachten.

Wie angesprochen, begegnet man der Erkrankung „einfach“ durch die Vermeidung aller Getreideprodukte, was im Alltag einer Herkulesaufgabe gleichkommt. Es verwundert nicht, dass rund die Hälfte der

Patienten trotzdem keine gesunde Darmschleimhaut aufweist. Diätfehler sind an der Tagesordnung. Insbesondere verstecktes Gluten in verarbeiteten Lebensmitteln und Außer-Haus-Situationen stellen eine Bedrohung dar. Es besteht eine latente Furcht vor Kontaminationen und Diätfehlern. Um die Lebensqualität und Gesundheit der Patienten zu verbessern, besteht die Notwendigkeit, die Diät mit einem Medikament zu unterstützen.

Therapeutischer Ansatz

Wie könnte ein therapeutischer Ansatz aussehen? Die Verbindung zwischen Gluten und der Aktivierung des Immunsystems blieb lange rätselhaft. Charakteristisch für das Klebereiweiß ist der hohe Gehalt an den Aminosäuren Prolin und Glutamin, der das Getreideprotein übrigens für uns alle schwer verdaulich macht. Lange Peptide überstehen den Verdauungsprozess und erreichen die geschädigte Dünndarmschleimhaut. Sie werden dort von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) erkannt und induzieren eine T-Zell-Aktivierung und den Entzündungsprozess.

Die genetische Ausstattung des Immunsystems (HLA-DQ2 oder HLA-DQ8) entscheidet über die Prädisposition für die Zöliakie. Die Rezeptoren zeigen dabei eine hohe Affinität zu negativ geladenen Aminosäuren, die in Gliadin jedoch kaum vorhanden sind.

Arbeiten der Gruppe um Prof. Detlef Schuppan, Dozent, Professor und Oberarzt für Gastroenterologie und Hepatologie am Beth Israel Deaconess Medical Center der Harvard Medical School, sorgten vor 20 Jahren für Verblüffung. Das Auto-

antigen in der Zöliakie ist die Gewebetransglutaminase (TG2), ein Enzym, mit dem nur wenige Wissenschaftler vertraut waren.

Die körpereigene TG2 wird während Entzündungsprozessen freigesetzt und aktiviert. Damit war der dritte zentrale Faktor innerhalb der Pathogenese identifiziert und die molekularen Zusammenhänge zeichneten sich ab.

Man mag es als Laune der Natur ansehen, Gliadin und Transglutaminase pas-



ZU DEN AUTOREN

Dr. Martin Hils hat nach dem Studium der Technischen Biologie an der Universität Stuttgart und der Molekularbiologie in Paris-Orsay an der Universität Stuttgart über die molekulare Evolution eines technischen Enzyms promoviert. Später baute er die Molekularbiologie bei N-Zyme BioTec in Darmstadt auf und ist heute Geschäftsführer der 2007 in Form eines Management Buy-out gegründeten **Zedira GmbH**.

Dr. Ralf Pasternack ist Chemiker und studierte an der Technischen Universität in Darmstadt. Er promovierte über mikrobielle Transglutaminasen. Im Jahr 1999 war er Mitgründer der N-Zyme BioTec, aus der sich 2007 die **Zedira** abgespalten hat.

”

Die Zöliakie ist eine durch Getreideprotein hervorgerufene Autoimmunerkrankung, die 1% der Bevölkerung betrifft.

sen zusammen wie die sprichwörtliche Faust aufs Auge. Letztendlich führt die Transglutaminase zur biochemischen Veränderung der Gliadinpeptide. Aus neutralem Glutamin wird negativ geladenes Glutamat. Erst diese „deamidierten Gliadin-Peptide“ docken an die Rezeptoren der APCs. Die ausgelöste Entzündung wiederum vermittelt die vermehrte Freisetzung und Aktivierung der TG2, der Teufelskreis nimmt seinen Lauf.

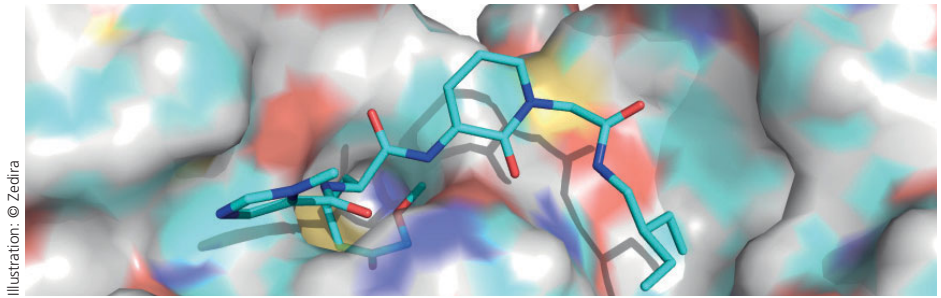


Illustration: © Zedira

Regulierung der TG2-Aktivität

Auf Basis des Verständnisses der komplexen Abläufe wurde weltweit an verschiedenen Ansätzen zur therapeutischen Intervention gearbeitet. Das Unternehmen Zedira, als „Transglutaminase-Spezialist“, arbeitet an der Regulierung der überschießenden TG2-Aktivität. Dies ist plausibel, hatte aber einen entscheidenden Haken: Bis dato gab es keine therapeutisch einsetzbaren Inhibitoren für Transglutaminasen. Keine Verbindung hatte es auch nur in die Nähe einer klinischen Prüfung gebracht.

Hier setzen die Arbeiten von Zedira an, in der Entwicklung selektiver TG2-Blocker. Der Wirkstoff-Kandidat ZED1227 verfügte schließlich über die gewünschten Eigenschaften für ein potenzielles Zöliakie-Medikament.

Finanzierung der klinischen Entwicklung

Auf der Suche nach einem geeigneten Partner führte der Weg nach Freiburg im Breisgau. Das dort ansässige Unternehmen Dr. Falk Pharma gilt in Europa im Gastrointestinalen Marktsegment als führend. Im Jahr 2011 stieg Falk in das noch präklinische Projekt ein. Kurze Zeit später

wurde das Konsortium durch Prof. Schuppan ergänzt, der zu diesem Zeitpunkt nach Mainz zurückkehrte. Gemeinsam werden die Partner nun im Rahmen des (Spitzen)Clusters für Individualisierte Immuntherapie (Ci3) seit 2012 als Leuchtturmprojekt gefördert. Aktuell läuft die Phase 1b-Studie als Vorbereitung für die multizentrische Phase 2-Wirksamkeitsstudien. Das deutsche Studienzentrum wird die Universitätsklinik Mainz sein. Zusammenfassend bündelt das Konsortium eine Reihe von Kompetenzen, von der translationalen Medizin über ein spezialisiertes Biotech-Unternehmen bis hin zum etablierten Pharma-Mittelstand. ■

ANZEIGE



BioVaria 2016

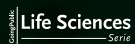
Europe's Next Top Technologies

17 May 2016, Munich, Germany

Bavarian Ministry of Economic Affairs and Media, Energy and Technology



abbvie



BioVaria is organised by Ascenion and Partners: Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft // Bayerische Patentallianz // BTO – Bergen Teknologioverføring // CIBICAN // EMBLEM Technology Transfer // FIST // Intercollegiate Faculty of Biotechnology – University of Gdansk and Medical University of Gdansk (IFB) // IOCB TTO // Lead Discovery Center // Max-Planck-Innovation // MRC Technology // PROvendis



Europe's leading marketplace for life-science inventions

200 scientists, technology transfer professionals, investors and industry scouts

> 50 selected licensable technologies and spin-offs from

32 academic institutions and universities

8 European nations

13 technology transfer organizations

www.BioVaria.org