



## Die Pille in Sicht?

Die gute Nachricht vorneweg: Die Zöliakie ist bei der Pharmaindustrie angekommen.

Noch vor fünf Jahren sah dies deutlich anders aus. Die Glutenunverträglichkeit war bei Pharmaunternehmen entweder gar nicht bekannt oder wurde als wenig attraktive Nischenindikation eingestuft.

**Mehrere Faktoren haben dazu beigetragen, dass sich dies deutlich geändert hat:**

- ➔ Die erfolgreiche Öffentlichkeitsarbeit von Patientenorganisationen wie der DZG.
- ➔ Forscher, die durch ihre Arbeit Licht in das Verständnis der physiologischen und molekularbiologischen Zusammenhänge der Zöliakie gebracht haben.
- ➔ Epidemiologische Studien, die eine wesentlich höhere Prävalenz aufgezeigt haben.
- ➔ Wissenschaftler, die das Wagnis einer Unternehmensgründung auf sich genommen haben mit dem Ziel, ein Zöliakie-Medikament zu entwickeln.

Heute arbeiten weltweit mindestens sieben neu gegründete Unternehmen an der Entwicklung eines Medikaments zur Behandlung der Zöliakie. Hinzu kommen Projekte von Universitäten und Kliniken.

Am weitesten in der Entwicklung fortgeschritten ist das amerikanische Unternehmen Alba Therapeutics. In so genannten Phase II Studien wurde die Verträglichkeit an Zöliakie-Patienten bereits gezeigt. Das therapeutische Konzept beruht auf der These, dass Gliadin-Peptide, also Bruchstücke des Glutens, zwischen den Dünndarm-Schleimhautzellen hindurch zum dahinter liegenden Bindegewebe gelangen, wo sie die Zöliakie auslösen. Der Wirkstoff AT-1001 soll nun die Passage zwischen den Dünndarm-Schleimhautzellen blockieren. Der Darm wird quasi abgedichtet. Die Gliadin-Peptide sollen dadurch ihre schädliche Wirkung nicht mehr entfalten können.

Ein Ansatz, der von mehreren Unternehmen und Universitäten verfolgt wird, zielt auf den vollständigen Abbau des Glutens in Nahrungsmitteln ab. Die Wirkstoffe basieren auf speziellen Enzymen (genauer Proteasen), die bereits im Magen das Gluten verdauen sollen. Im Dünndarm sollen schließlich gar keine Gliadin-Peptide mehr ankommen. Alvine Pharmaceuticals, ebenfalls ein amerikanisches Unternehmen, ist hier am weitesten vorangeschritten. Derzeit wird in einer Phase II-Studie an Zöliakie-Patienten die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Proteasemischung ALV003 untersucht.

Nexpep in Australien entwickelt ein Hyposensibilisierungs-Verfahren, so wie wir es für Allergien kennen. Der Wirkstoff Nexvax2 enthält von Gluten abgeleitete Peptide. In geringen Mengen über einen längeren Zeitraum verabreicht, soll der Organismus sich an Gluten gewöhnen und eine Toleranz entwickeln. Derzeit wird in einer Phase I-Studie mit gesunden Freiwilligen die Verträglichkeit des Wirkstoffs überprüft.

Auf einem ähnlichen Prinzip beruht die von der Giessener Universität entwickelte Impfung gegen Zöliakie. Dabei wird den Säuglingen eine kleine Menge eines Gluten-ähnlichen Eiweißes während der Stillzeit vor Beginn der Beikost verabreicht. Das Immunsystem soll auf diese Weise an Gluten gewöhnt werden und so zu einer Toleranzentwicklung führen. Erste Studien werden voraussichtlich im nächsten Jahr begonnen.

Ebenfalls in Australien wurde am Princess Alexandra Hospital Brisbane eine klinische Studie mit Zöliakie-Patienten durchgeführt, bei der die Teilnehmer mit einem Hakenwurm infiziert wurden.

Grundlage dieser Entwicklung ist die Tatsache, dass unser Darm aufgrund des hohen hygienischen Standards in den Industrienationen kaum noch von Parasiten heimgesucht wird. Die davon abgeleitete Hypothese besagt, dass das Immunsystem aus „Langeweile“ auf den Lebensmittelbestandteil Gluten reagiere. Durch eine kontrollierte Hakenwurminfektion soll das Immunsystem wieder ausgelastet werden, so dass es sich nicht weiter mit Gluten beschäftigt.

Einige Morbus Crohn-Patienten wurden einer analogen Hypothese entsprechend bereits erfolgreich mit einem parasitären Wurm behandelt.

Der Ansatz von Chemocentryx (USA) unterscheidet sich in sofern von den bisher geschilderten Ansätzen, als es sich nicht um eine

originäre Entwicklung für die Zöliakie handelt. Vielmehr wird hier ein für Morbus Crohn entwickelter Wirkstoff auch für die Zöliakie getestet. Beide Krankheiten sind durch einen entzündeten Darm charakterisiert. Der Wirkstoff CCX-282 soll die Beweglichkeit von Immunzellen einschränken und so den Entzündungsprozess abmildern oder gar unterbinden.

Bei Zedira in Darmstadt verfolgen wir ein Zöliakie-spezifisches Konzept. Wenn Gliadin-Peptide die Dünndarmschleimhaut passieren und das dahinter liegende Bindegewebe erreichen, treffen sie auf das Enzym Gewebe-Transglutaminase. Dieses Enzym verändert nun die Gliadin-Peptide, in dem es eine so genannte Deamidierung durchführt. Die deamidierten Gliadin-Peptide wiederum werden von den Zellen des Immunsystems erkannt, was die Auslösung der Zöliakie zur Folge hat. Also nicht das Gliadin selbst, sondern vielmehr die deamidierten Gliadin-Peptide machen den Zöliakie-Betroffenen zu schaffen. Somit ist die Gewebe-Transglutaminase als eigentlicher Übeltäter identifiziert. Und genau hier setzen wir an: unser Wirkstoff ZED-101 blockiert die Gewebe-Transglutaminase, so dass sie nicht mehr zur Deamidierung von Gliadin fähig ist.

Die anstehende Verträglichkeitsprüfung von ZED-101 am Tier und die sich anschließenden klinischen Studien können direkt nach dem Einstieg von Investoren begonnen werden.

Aus der gezeigten Auflistung wesentlicher Entwicklungen zur Zöliakie-Therapie wird klar, dass die verschiedenen Unternehmen und Kliniken mehrere und dabei sehr unterschiedliche Konzepte verfolgen. Auch dies ist eine gute Nachricht für die Patienten, da sich die Aussicht auf ein wirksames Zöliakie-Medikament durch die unterschiedlichen Konzepte deutlich verbessert.

Bei all den guten Nachrichten sei vermerkt: Der Weg bis zum Zöliakie-Medikament ist nach wie vor weit. Denn noch befinden sich die meisten Entwicklungsprojekte in frühen Entwicklungsphasen und die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate konnte noch nicht an Patienten gezeigt werden. Im günstigsten Falle wird es voraussichtlich noch mindestens fünf Jahre dauern, bis der erste Zöliakie-Wirkstoff am Markt ist. Selbst dann wird dies noch nicht das Ende der Gluten-freien Diät bedeuten. Denn zunächst dürfte das Medikament als flankierende Maßnahme bei der Umstellung auf die Gluten-freie Diät und in Situationen eingesetzt werden, in denen die Gluten-freie Ernährung nicht mit Sicherheit umsetzbar ist (Urlaub, Dienstreisen, Restaurantbesuche). Langzeitstudien müssen dann zeigen, ob die Therapien eine dauerhafte Glutenhaltige Diät ermöglichen. Die Gluten-freie Diät ist also auf mittlere Sicht die Therapie der Wahl für Zöliakie-Patienten.

- Herr Dr. Martin Hils, Zedira Darmstadt