

## Blockbuster in Sicht

Zedira entwickelt Medikament gegen Glutenunverträglichkeit



Die beiden Geschäftsführer der Zedira GmbH: Dr. Hils (links) und Dr. Pasternack (rechts) (Quelle: Zedira GmbH)

**Lange beschäftigte sich die Pharmaindustrie nicht mit der Erkrankung, weil sie als seltene Erkrankung verkannt wurde – die Zöliakie, besser bekannt als Glutenunverträglichkeit oder Sprue. Dabei sind allein in Deutschland rund 500.000 Menschen davon betroffen und bis heute gibt es kein Medikament zur Behandlung. Die beiden Forscher Dr. Martin Hils und Dr. Ralf Pasternack erkannten dagegen schon vor Jahren das Potenzial, das in der Entwicklung eines Medikaments liegt und trieben die Entwicklungen intensiv voran. Die vielversprechenden Forschungsergebnisse führten im Jahr 2007 zur Gründung des Biotech-Unternehmens Zedira GmbH. Schon im kommenden Jahr sollen erste klinische Studien mit einem Wirkstoff beginnen, der die vielen Betroffenen von der quälenden Diät befreien könnte.**

Eine Enzymgruppe namens Transglutaminasen brachte sie zusammen und diese Enzymgruppe ist für ihren Erfolg verantwortlich. Vor neun Jahren kam Hils, der schon vorher mit Enzymen Erfahrung gesammelt hatte, zu dem damals blutjungen Darmstädter Biotech-Unternehmen N-Zyme BioTec GmbH. Pasternack war einer der Firmengründer gewesen. Zusammen arbeiteten die beiden Wissenschaftler fortan mit Transglutaminasen aus Bakterien für technische Anwendungen. „Wir haben dann gemeinsam erkannt, dass der eigentliche Reiz und eine vielversprechende Möglichkeit, Geld zu verdienen, bei den Transglutaminasen des Menschen liegen“, erzählt Hils. Ihnen kommt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Zöliakie zu.

### Erfolgreiche Forschung führte zu Firmengründung

„Der entscheidende Zeitpunkt war, als wir, unterstützt durch die F&E-Verbundprojektförderung des Hessischen Wirtschaftsministeriums und dann im Jahr 2005 durch ein BioChancePlus-Projekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), begannen, intensiv an der Entwicklung eines Wirkstoffs zur Therapie der Zöliakie zu arbeiten“, ergänzt Pasternack. Die Forschungsarbeiten verliefen so erfolgreich, dass das Unternehmen bald in den Bereich präklinischer und klinischer Studien vorstoßen und dafür größere Investments benötigen würde. Weil die unternehmerischen Chancen in diesem Be-

reich so groß sind, entschloss man sich, aus einem Unternehmen zwei zu machen und so die Zöliakieforschung unter einem neuen Namen mit klarer Struktur fortzuführen. „Wir mussten nicht neu starten“, beschreibt Pasternack die damalige Situation, „es ist eigentlich nur die Fortführung eines über Jahre gewachsenen Geschäftsbereichs – inklusive Geschäftsbeziehungen, Mitarbeitern und Technologie unter dem Dach eines neuen Unternehmens.“

### Gluten und was es unverträglich macht

Was aber macht die Zöliakie zu einem so vielversprechenden Forschungsobjekt? „Man kann davon ausgehen, dass sowohl in Europa als auch in Nordamerika etwa 0,5 bis 2 Prozent der Bevölkerung von der Erkrankung betroffen sind“, berichtet Hils. Noch immer sei vielen Hausärzten allerdings nicht bewusst, wie häufig die Erkrankung auftritt und dass auch weniger typische Symptome einen Hinweis geben können. „Oft ist es ein diagnostizierter Zöliakiepatient, der den nächsten diagnostiziert, weil er die Symptome kennt“, erzählt Hils. Bei der Erkrankung handelt es sich um eine Unverträglichkeit gegenüber Gluten. Zu Deutsch heißt dies Klebereiweiß und ist im Großteil der Getreidesorten, die als Grundnahrungsmittel verwendet werden, enthalten. Das macht die Glutenvermeidung für die Betroffenen zu einer komplizierten Diät.

Das Gluten wird im Darm nicht wie die meisten Eiweiße zu einzelnen Aminosäuren oder kurzen Peptiden zerlegt, sondern es bleiben größere Eiweißfragmente übrig. Bei Gesunden ist dies unproblematisch, weil diese einfach beim Stuhlgang ausgeschieden werden. Bei Menschen, die unter der Gluten-Unverträglichkeit leiden, befindet sich in der entzündeten Darmschleimhaut jedoch ein Enzym, das in der Fachsprache als Transglutaminase 2 bezeichnet wird. Warum und wie das Enzym bei den Betroffenen in den Bindegewebsbereich des Dünndarms gelangt, ist bis heute nicht wirklich aufgeklärt, was es dort macht, allerdings schon: Es wandelt eine Seitenkette des Glutens durch eine chemische Reaktion zu Glutamat um. „Dadurch ändern sich die Eigenschaften des Peptids dramatisch“, weiß Hils, „denn jetzt wird das Peptid plötzlich sichtbar für das Immunsystem.“ Bestimmte Immunzellen tragen auf ihrer Oberfläche spezifische Rezeptoren, die das

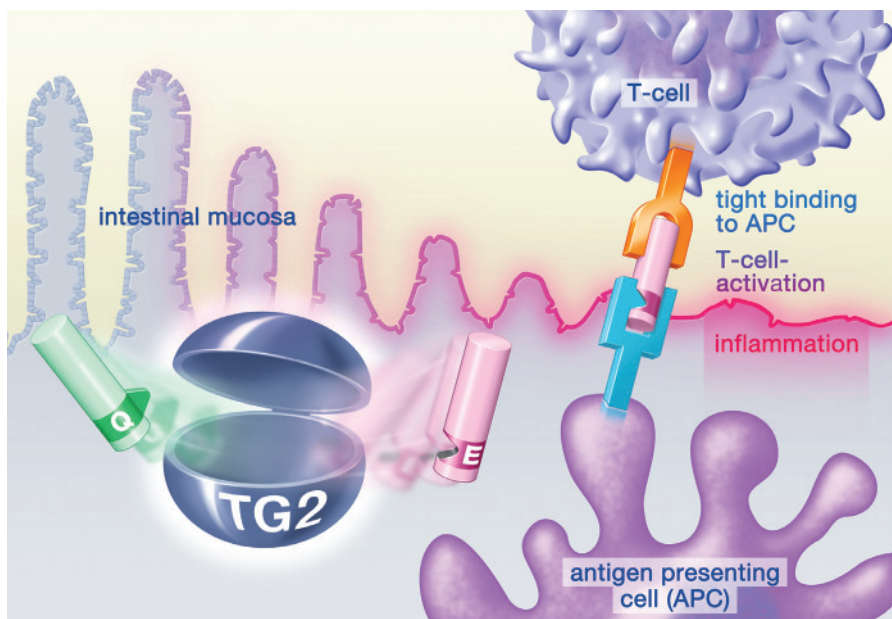
biochemisch veränderte Molekül erkennen und eine heftige Immunantwort auslösen. Diese Rezeptoren kommen allerdings bei nur einem Viertel der Bevölkerung vor, so dass nur bei ihnen die genetische Voraussetzung für die Entstehung der Erkrankung vorhanden ist. Die Immunantwort führt zur Entstehung von Antikörpern gegen das Gluten, aber auch gegen das körpereigene Enzym Transglutaminase 2. „Damit ist die Zöliakie nicht nur eine Lebensmittelunverträglichkeit, sondern auch eine Autoimmunerkrankung, denn das Immunsystem richtet sich gegen ein körpereigenes Enzym“, erklärt Pasternack das Krankheitsgeschehen. In der Folge kommt es zu einer Entzündung des Dünndarms, wodurch die Nährstoffaufnahme aus dem Darm ins Blut gestört ist. Die Symptome gehen aber weit darüber hinaus: Müdigkeit und Antriebsschwäche, Blähungen, Übelkeit, Knochen- und Muskelschmerzen und chronische Hautentzündungen sind nur einige der Symptome, die damit verbunden sein können.

## Mit Tabletten Diät überflüssig machen

Dreimal täglich vor den Mahlzeiten eine Tablette und die glutenfreie Diät wird überflüssig, so lautet das Therapiekonzept, das Hils und Pasternack verfolgen. „Wir haben spezifische Hemmstoffe für die Transglutaminase 2 entwickelt, die aufgrund von zwei Eigenschaften sehr vielversprechend sind: Sie hemmen ganz spezifisch die Transglutaminase 2 und sie werden nicht in das Blut resorbiert, sondern verbleiben in der Darmschleimhaut oder werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Wirkung unseres Wirkstoffs ist also lokal nur dort, wo sie erwünscht ist, nämlich im Darm, was bedeutet, dass kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen sein dürfte. Zudem haben Untersuchungen in Zellkulturen und in vivo bereits bestätigt, dass diese Substanzklasse unbedenklich ist“, erläutert Hils.

## Produktportfolio erleichtert Investorensuche

Im kommenden Jahr sollen die klinischen Studien mit ihrem Wirkstoff beginnen, doch dafür brauchen die Forscher Kapital. „Wir prüfen aktuell, welchen Weg wir gehen werden – ob wir eine strategische Kooperation mit einem Pharmaunternehmen bereits jetzt eingehen oder zunächst Venture-Capital-Investoren suchen“, erzählt Pasternack. Dass sie Partner finden werden, da sind die beiden Unternehmer optimistisch, denn „wir suchen das Kapital zur Finanzierung der klinischen Entwicklung und nicht für das operative Geschäft.“ Das können sie durch ihre Produkt- und Dienstleistungspalette sowie Fördergelder decken: Aktuell belaufen sich die Einnahmen aus



Das therapeutische Konzept von Zedira zielt auf die Inhibierung der Gewebetransglutaminase (TG2) in der Dünndarmmucosa ab. Gluten aus der Nahrung, schematisch als Zylinder dargestellt, wird durch die körpereigene Gewebetransglutaminase enzymatisch verändert. Dabei wird neutrales Glutamin (Q) in saure Glutaminsäure (E) umgewandelt. Das so veränderte Gluten bindet mit hoher Affinität an die HLA-Oberflächenrezeptoren der Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und induziert die T-Zell vermittelte Immunantwort. Diese führt zu einer heftigen Entzündungsreaktion und zum dargestellten Abflachen der für die Nährstoffaufnahme notwendigen fingerförmigen Villi. (Quelle: Zedira GmbH)

Produktverkäufen und Dienstleistungen auf rund 800.000 Euro. Vom BMBF erhält das Unternehmen jährlich weitere 375.000 Euro.

Die Zedira GmbH mit Sitz im Schenck Technologie- und Industriepark in Darmstadt beschäftigt heute 15 Mitarbeiter und vertreibt Spezialreagenzien für die Transglutaminaseforschung – auch für den industriellen Bereich. Zu ihren Produkten gehören die Enzyme selbst, die sie rekombinant herstellen, sowie Antikörper und Inhibitoren. Für die Diagnostik produziert das Unternehmen Antigene. „Unsere Autoantigene liefern wir weltweit und wer mit Transglutaminasen arbeiten will, kommt an Zedira heute nicht mehr vorbei“, freut sich Hils und ergänzt: „Unternehmen, Hochschulen, alle, die mit dem Enzym arbeiten, kommen früher oder später zu uns. So haben wir den idealen Einstieg und können zeigen, wie gut wir sind.“

Corinna Volz-Zang

- Zedira GmbH  
Roesslerstraße 83  
64293 Darmstadt  
Tel.: 06151/325100  
www.zedira.com



Zedi – das Maskottchen von Zedira: Vor rund 50 Jahren wurde in der Leber von Meerschweinchen die erste Transglutaminase entdeckt und bis heute wird sie in der Forschung genutzt.