

PEPTIDE – WUNDERWAFFE GEGEN DIE SEPSIS?

EIN BILDERBUCHBEISPIEL DER TRANSLATIONALEN FORSCHUNG.

VON DR. BETTINA BRAND

IN DEUTSCHLAND GIBT ES EINEN WEITGEHEND UNBEKANNTEN KILLER: NACH EINER STUDIE DES KOMPETENZNETZES SEPSIS (SEPNET) STERBEN HIERZULANDE JEDEN TAG DURCHSCHNITTLICH 162 MENSCHEN AN EINER **SEPSIS** (BLUTVERGIFTUNG) – DEN FOLGEN EINER AUSSER KONTROLLE GERATENEN INFektion DURCH BAKTERIEN ODER ANDERE MIKROORGANISMEN. DER **BIOPHYSIKER KLAUS BRANDENBURG UND SEIN TEAM** SIND DIESEM KILLER SEIT JAHREN AUF DEN FERSEN UND HABEN NUN ERFOLGREICH WIRKSTOFFE ENTWICKELT, UM IHN DINGFEST ZU MACHEN. DAZU HAT ER EIN BMBF-GEFÖRDERTES KONSORTIUM MIT **THOMAS GUTSMANN (FZB)** UND ZWEI WEITEREN, IN DER SEPSISFORSCHUNG ERFAHRENE GRUPPEN AUS HANNOVER (MATHIAS HORNEF) UND AACHEN (TOBIAS SCHÜRHOLOZ) GEGRÜNDET.

WIE KOMMT ES ZU EINER SEPSIS?

Man spricht von einer Sepsis, wenn die Erreger oder von ihnen produzierte Gifte bei einer Infektionskrankheit den ursprünglichen Entzündungsherd verlassen und sich über das Blut im Organismus ausbreiten. Dadurch entwickelt sich im gesamten Körper eine heftige Immunreaktion, die außer Kontrolle gerät. Folge kann ein septischer Schock sein, bei dem das Kreislaufsystem, die Blutgerinnung und die Organe versagen. Am häufigsten lösen Bakterien eine Sepsis aus, seltener auch Pilze oder Parasiten, meistens als Folge einer Lungenentzündung, Erkrankungen im Bauchraum, Infektionen der Harnwege und der Haut. Schlüsselfiguren sind die Lipopolysaccharide (LPS), auch Endotoxine genannt. Sie sind Zerfallsprodukte der Zellmembran Gram-negativer Bakterien wie Salmonellen, Escherichia coli oder Legionellen. Freigesetzt werden Endotoxine bei der Zellteilung der Bakterien, bei Angriffen auf das Immunsystem oder bei Antibiotikabehandlungen. Der menschliche Körper leitet gegen die als Feind erkannten Moleküle eine Phalanx von Abwehrreaktionen ein, die aufgrund der hohen LPS-Konzentration bei einer Sepsis verheerend sind.

PEPTIDE – DIE NEUE WUNDERWAFFE?

„Dass ausgerechnet Medikamente wie Antibiotika, die zur Therapie der Sepsis eingesetzt werden, die Freisetzung des LPS fördern anstatt es zu binden, ist die eigentliche Krux an der Geschichte“ sagt Klaus Brandenburg. Bereits in den 90er Jahren fanden Wissenschaftler Sequenzen in Proteinen, die über diese wertvolle Bindungsfunktion verfügen. Infolge der Charakterisierung der Binderegion des Lactoferrins gelang die Synthese von LPS-bindenden Peptiden, die allerdings nur in hohen Konzentrationen und begleitet von einer Reihe von Nebenwirkungen wirksam waren. Das Ziel von Klaus Brandenburg: Peptide effektiver zu machen, um die Endotoxin-Flut bei einer Sepsis zu neutralisieren und somit die Entzündungsreaktion einzudämmen. „Auf Basis unserer Forschungsergebnisse mussten wir ein multi-tasking Peptid entwickeln: es musste positiv geladen sein, um das negativ geladene LPS binden zu können, es musste, wie das LPS, amphiphil sein d.h. sowohl wasser- als auch fettlöslich, um wirkungsvoll zu reagieren.“ Mit diesen Ansätzen gelang es, synthetische Peptide zu entwickeln, die bereits in einem Verhältnis von 10:1 (Peptid:LPS) wirksam sind. Dass es sich um vielseitige Peptide handelt, zeigten Untersuchungen mit Gram-positiven Bakterien, die in ihrer Zellwand anders aufgebaut sind als Gram-negative. Bei ihnen lösen die Murein-Lipoproteine Entzündungsreaktionen aus. „Wir haben bereits einige Lipoproteine getestet und gesehen, dass es zu einer effektiven Bindung kommt. Somit sind wir optimistisch, dass auch Gram-positive Sepsis mit diesen Peptiden behandelbar sein wird.“ Die Peptide können darüber hinaus auch bei Vireninfektionen wirksam sein, die das Immunsystem initial schwächen und erst durch eine bakterielle Superinfektion / Sekundärinfektion zu einer schweren Erkrankung führen. Eine direkte Schädigung der Viren konnte bisher nicht gezeigt werden, jedoch werden die humanen Andockstellen der Viren blockiert und dadurch die Virusvermehrung erheblich unterdrückt.

FROM BENCH TO BEDSIDE.

Nachdem die Wirksamkeit der Peptide sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen ist, laufen zur Zeit Zytotoxizitätstests, die eine mögliche zellgiftige Wirkung der Peptide auf menschliche Immunzellen nachweisen sowie weitere vorklinische Studien, z. B. zur chemischen und physikalischen Stabilität der Peptide. In 2011/2012 sollen die klinischen Phasen beginnen: In Phase I wird die Verträglichkeit eines Wirkstoffes zunächst an einer kleinen Gruppe von gesunden Studienteilnehmern überprüft. Ermittelt werden die Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikamentes sowie die geeignete Dosierung. In Phase II wird die Wirksamkeit des Therapiekonzepts für eine spezifische oder mehrere Indikationen an 50- 200 erkrankten Patienten überprüft (proof-of-concept), der optimale Dosierungsbereich ermittelt sowie Verträglichkeiten und Nebenwirkungen untersucht. Zur Zeit wird im Gespräch mit der deutschen Zulassungsbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), geprüft, ob die Phasen I und II nicht zusammengelegt werden können, um das Zulassungsverfahren zu beschleunigen. In Phase III

soll schließlich die therapeutische Wirksamkeit des neuen Medikamentes an ca. 200 bis 10.000 Patienten signifikant belegt werden (pivotal study). Nach einem erfolgreichen Abschluss einer Klinischen Phase III Studie kann die Marktzulassung für Europa bei der „European Medicines Agency“ (EMA) oder für die USA bei der „Food and Drug Administration“ (FDA) beantragt werden. Die Marktchancen sind gewaltig: allein in den USA schätzt man die Ausgaben zur Behandlung der Sepsis auf 17 Milliarden Dollar. Aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenzen könnte die Bedeutung der Peptidtherapie noch weit darüber hinausgehen. So scheint es auch für das grosse Problem der multiresistenten Keime – Stichwort MRSA = Methicillin-resistente Staphylococcus aureus - eine Lösung zu geben, da einige der entwickelten Peptide sehr gute Abtötungseigenschaften aufweisen. „Das heißt nicht, dass die klassischen Antibiotika vor der Ablösung stehen. In der direkten Bekämpfung bakterieller Erreger sind Antibiotika immer noch effektiver“, so Klaus Brandenburg. Bleibt die Frage, wann mit der endgültigen Verfügbarkeit für die Patienten zu rechnen ist. Klaus Brandenburg ist da optimistisch, „Wenn wir die klinischen Phasen erfolgreich abschliessen sollten, könnte die Therapie spätestens 2014 zur Verfügung stehen.“

■ Das Peptid-Team (v. li.):
K. Brandenburg,
Y. Kaonis,
T. Gutschmann,
I. Kowalski.



Förderung des Projekts

Bundesministerium für Bildung und Forschung. Verbundprojekt „Innovative Therapieverfahren auf molekularer und zellulärer Basis“ www.bmbf.de

Projektentwicklung

in Zusammenarbeit mit Ascenion www.ascenion.de

Kontakt

Prof. Dr. Klaus Brandenburg
kbrandenburg@fz-borstel.de, Tel. 04537.188235
Prof. Dr. Thomas Gutschmann
tgutschmann@fz-borstel.de, Tel. 04537.188291

Mehr zum Thema

Leibniz Journal zum Thema Gesundheit
www.leibniz-gemeinschaft.de/journal
biotechnology.de – die informationsplattform
www.biotechnology.de
Deutsche Sepsisgesellschaft www.sepsis-gesellschaft.de