

Entwicklung neuartiger präventiver und/oder therapeutischer Wirkprinzipien zur Minimierung entzündlicher Erkrankungen

Verbundprojekt Autonomie im Alter - Modellregion Sachsen-Anhalt

Projektverantwortliche:
Prof. Dr. Dirk Reinhold
PD Dr. Annegret Reinhold
Prof. Dr. Burkhard Schraven

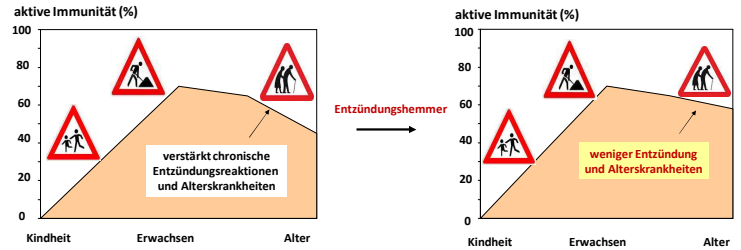
KONTAKT:
Otto-von-Guericke-Universität
Medizinische Fakultät,
Institut für Molekulare und Klinische
Immunologie
www.autonomie-im-alter.ovgu.de

Hintergrund und Fragestellung:

Entzündliche Prozesse im Rahmen von Herz-Kreislauf-, Autoimmun- oder neuroinflammatorischen Erkrankungen sind bei älteren Patienten immer häufiger zu beobachten. Daher ist die Entwicklung neuartiger Arzneimittel zur Minimierung von Entzündungsreaktionen eine zentrale Aufgabe der modernen Medizin.

Zielstellung:

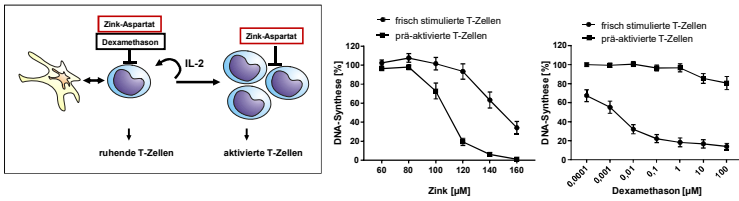
- Charakterisierung von Zink-Aspartat als Immunmodulator entzündlicher Prozesse
- Identifizierung neuartiger anti-entzündlicher „T-Zell-Inhibitoren“ und Aufklärung ihrer Wirkungsweise
- Aufbau eines Testsystems zur personalisierten Vorhersage der immunsuppressiven Wirksamkeit von „T-Zell-Inhibitoren“



Ergebnisse:

Zink-Aspartat wirkt als „T-Zell-Inhibitor“ in vitro:

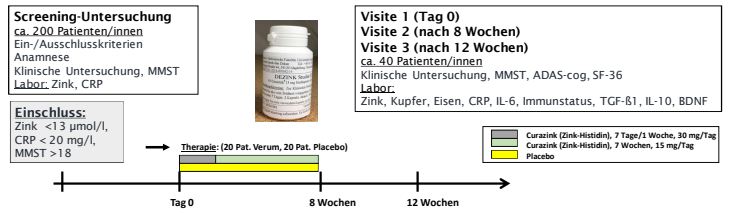
- Im Gegensatz zu Dexamethason besitzt Zink-Aspartat ein besonders effektives immunsuppressives Potential und hemmt die Proliferation sowohl ruhender als auch prä-aktiver T-Zellen [1, 2].



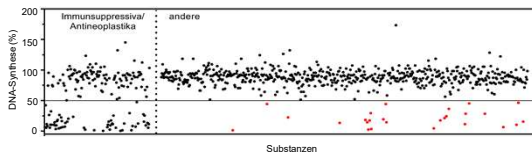
Untersuchungen zur Wirksamkeit einer Zinktherapie in vivo:

Klinische Studie „DEZINK“ (Deutsches Register Klinischer Studien-ID: DRKS00015782): Prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Prüfung nach Phase II zur entzündungshemmenden Wirkung einer 8-wöchigen Gabe von Curazink (Zink-Histidin) bei älteren Patienten mit einer leichten kognitiven Störung bei Alzheimer-Erkrankung oder Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz
Prüfer: Dr. med. W. Glanz (Universitätsklinik für Neurologie, DZNE)

Die klinische Studie startete im Januar 2019 und wird im August 2022 beendet.

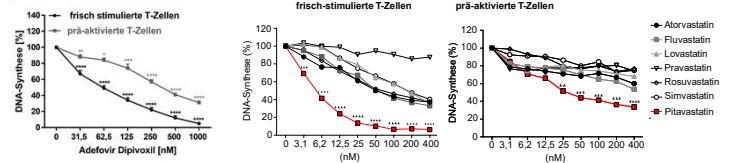


Adefovir und Pitavastatin sind neuartige „T-Zell-Inhibitoren“:

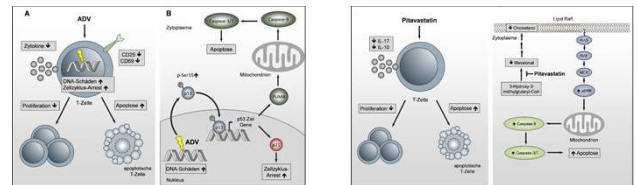


- Screening einer Bibliothek 786 FDA-zugelassener Medikamente
- 85 Substanzen [≤1 µM] inhibierten die Proliferation PHA-stimulierter MNZ ≥ 50%
- 59 davon bereits als immunsuppressive/antineoplastische Medikamente zugelassen
- 26 Substanzen für weitere Analyse ausgewählt
- 10 Substanzen [≤1 µM] hemmten die Proliferation prä-aktiver MNZ ≥ 50%
- Charakterisierung von Adefovir und Pitavastatin als potenteste Medikamente [3, 4]

Adefovir und Pitavastatin hemmen die Proliferation humaner T-Zellen

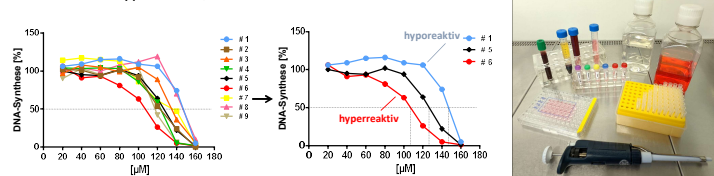


Wirkmechanismen von Adefovir und Pitavastatin



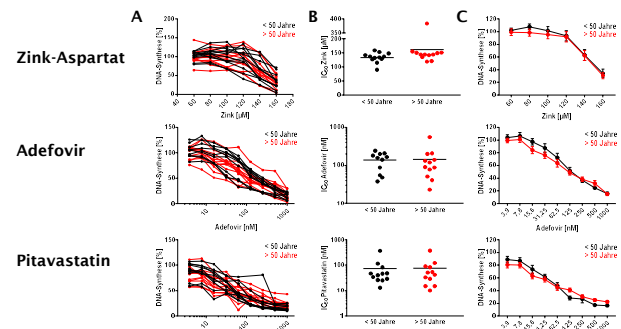
Aufbau eines zellulären Testsystems zur Quantifizierung der immunsuppressiven Kapazität von Medikamenten:

- Stimulierte mononukleäre Zellen gesunder Probanden zeigen eine differenzierte Reaktivität auf Medikamente (erhöhte Sensitivität = hyperreaktiv bzw. verminderte Reaktivität = hyporeaktiv)



- Für weitere Studien steht somit ein *in-vitro*-Testsystem zur Analyse der immunsuppressiven Wirksamkeit von „T-Zell-Inhibitoren“ zur Verfügung. Damit können Aussagen zur Sensitivität der Immunzellen einzelner Patienten für definierte immunsuppressive Medikamente getroffen werden. Dieser prädiktive diagnostische Parameter könnte einen wichtigen Beitrag zur personalisierten Entzündungstherapie leisten.

Analyse der immunsuppressiven Aktivität von Zink-Aspartat, Adefovir und Pitavastatin



- Untersuchungen zum Einfluss von Zink-Aspartat, Adefovir und Pitavastatin auf die Proliferation (DNA-Synthese) PHA-stimulierter mononukleärer Zellen von jeweils 12 gesunden Probanden im Alter < 50 Jahre bzw. > 50 Jahre. Dargestellt sind die Einzelverläufe der Hemmkurven (A), die IC₅₀-Werte (B) und die Mittelwerte der Hemmkurven (C).

Zukünftige Fragestellungen:

- Überprüfung der Wirksamkeit von Adefovir und Pitavastatin in präklinischen Tiermodellen und prospektiven klinischen Studien
- Weitere Validierung des zellulären Testsystems an Patientengruppen mit entzündlichen Erkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Demenz, ...)

Publikationen:

- K. Guttek et al., *J. Trace Elem. Med. Biol.* (2018) 49: 86-90
- D. Reinhold et al., *Biomedicines* (2021) 9: 246
- L. Voss et al., *Front. Immunol.* (2021) 11: 616570
- L. Voss et al., *Pharmaceuticals* (2021) 14: 727