

## DEBIO-025 neuer, aussichtsreicher Ansatz für die Hepatitis-C-Therapie ?

Viren sind mit minimaler Erbinformation ausgestattet und deshalb für ihre Vermehrung wesentlich auf die befallenen Zellen angewiesen. Dies gilt auch für das Hepatitis-C-Virus (HCV), das sich dafür an die Leberzellen anheftet. Ein wichtiger Zell-Faktor für die Vermehrung des HCV ist das Protein Cyclophilin, das für den ordnungsgemäßen Aufbau größerer Proteinstrukturen in der Zelle wichtig ist. Cyclophilin kann sehr wirksam durch ein Medikament, das Immunsuppressivum Cyclosporin, gehemmt werden, das bisher vor allem nach Organtransplantationen eingesetzt wurde. Auf der Suche nach besser verträglichen Wirkstoffen für die HCV-Therapie wurden Abkömmlinge (Derivate) des Cyclosporins entwickelt, die das Immunsystem nicht mehr unterdrücken, das Cyclophilin aber immer noch sehr wirksam hemmen. Da es verschiedene Cyclophiline gibt, untersuchten Heidelberger Wissenschaftler um Prof. Bartenschlager an Leberzellen, welches Cyclophilin entscheidend für die Vermehrung des HC-Virus ist und fanden: Nur die Blockade von Cyclophilin A führte zu einer kompletten Virushemmung. Das ist auch das Angriffsziel von DEBIO-025, einem Cyclosporinderivat.

Dabei kommen zwei, sich ergänzende Effekte zum Tragen: Zum einen wird Cyclophilin A offensichtlich für den Aufbau der viralen Vermehrungsmaschinerie benötigt, zum anderen für die ordnungsgemäße Funktion eines viruseigenen Enzyms, das für die Ausbildung infektiöser Viren benötigt wird. Die Hemmung von Cyclophilin A durch DEBIO-025 trifft somit die Vermehrung des Hepatitis C Virus doppelt. Die Blockade von Cyclophilin B hatte dagegen keinen Effekt.

"Das Potenzial der Hemmung virus-essentieller Zellfaktoren für eine Therapie wird bisher quasi nicht genutzt", erklärt Prof. Bartenschlager. "Dabei hat dieser Ansatz den großen Vorteil, dass Therapieresistenzen deutlich seltener und in geringerem Ausmaß vorkommen, als bei einer direkten Hemmung viruseigener Faktoren."

Obwohl man den genauen antiviralen Wirkmechanismus von DEBIO-025 bei der HCV-Therapie noch nicht kennt, werden bereits klinische Studien durchgeführt.

Interessant ist -wie schon erwähnt- der Ansatz, die Virusvermehrung zu stoppen, nämlich nicht über Virus-Proteine, also Virus-Proteasen oder -Polymerasen, die gehemmt und/oder ersetzt werden, sondern über wirts-eigene Proteine, also über in den Leberzellen vorhandene Proteine, die allerdings das Virus benötigt und daher benützt, um sich zu vermehren.

Um etwas mehr "Klarheit" über diesen in der Tat völlig neuen Behandlungsansatz, die HCV-Vermehrung zu stoppen bzw. zumindest effektiv zu vermindern, habe ich daher Prof. Bartenschlager direkt kontaktiert und ihm diesbezüglich weitere Fragen gestellt. Seine Antworten - Stand 27.8.2009 - finden Sie jeweils direkt anschließend an die Fragen.

Lieber Herr Kuon,

1) Wie beurteilen Sie selbst diesen "doppelten" Ansatz in die Vermehrung des Virus einzugreifen?

Ich halte das für ein interessantes Konzept. Bisher war man sehr auf die direkte Hemmung der Virusvermehrung fokussiert, es besteht jedoch ein zunehmendes Interesse auch an so einem Therapieansatz, d.h. die Hemmung eines Zellfaktors, der für die Virusvermehrung essentiell ist. Dies gilt übrigens nicht nur für das HCV, sondern auch für viele andere Viren. Die Idee ist dabei zweierlei: Erstens besteht die Möglichkeit, dass nicht nur einzelne Viren (z.B. das HCV), sondern auch andere Virusgruppen denselben Zellfaktor für ihre Vermehrung benötigen. In diesem Fall könnte man einen Wirkstoff, der diesen Zellfaktor adressiert als eine Art 'Breitband-Virostatikum' einsetzen. Zweitens ist es für ein Virus in der Regel schwieriger Resistenzen auszubilden, da der Wirkstoff ja

nicht direkt am Virus, sondern am Zellfaktor angreift. Im Falle von Debio-025 ist es zwar möglich Resistenzen im Labor zu züchten, es ist aber ungleich schwieriger als gegen Wirkstoffe, die unmittelbar am Virus angreifen.

Im Falle von HCV scheint es ein gewisser Glücksfall zu sein, da das Cyclophilin A wohl an zwei unterschiedlichen Stellen der HCV Vermehrung benötigt wird. Damit erzielt man eine doppelte Hemmung mit nur einer Wirksubstanz. Zumindest in Zellkulturen sehen wir für Debio eine extrem starke Hemmung der HCV-Vermehrung.

2) Gibt es bereits konkrete Ergebnisse der klinischen Studien (in welcher Phase ?) mit Debio 25?

Die Historie der Cyclophilin-Inhibitoren ist übrigens sehr interessant. Erstmals beschrieben wurde eine Hemmung der HCV-Vermehrung in Zellkulturen durch Cyclosporin im Jahre 2003 von der japanischen Arbeitsgruppe um Prof. Shimotohno. Da auch das humane Immundefizienzvirus (HIV) Cyclophilin für seine Vermehrung benötigt, wurden für den klinischen Einsatz bei HIV-Patienten Cyclosporinderivate entwickelt, die Cyclophilin binden aber nicht mehr zytostatisch sind. Nachdem die Gruppe von Prof. Shimotohno ihre Entdeckung veröffentlicht hatte, war nahe liegend, das Cyclophilinderivat auch bei HepC-Patienten zu testen. Entsprechende klinische Studien sind schon durchgeführt worden und wurde, zumindest teilweise schon publiziert (s. Flisiak et al., Hepatology, 2009).

Es ist zu betonen, dass das Debio ebenso wie quasi alle anderen gezielten ('selektiven') Wirkstoffe in den klinischen Studien bisher immer nur in der Kombination mit IFN und Riba eingesetzt werden. Es zeigt sich aber ein additiver Effekt, d.h. Patienten, die neben (FN/Riba auch mit Debio behandelt wurden zeigen ein besseres Therapieansprechen. Es wäre also zu hoffen, dass man mit dieser Kombination die Dauer der bisherigen Standardtherapie verkürzen kann und/oder eine höhere Ansprechrate erzielt.

3) Sind mit Debio 25 auch in Deutschland Studien geplant, für welche HCV-Patienten (Genotypen? - Naive, NR oder Relapser?) und wenn ja, an welchen Zentren und ab wann?  
4) wann in etwa rechnen Sie bei "normalem" Verlauf mit der Zulassung?

Zu diesen Fragen möchte ich Sie gerne an Debiopharma verweisen. Hier kann ich keine kompetente Auskunft erteilen.

5) Gibt es auf dieser Basis weitere erfolgversprechende Ansätze?

Wir (und vermutlich andere Labore) arbeiten an weiteren Substanzen, die an anderen Zellfaktoren angreifen, die das HCV für seine Vermehrung benötigt. Es ist noch sehr früh, hier etwas konkretes zu sagen, aber je mehr wir über die Vermehrungsstrategie des HCV erkennen und je mehr Zellfaktoren wir identifizieren, die für die HCV Vermehrung entscheidend sind, um so mehr potentielle Angriffsziele für die Therapieentwicklung werden möglich.

Ich hoffe, dass Ihnen diese Erklärungen weiterhelfen.

Mit den besten Grüßen, Ralf Bartenschlager

Bezüglich der Fragen 3) und 4) habe ich mich nicht an Debiopharma gewandt, sondern noch am 28.8. an Frau Wiebner von der dt. Leberstiftung sowie an die MHH, die sicherlich kompetente Auskunft erteilen werden. Ich befürchte allerdings, dass zunächst die endgültigen Daten der zur Zeit laufenden Studien vorliegen müssen und eine konkrete Antwort darauf im jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist.

Hermann Kuon