

Ektopeptidasen – Von der Forschung in die Klinik*

Ecto-peptidases – from Research to Clinical Application

Autoren

A. Thielitz¹, D. Reinhold², M. Täger³, U. Bank³, S. Ansorge³, H. Gollnick¹

Institute

¹ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

² Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

³ IMTM GmbH, Department Immunopharm, Magdeburg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291558>
 Online-Publikation: 9.1.2012
 Akt Dermatol 2012; 38: 85–87
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Anja Thielitz
 Universitätsklinik für
 Dermatologie und Venerologie
 Otto-von-Guericke -Universität
 Magdeburg
 Leipzigerstraße 44
 39120 Magdeburg
anja.thielitz@med.ovgu.de

Zusammenfassung

Kombinierte Aktivitätshemmung der Ektopeptidasen DP IV und APN führt zur Modulation zellulärer Funktionen von Immun- bzw. Hautzellen, die therapeutisch genutzt werden kann. Daraus

Einleitung

In der Regulation von Wachstums- und Differenzierungsprozessen verschiedener Organe spielen Ektopeptidasen (Abb. 1) eine entscheidende Rolle, so vor allem im Darm, den Lymphozyten und in den Hautzellen [1]. Die Ektopeptidasen Dipeptidylpeptidase IV (DP IV/CD26) und Amino-peptidase N (APN/CD13) zeigen eine vom Aktivierungszustand verschiedener Zelltypen abhängige Expression und sind in die Regulation der Proliferation und Zytokinproduktion aktivierter Immunzellen einbezogen (Abb. 1). Damit kommen sie als Zielstruktur für die therapeutische Modulation entzündlicher Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen infrage.

Ektopeptidasen: Zur Therapie von Hauterkrankungen

Die im Vortrag wiedergegebene zusammenfassende Übersicht vorangegangener Arbeiten spiegelt die Ergebnisse wider, die die Expression und Funktion dieser beiden Enzyme einschließlich ihrer in den letzten Jahren neu entdeckten Strukturhomologe auf Keratinozyten, Sebozyten und Fibroblasten der Haut betreffen. Eine Evaluation dieser Ektopeptidasen als mögliche therapeutische Targets zur Behandlung von häufigen und

wurde das Therapiekonzept der „Peptidase-targeted Immunoregulation“ (PETIR™) entwickelt und patentiert, das zur lokalen Behandlung der Psoriasis bereits geprüft wird; eine Phase-II-Studie bei Akne ist beantragt.

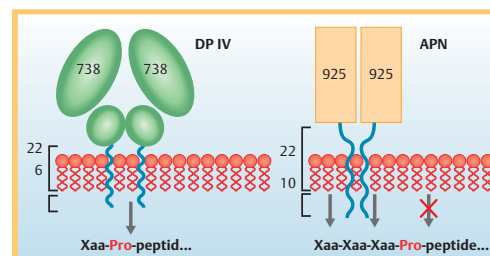
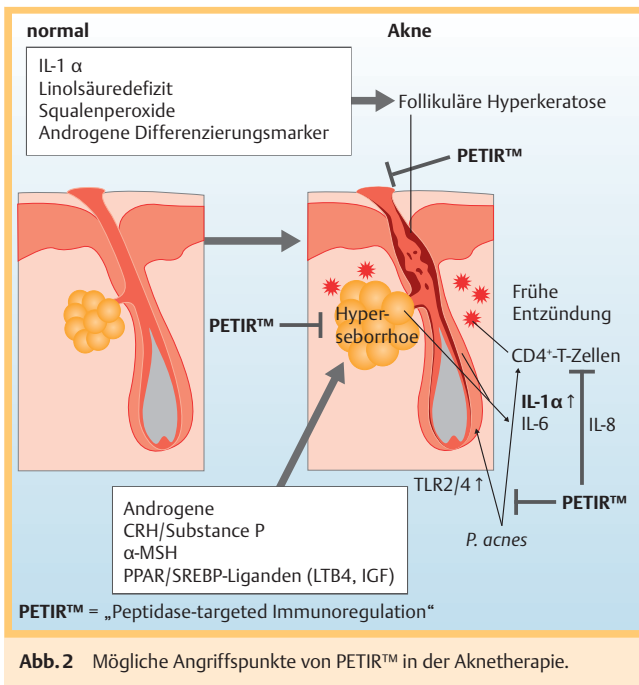


Abb. 1 Schematische Struktur der DP IV und APN.

bisher oft nur unbefriedigend therapierbaren Hauterkrankungen wird diskutiert. Als typische dermatologische Krankheitsbilder, die mit einer veränderten Proliferation und Differenzierung sowie Aktivierung dieser Zellen einhergehen, standen hier im Wesentlichen die Akne [2], Ke-loide [3] sowie chronisch-entzündliche Dermatosen wie die Psoriasis [1,4] im Fokus unserer Untersuchungen.

Die erhobenen Daten demonstrieren im Besonderen, dass die DP IV und APN sowie ihre strukturverwandten Enzyme differenziell auf o.g. Hautzellen exprimiert werden und dass Inhibitoren dieser Ektopeptidasen tiefgreifend in basale zelluläre Funktionen dieser Zellen wie Proliferation, Differenzierung und inflammatorische Prozesse eingreifen können. Die Hemmung der Aktivität dieser Amino-peptidasen repräsentiert somit ein neues, innovatives Therapieprinzip, welches offenbar partiell die Potenz hat, den pathologischen Zustand selektiver zu modulieren als unerwünscht den Normalzustand.

* Nach einem Vortrag gehalten in der wissenschaftlichen Sitzung anlässlich des 75.Geburtstags von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. C. E. Orfanos, 11.Jahressymposium der Berliner Stiftung für Dermatologie am 2.7.2011 in Berlin.



Bisher lässt sich nicht mit abschließender Sicherheit sagen, welche der strukturverwandten anderen Enzyme der DP IV- und APN-Familie an der Modulation der zellulären Funktionen mitbeteiligt sind. Als alternative Targets sind hier insbesondere die intrazellulär gelegenen Enzyme *Dipeptidylpeptidase-8* und *-9* (DP8/9) sowie die zytosolische *Alanyl-Amino-peptidase* (cAAP) zu berücksichtigen. Nach bisherigen Ergebnissen kristallisiert sich die Erkenntnis heraus, dass die Hemmung zumindest der DP IV-Enzymaktivität kein entscheidender Faktor ist, wohl aber die Interaktion mit einer zweiten Bindungsstelle, der „central pore binding site“ [5], die für die zelluläre DP IV nachgewiesen werden konnte. Es deutet darüber hinaus vieles darauf hin, dass diese Fragen für jeden untersuchten Zelltyp unterschiedlich beantwortet werden müssen.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zur Beeinflussung verschiedener dermatologischer Krankheitsbilder und der dafür relevanten Zelltypen *in vitro* und *in vivo* durch Ektopeptidaseinhibitoren werden im Folgenden tabellarisch zusammengefasst (Tab. 1 und Tab. 2).

Ausblick

Insgesamt zeigt sich, dass die kombinierte Hemmung der DP IV- und APN-Enzymaktivitäten synergistische sowie komplementäre Effekte auf die therapeutische Modulation der zellulären Funk-

Tab. 1 Charakteristika von DP IV und APN, die für eine Ko-Funktionalität sprechen.

Merkmal	DP IV/CD26	APN/CD13
Expressionsmuster	aktivierte T-+B-Lymphozyten, aktivierte NK-Zellen, Keratinozyten, Fibroblasten, Sebozyten; in vivo hoch in Niere, Leber und Darm	aktivierte T-Lymphozyten, Monozyten, Endothelzellen, Keratinozyten, Sebozyten, Fibroblasten; in vivo hoch in Niere, Leber und Darm und Zellen der myeloischen Reihe
Subzelluläre Lokalisation	Typ-II-Transmembranprotein	Typ-II-Transmembranprotein
Substratspezifität	x-Pro-↓ X-X-X-....	X-↓ X-↓ X-↓ X-Pro....
Potenzielle Substrate	Peptidhormone, Neuropeptide, Chemokine, Zytokine	Peptidhormone, Neuropeptide, Chemokine, Zytokine
Zelluläre Effekte von Liganden/ Inhibitoren	Hemmung der DNA-Synthese Hemmung der Produktion proinflammatorischer Enzyme Induktion der TGF- β_1 -Produktion Wirkung möglicherweise über enzymabhängige und -unabhängige Mechanismen	Hemmung der DNA-Synthese Hemmung der Produktion proinflammatorischer Enzyme Induktion der TGF- β_1 -Produktion
Signaltransduktion	P38-MAP-Kinase p38, Ras MEK 1/2, Akt/mTOR, Src Kinase p56 ICK	Wnt 5a, GSK-3 β , MAP-Kinasen Erk1/Erk2, β -catenin

Tab. 2 Effekte der Inhibitoren der DP IV- und APN-Aktivität auf Hautzellen im Hinblick auf die Nutzung als therapeutisches Target [1 – 4].

	Proliferation	Zytokine	Andere Funktionen	Tiermodelle	Therapie-Relevanz für
SZ 95-Sebozyten	↓ ↓	IL-1RA ↑ (Protein/mRNA) IL-6, IL-8 ↓	Lipidproduktion, Differenzierung	Hamster Flanken Organgröße ↓	Akne
Keratinozyten (HaCaT, primäre Keratinozyten)	↓ ↓	IL-1RA ↑ (Protein/mRNA) IL-6, IL-8 ↓	Toll-like-Rezeptor-2/4- Expression ↓	Mausschwanz: Differenzierung ↑	Akne, Psoriasis
P. acnes-stimulierte T-Zellen	↓ ↓ ↓	IL-2 ↓ TGF- β_1 ↑			Akne
Fibroblasten (normale Haut- und Keloidfibroblasten)	↓	TGF- β_1 ↓ ↓	Kollagen- und Matrix- Produktion, Matrix-Metalloproteasen- Expression, MAP-Kinase signalling	Mausmodell der dermalen Hautfibrose: Dermisdicke ↓ α -smooth muscle actin Expression ↓	Fibrose, Keloide, Vernarbung

tionen von Immun- bzw. Hautzellen bewirkt, was letztlich zur Entwicklung eines neuen, inzwischen patentierten Therapieprinzips namens „Peptidase-targeted Immunoregulation“ (PETIR™) führte (Abb. 2). Dieses zielt unter anderem auf die Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichtes durch parallele Hemmung der T-Zellaktivierung und Induktion immunsuppressiver Mechanismen ab, wie z.B. die Produktion von TGF-β₁ und die Aktivierung regulatorischer T-Zellen. Diese Effekte konnten auch von anderen Arbeitsgruppen in verschiedenen T-Zell-basierten Tiermodellen, wie der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) sowie einem Xenotransplantationsmodell der Psoriasis, dem AGR-129 Modell, eindrucksvoll bestätigt werden.

Auf der Grundlage dieser präklinischen Arbeiten läuft derzeit, nach erfolgreichem Abschluss der Phase-I-Studie für die topische Applikation des ersten entwickelten dualen PETIR™-Inhibitors IP10.C8 im Jahre 2008, eine Phase-II-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00824980) für die topische Psoriasisstherapie; eine weitere Phase-II-Studie für die Indikation Akne ist beantragt.

Abstract

Ectopeptidases – from Research to Clinical Application

Combined Inhibition of ectopeptidases DP IV and APN modulates functional activities in immune and skin cells, possibly representing a new target for therapy. On this basis the concept of “peptidase-targeted immunoregulation” (PETIR™) has been developed and patented, to be examined for local therapy in psoriasis; another phase II-study is presently considered for acne.

Literatur

- 1 Thielitz A, Ansorge S, Bank U et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci* 2008; 13: 2364–2375
- 2 Thielitz A, Reinhold D, Vetter R et al. Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV and Aminopeptidase N Target Major Pathogenetic Steps in Acne Initiation. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1042–1051
- 3 Thielitz A, Vetter R, Schultze B et al. Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV-Like Activity Mediate Antifibrotic Effects in Normal and Keloid-Derived Skin Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 855–866
- 4 Thielitz A, Bukowska A, Wolke C et al. Identification of extra- and intracellular aminopeptidases as new targets to modulate keratinocyte growth and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 795–801
- 5 Ansorge S, Nordhoff K, Bank U et al. Novel aspects of cellular action of dipeptidyl peptidase IV/CD26. *Biol Chem* 2011; 392: 153–168