MedWiss.Online

Neue Enzym-Hemmer zukünftig mögliche Therapieoption bei Asthma und COPD

Datum: 26.09.2018

Original Titel:
Drug discovery approaches targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) for inhibition of cellular leukotriene biosynthesis.

MedWiss **– Leukotriene fördern Entzündungen und werden mit verschiedenen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Hemmung der Herstellung dieser Fettsäuren könnte ein neuer Therapieansatz für Asthma sein.**

Leukotriene sind spezielle Fettsäuren. Im menschlichen Körper übernehmen sie die Aufgabe von Botenstoffen und wirken entzündungsfördernd. Daher werden Leukotriene mit verschiedenen chronischen entzündlichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Dazu zählen Asthma, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, entzündliche Darmerkrankungen, Arthritis, Artheriosklerose und Dermatitis, aber auch Krebs.

5-Lipoxygenase stellt Leukotriene her

Leukotriene werden in den Zellen von einem bestimmten Enzym aus einer anderen Fettsäure, der Arachidonsäure, hergestellt. Diese ist vor allem in tierischen Fetten enthalten und in gewissen Maßen wichtig für den menschlichen Körper. Arachidonsäure kann aber auch aus anderen ungesättigten Fettsäuren synthetisiert werden.

Bei Asthma wird bereits ein Leukotrien-Hemmer eingesetzt

Aufgrund ihrer entzündungsfördernden Eigenschaft und dem Zusammenhang mit chronischen entzündlichen Erkrankungen und Krebs, sind Leukotriene mögliche Ziele bei der Behandlung dieser Erkrankungen. Bei schwerem Asthma wird beispielsweise der Leukotrien-Antagonist Montelukast eingesetzt. Der Wirkstoff blockiert den Rezeptor bestimmter Leukotriene und verhindert so, dass diese eine Verengung der Atemwege bewirken können. Bei COPD ist noch nicht klar, ob Montelukast helfen könnte, daher wird der Wirkstoff nicht zur Behandlung empfohlen.

Neuer Ansatz: Herstellung von Leukotrien bremsen

Ein anderer Ansatz, den Forscher verfolgen, setzt aber schon einen Schritt vorher an. Sie wollen die Herstellung von Leukotrienen bremsen. Damit das Enzym, dass die Leukotriene herstellt, seine Arbeit macht, ist ein Eiweiß nötig, dass das Enzym aktiviert. Dieses Eiweiß wird FLAP genannt (von engl. *five-lipoxygenase activating protein*). Blockiert man nun mit einem Wirkstoff das FLAP, würde dieser eine Wirkung auf die Produktion der verschiedenen Leukotrienen entfalten. Damit könnte solch ein Wirkstoff von therapeutischem Nutzen für verschiedene chronisch entzündliche Krankheiten sein.

FLAP-Hemmer-Entwicklung noch am Anfang

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Erste Untersuchungen zu solchen FLAP-Hemmern haben sich vor allem auf die Behandlung von Asthma konzentriert. Vorklinische Studien und erste Versuche mit Asthmapatienten zeigten erfolgversprechende Ergebnisse. Weitere Entwicklung ist aber noch nötig. Erst kürzlich konnte die räumliche Struktur des FLAP-Eiweißes vollständig aufgeklärt werden, was wichtig ist, um Angriffspunkte für Wirkstellen zu identifizieren. Basierend auf diesen Ergebnissen entwickeln verschiedene Hersteller Wirkstoffkandidaten, die es zu testen gilt.

FLAP-Hemmer könnten in Zukunft Therapieoption sein

Das Feld der Entwicklung von FLAP-Hemmern wird aktuell von dem Wirkstoffkandidaten GSK2190915 angeführt. Er wurde bereits in einer ersten Phase-II-Studie von Asthmapatienten getestet und scheint wirksam zu sein. Bisher wurde aber noch für keinen FLAP-Hemmer die Zulassung beantragt. Es wird aber vermutet, dass durch die Zunahme der Indikationen, für die eine Therapie mit FLAP-Inhibitoren nützlich sein könnte, in diesem Bereich weiterhin viel geforscht wird und so die Chancen für die zukünftige Entwicklung und Zulassung eines wirksamen und sicheren FLAP-Hemmers gut zu stehen scheinen.

Referenzen:

Gür ZT, Çalışkan B, Banoglu E. Drug discovery approaches targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) for inhibition of cellular leukotriene biosynthesis. Eur J Med Chem. 2018 Jun 10;153:34-48. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.019. Epub 2017 Jul 13.

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de