

Maria Harm  
Dr. med.

## **Präklinische Evaluation eines neuen, langwirksamen Natriumkanalblockers zur Behandlung der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose im Mausmodell**

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. A. Mall

Im Atemwegsepithel von CF-Patienten kommt es durch Mutation des *CFTR*-Gens zu einer verminderten  $\text{Cl}^-$ -Sekretion und durch Wegfall der Regulatorfunktion des *CFTR*-Genprodukts zu einer übermäßigen  $\text{Na}^+$ -Absorption. Die daraus folgende Dehydratation des AOF führt zur Beeinträchtigung der Zilienfunktion. Die Folgen sind verzögerte mukoziliäre Clearance, Mukostase und chronische Atemwegsentszündung.

Ein transgenes Mausmodell, in welchem durch die atemwegsspezifische Überexpression der  $\beta$ -Untereinheit von ENaC die  $\text{Na}^+$ -Absorption wie bei CF-Patienten gesteigert ist, zeigt die typischen Merkmale der CF-Lungenerkrankung. Die spontane CF-ähnliche Lungenerkrankung der  $\beta$ ENaC-Tg-Maus ist gekennzeichnet von Mukusobstruktion, Epithelhyperplasie, chronischer Atemwegsentszündung und hoher pulmonaler Mortalität.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der präventive Einsatz des klassischen ENaC-Blockers Amilorid zu einer reduzierten pulmonalen Mortalität und Morbidität bei  $\beta$ ENaC-Tg-Mäusen führt. Der Einsatz von Amilorid versagte bei der Therapie der etablierten CF-Lungenerkrankung im Mausmodell, in Übereinstimmung mit dem Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises der Inhalationstherapie mit Amilorid bei erwachsenen CF-Patienten.

Wir benutzten die  $\beta$ ENaC-Tg-Maus um *in vivo* die therapeutische Wirksamkeit von PS-643, einem neuen, langwirksamen und hochpotenten ENaC-Blocker, auf die CF-ähnliche Lungenerkrankung zu überprüfen, Vorteile gegenüber dem Einsatz des klassischen ENaC-Blockers Amilorid zu testen und sein Nebenwirkungsprofil, im Sinne von pulmonaler und systemischer Toxizität zu untersuchen. Die Behandlung erfolgte dreimal täglich über einen Zeitraum von zwei Wochen nach drei verschiedenen Behandlungsschemata: Präventive Therapie (von Geburt an), Intervention bei etablierter Mukusobstruktion (im Alter von fünf Tagen) und Intervention bei chronischer Lungenerkrankung (bei adulten Mäusen).

Die präventive Therapie mit PS-643 reduzierte die pulmonale Mortalität  $\beta$ ENaC-Tg-Mäuse, verringerte die Mukusobstruktion und die Epithelhyperplasie in den Atemwegen und dämmte die Atemwegsentszündung ein. Die therapeutische Wirksamkeit von PS-643 bei präventivem Einsatz ist somit vergleichbar mit der Wirksamkeit von Amilorid.

Durch die Intervention mit PS-643 bei etablierter Mukusobstruktion der zentralen Atemwege konnte gleichfalls die pulmonale Mortalität reduziert werden und eine Reduktion der Mukusobstruktion, der Epithelhyperplasie und der Atemwegsentszündung erreicht werden. Hier zeigt sich klar der Behandlungsvorteil durch PS-643 gegenüber Amilorid, durch dessen Einsatz keine therapeutischen Effekte auf die genannten, klinisch relevanten Endpunkte im Mausmodell gezeigt werden konnten.

Von besonderer Bedeutung ist die nachgewiesene Wirksamkeit von PS-643 bei adulten Versuchstieren mit chronischer Lungenerkrankung. Auch hier führte die Therapie mit PS-643 zu einer reduzierten Mukusobstruktion, einer verminderten Epithelhyperplasie und einer verringerten Atemwegsentszündung.

Unsere Daten geben weiters keine Hinweise auf das Vorhandensein pulmonaler Nebenwirkungen. Auch die systemischen Nebenwirkungen waren im Vergleich zu Amilorid geringer ausgeprägt, sodass insgesamt der therapeutische Einsatz von PS-643 im Mausmodell gut verträglich war.

Die Vorteile in der Behandlung der CF-Lungenerkrankung im Mausmodell durch PS-643 im Vergleich zu der kurzwirksamen Leitsubstanz Amilorid sind durch verbesserte pharmakologische Eigenschaften begründet. PS-643 ist ein neuer, langwirksamer und hochpotenter ENaC-Blocker, der speziell für die inhalative Therapie der CF-Lungenerkrankung entwickelt wurde und im Vergleich zu Amilorid 60- bis 100-fach potenter und bis zu 5-fach länger wirksam ist.

ENaC-Blocker stellen die rationale Therapie der durch  $\text{Na}^+$ -Hyperabsorption bedingten CF-Lungenerkrankung dar. Die Rehydratation des AOF durch ENaC-Blocker führt zu einer Verbesserung der mukoziliären Clearance und verhindert Mukostase mit den nachfolgenden Konsequenzen.

Da ENaC-Blocker direkt in die frühe Pathogenese der CF-Lungenerkrankung eingreifen, könnte auch bei CF-Patienten vor allem der frühe Therapiebeginn den größten Nutzen bringen. Unsere präklinischen Daten legen nahe, dass die Inhalation von PS-643 eine mögliche und potente Option in der Behandlung der CF-Lungenerkrankung darstellen könnte. Bei chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD mit sekundärer Volumen-depletion und eingeschränkter mukoziliärer Clearance könnte durch eine effiziente ENaC-Blockade ebenso eine Verbesserung der AOF-Hydratation erreicht werden.