

**Projekttitel:            **Untersuchung neuer, langwirksamer ENaC-Blocker zur Therapie von Mukoviszidose****

**Beteiligte**

**Wissenschaftler:** PD Dr. Marcus Mall, Päd. Pneumologie, Mukoviszidose-Zentrum, Universität Heidelberg

**Projektnummer:    **S04/08****

**Laufzeit:            **Oktober 2008 – September 2010****

**Datum**

**Projektabschluss: **Januar 2011****

**Fördervolumen:    **173 000 €****

**Ziel des Projekts:**

Der epitheliale Natriumkanal (ENaC) spielt eine Schlüsselrolle bei der Resorption von Salz und Wasser und trägt bei Patienten mit Mukoviszidose entscheidend zur Austrocknung der Atemwegsoberfläche und dem damit verbunden Defekt der mukoziliären Clearance bei. Durch pharmakologische Hemmung der Natriumkanäle könnte somit die Befeuchtung der Atemwege bei CF verbessert und so einem entscheidenden Basiseffekt therapeutisch entgegen gewirkt werden. Der klassische ENaC Blocker Amilorid zeigte in früheren klinischen Studien bei CF-Patienten mit chronischer Lungenerkrankung, wahrscheinlich aufgrund der kurzen Halbwertszeit und relativ geringen Potenz keine therapeutischen Effekte. Ziel dieses Projektes war es daher, die therapeutische Wirkung verschiedener neuer hochpotenter und langwirksamer ENaC Blocker (PS-643, Parion Sciences) in präklinischen Untersuchungen in einem von uns entwickelten Mausmodell mit CF ähnlicher Lungenerkrankung zu untersuchen.

**Ergebnisse:**

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen erstmals, dass der neue ENaC Blocker PS 643 bei der Hemmung der Natrium- und Flüssigkeitsresorption im Vergleich zu Amilorid eine über 30-fach höhere Potenz aufweist und Natriumkanäle in den Atemwegen von Mäusen etwa 5 mal länger hemmt. Wenn die Mäuse mit CF Lungenerkrankungen präventiv, d. h. von Geburt an behandelt wurden, konnte die Ausbildung der CF-ähnlichen Lungenerkrankung sowohl mit Amilorid als auch mit PS 643 effektiv gehemmt werden. Nach Ausbildung einer chronischen CF-ähnlichen Lungenerkrankung, konnte mit dem klassischen Blocker Amilorid wie in früheren klinischen Studien dagegen keine therapeutischen Effekte mehr erzielt werden. Der neue ENaC Blocker PS 643 führte jedoch auch bei Mäusen mit etablierter Lungenerkrankung zu einer signifikanten Reduktion der Mukusobstruktion sowie der Atemwegsinflammation. Diese Untersuchungen konnten somit erstmals zeigen, dass neue lang wirksame und hochpotente ENaC Blocker im Tiermodell eine effektive Therapie bei etablierter CF-ähnlicher Lungenerkrankung darstellen. Diese Ergebnisse in einem krankheitsrelevanten Tiermodell legen nahe, das neue lang wirksame Natriumkanalblocker auch bei CF Patienten mit chronischer Lungenerkrankung eine vielversprechende neue therapeutische Strategie darstellen könnten. Entsprechend werden die ersten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe (Gilead GS9411) derzeit in frühen klinischen Studien untersucht  
(<http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>)