

Dipeptidylpeptidase 3-Biomarker zur Förderung der Präzisionsmedizin bei COVID-19

Emittent: 4TEEN4 Pharmaceuticals GmbH / Schlagwort(e): Studie

11.04.2022 / 11:00 Für den Inhalt der Mitteilung ist der Emittent / Herausgeber verantwortlich.

- *Die Freisetzung von Dipeptidylpeptidase 3 ist ein tödlicher klinischer Weg bei schweren COVID-19-Patienten, der zu Organfunktionsstörungen und Kurzzeitmortalität führt*
- *Neue COVID-19-Studie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf implementiert eine biomarkergeführte Therapie mit DPP3 und Bio-ADM für die Patientenaufnahme*
- *Gezielte Intervention für spezifische aktivierte Signalwege bei COVID-19-Patienten ist entscheidend für den Behandlungserfolg*

Hennigsdorf/Berlin, 11. April 2022- Die 4TEEN4 pharmaceuticals GmbH gibt heute bekannt, dass ihr Biomarker DPP3 in einer biomarkergeführten Studie bei schwerem COVID-19 eingesetzt wird, wie vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und der SphingoTec GmbH mitgeteilt. Die Studie wird zwei Biomarker, bioaktives Adrenomedullin (Bio-ADM) und Dipeptidylpeptidase 3 (DPP3), für die Patientenstratifizierung und Einschlusskriterien für die Anwendung von Adrecizumab verwenden (1). Dieser revolutionäre Ansatz könnte als Präzisionsmedizinstrategie bei Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion dienen.

Ähnlich wie bei Sepsis durchlaufen Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion mehrere lebensbedrohliche klinische Wege. Der Verlust der Endothelfunktion ist ein wichtiger Weg, der zur Verschlechterung der Lungenfunktion beiträgt. Ein weiterer gleichzeitiger Weg ist die unkontrollierte Freisetzung von DPP3 aufgrund von Zellverletzungen, die zu einem Verlust der Organfunktion und hämodynamischer Instabilität führen (1,2).

Beide klinischen Signalwege können durch spezifische Biomarker nachgewiesen werden, bioaktives Adrenomedullin (Bio-ADM) für den Verlust der Endothelfunktion und Dipeptidylpeptidase (DPP3) für den Verlust der Herzfunktion. Ein gründliches Verständnis der Heterogenität von COVID 19 wird die Verabreichung der richtigen Intervention ermöglichen und könnte möglicherweise einen Unterschied zwischen Leben und Tod ausmachen (1,2).

Adrecizumab, ein neuer Wirkstoffkandidat zur Behandlung von Endothelbarriere-Dysfunktion, befindet sich in der Entwicklung zur Behandlung des septischen Schocks und wird derzeit bei hospitalisierten COVID-19-Patienten untersucht (3,4). Die Studie wird einem biomarkergesteuerten Therapieansatz folgen, der nur Patienten mit endothelialer Barriervedysfunktion (Bio-ADM-positiv) behandelt. Patienten mit hohen DPP3-Spiegeln weisen auf die Verwendung verschiedener therapeutischer Optionen hin und werden nicht aufgenommen (3,4).

DPP3 ist ein neuartiger Biomarker, der von 4TEEN4 pharmaceuticals entwickelt und an **die SphingoTec GmbH** auslizenziiert wurde. Es ist auf einer Point-of-Care-Plattform für Schnelltests verfügbar. In mehreren Studien mit kritisch kranken Patienten wie septischem Schock, kardiogenem Schock, Verbrennungsschock, schweren Operationen und COVID-19 wurden hohe DPP3-Spiegel mit reduziertem Herzzeitvolumen, multiplem Organversagen, Kreislaufchock und kurzfristiger Mortalität in Verbindung gebracht. DPP3 vermittelt den Abbau von Angiotensin II, einem Hormon, das für das hämodynamische Gleichgewicht und die Herzfunktion wichtig ist. Diese Inaktivierung führt zu hämodynamischer Instabilität, was zu einer kurzfristigen Organfunktionsstörung führt (4,5).

Zur Behandlung von Patienten mit hohem DPP3 und Kreislaufversagen entwickelt 4TEEN4 Pharmaceuticals eine Anti-DPP3-Therapie, die die Herzfunktion und die hämodynamische Stabilität wiederherstellt und das Überleben verbessert. Der Wirkstoffkandidat Anti-DPP3-Antikörper, Procizumab, hat bereits seine Wirksamkeit in präklinischen Modellen gezeigt und wird Ende 2022 in die erste klinische Studie am Menschen eintreten. Dr. Andreas Bergmann, Gründer und CEO von 4TEEN4, erwähnte: "Wir entwickeln Procizumab als zielgerichtete

Therapie, um kritisch kranken Patienten, die aufgrund hoher DPP3-Spiegel an Organfunktionsstörungen leiden, zur Verfügung zu stehen und ihnen eine Behandlungsoption für schwer zu behandelnde Krankheiten wie septischen Schock, kardiogenen Schock und COVID-19 zu bieten."

Weblinks

Simon T-P et al. Prognostic Value of Bioactive Adrenomedullin in Critically Ill Patients with COVID-19 in Germany: An Observational Cohort Study. Zeitschrift für klinische Medizin. 2021, 10, 1667. doi.org/10.3390/jcm10081667

1. Laterre PF, et al. *Sicherheit und Verträglichkeit des nicht-neutralisierenden Adrenomedullin-Antikörpers Adrecizumab (HAM8101) bei Patienten mit septischem Schock: die AdrenOSS-2 Phase 2a Biomarker-geführte Studie.* Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1284-1294. doi: 10.1007/s00134-021-06537-5
2. Karakas, M et al. *Bekämpfung der endothelialen Dysfunktion bei acht extrem kritisch kranken Patienten mit COVID-19 unter Verwendung des Anti-Adrenodumpin-Antikörpers Adrecizumab (HAM8101).* Biomoleküle 2020, 10, 1171. <https://doi.org/10.3390/biom10081171>
3. van Lier et al 2020, *Promotion of vascular integrity in sepsis through modulation of bioactive adrenomedullin and dipeptidyl peptidase 3,* J. Intern. Med., DOI: doi.org/10.1111/joim.13220
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05156671>
5. Magliocca, A.; Omland, T.; Latini, R. *Dipeptidylpeptidase 3, ein Biomarker bei kardiogenem Schock und hoffentlich noch viel mehr.* Eur. J. Herzversagen. 2020, 22, 300-302.

Über 4TEEN4

Bei 4TEEN4 widmen wir uns der Verbesserung des Lebens kritisch kranker Patienten, die an hämodynamischer Instabilität, Endorganhypoperfusion und multiplem Organversagen leiden, mit unserem erstklassigen humanisierten monoklonalen Antikörper "Procizumab", der auf die humane Dipeptidylpeptidase 3 (DPP3) abzielt. 4TEEN4 lizenzierte seinen neuartigen Biomarker DPP3 für diagnostische Zwecke in der Intensivmedizin. Die 4TEEN4 Pharmaceuticals GmbH ("4TEEN4") wurde 2013 in Hennigsdorf bei Berlin von Dr. Andreas Bergmann, CEO von 4TEEN4, im Rahmen seiner Initiative Medicine4Future gegründet. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte www.4teen4.de

Über DPP3 Dipeptidylpeptidase 3

ist ein aktives Enzym, das, wenn es in das Blut freigesetzt wird, Angiotensin II inaktiviert, ein Hormon, das für das hämodynamische Gleichgewicht sowie die Herzfunktion wichtig ist. Diese Inaktivierung führt zu hämodynamischer Instabilität und damit zu Herzfunktionsstörungen. Die DPP3-Veröffentlichung ist ein neu identifizierter Krankheitsmechanismus, der kurzfristiges Organversagen bei kritisch kranken Patienten erklärt. Eine frühzeitige Identifizierung der DPP3-Freisetzung kann eine bessere Patientenstratifizierung und eine frühere Therapieeskalation ermöglichen, um die Ergebnisse zu verbessern.

Über Procizumab

Procizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper in präklinischer Entwicklung, der spezifisch die zirkulierende Dipeptidylpeptidase 3 (DPP3) bindet. Es wird ein First-in-Class-Medikament sein, das auf DPP3 als wesentlichen Regulator der Herz-Kreislauf-Funktion abzielt und es moduliert. Procizumab hat eine innovative Wirkungsweise, die für akute Erkrankungen relevant ist. Massiver Zelltod und Freisetzung von DPP3 in den Blutkreislauf führen zum Abbau seiner Substrate, einschließlich Angiotensin II und Enkephalin, die für die Regulierung der Herz- und Nierenfunktion verantwortlich sind. Procizumab hemmt die Aktivität von DPP3, wodurch der bioaktive Peptidabbau reduziert, die Hämodynamik und die Herz-Kreislauf-Funktion stabilisiert und möglicherweise die Überlebenschancen erhöht werden, z. B. bei kardiogenen und septischen Schocks. Präklinische Studien mit Procizumab in Modellen von Herz-Kreislauf-Versagen zeigten eine sofortige Wirksamkeit.