

Zur sofortigen Veröffentlichung

Pressemitteilung

Luxemburg, den 3. Juni 2021

Neue Studie sorgt für Fortschritte bei der Behandlung chronischer Schmerzen

Das LIH und RTI International stellen die Wirkungsweise des natürlichen Schmerzmittels Conolidin vor und entwickeln ein neues Molekül mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften

Wissenschaftler der Gruppe "Immunpharmakologie und Interaktomik" des Department of Infection and Immunity am Luxembourg Institute of Health (LIH) konnten in Kooperation mit dem Center for Drug Discovery des gemeinnützigen Forschungsinstituts RTI International (RTI) auf der Grundlage ihrer bisherigen Erkenntnisse aufzeigen, dass das aus der Schmetterlingsgardenie gewonnene, in der traditionellen chinesischen Medizin eingesetzte natürliche Schmerzmittel Conolidin mit dem neu identifizierten Opioid-Rezeptor ACKR3/CXCR7 interagiert, der die auf natürliche Weise im Gehirn produzierten Opioid-Peptide reguliert. Die Forscher entwickelten zudem ein synthetisches Analogon von Conolidin, RTI-5152-12, das eine noch stärkere Wirkung auf den Rezeptor aufweist. Die am 3. Juni in der renommierten internationalen Fachzeitschrift "Signal Transduction and Targeted Therapy" (Verlagsgruppe Nature) veröffentlichten Ergebnisse stellen einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu einem besseren Verständnis der Schmerzregulation dar und eröffnen alternative therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung chronischer Schmerzen.

Opioid-Peptide sind kleine Proteine, die neben einer Schmerzlinderung auch Emotionen wie Euphorie, Angst, Stress und Depressionen vermitteln, indem sie mit vier klassischen Rezeptoren (sog. molekularen Schaltern) im Gehirn interagieren. Dr. Andy Chevigné, Leiter des Bereichs "Immunpharmakologie und Interaktomik", und sein Team haben bereits zu einem früheren Zeitpunkt entdeckt, dass es sich bei dem Chemokin-Rezeptor ACKR3 um eine neue fünfte und atypische Art von Opioid-Rezeptor handelt, der eine hohe Affinität für verschiedene natürliche Opioide aufweist ([Nature Communications, Meyrath et al. 2020](#)). Der Rezeptor ACKR3 agiert als "Fänger", der die ausgeschütteten Opioide "einfängt" und damit verhindert, dass sie sich an die klassischen Rezeptoren binden. So dämpft er ihre analgetische Wirkung und reguliert das Opioid-System.



Indem sie mehr als 240 Rezeptoren auf ihre Fähigkeit hin untersuchten, von Conolidin aktiviert oder gehemmt zu werden, identifizierten die Forscher in der aktuellen Studie ACKR3 als Target, das am besten auf dieses Molekül, ein Alkaloid mit analgetischen Wirkung, anspricht.

"Wir konnten bestätigen, dass Conolidin an den neu identifizierten Opioid-Rezeptor ACKR3 bindet, für die anderen vier klassischen Opioid-Rezeptoren aber keine Affinität zeigt. Hierdurch blockiert Conolidin den ACKR3-Rezeptor und verhindert, dass dieser die natürlicherweise abgesonderten Opiode einfangen kann, was wiederum deren Verfügbarkeit für die Interaktion mit den klassischen Rezeptoren erhöht. Wir glauben, dass dieser molekulare Mechanismus für die positiven Effekte verantwortlich ist, die das in der traditionellen Medizin eingesetzte Arzneimittel auf die Schmerzlinderung hat", sagt Dr. Martyna Szpakowska, Erstautorin der Publikation und Wissenschaftlerin der LIH-Gruppe "Immunpharmakologie und Interaktomik".

Die beiden Teams beschränkten sich jedoch nicht nur auf die Charakterisierung der Interaktion zwischen Conolidin und ACKR3. Die Wissenschaftler gingen noch einen Schritt weiter und entwickelten eine modifizierte Variante von Conolidin, die sie "RTI-5152-12" nannten. Diese Variante bindet mit noch höherer Affinität ausschließlich an ACKR3. Wie die bereits zuvor von Dr. Andy Chevigné und seinem Team entwickelte patentierte Verbindung LIH383 soll RTI-5152-12 die Menge an Opioid-Peptiden erhöhen, die an klassische Opioid-Rezeptoren im Gehirn binden, und damit die schmerzlindernde Wirkung verstärken. Die Forscherteams des LIH und RTI schlossen eine Kooperationsvereinbarung und reichten im Dezember 2020 eine gemeinsame Patentanmeldung ein.

"Die Identifizierung von ACKR3 als Target für Conolidin unterstreicht, welche wichtige Rolle der neu entdeckte Rezeptor bei der Modulation des Opioid-Systems spielt – und damit auch bei der Regulierung unserer Schmerzempfindung, so Dr. Chevigné, korrespondierender Autor der Publikation und Leiter der LIH-Gruppe "Immunpharmakologie und Interaktomik".

"Dank unserer Ergebnisse könnten Conolidin und möglicherweise auch seine synthetischen Analoga eine neue Hoffnung für die Behandlung von chronischen Schmerzen und Depressionen bedeuten, vor allem wenn man bedenkt, dass Conolidin weniger schädliche Nebenwirkungen wie Abhängigkeit oder Verträglichkeits- und Atmungsprobleme haben soll. Solche Nebenwirkungen treten bei häufig eingesetzten Opioid-Medikamenten wie Morphin und Fentanyl auf."

"Unsere Arbeit könnte daher als Grundlage für die Entwicklung einer neuen Medikamentenklasse mit einem alternativen Wirkmechanismus dienen und einen Beitrag zur Bewältigung der Krise im öffentlichen Gesundheitswesen aufgrund des zunehmenden Missbrauchs und der steigenden Abhängigkeit von Opioid-Medikamenten leisten", so Dr. Ojas Namjoshi, co-korrespondierender Autor der Publikation und leitender Wissenschaftler der Studie bei RTI.

"Wir haben auch diesmal wieder auf den Erkenntnissen unserer hervorragenden Grundlagenforschung aufgebaut und sie in Anwendungen umgesetzt, die das Potenzial haben, die klinischen Ergebnisse für die Patienten deutlich zu verbessern", so Prof. Markus Ollert, Leiter des Department of Infection and Immunity am LIH. "Wir sind dem Fonds National de la Recherche (FNR), dem Ministerium für Hochschulwesen und Forschung und der Europäischen Kommission für ihre großzügige Unterstützung dankbar."

Finanzierung und Forschungsteams

Diese Studie wurde mit Mitteln des Luxembourg Institute of Health (LIH), des Fonds National de la Recherche (Pathfinder "LIH383", INTER/FWO "Nanokine" Zuschuss 15/10358798, INTER/FNRS Zuschüsse 20/15084569, PoC "Megakine" 19/14209621, PRIDE 11012546 "NextImmune" und 14254520 "I2TRON"), von F.R.S.-FNRS-Télévie (Zuschüsse 7.4593.19, 7.4529.19 und 7.8504.20) und der Internal Research and Development Funds von RTI International (vergeben an O. Namjoshi) gefördert. M. Meyrath und C. Palmer sind PhD-Stipendiaten des Fonds National de la Recherche (Stipendien AFR-3004509 und AFR-14616593). C. Palmer gehört den Marie Skłodowska-Curie Actions - Innovative Training Networks ONCORNET2.0 "ONCOgenic Receptor Network of Excellence and Training" (MSCA-ITN-2020-ETN) an. Die Autoren bedanken sich bei Manuel Counson für die technische Unterstützung bei den Wettbewerbsexperimenten.

Die Studie wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Center for Drug Discovery von RTI International (USA) durchgeführt.

Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life

Das Luxembourg Institute of Health ist ein öffentliches Forschungsinstitut an der Spitze der biomedizinischen Wissenschaften. Mit seinem Knowhow in den Schwerpunkten öffentliche Gesundheit, Krebserkrankungen, Infektion und Immunität sowie in der Lagerung und Bearbeitung von biologischen Proben, engagiert sich das Institut durch seiner Forschungsarbeiten für die Gesundheit der Menschen. Am Luxembourg Institute of Health arbeiten mehr als 300 Personen mit dem gemeinsamen Ziel das Wissen über Krankheitsmechanismen voranzutreiben und so neue Diagnoseverfahren, innovative Therapieansätze und effiziente Tools für die personalisierte Medizin zu entwickeln.

Über das Department of Infection and Immunity

Das LIH „Department of Infection and Immunity“ ist eine Grundlagen und klinisch-anwendungsorientierte Forschungseinrichtung, die sich zum Ziel gesetzt hat, die komplexen Mechanismen infektiöser und entzündlicher Erkrankungsprozesse zu verstehen, um innovative Konzepte zur Krankheitsdiagnose, Prävention und Therapie zu erstellen. Innerhalb eines interdisziplinären Forschungsumfeldes konzentriert sich das „Department of Infection and Immunity“ auf experimentelle Forschung, hingehend zu klinischen Anwendungen und Technologieentwicklung, um dringende medizinische Probleme in den Bereichen Entzündung (wie Allergie, Asthma, Autoimmunität), Krebs und Infektionskrankheiten (COVID-19, HIV, Hepatitis, Masern, Röteln, Grippe) anzugehen.

Über RTI International

RTI International ist ein unabhängiges gemeinnütziges Forschungsinstitut, das es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Lebensbedingungen der Menschen zu verbessern. Unsere Kunden verlassen sich darauf, dass wir Fragen beantworten, die einer objektiven und multidisziplinären Herangehensweise bedürfen, eine Herangehensweise, die Fachwissen in den Bereichen Sozial- und Laborwissenschaften, Technik und internationale Entwicklung erfordert. Wir glauben an das Versprechen der Wissenschaft und es ist unser täglicher Ansporn, dieses Versprechen zum Wohle der Menschen, Gemeinschaften und Unternehmen auf der ganzen Welt einzulösen. Weitere Informationen unter www.rti.org.

Wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr Andy Chevigné
Group Leader, Immuno-Pharmacology and Interactomics
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: andy.chevigne@lih.lu

Dr Ojas Namjoshi
Research Scientist, Center for Drug Discovery
RTI International
E-mail: onamjoshi@rti.org

Dr Martyna Szpakowska
Scientist, Immuno-Pharmacology and Interactomics
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: martyna.szpakowska@lih.lu

Pressekontakt:

Arnaud D'Agostini
Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-524
E-mail: arnaud.dagostini@lih.lu