

# Entwicklung einer Enzymsubstitution bei Transglutaminase-1-Mangel /lamellärer Ichthyosis



Heiko Traupe and Karin Aufenvenne  
Münster, Germany



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Enzymsubstitution bei lamellärer Ichthyosis  
- Heiko Traupe

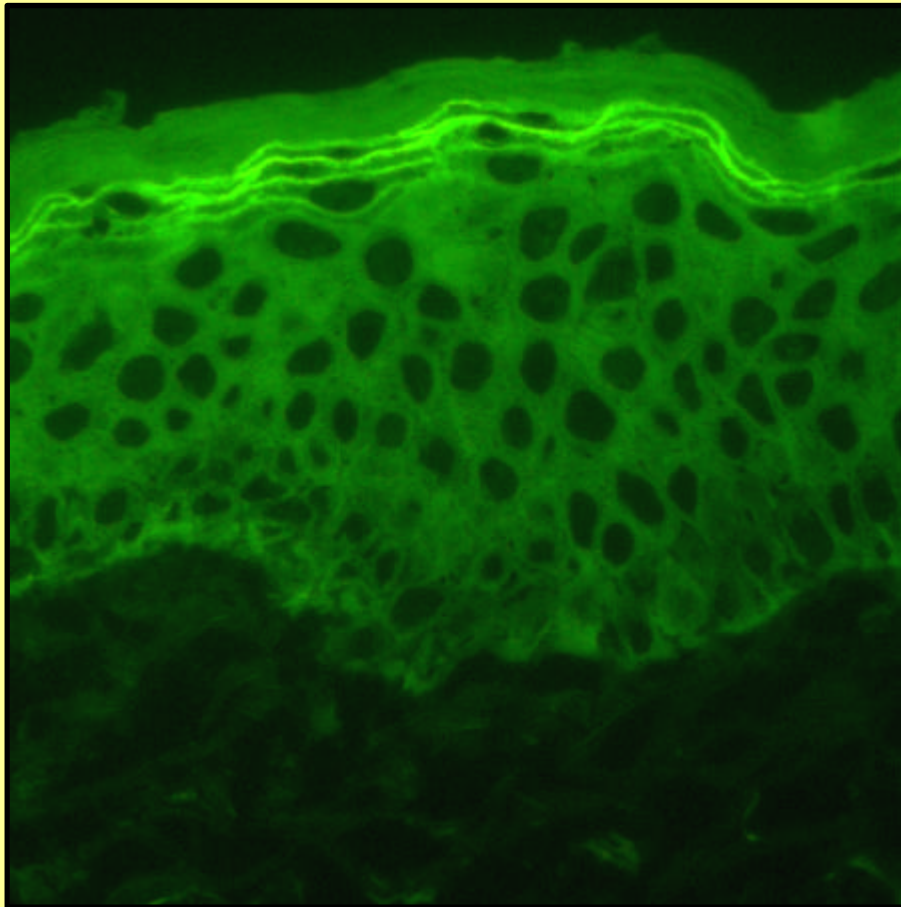
# Transglutaminase 1 defiziente lamelläre Ichthyosis

- Congenitale autosomal rezessive Hauterkrankung
- Bei Geburt: Kollodiumbaby
- Lebenslang Ichthyose
- Prävalenz:
- 1:200,000 2,000 Patienten in Europa 1,300 in USA, 700 in Japan
- Absolut unbefriedigende therapeutische Situation
- Pflegesalben, Harnstoff, Milchsäure und Retinoide



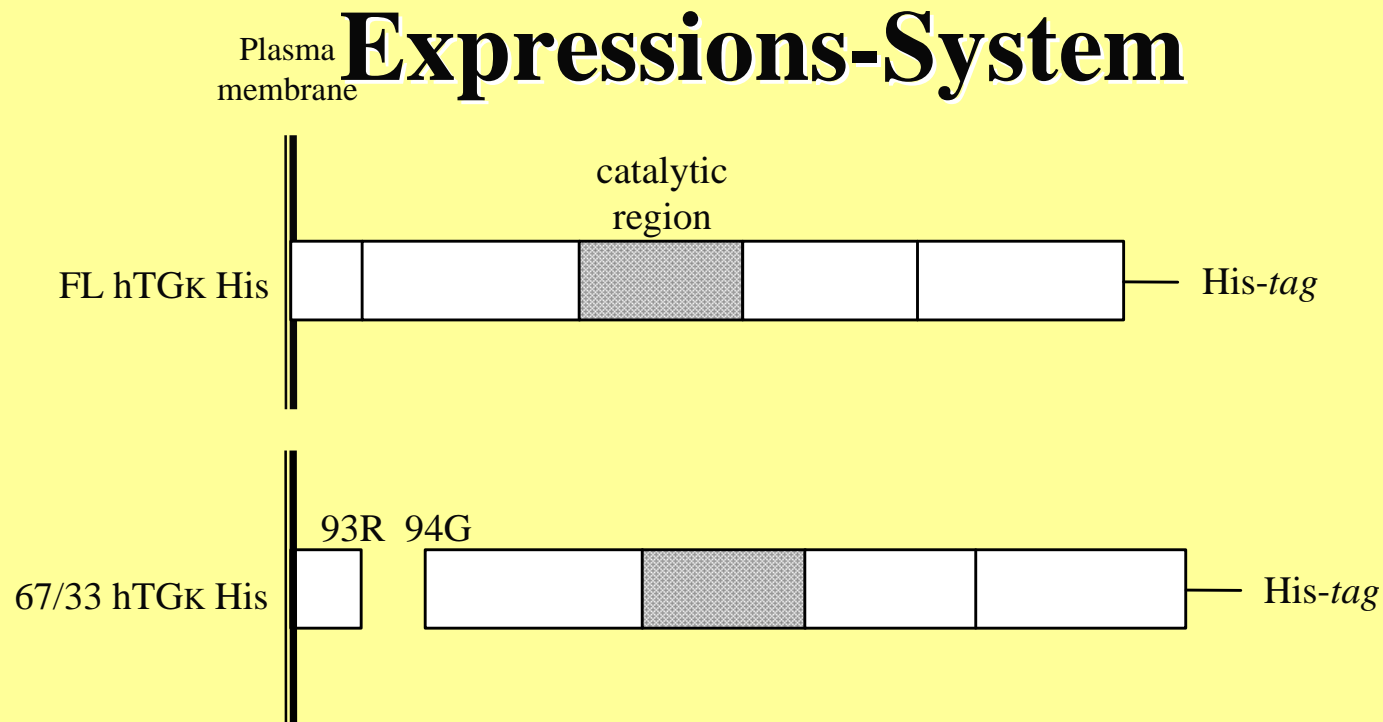
Oji V. and Traupe H., Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics, European Journal of Dermatology, in press, 2006

# Transglutaminase 1



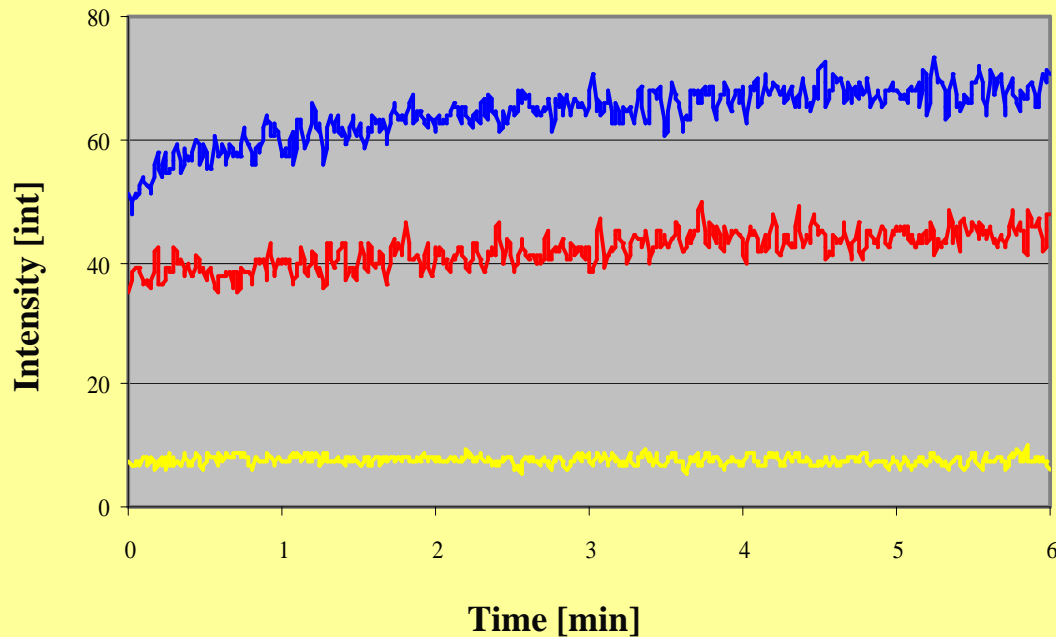
- Synthetisiert als 817 Aminosäuren Membran-verankerter Präkursor
- $\text{Ca}^{2+}$  abhängig
- Intrazellulär
- Expression in den oberen Lagen der Epidermis
- Anheftung von langkettigen omega Hydroxyceramiden z.B. an Involukrin.
- In situ Enzymtest/Nachweis etabliert

# Klonierung von zwei TGase-1 Konstrukten und Expression in Insektenzellen im Baculovirus-

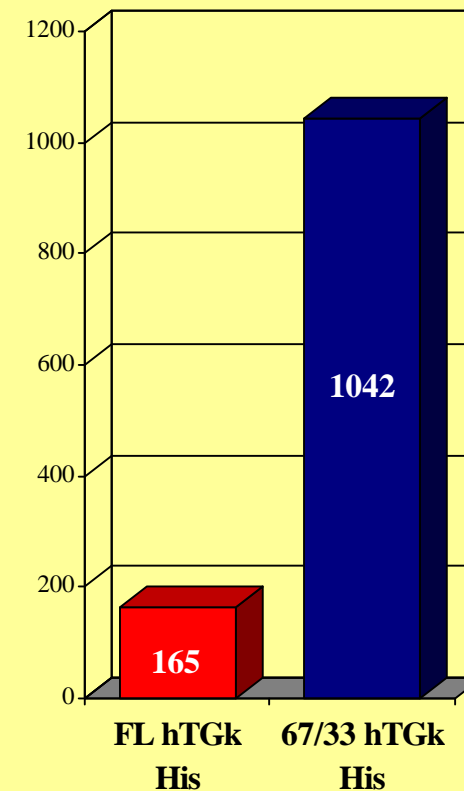


# Aktivität der rekombinanten Transglutaminase 1

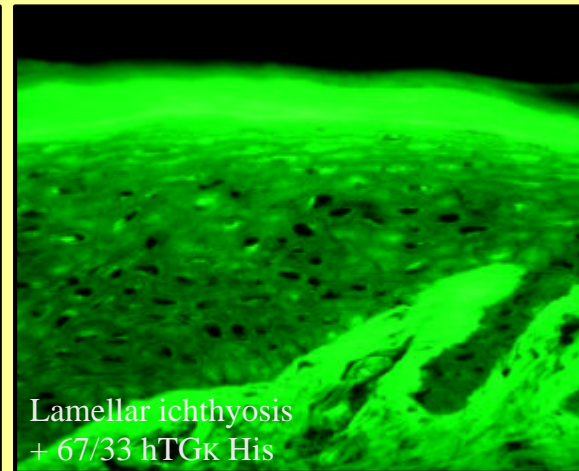
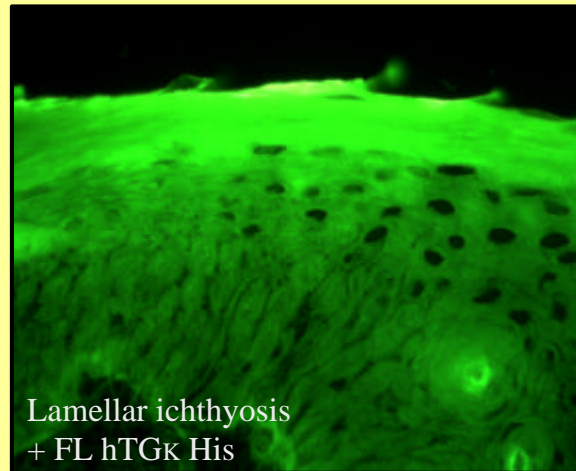
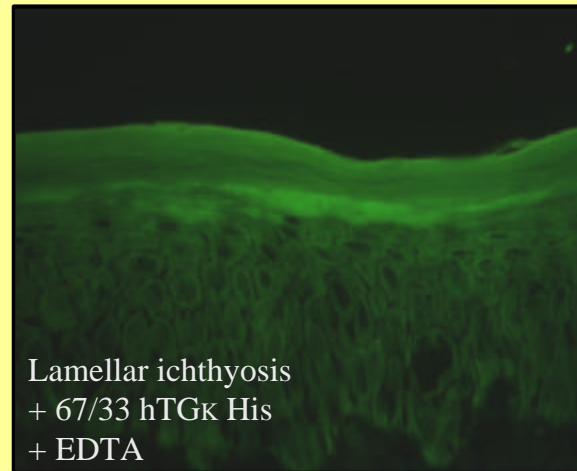
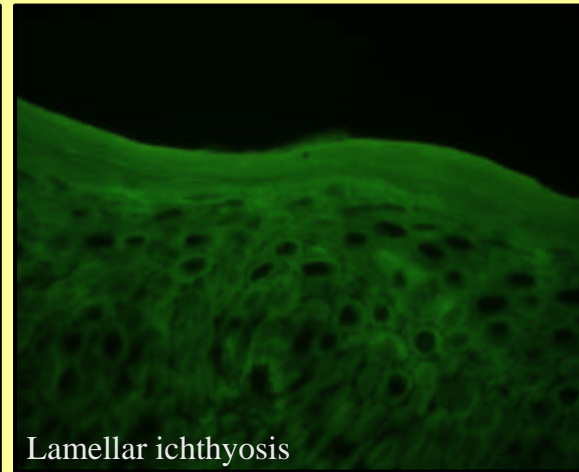
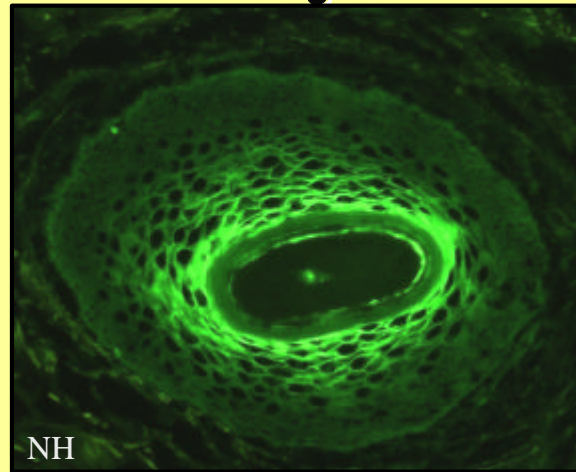
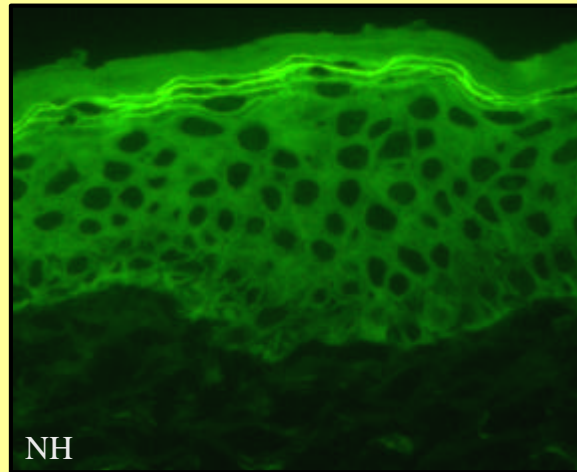
Fluorescence Spectroscopy



Specific Activity [U/mg]



# Transglutaminase 1 Aktivität in normaler Haut und bei lamellärer Ichthyosis



# Hindernisse auf dem Weg zu einem Medikament

- Bislang kein „proof of concept“ (TG1 defiziente Mäuse sterben sofort...
  - Keratinocyte-Kulturen von TGase-1 defizienten Patienten/Behandlung mit rekombinanter TGase1
  - Entwicklung eines induzierbaren Mausmodell
  - Evtl. Entwicklung von Hautäquivalenten
- Stabilisierung und Formulierung
  - Liposomenformulation vermutlich erforderlich
- Upscale Produktion unter GMP Bedingungen
  - Erfordert Investor
- Präklinische Toxizität (z.B. 10 Hund, 10 Mäuse)
- Klinische Studien zur Wirksamkeit