

1992/1993

Dr. R. Kiehl

Projekt: γ -Interferon/Metallproteasen - Atop. Ekzem

Es ist bekannt, das Interleukin-2 (IL-2) sowie Gamma-Interferon (γ -IF) das Immunsystem regulieren. Niedere Konzentrationen von γ -IF schwächen die Immunabwehr und besonders bei Atop.-Ekzem-Patienten wird dabei auch in Folge - aufgrund unkontrollierter IL-4-Wirkung - vermehrt IgE gebildet und ausgeschieden. Bei anderen Krankheiten, wie z.B. verschiedenen Krebsarten, scheinen ebenfalls infolge von γ -IF-Mangel entsprechende Disfunktionen (unnormale Proliferation der Zellen) vorzuliegen. Uns interessiert nun die Ursache des γ -IF-Mangels, was an unseren Neurodermitis-Patienten (als Beispielsgruppe) untersucht werden soll. Es könnten dafür u.a. erhöhte Protease-Aktivitäten in Frage kommen. Die Leukozyten sekretieren während entzündlicher Prozesse Serin- und Metalloproteasen. Insbesondere die Metalloproteasen und ihre verstärkte Aktivierung durch verschiedene Plasma-Faktoren (wie Schwermetallionen usw.) könnten ein Absinken des γ -IF-Spiegels und damit verbunden ein erhöhtes IgE zur Folge haben. Wir werden 1. bei Patienten die Metalloproteasen-Aktivitäten sowie die IgE-Werte messen und mit entsprechenden anderen klinischen Parametern vergleichen und 2. schauen ob γ -IF durch Metalloproteasen abgebaut werden kann sowie die Spaltstellen lokalisieren. Die Ergebnisse werden zur Entwicklung von neuen Meßmethoden, zu weiteren Forschungsansätzen und dementsprechend zur Verbesserung des bestehenden Therapien herangezogen. Ein sinnvoller γ -IF-Einsatz am Patienten ist dann ebenfalls möglich.

Durchführung:

1. Spezialklinik Neukirchen
Dr. R. Kiehl
Labor- und Forschungsleiter
2. Universität Bielefeld
Prof. Dr. H. Tschesche
Lehrstuhl f. Biochemie

Professor Dr. Harald Tschesche
Lehrstuhl für Biochemie, Postfach 10 01 31, W-4800 Bielefeld 1, FRG
Telefon: (0521) 106 2081 - Telefax: (0521) 106 6146

Universität Fakultät
Bielefeld für Chemie

Herrn
Dr. R. Kiehl
Spezialklinik Neukirchen
Krankenhausstr. 9

W-8497 Neukirchen b. Hl. Blut

13. November 1992 *fr*

Sehr geehrter Herr Dr. Kiehl,

haben Sie herzlichen Dank für Ihr Schreiben vom 21. Oktober 1992 und Ihre interessanten Überlegungen.

Gern bin ich bereit, mit Ihnen über die Bedeutung der Metalloproteasen in Ihren Patientenseren zu arbeiten. Wir könnten sowohl die leukozytäre Kollagenase wie auch die 92kD-Gelatinase mit Hilfe bei uns verfügbarer empfindlicher ELISAs bestimmen. Ich denke, daß Sie recht haben, daß IL-4 und γ -IF durch eines oder beide Enzyme abgebaut werden, nachdem wir bereits zeigen konnten, daß α 1-Proteinaseinhibitor und C1-Inhibitor aus Plasma durch die PMNL-Kollagenase proteolytisch inaktiviert werden. Wichtig für diese Untersuchungen wäre, daß die Seren möglichst sofort nach ihrer Gewinnung zellfrei zentrifugiert werden und Sie könnten sie uns dann tiefgefroren in Trockeneis zusenden. Eine Aufbewahrung über einige Wochen sollte möglichst bei -70°C erfolgen. *✓*

Wir sind auch gern bereit, den proteolytischen Abbau von IL-4 und γ -IF durch die genannten Metalloproteasen hier in vitro mit den isolierten und gereinigten Enzymen zu überprüfen, wobei wir nach HPLC-Untersuchung und Isolierung der Fragmente sowie deren Sequenzierung nach Edman die genauen Proteolysestellen innerhalb der Sequenz auch identifizieren könnten. Für diese Untersuchungen benötigen wir Ihr IL-4 und γ -IF in Mengen von etwa 500 μg - 1 mg. Frage: Sind Ihnen diese Mengen zugänglich? *Z*

Ich freue mich auf eine interessante Zusammenarbeit und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

H. Tschesche

Professor Dr. H. Tschesche

Boehr.-Ing.-Thomae: 07351-540
Antibiotika

Dr. Steinmann

Dr. Rieber Med.

Ingelheim: Dr. von Thor-Klinisch

Wien: Dr. Adolf 0043 222801

Patient-Prüfung-Studie
Toxikologie

05363

Wir: Brief-Adj. / Sonderkunde
→ Formular



**Bender
Wien**

Dr. R. Kiehl
Spezialklinik Neukirchen
Krankenhausstr. 9

D-8497 Neukirchen b.Hl.Blut

Forschung und Entwicklung

BRD

December 9, 1992

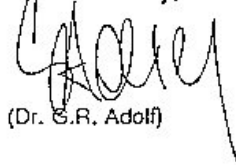
Dear Dr. Kiehl,

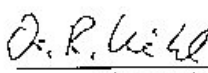
we are prepared to supply you with a sample of recombinant interferon/lymphotoxin/tumor necrosis factor/antibodies as you have requested. We must, however, dispatch the materials in a manner which complies with the requirements of the federal regulations for shipment of drug products for research use and under conditions that preserve Boehringer Ingelheim's interests. To facilitate compliance with these requirements, we must ask you for your agreement on all of the following terms:

- You will not supply materials to investigators in institutions outside your own, or other laboratories not associated with you within your institution, without prior written permission from Boehringer Ingelheim.
- No studies other than those specifically outlined in your request for the material will be conducted without prior written permission from Boehringer Ingelheim.
- The material is supplied solely for research purpose, for use in animals and/or in vitro. THIS MATERIAL WILL NOT BE USED IN HUMANS.
- All data generated in connection with the use of the material and all related manuscripts as well as data designed for oral presentation will be submitted to Boehringer Ingelheim prior to oral disclosure/submission for publication. Boehringer Ingelheim shall have the right for a period of 30 days following receipt of such manuscripts or data to make recommendations or comments thereon. You shall be free to submit for publication or make oral disclosure following receipt of Boehringer Ingelheim's response or upon the conclusion of such 30 day period, whichever shall occur first. You agree to give due consideration to any recommendations or comments Boehringer Ingelheim may make.
- Should you consider to use the results of your investigation for obtaining patent protection it is agreed that you will first discuss this matter with us.

If you agree to comply with the above terms, please sign and date the original and a photocopy of this letter in the space below and return the original to me. We will ship the material, with appropriate technical information, upon receipt of the signed document.

Yours sincerely,


(Dr. G.R. Adolf)

Agreed by: 
(signature)

Date: 11.12.92

00431 Bender+Co Ges mbH 363
A-1121 Wien, Dr. Boehringer-Gasse 5-11, Postfach 73, Telefon 801 05-0*, Telex 132430 beboe, Telefax 804 08 23, DVR 0030945
Bender ist ein österreichisches Unternehmen der forschenden Arzneimittelindustrie im Internationalen Firmenverband Boehringer Ingelheim.