Universität Regensburg

Forschungsnetzwerke Psychische Erkrankungen
Berlin 21./22.. April 2016

medbo

PSYCHIATRIE

OptiMD - Neue Strategien zur optimierten Behandlung der Depression

Rainer Rupprecht
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Regensburg
am Bezirksklinikum

Deutsches Forschungsnetz Psychische Erkrankungen

Sprecher 2016:
R. Rupprecht, Regensburg
Verbund OptiMD

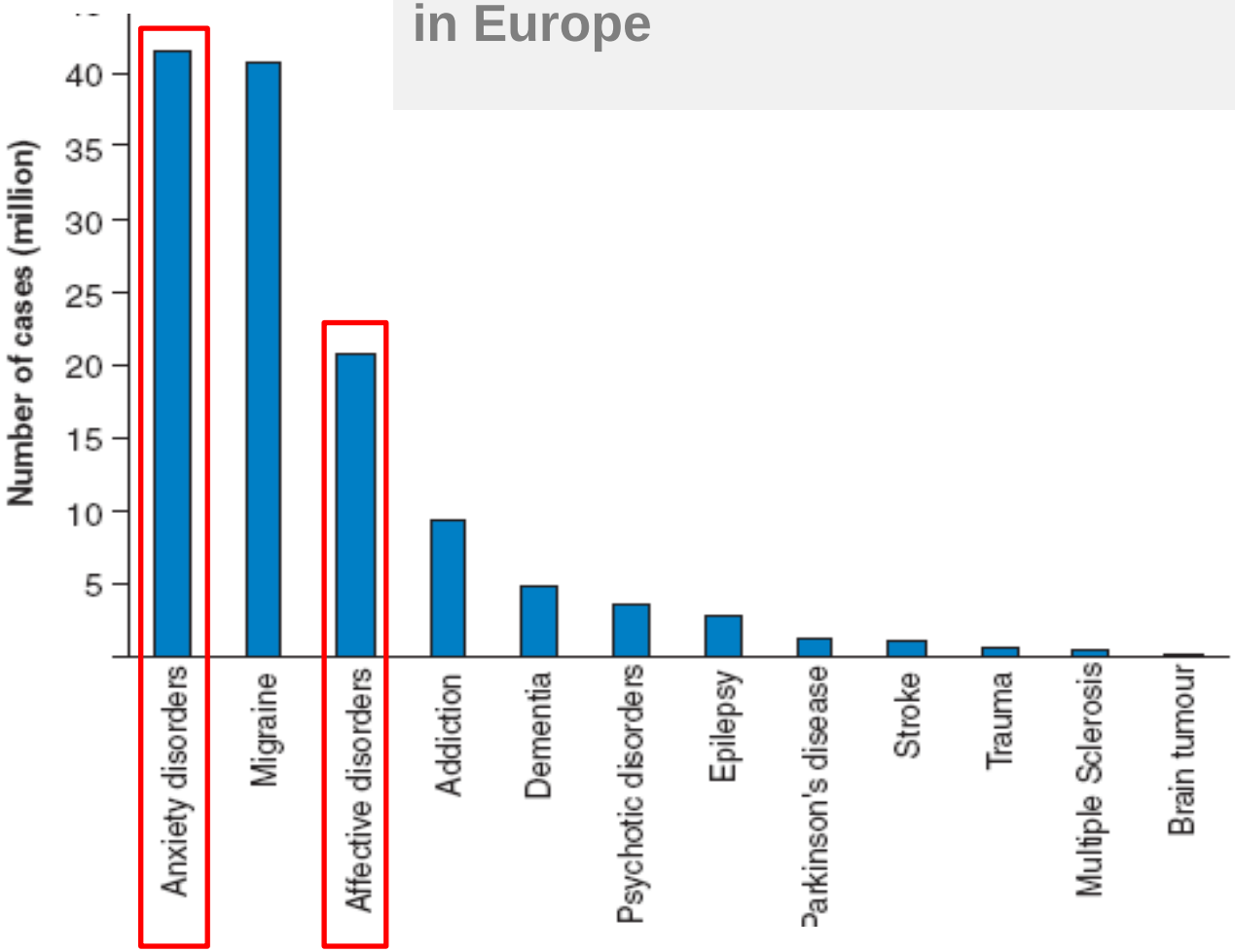
Burden of anxiety and depressive disorders

Disorder	Prevalence (%)	Work days lost (per yr)
GAD	1.4	39.8
SAD	2.4	39.3
PTSD	1.6	42.7
Depression	5.7	34.4
Panic disorder	1.9	42.9
Specific phobia	5.2	33.8

Alonso et al., Mol. Psych. 2011

Bedeutung Affektiver Störungen

Prevalence of stress related disorders in Europe



Andlin-Sobocki et al., ENP 2005

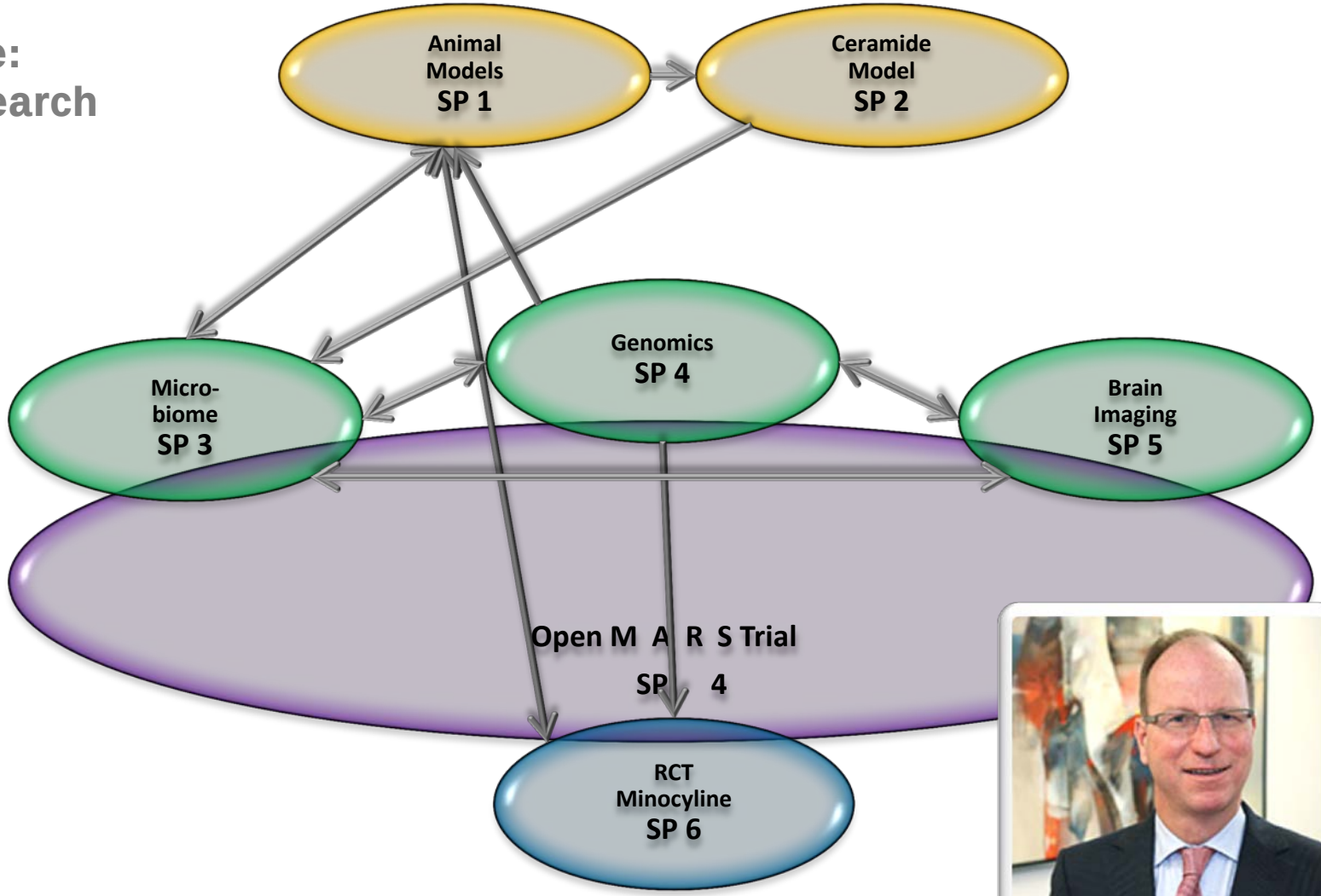
Struktur des Konsortiums OptiMD

Novel strategies for the optimized treatment of major depression

basic science:
„causal" research

patient
specific
biomarkers

clinical
outcome



Novel strategies for the optimized treatment of depression (OptiMD)

Principal Investigator	Affiliation	Responsibility/ Role
SP 1 Inga Neumann	Department of Neurobiology, University Regensburg (UREG)	Coordination of animal studies performed within the consortium (Regensburg, Munich, Erlangen)
SP 2a, b Johannes Kornhuber Erich Gulbins	Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Erlangen-Nuremberg (Erlangen) Institute of Molecular Biology, University Duisburg-Essen	Coordination of projects related to ceramide in depression, participation in clinical studies and trials
SP 3 Rainer Rupprecht, Thomas C. Baghai	Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Regensburg (UREG)	Coordinator of the consortium, coordinator of translational microbiome studies, participation in clinical studies and trials
SP 4 Marcus Ising, Elisabeth Binder	Max-Planck-Institute of Psychiatry, Munich (MPIP)	Coordination of marker studies related to the MARS project, contribution of animal models and technical platforms available at the MPIP, participation in clinical studies and trials
SP 5 Oliver Gruber	Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Heidelberg (Heidelberg)	Coordination of neuroimaging studies, participation in clinical studies and trials
SP 6 Isabella Heuser, Julian Hellmann-Regen	Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité-CBF Berlin	Coordination of the minocycline multicenter study, participation in clinical studies and trials
Participation in SP 3, 4, 6 Cornelius Schüle, Frank Padberg	Department of Psychiatry and Psychotherapy, LMU Munich	Participation in clinical trials as recruiting center

OptiMD

Bewilligte Förderung

Novel strategies for the optimized treatment of depression

	Year 1 (2014)				Year 2 (2015)				Year 3 (2016)				Year 4 (2017)				Year 5 (2018)				Funding
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	(€)
Subproject 1			Identification and validation of novel targets of antidepressant (AD) treatment in animal models (I. Neumann)																		660.000 €
Subproject 2	Targeting ceramide to develop novel treatments for major depressive disorder (J. Kornhuber)																				580.000 €
Subproject 3		Relevance of microbiome composition for subtypes of depression, response and side effects during antidepressant treatment (T.C. Baghai, R. Rupprecht)																			995.000 €
Subproject 4	Validating genomic biomarkers as risk markers for incidence, non-response and recurrence in depression (M. Ising, F. Holsboer)																				920.000 €
Subproject 5		MRI investigations into pathomechanisms associated with antidepressant treatment response (O. Gruber)																			490.000 €
Subproject 6		A double blind, placebo-controlled, randomized, multicenter proof-of-principle trial of adjunctive minocycline for patients with unipolar major depressive disorder (MDD) (I. Heuser)																			950.000 €
																				Sum	< 4.700.000 €

Identification and validation of novel targets of antidepressant treatment in animal models
(Inga D. Neumann, Regensburg)

Hypothese:

Unterschiede in Expressionsprofilen der Glucocorticoidrezeptor co-Chaperone FKBP5 und der ATP-geleiteten Kationenkanäle P2X4R und P2X7R im Nagetiermodell; Veränderungen durch Gabe von Antidepressiva

Vorgehen:

Vergleich der Expression von FKBP5, P2X4R und P2X7R in Blut und ZNS

Einfluss experimenteller Veränderung dieser Parameter auf das Verhalten in Angst- und Depressionsmodellen

Einfluss von etablierten und neuen Antidepressiva

Vernetzung:

Untersuchung der in den Subprojekten 2, 3 und 4 verwendeten Antidepressiva

Untersuchung des Dickdarmmikrobioms im Tiermodell für Angst und Depression

OptiMD

Subprojekt 1 – Aktueller Stand

- Stabilisierung der HAB/NAB Zuchtlinie, Verhaltenstests Angst- und Depressionsverhalten
- Antikörper und Primer für $P2X_4R$, $P2X_7R$, Analyse der Expression dieser Target-Gene in HAB und NAB-Ratten.
- Versuchsdesigns für pharmakologische Testung der Antidepressiva (Stressbewältigung, Depressionsverhalten, Angst- und Sozialverhalten
- Gabe von Minocyclin und Escitalopram für 22 Tage bei HAB und NAB Ratten; Verhaltensanalyse läuft.
- Gehirne von HAB/NAB Ratten unter basalen Bedingungen und Färbung der Gehirnschnitte mit Antikörpern gegen die Astrozyten-spezifische Proteinen GFAP und S100ß, HAB/NAB Ratten als Modell für morphologische Analyse etabliert.
- Gehirne von HAB/NAB Ratten nach Minocyclin und Escitalopram. Färbung der Gehirnschnitte mit Antikörpern gegen die Astrozyten-spezifische Proteinen GFAP und S100ß, sowie die Microglia-spezifischen Protein Iba1; Analyse beginnt in Kürze.
- Re-Etablierung des „chronic subordinate colony housing (CSC)“ Tiermodells in Mäusen zur Testung des Einflusses von chronischem psychosozialem Stress auf depressionsähnliches Verhalten und relevante neurobiologische, endokrine sowie physiologische Parameter.
- FKBP51-Expression nach „chronic social defeat stress (CSDS)“ in Mausgehirnen
- FKBP51-Antagonist auf CSDS-induzierte Veränderungen des Depressions-, Angst- und Sozialverhaltens; Auswertung läuft.
- Interaktion des FKBP51-Antagonist mit Escitalopram (begonnen).
- Manipulation der FKBP51-Expression im Locus coeruleus unter CSDS-Bedingungen und Erfassung der entsprechenden endokrinen und verhaltensbiologischen Parameter (läuft aktuell).

Defining the role of the acid sphingomyelinase/ ceramide system in major depressive disorder
(Johannes Kornhuber, Erlangen; Erich Gulbins, Essen)

Hypothese:

Das ASM -/ Ceramid-System spielt eine zentrale Rolle als Ziel antidepressiver Pharmakotherapien

Vorgehen:

Einfluss von Ceramid und Minocyclin auf Angst- und depressionsassoziiertes Verhalten im Tierversuch

Untersuchung des Ceramidsystems bei depressiven Patienten

Beziehung des Ceramidsystems zum Dickdarmmikrobiom

Vernetzung:

Untersuchung von Proben aus den Subprojekten 3, 4, 5 und 6 um Sphingolipid-Biomarker zu finden

Beitrag zur Klärung des Wirkmechanismus des in SP 6 verwendeten neuen Antidepressivums

Beziehung des Lipidoms zum Dickdarmmikrobioms (SP3)

OptiMD

Subprojekt 2ab

- Die Rolle von p38K als Zielmolekül von Amitriptylin konnte gezeigt und publiziert werden.
- Im Detail konnten wir zeigen, dass Corticosteron eine Phosphorylierung von p38K im Hippocampus induziert. Diese stressinduzierte Phosphorylierung wird durch Amitriptylin verhindert, es reduziert sogar die basale Phosphorylierung von p38K.
- Defizienz der sauren Sphingomyelinase in entsprechenden Knock-out Mäusen veränderte die stressinduzierte Phosphorylierung von p38K nicht, hob jedoch den Effekt von Amitriptylin auf de Kinase völlig auf.
- Stress reduziert die hippocampale Neurogenese in Wildtyp- und saure Sphingomyelinase-defizienten Mäusen. Behandlung beider Mausstämme mit einem p38K Inhibitor verhinderte zumindest teilweise diese stressinduzierte Hemmung der hippocampalen Neurogenese, während Amitripytlin die Neurogenese nur in Wildtyp-Mäusen wiederherstellte.
- Stress führte zu typischen Verhaltensveränderungen der Mäuse, die durch pharmakologische Hemmung der p38K verhindert wurden.
- Stress führt zu einer Aktivierung der p38K im Hippocampus. Amitriptylin hemmt über das saure Sphingomyelinase/Ceramid System die p38K, die downstream des saure Sphingomyelinase/Ceramid System ist.
- Das depressionsähnliche Verhalten der ASM-überexprimierenden Mäuse ist geschlechtsabhängig: eine verlängerte Latenz im Novelty-Suppressed-Feeding-Test findet sich bei weiblichen Mäusen.
- Weibliche ASM-überexprimierende Mäuse zeigen eine verminderte Geselligkeit und soziale Präferenz.
- Amitriptylin verringert die Gedächtnisleistung in Wildtyp-Mäusen; weibliche ASM-überexprimierende Mäuse sind dagegen geschützt.

Relevance of microbiome composition for subtypes of depression, response and side effects during antidepressant treatment (Thomas C. Baghai, Regensburg)

Hypothese:

Das Dickdarmmikrobiom kann im Tiermodell durch Antidepressiva modifiziert werden

Das Dickdarmmikrobiom bei depressiven Patienten ist verändert und ändert sich im Verlauf antidepressiver Pharmakotherapien

Vorgehen:

Einfluss von Antidepressiva auf das Mikrobiom im Tiermodell für Angst und Depression

Veränderungen des Mikrobioms bei depressiven Patienten

Einfluss von Antidepressiva auf das Mikrobiom bei depressiven Patienten

Vernetzung:

Untersuchung von Proben aus den Subprojekten 1 und 2 (Tiermodell)

Untersuchung von Stuhlproben bei Patienten der SP 4, 5 und 6

Zusammenhang zwischen Dickdarmmikrobiom und Therapieverlauf

OptiMD
Subprojekt 3

- Klärung der juristischen Sponsorenschaft als Voraussetzung für eine Prüfung des Forschungsvorhabens durch die Ethikkommission der Universität Regensburg
- Die Genehmigung des Vorstands der Medizinischen Einrichtungen des Bezirks Oberpfalz für die Durchführung der Studie wurde eingeholt
- Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Regensburg wurde eingeholt
- Die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) wurde eingeholt
- Abschließen von Kooperationsverträgen
- Fertigstellung der Case Report Forms für die Dateneingabe der klinischen Verlaufsdaten
- Abschluss einer Probandenversicherung über Ecclesia Mildenberger Hospital bei HDI Gerling
- Anschaffung von Labormitteln zur Gewinnung und Aufbereitung von Stuhlproben
- Etablierung von Laborprotokollen zur Probengewinnung für die Lipidommessung
- Etablierung von fMRT-Protokollen zur Messung der Gehirnaktivation mittels der funktionellen Kernspintomographie (in Kooperation mit SP5)
- Beginn der Rekrutierung von Patienten für den klinischen Teil von SP3 (aktuell: n=3)
- Präklinische Gewinnung von Stuhlproben zur Mikrobiomanalyse im Tiermodell vor und nach Gabe von Antidepressiva (wurde innerhalb SP1 begonnen)

Validating genomic biomarkers as risk markers for incidence, non-response and recurrence in depression (Marcus Ising, München)

Hypothese:

Bei antidepressiven Pharmakotherapien könnten genetische und Proteinbiomarker das Erkrankungsrisiko sowie das Risiko für ein Nichtansprechen und für Rezidive anzeigen

Vorgehen:

Einfluss SNPs, mRNA und Proteinbiomarkern (Blut-Hirn-Schranke ABDB1, Stressregulation FKBP5 u.a.) auf den Therapieverlauf bei verschiedensten antidepressiven Pharmakotherapien (Studiendesign + naturalistische Beobachtung)

Vernetzung:

Untersuchung von Patienten aus den Subprojekten 3, 5 und 6 um die beschriebenen Biomarker zu validieren

OptiMD
Subprojekt 4

- Besetzung der bewilligten Stellen: Studienärztin für das klinische Projektmanagement, Studentische Hilfskräfte zur Unterstützung der Datenerhebungen und Dateneingabe; Doktorand zur Optimierung der Labormethodik für die genomischen Analysen.
- Erstellung der Studienmaterialien und Start der Rekrutierung der Projektkohorten MARS 1 und MARS 2 (Ethikvotum liegt vor)
- Erstellung der F&E-Verträge für die externen Studienzentren der Projektkohorte MARS 1 sowie Erstellung der erforderlichen Studienmaterialien für die externe Rekrutierung
- Antragsstellung und Bewilligung des Ethikantrags für die Projektkohorte CAP; Abschluss eines F&E-Vertrags, Initiierung des Studienzentrums München KJP (Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne)
- Erstellung der Studienmaterialien und Start der Rekrutierung der Projektkohorte CAP
- Abschluss der Rekrutierung der EDSP-Elternkohorte
- Beginn der Rekrutierung der EDSP-Kinderkohorte ist für Mitte 2016 vorgesehen
- Entwicklung und Fertigstellung der Datenbanken für die Daten aller Projektkohorten.

MRI biomarkers for the prediction of antidepressant treatment response
(Oliver Gruber,Heidelberg)

Hypothese:

fMRI Marker sind mit dem Ansprechen auf antidepressive Pharmakotherapien assoziiert

Vorgehen:

Experimentelle Aktivierung von Nucleus accumbens, Amygdala und Hypothalamus in der funktionellen Kernspintomographie (z.B. mit Belohnungsstimuli oder Fotos emotionaler Gesichtsausdrücke)

Vernetzung:

Untersuchung von Patienten aus den Subprojekten 3, 4 und 6 um die beschriebenen Biomarker zu validieren

OptiMD
Subprojekt 5

- Das Master-Ethikvotum zur Durchführung des Projektes SP5 wurde im Frühjahr 2015 bei der Ethikkommission der Universität Göttingen eingeholt. Das Votum mit Antragsunterlagen wurden allen Zentren zur Einholung der lokalen Ethikvoten zur Verfügung gestellt.
- Bestätigungen des Master-Ethikvotums durch lokale Ethikkommissionen liegen derzeit für Heidelberg und Regensburg vor. Die Partnerzentren MPI München und Erlangen stehen vor der lokalen Einreichung, an der Charité Berlin ist nur noch die Vorlage beim Datenschutzbeauftragten erforderlich.
- Standardisierte Einrichtung und Harmonisierung der technischen Infrastruktur an den 3T-Magnetresonanztomografen an den verschiedenen Standorten ist weitestgehend abgeschlossen. Hierzu wurden sämtliche für die Standardisierung der MRT-Infrastruktur und der multizentrischen Projektdurchführung benötigten Stimulationsprogramme, Informationen über MR-Messsequenzen, Instruktionen etc. in einem Manual mit Anlagen zusammengefasst und den Zentren zur Verfügung gestellt.
- Die Initiierung der Partnerstandorte für das Projekt SP5 wurde in Göttingen, München (MPI) und Heidelberg erfolgreich durchgeführt. Aktuell wird Regensburg initiiert. Die Patientenrekrutierung für SP5 hat begonnen.
- Öffentlichkeitsarbeit: Bericht im Göttinger Tageblatt berichtet. Die Webseite www.optimd.de wurde eingerichtet.
- Wechsel des Projektleiters Prof. Gruber an die Universität Heidelberg, dort Kooperationsvertrag abgeschlossen, Prüfzentrumsvertrag erstellt. Prüfzentrumsverträge für die Beteiligung des neuen Standorts Heidelberg an den OptiMD-Teilprojekten SP4 und SP6 stehen vor ihrer Unterzeichnung.
- Die vakante Stelle der Projektmitarbeiterin in SP5 konnte zum 01.01.2016 in Heidelberg (in Teilzeit, 50%) besetzt werden.

A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter proof-of-principle trial of adjunctive minocycline for patients with unipolar major depressive disorder (MDD)
(Isabella Heuser, Berlin)

Hypothese:

Das antiinflammatorisch wirkende Tetracyclin Minocyclin verstärkt die antidepressive Wirkung verschiedener Antidepressivaklassen (SSRI, SNRI, NaSSA)

Vorgehen:

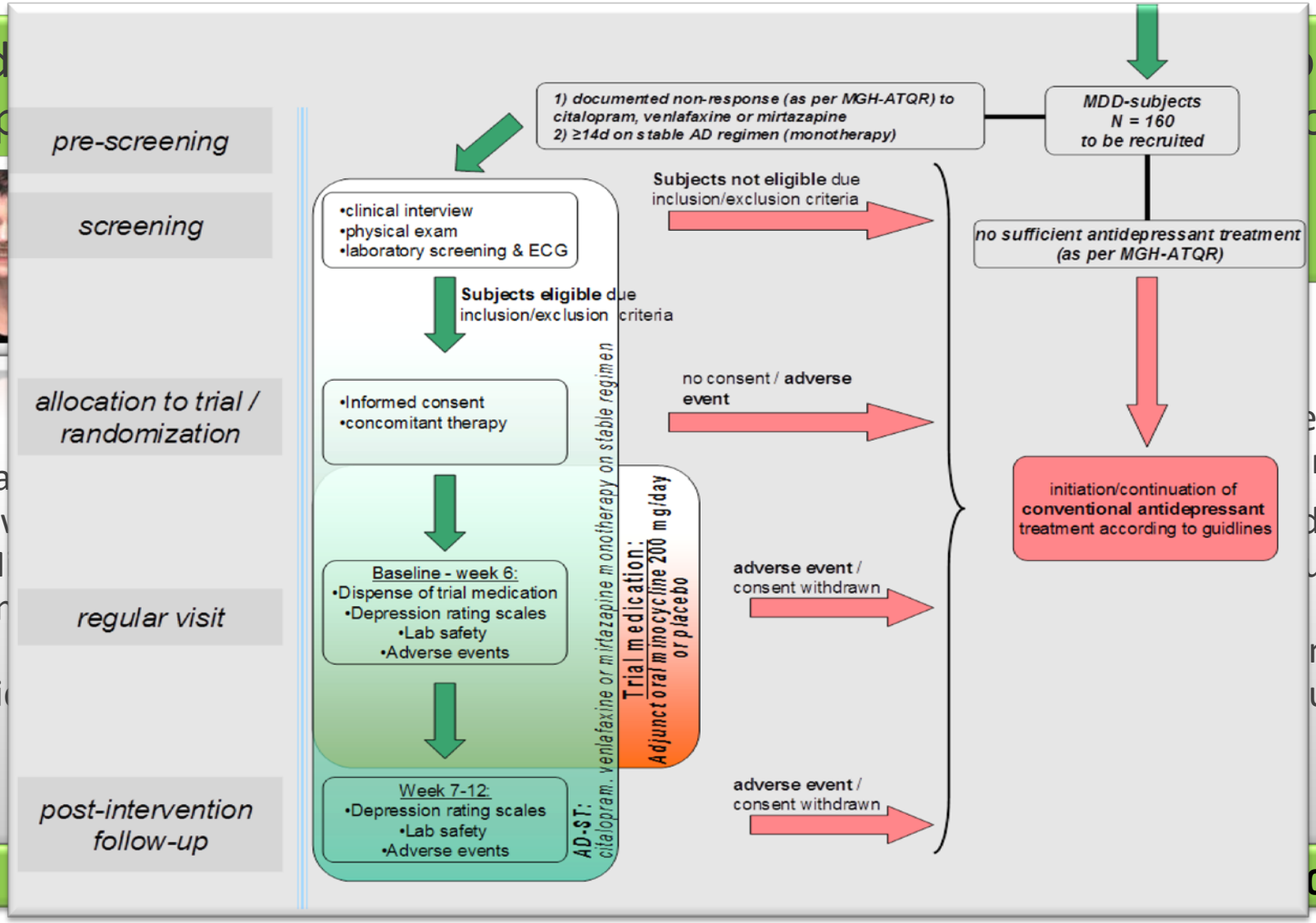
Antidepressive Standardbehandlung; bei Nichtansprechen Zusatztherapie mit Minocyclin oder Placebo

Vernetzung:

Untersuchung von Minocyclin im Tiermodell in den präklinischen SP 1 und 2

Enge Kooperation mit den Subprojekten 3 und 4 um Mikrobiom- und Biomarkerveränderungen bei Minocyclintherapie zu evaluieren

OptiMD
Subprojekt 6



OptiMD
Subprojekt 6

- Genehmigung der federführenden Ethik-Kommission des Landes Berlin wurde eingeholt, ebenso Genehmigungen der lokalen Ethik-Kommissionen in Erlangen, München und Regensburg
- Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) wurde eingeholt
- Zustimmung des DSMB über den Beginn der Studie
- Fertigstellung der elektronischen Dateneingabemaske (eCRF) mittels der Studiensoftware secuTrial®
- Abschluss der Probandenversicherung bei HDI Gerling
- Randomisierungsliste durch den Kooperationspartner und Studienstatistiker Prof. Tim Friede (Universitätsmedizin Göttingen)
- Herstellung der Prüfmedikation durch den Hersteller mibe Arzneimittel GmbH in Kapselform, verblindete Konfektionierung der Prüfmedikation in Faltschachteln durch die Apotheke der Charité
- Registrierung der Studie im „Deutschen Register Klinischer Studien" und in der Online-Datenbank „ClinicalTrials.gov“
- Prüfzentrumsvertrag durch die Prüfzentren MPI München und Erlangen
- Initiierung des federführenden Prüfzentrums an der Charité, Universitätsmedizin Berlin
- Anschaffung von Labormitteln zur Isolation von mRNA aus patientenspezifischen Blutzellen (PBMCs)
- Etablierung von Laborprotokollen zur Messung inflammatorischer Parameter und Cytokine in patientenspezifischen Seren und Primärzellkulturen
- Präklinische Analysen zum anti-neuroinflammatorischen Wirkmechnismus von Minocyclin
- Seit 01.03.2015 ist eine Studienärztin für dieses Teilprojekt in Teilzeit (50%) angestellt.

OptiMD-Verbund

Zusammenfassung des aktuellen Stands

- Präklinische Studien

- Klinische Studien