



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 34 128 T2** 2006.11.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 017 840 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 34 128.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/KR98/00287**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 944 328.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/015690**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **01.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **05.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C12P 17/16** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**C12R 1/43** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**9747869**      **20.09.1997**      **KR**

(73) Patentinhaber:

**Korea Institute of Science and Technology,  
Seoul/Soul, KR; Hankook Sin Yak Pharm. Co. Ltd.,  
Nonsan, Chungcheongnam, KR**

(74) Vertreter:

**Müller Schupfner Patentanwälte, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB**

(72) Erfinder:

**KIM, Mook, Hwan, Taejon 305-333, KR; KIM, Kook,  
Young, Taejon 305-333, KR; HAN, Bae, Sang,  
Choongcheongbuk-do 361-100, KR; YOO, Rak,  
Sung, Kangnam-ku, Seoul 135-090, KR**

(54) Bezeichnung: **NEUER SERRATIA MARCESCENS STAMM, PRODIGIOSIN SOWIE DESSEN VERWENDUNG ALS IMMUNSUPPRESSIVUM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

Technisches Gebiet

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf einen neuen *Serratia-marcescens*-Stamm, ein Prodigiosin, und die Verwendung des Prodigiosins auf Gebieten der Immunsuppression. Genauer gesagt, bezieht sich die vorliegende Erfindung auf einen neuen Stamm *Serratia marcescens*, welcher das Prodigiosin herstellen kann, und die Verwendung des Prodigiosins als Immunsuppressivum.

Stand der Technik

**[0002]** Seit einigen Jahren werden aktiv Studien durchgeführt und Forschung dahingehend betrieben, Immunsuppressiva zu entwickeln, die zum Studium von Immunozyten und von Immunantworten sowie zur Behandlung von Krankheiten nützlich sind, die eine Immunsuppression erfordern. Beispielsweise werden Immunsuppressiva bei der Erforschung nahezu sämtlicher Immunantworten eingesetzt, einschließlich der Zytokinbildung, der T-Zellen-Aktivierung, der Antikörperbildung, des Zelltods, der DNA-Synthese, der Immunozyten-Differenzierung, der intrazellulären Signalweiterleitung und dergleichen. Die Immunsuppressiva werden auch zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt, die übertriebenen Immunantworten zuzuschreiben sind, wie beispielsweise hypersensible Immunantwort und Allergien. Außerdem werden sie benötigt, um übermäßige Immunantworten nach der Transplantation von Organen wie beispielsweise der Niere, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, des Rückenmarks, des Herzens, der Haut, der Lunge und so weiter zu unterdrücken.

**[0003]** Die am meisten verwendeten Immunsuppressiva umfassen beispielsweise Zyklosporin A, Zyklophosphamid, Rapamyzin, FK-506 und so weiter. Viele Immunsuppressiva mit ähnlichem oder differentem Unterdrückungsverhalten werden nun erforscht.

**[0004]** Die zur Gattung *Streptomyces* oder *Serratia* gehörenden Mikroorganismen produzieren rote Substanzen mit Pyrrolylpyromethen-Strukturen; als Beispiele hierfür können unter anderem Prodigiosin, Metacycloprodigocin, Prodigiosen, Methoxyprodigiosin und Prodigiosin 25-C angeführt werden. Von ihnen ist nun bekannt, dass sie eine antibakterielle Wirkung sowie Anti-Malaria-Wirkung haben, und insbesondere Prodigiosin 25-C weist eine immunsuppressive Wirkung auf.

**[0005]** WO-A 95/17381 offenbart 2,2'-bi-1H-Pyrrol-Derivate gemäß der folgenden allgemeinen Formel



**[0006]** Diese Verbindungen weisen eine immunsuppressive Wirkung auf.

**[0007]** Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein Prodigiosin als Immunsuppressivum mit T-zellen-selektiver immunsuppressiver Wirkung herzustellen. Dieses Ziel wird durch die Verwendung gemäß Anspruch 1 erreicht. Anspruch 2 ist ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel.

Die besten Verfahren zur Durchführung der Erfindung

**[0008]** Die detaillierte Beschreibung der vorliegenden Erfindung folgt dem Muster Isolation eines gewünschten Mikroorganismus-Stamms; mykologische Charakterisierung des Stamms; Extraktion des Prodigiosins mit einem organischen Lösungsmittel; Purifikation des Prodigiosins durch Kieselgel-Säulenchromatographie und Dünnschichtchromatographie; Strukturanalyse durch magnetische Kernresonanz (NMR); Gebrauch des Prodigiosins als T-zellenselektives Immunsuppressivum.

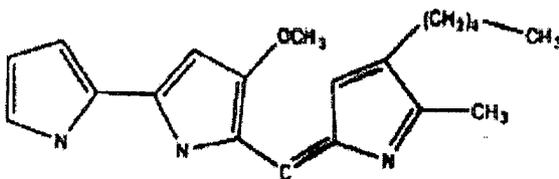
**[0009]** Keimfreie Versuchstiere, Mäuse BDF1 und B6C3F1, die vom Genetic Resources Center, Korean Research Institute of Bioscience and Biotechnology des Korean Institute of Science and Technology stammen, wurden zur Bestimmung der immunsuppressiven Wirkung des Prodigiosins eingesetzt. Die Daten aus den ex-vivo-Versuchen bezüglich der immunsuppressiven Wirkung von Prodigiosin zeigen, dass eine Menge von 300 nM Prodigiosin eine zytotoxische Wirkung aufweist, eine Menge von unter 100 nM jedoch keine Wirkung erzielt. In den Konzentrationen, in denen sie keine zytotoxische Wirkung haben, kann Prodigiosin die Immunantwort von  $\beta$ -Lymphozyten nicht unterdrücken. Prodigiosin hatte keinen Einfluss auf die Antikörperbildung

und die Proliferation von  $\beta$ -Lymphozyten, hat jedoch eine potentiell unterdrückende Wirkung auf die Proliferation und die Aktivität von T-Lymphozyten. Diese selektive Immunsuppression bei T-Lymphozyten wird nicht auf die selektive Zytotoxizität gegenüber T-Lymphozyten zurückgeführt. Bei in-vivo-Versuchen wurden dieselben Ergebnisse bezüglich Immunsuppression erzielt wie bei den ex-vivo-Versuchen. Bei der Messung der T-Lymphozyten-Aktivität mit Hilfe einer Abstoßungsreaktion zwischen Transplantat und Empfänger und einer T-zellenabhängigen Antikörperbildungsreaktion unterdrückte das Prodigiosin die Immunantwort, übte jedoch keine toxische Wirkung auf Tiere aus. Daher wird angenommen, dass die immunsuppressive Wirkung des Prodigiosins auf die selektive Suppression der T-Lymphozyten-Aktivität zurückzuführen ist.

**[0010]** Prodigiosin 25-C, ein zu Prodigiosin analoges, hinsichtlich Struktur und Molekulargewicht jedoch hier von unterschiedliches Immunsuppressivum, unterdrückt bekanntlich die Proliferation von T-Lymphozyten, nicht jedoch die Proliferation von B-Lymphozyten. Von den T-Lymphozyten werden die CD8-T-Lymphozyten unterdrückt, nicht jedoch die CD4-T-Lymphozyten. Im Gegensatz dazu hat das Prodigiosin der vorliegenden Erfindung eine immunsuppressive Wirkung sowohl auf die CD8-T-Lymphozyten als auch auf die CD4-T-Lymphozyten. Diese immunsuppressive Wirkung ähnelt derjenigen von anderen bereits vorhandenen Immunsuppressiva. Wie die im Handel erhältlichen Immunsuppressiva, beispielsweise Zyklosporin A, Zyklophosphamid, FK-506 und Rapamyzin unterdrückt das Prodigiosin der Erfindung selektiv die Immunantwort von T-Lymphozyten.

**[0011]** Die bei der vorliegenden Erfindung verwendeten Reaktionssysteme veranschaulichen die Anwendung von Prodigiosin zur Grundlagenforschung in der Immunologie, sind jedoch nicht auf eine solche bestimmte Verwendung von Prodigiosin beschränkt. Die derzeit eingesetzten Immunsuppressiva werden auf verschiedenen Gebieten benötigt. Als Erstes werden sie bei der Behandlung von Krankheiten, die eine Immunsuppression erforderlich machen, sowie bei der Grundlagenforschung hierfür benötigt. Immunsuppressive Medikamente sind zur Beseitigung der Immunantwort nötig, die auf die Transplantation von Organen oder Geweben folgt. Ein weiteres Anwendungsgebiet von Immunsuppressiva ist die Grundlagenforschung in Bezug auf Immunzellen. Dieses Gebiet umfasst Studien über Cytokine, die Aktivierung und Differenzierung von Immunzellen und die intrazelluläre Signalweiterleitung. Auf diesem Gebiet sind Zyklosporin A, Zyklophosphamid, FK-506 und Ripamycin erhältlich. Da das Prodigiosin der vorliegenden Erfindung eine Wirkung hat, die vergleichbar mit den oben genannten Immunsuppressiva ist, kann es auf diesen verschiedenen Gebieten als Heilmittel und als Standard eingesetzt werden.

**[0012]** Das Prodigiosin der vorliegenden Erfindung hat die folgende chemische Formel, bei einem Molekulargewicht von 323, gemessen durch NMR.



**[0013]** Anhand der folgenden Beispiele, die zur Verdeutlichung dienen, jedoch nicht als Einschränkung der vorliegenden Erfindung aufzufassen sind, kann die vorliegende Erfindung besser verständlich gemacht werden.

Beispiel I: Kultur eines *Serratia-marcescens*-Stammes und Gewinnung von Prodigiosin

**[0014]** Aus einem Schwemmsandgebiet in Mokpo, Korea, wurden Bodenproben entnommen. Aus den Proben wurde eine zur Gattung *Serratia* spp. gehörende Bakteriengruppe isoliert und erhielt den Namen *Serratia marcescens* B-1231. Sie wurde am 19.

**[0015]** September 1997 bei der Koreanischen Sammlung von Arten-Kulturen am Korean Resarch Institute of Bioscience and Biotechnology (Koreanisches Forschungsinstitut für Biowissenschaften und Biotechnologie) hinterlegt und erhielt die Hinterlegungsnummer KCTC-0386BP. Um ein Immunsuppressivum zu erhalten, wurden *Serratia marcescens* B-1231 62 Stunden lang bei 28°C in einem 1L-Erlenmeyer-Kolben kultiviert, das ein Grundnährmedium enthielt, welches aus 1 % löslicher Stärke; 0,5 % Pharmamedia; 0,2 % Glukose; 0,1 % Ammoniumsulfat; 0,1 % Kaliumphosphat; 0,05 %  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ; 0,1% Kalziumchlorid und 0,3 NaCl enthielt, bei pH 7,0. Eine gleiche Menge Ethylacetat wurde der Kultur zugefügt, und diese wurden 30 min lang ausreichend vermischt, um eine organische Schicht zu erhalten. Als die organische Schicht unter verringertem Druck konzentriert wurde, erhielt man eine rote Substanz. Diese wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie ge-

trennt, bei der eine Mischung aus Chloroform und Methanol als mobile Phase eingesetzt wurde. Danach wurde eine Kieselgel-Dünnschichtchromatographie durchgeführt, um das Zielmaterial zu reinigen.

Beispiel II: in vitro-Versuch über die zytotoxische Wirkung von Prodigiosin auf Lymphozyten

**[0016]** Immunzellen wurden aus der Milz der keimfreien Tiere entnommen und in vitro kultiviert. Die Kulturen wurden mit unterschiedlichen Mengen Prodigiosin von 3 nM bis 30.000 nM behandelt, und die Lebensfähigkeit der Zellen wurde vom ersten bis zum dritten Tag nach der Behandlung gemessen. Ausgehend von der ursprünglichen Lebensfähigkeit der Immunzellen wurde die Lebensfähigkeit der Versuchsgruppen berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 unten dargestellt. Wie aus diesen Daten hervorgeht, ist die Lebensfähigkeit der behandelten Immunzellen bei einer Konzentration von mindestens 300 nM im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe deutlich verringert. Daher wurden Folgeversuche zur Immunwirkung bei höchstens 100 nM durchgeführt, um die Zytotoxizität auszuschließen, und nur die immunsuppressive Wirkung des Prodigiosins zu messen.

Tabelle 1

Wirkung von Prodigiosin auf die Lebensfähigkeit von Immunzellen

Gruppen	Konz. von Prodigiosin (nM)	Lebensfähigkeit (%)		
		1. Tag	2. Tag	3. Tag
Nicht behandelt		93	79	77
Behandelt	3	96	86	79
	10	89	82	79
	30	89	70	81
	100	82	70	70
	300	68	14	18
	1000	74	14	14
	3000	61	9	8
	10000	32	4	4
	30000	4	4	4

Beispiel III: in vitro-Versuch zur Wirkung von Prodigiosin auf die Immunzellen-Proliferation

**[0017]** Drei Standard-Substanzen, die Lymphozyten zur Proliferation veranlassen, wurden eingesetzt, um die Wirkung des Prodigiosins auf die Proliferation von Lymphozyten zu messen. 5 µg/ml Lipopolysaccharid wurden verwendet, um B-Lymphozyten zur Proliferation anzuregen, 5 µg/ml Concanavalin A für T-Lymphozyten, und 5 µg/ml Kermesbeer-Mitogen für sowohl B- als auch T-Lymphozyten. Prodigiosin wurde zusammen mit der die Proliferation anregenden Substanz zugegeben. Drei Tage nach Zugabe wurde die Proliferationswirkung durch Messung der synthetisierten DNA-Menge bestimmt. Um die Zytotoxizität von Prodigiosin auszuschließen, wurde es in einer Konzentration von höchstens 100 nM verwendet. Die Wirkung des Prodigiosins auf die Proliferation der Lymphozyten ist in Tabelle 2 unten dargestellt. In Tabelle 2 bedeuten die Prozentangaben für die Proliferation die Proliferations-Menge der mit Prodigiosin behandelten Lymphozyten in Bezug zu derjenigen der nicht behandelten Gruppe. Wie dargestellt, erreicht die durch Prodigiosin in einer Menge von 30-100 nM bewirkte Suppression bei durch Concanavalin A angeregte T-Lymphozyten 96-98 %; die Proliferation der durch Lipopolysaccharid angeregten B-Lymphozyten und der durch Kermesbeer-Mitogen angeregten B-/T-Lymphozyten wird jedoch jeweils zu 13-19 % bzw. 45-83 % unterdrückt. Folglich zeigen diese Daten, dass das Prodi-

giosin der vorliegenden Erfindung eine potentiell immunsuppressive Wirkung hat, die selektiv auf T-Lymphozyten ausgeübt wird.

Wirkung von Prodigiosin auf die Proliferation von Immunzellen

Tabelle 2

Gruppen	Konz. von Prodigiosin (nM)	Proliferation (%)		
		B-Zellen	T-Zellen	B-/T-Zellen
Nicht behandelt		100	100	100
Behandelt	3	101	77	100
	10	105	46	86
	30	87	4	55
	100	81	2	17

Beispiel VI: in-vitro-Versuch zur Wirkung von Prodigiosin auf die Immunantwort

**[0018]** Der Einfluss von Prodigiosin auf die Funktionen der Lymphozyten wurde unter Verwendung von drei Reaktionssystemen gemessen. Als Erstes wurde die Proliferationsfähigkeit von B-Lymphozyten als Reaktion auf einen Lipopolysaccharid-Stimulus ermittelt. Dazu wurde am dritten Tag nach der Stimulation mit Lipopolysaccharid die Antikörperbildung der B-Lymphozyten gemessen. Wenn B-Lymphozyten mit Lipopolysaccharid stimuliert werden, können sie ohne Hilfe der T-Lymphozyten Antikörper bilden. Als Zweites wurde eine gemischte Lymphozyten-Reaktion ausgelöst, um die Wirkung auf die T-Zellen-Antwort festzustellen. Diese Reaktion benötigt keine Hilfe von den B-Lymphozyten. Am dritten Tag nachdem zwei Arten von Heteroimmunzellen, die sich in ihrem Histokompatibilitätsantigen unterscheiden, vermischt wurden, um die Aktivität der T-Lymphozyten anzuregen, wurde die T-Zellen-Antwort beurteilt. Als Drittes wurde die T-zellenabhängige Antikörperbildungsreaktion verwendet, um die Wirkung von Prodigiosin auf die gleichzeitige Immunantwort von B- und T-Lymphozyten zu beurteilen. Diese Reaktion erfordert die gleichzeitige Funktion der B- und T-Lymphozyten. Am fünften Tag nach Immunisierung der Lymphozyten mit den roten Blutzellen von Schafen wurde ihre Fähigkeit zur Antikörperbildung bewertet.

**[0019]** Die Wirkung von Prodigiosin auf die Immunantwort von Lymphozyten wird in Tabelle 3 unten gezeigt. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, wird die Immunantwort, bei der T-Lymphozyten involviert sind, bedeutend unterdrückt, die B-Zellen-Antwort jedoch durch alle Konzentrationen hindurch überhaupt nicht. In Tabelle 3 beziehen sich die Werte relativ zur Immunantwort der nicht mit Prodigiosin behandelten Lymphozyten.

**[0020]** Zusammen genommen zeigen die Daten aus den Beispielen III und IV, dass das Prodigiosin die Proliferation und die Immunantwort von T-Lymphozyten potentiell selektiv unterdrückt.

Tabelle 3

Wirkung von Prodigiosin auf die Immunantwort von Immunzellen

Gruppen	Konz. von Prodigiosin (nM)	Immunantwort (%)		
		B-Zellen	T-Zellen	B-/T- Zellen
Nicht behandelt		100	100	100
Behandelt	3	116	111	81
	10	108	110	74
	30	100	67	64
	100	97	30	34

Beispiel V: Selektive Zytotoxizität von Prodigiosin gegenüber B-, CD4-T- und CD8-T-Lymphozyten

**[0021]** Durch Messung des Mengenanteils der jeweiligen Zellen wurde untersucht, ob die selektive Immunsuppression von Prodigiosin gegenüber T-Zellen auf die selektive Zytotoxizität gegenüber T-Zellen zurückzuführen ist oder nicht. Am dritten Tag nach Behandlung der Immunzellen mit Prodigiosin wurde die Zahl der Zellen gezählt. Da T-Lymphozyten aus DC4-T-Zellen (Helfer-T-Zellen) und CD8-T-Zellen (zytotoxische T-Zellen) bestehen, wurde in diesem Beispiel der Anteil an T- und B-Lymphozyten berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 unten dargestellt. Die Daten aus Tabelle 4 zeigen, dass das Prodigiosin keine selektive Zytotoxizität aufweist. Daher ist erwiesen, dass die selektive Immunsuppression für T-Lymphozyten auf die Unterdrückung der Immunantwort, nicht aber auf Zytotoxizität, zurückzuführen ist. Zusammen mit dem Ergebnis aus Beispiel II zeigt dieses Ergebnis auch, dass das Prodigiosin innerhalb eines wirksamen experimentellen Konzentrationsbereichs nicht toxisch ist.

Tabelle 4

Zytotoxizität von Prodigiosin gegenüber Lymphozyten

Gruppen	Konz. von Prodigiosin (nM)	Proliferation (%)		
		B-Zellen	CD4-T- Zellen	CD8-T- Zellen
Nicht behandelt		47	31	12
Behandelt	3	47	31	13
	10	49	31	13
	30	50	31	12
	100	52	29	10

## Beispiel VI: in-vivo-Versuch zur Wirkung von Prodigiosin auf T-Lymphozyten

**[0022]** Für die in-vivo-Beurteilung der durch Prodigiosin hervorgerufenen Immunsuppression wurde eine Reaktion zwischen Transplantat und Empfänger herangezogen. Die Reaktion zwischen Transplantat und Empfänger ermöglicht eine Bewertung der Immunantwort der T-Lymphozyten. Am sechsten Tag nach der Transplantation der T-Lymphozyten von BDF1-Mäusen, die sich in ihrem Antigen für Histokompatibilität unterscheiden, wurde das Gewicht der Lymphknoten gemessen und dadurch die Immunantwort der T-Lymphozyten auf die transplantierten Heteroantigene festgestellt. Das Prodigiosin wurde fünf Tage lang peritoneal in einer Dosis von 30-100 mg pro kg Körpergewicht injiziert. Als Positivkontrolle wurde Cyclophosphamid fünf Tage lang in einer Dosis von 100 mg/kg peritoneal injiziert. Das Körpergewicht der gespritzten Mäuse wurde gemessen, um die Toxizität des Prodigiosins mit der des Cyclophosphamids zu vergleichen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 dargestellt, welche einen Beleg dafür darstellt, dass das Prodigiosin potentiell die Immunantwort der T-Lymphozyten ebenso wie die Positivkontrolle, das Cyclophosphamid, unterdrückt. Was das Körpergewicht anbelangt, so hatte es sich bei den Mäusen, denen Prodigiosin in einer wirksamen Konzentration injiziert wurde, nicht verändert. Dies zeigt, dass das Prodigiosin die Immunantwort von T-Lymphozyten unterdrückt, ohne in vivo eine toxische Wirkung zu haben. Im Gegensatz dazu trat bei den mit Cyclophosphamid in wirksamer Konzentration injizierten Mäusen ein Gewichtsverlust auf, was die Toxizität der Chemikalie zeigt.

Tabelle 5

## Wirkung von Prodigiosin auf T-Lymphozyten

Gruppen	Konz. (mg/kg)	Gewicht (mg) d. Lymph- knotens	Körper- gewicht (g)
nicht mit Prodigiosin behandelt		3,54	22
mit Prodigiosin behandelt	10	1,12	20
	30	0,98	21
Positivkontrolle (Zyklophosphamid)	100	0,06	18

## Beispiel VII: Wirkung von Prodigiosin auf T-Lymphozyten in vivo (T-zellen-abhängige Immunantwort)

**[0023]** Eine T-zellen-abhängige Immunantwort-Reaktion wurde verwendet, um den Einfluss von Prodigiosin auf T-Lymphozyten in vivo zu beurteilen. Versuchstiere wurden durch peritoneale Injektion mit roten Blutzellen von Schafen immunisiert. 4 Tage nach der Immunisierung wurde die Zahl der Antikörper bildenden Zellen gezählt. Prodigiosin wurde täglich peritoneal injiziert. Ausgehend von der Anzahl der Antigen bildenden Zellen bei nicht behandelten Tieren wurde der Einfluss von Prodigiosin auf T-Lymphozyten in vivo in Prozent ermittelt. Ebenso wurde das Gewichtsverhältnis zwischen Milz und Körper gemessen, um die Toxizität von Prodigiosin auf die Tiere zu bestimmen. Als Positivkontrolle wurde Cyclophosphamid verwendet.

**[0024]** Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 unten dargestellt. Wie aus den in Tabelle 6 enthaltenen Daten hervorgeht, wurde die Zahl der Antikörper bildenden Zellen durch Behandlung mit Prodigiosin deutlich verringert, was in Bezug auf die Immunsuppression vergleichbar ist mit der Positivkontrolle, dem Cyclophosphamid. Berücksichtigt man nun das Gewichtsverhältnis zwischen Milz und Körper, zeigte das Prodigiosin bei wirkungsvollen Konzentrationen keine Toxizität, wohingegen das Cyclophosphamid bei wirkungsvoller Konzentration sehr toxisch war.

Tabelle 6

Wirkung von Prodigiosin auf T-zellen-abhängige Immunantwort

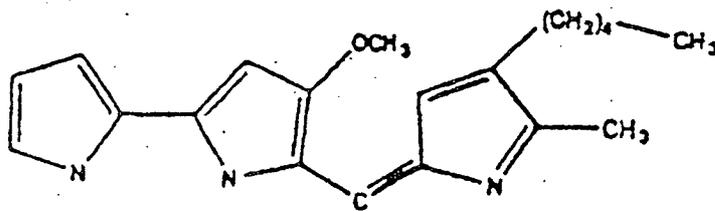
Gruppen	Konz. (mg/kg)	Immunantwort (%)	Gewichtsverhältnis Milz/Körper (%)
nicht mit Prodigiosin behandelt		100	100
mit Prodigiosin behandelt	10	32	95
	30	27	84
Positivkontrolle (Zyklophosphamid)	100	7	26

## Industrielle Anwendung

**[0025]** Wie aus den Daten in den Beispielen hervorgeht, hat das Prodigiosin der vorliegenden Erfindung eine potentiell unterdrückende Wirkung auf die Immunantwort der T-Lymphozyten, sowohl in vivo, als auch in vitro. Was noch besser ist, ist dass Prodigiosin in wirksamer Konzentration keine Toxizität aufweist. Daher kann das Prodigiosin der vorliegenden Erfindung als Immunsuppressivum oder als Standardmittel auf verschiedenen Gebieten eingesetzt werden, einschließlich der Behandlung von Krankheiten, die eine Immunsuppression erforderlich machen, und Grundlagenforschung über die Krankheiten, die Transplantation von Organen oder Gewebe, und die Immunzellen.

## Patentansprüche

1. Verwendung des Prodigiosins nach der Formel:



zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Krankheit, bei der T-zellen-selektive immunosuppressive Wirkung sowohl auf CD8- als auch auf CD4-T-Lymphozyten erforderlich ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die T-zellen-selektive immunosuppressive Wirkung mit der Transplantation von Organen oder Geweben verbunden ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen