

KI gibt Hoffnung für Kinder mit schwerer Speicherkrankheit

Künstliche Intelligenz gewinnt in der Arzneimittelforschung zunehmend an Bedeutung. Dank Fortschritten bei der Nutzung von Big Data, Lernalgorithmen und leistungsstarken Computern können Forschende der Universität Zürich (UZH) nun eine schwere Stoffwechselerkrankung besser verstehen.

Cystinose ist eine seltene Speicherkrankheit, von der weltweit etwa 1 von 100'000 bis 200'000 Neugeborenen betroffen ist. Die nicht entzündliche Form der Cystinose, die häufigste und schwerste Form, führt bereits im frühen Kindesalter zu Nierenerkrankungen und oft zu Nierenversagen vor dem 10. Lebensjahr. «Kinder mit Cystinose leiden unter einer schweren Erkrankung, für die es derzeit keine Heilung gibt», sagt Olivier Devuyst, Prof. der UZH, Leiter der MIKADO-Gruppe (Mechanisms of Inherited Kidney Disorders) und Co-Direktor des universitären Forschungsschwerpunktes ITINERARE an der UZH.

Die UZH-Forschenden haben mit dem Unternehmen Insilico Medicine zusammengearbeitet, das KI in der Wirkstoffentdeckung einsetzt. Gemeinsam haben sie den zugrunde liegenden Mechanismus der Nierenerkrankung bei Cystinose erforscht. Mit Hilfe von Modellsystemen und der PandaOmics-Plattform von Insilico konnten sie die Signalwege identifizieren, die die Krankheit verursachen, und mögliche Ziele für Therapien priorisieren. Dabei haben sie einen Zusammenhang zwischen der Regulation eines Proteins namens mTORC1 und der Krankheit entdeckt. Alessandro Luciani, einer der Forschungsgruppenleiter, erklärt: «Unsere Forschung hat gezeigt, dass die Ansammlung von Cystin die Aktivierung des Proteins mTORC1 stimuliert und dadurch die Differenzierung und Funktion der Tubulizellen im Nierengewebe beeinträchtigt.»

Vielversprechendes Medikament identifiziert

Da viele Patienten mit Cystinose eine Nierentransplantation benötigen, ist eine bessere Behandlung dringend erforderlich. Das Forschungsteam hat daher mithilfe der PandaOmics-Plattform nach bereits vorhandenen Medikamenten gesucht, die möglicherweise zur Behandlung von Cystinose verwendet werden können. Dabei haben sie die Struktur der Medikamente, ihre Ziele, mögliche Nebenwirkungen und ihre Wirksamkeit in den betroffenen Geweben analysiert. Als vielversprechenden Kandidaten zur Behandlung der Cystinose haben sie Rapamycin identifiziert, ein bereits zugelassenes Medikament. Studien an Zellkulturen und Modellorganismen haben gezeigt, dass Rapamycin die Aktivität der Lysosomen wiederherstellen und die zellulären Funktionen retten konnte.

Olivier Devuyst und Alessandro Luciani sind zuversichtlich und erklären: «Obwohl weitere klinische Untersuchungen erforderlich sind, glauben wir, dass diese Ergebnisse, die durch eine einzigartige Zusammenarbeit erzielt wurden, uns einer realistischen Therapie für Patienten mit Cystinose näherbringen.»

Originalpublikation:

Marine Berquez, Zhiyong Chen, Beatrice Paola Festa, Patrick Krohn, Svenja Aline Keller, Silvia Parolo, Mikhail Korzinkin, Anna Gaponova, Endre Laczko, Enrico Domenici, Olivier Devuyst & Alessandro Luciani. Lysosomal cystine export regulates mTORC1 signaling to guide kidney epithelial

cell fate specialization. Nature communications. Doi:[10.1038/s41467-023-39261-3](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39261-3)