

Künstliche Zuckerstangen blockieren Viren

Veröffentlichung im Journal of the American Chemical Society

Synthetisch erzeugte Molekülketten, die verschiedene Zucker enthalten, können Viren effektiv behindern. In wieweit solche Moleküle als antivirale Wirkstoffe in Frage kommen, erläuterte ein Forschungsteam der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU) in der Fachzeitschrift Journal of the American Chemical Society.

Viren begleiten den Menschen ein Leben lang, sie lösen vielfältige Erkrankungen aus; die aktuelle Corona-Pandemie ist nur ein Beispiel dafür. Eine Impfung gewährt wirkungsvollen Schutz vor einer Viruserkrankung, allerdings gibt es nur gegen wenige Viren Impfstoffe. Deshalb müssen antivirale Wirkstoffe gefunden werden, die eine Virusinfektion verhindern oder bekämpfen können.

Eine erfolgreiche Strategie dabei: durch spezielle Moleküle virale Eiweißstoffe blockieren, mit deren Hilfe das Virus ansonsten an die menschliche Zelle andockt. Wenn ein Virus sich erst auf der Zelloberfläche festgesetzt hat, kann es sein Erbgut in die Zelle einschleusen und diese für seine Zwecke umfunktionieren. Viele antivirale Mittel verlieren allerdings im Laufe der Zeit ihre Wirkung, da Viren sehr schnell mutieren und sich so oft an die Abwehr anpassen können.

Ein Forschungsteam um die HHU-Professorin Dr. Laura Hartmann vom Lehrstuhl Makromolekulare Chemie und den münsterschen Professor Dr. Mario Schelhaas vom Institut für Zelluläre Virologie verfolgten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Nicole Snyder vom Davidson College in North Carolina / USA den Ansatz, den ersten Kontakt des Virus mit der Zelle zu unterbinden, so dass die Infektionskette nicht starten kann.

Viren binden häufig mit speziellen Proteinen an Zuckermoleküle auf der Zelloberfläche. Zu diesen Zuckern gehören unter anderem die langkettigen, stark negativ geladenen Glykosaminoglykane (GAG). Zu ihnen zählt auch das Heparansulfat. Es war bereits bekannt, dass GAG Virusinfektionen reduzieren können, wenn sie von außen zugeführt werden. Allerdings haben natürliche Zuckergemische Nebenwirkungen, die auf ihre eigene biologische Funktion im Körper oder auf Verunreinigungen zurückzuführen sind.

Das Forschungsteam nutzt nun die Vorteile der GAG und schließt gleichzeitig ihre Nachteile aus. Die Idee: Man nutzt unter kontrollierten Bedingungen an der HHU hergestellte künstliche Moleküle, sogenannte Glykomimetika. Sie bestehen aus einem langen synthetischen Gerüst, an dessen Seitenarme kleine Zuckermoleküle angebaut sind. In Düsseldorf wurden sowohl kürzere Ketten mit bis zu zehn seitlichen Zuckern hergestellt (sogenannte Oligomere), als auch lange Ketten mit bis zu 80 Zuckern, die Glykopolymere.

Um den GAGs möglichst zu ähneln, koppelten die Chemiker Sulfatgruppen an die Zucker.

Anschließend testete Prof. Schelhaas an der Universität Münster an Zellkulturen die antiviralen Eigenschaften dieser verschiedenen langen „Zuckerstangen“. Zuerst setzte seine Arbeitsgruppe sie gegen humane Papillomviren ein, die unter anderem Gebärmutterhalskrebs auslösen können. Es zeigte sich, dass sowohl die kurz- als auch die langkettigen synthetischen Moleküle antiviral wirken, allerdings auf zwei unterschiedliche Arten. Während die wirksameren, langkettigen Moleküle das

Andocken an Zellen wie erwartet behinderte, zeigten die kurzkettigen Moleküle eine antivirale Aktivität über das Andocken hinaus, so dass diese im Körper vermutlich länger aktiv sind.

Dazu Prof. Schelhaas: „Höchstwahrscheinlich besetzen die langkettigen Moleküle die Stellen am Virus, mittels derer es an die Zelle bindet und blockieren sie damit. Die kurzkettigen Moleküle können diese Stellen nicht blockieren. Wir wollen im Folgenden die Hypothese untersuchen, ob diese Moleküle die Umlagerung von Eiweißen im Virus behindern, so dass die Viren ihr Erbgut nicht in die Zelle einschleusen können.“

Die Wirksamkeit bestätigte sich für die Papillomviren auch in einem Tiermodell. Zusätzlich waren die Wirkstoffe gegen vier weitere Viren aktiv – inklusive Herpesviren, die Lippenbläschen und Gehirnhautentzündung hervorrufen können, und Influenzaviren, die Grippe auslösen. Prof. Hartmann: „Damit sind die Glykomimetika hoffnungsvolle Wirkstoffmoleküle, die möglicherweise gegen eine große Zahl unterschiedlicher Viren eingesetzt werden können. In einem folgenden Schritt wird die genaue Wirkungsweise der Glykomimetika untersucht und wie sie weiter optimiert werden können.“

Prof. Schelhaas ergänzt: „Ein Gegenstand weiterer Forschungen wird sein, wie schnell sich Viren auf diese neue Wirkstoffklasse einstellen können. Gerade bei den kurzkettigen Molekülen besteht die Hoffnung, dass die Viren es schwerer haben, Gegenmaßnahmen zu finden.“

Das Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Förderung der Forschergruppe Virocarb und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Förderung des europäischen Infect-ERA Konsortiums HPV-MOTIVA unterstützt. Außerdem förderten die Heine Research Academies (HeRA) der HHU das Austauschprogramm mit der Gruppe von Prof. Snyder.

Originalpublikation:

Laura Soria-Martinez, Sebastian Bauer, Markus Giesler, Sonja Schelhaas, Jennifer Materlik, Kevin Janus, Patrick Pierzyna, Miriam Becker, Nicole L. Snyder, Laura Hartmann and Mario Schelhaas, Prophylactic Antiviral Activity of Sulfated Glycomimetic Oligomers and Polymers, J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 11, 5252-5265

DOI: 10.1021/jacs.9b13484

Weitere Informationen:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b13484>