

Optimierte Wirkstoffe gegen RSV

Forschungsprojekt „OPERA“ zur Weiterentwicklung antiviraler Wirkstoffe gestartet

Ein interdisziplinäres Konsortium, bestehend aus dem TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig, der Universität zu Lübeck und der Medizinischen Hochschule Hannover, erhält von der VolkswagenStiftung eine Förderung in Höhe von rund 999.000 Euro. Unter der Leitung von Prof. Thomas Pietschmann will das Team in den kommenden zwei Jahren Wirkstoffe gegen das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) optimieren.

RSV verursacht Atemwegsinfektionen, die vor allem bei Kleinkindern und älteren Menschen schwere Verläufe haben können. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden jährlich rund 3,6 Millionen Kinder unter fünf Jahren wegen RSV-Infektionen im Krankenhaus behandelt, 100.000 von ihnen sterben an den Folgen der Infektion. Als Therapie stehen derzeit nur unterstützende Maßnahmen wie die Gabe von Sauerstoff zur Verfügung. Das Konsortium möchte deshalb im Rahmen des Projekts „OPERA“ (optimising pan-entry RSV antivirals) neue Behandlungsoptionen entwickeln.

„Um in die menschlichen Zellen zu gelangen, muss das Virus mit der Membran fusionieren“, sagt Prof. Pietschmann. Er ist Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie am TWINCORE in Hannover und leitet das Forschungsprojekt. Dabei spielt das Fusionsprotein, kurz F-Protein, eine wesentliche Rolle. In vorherigen Arbeiten hat das Forschungsteam Hemmstoffe identifiziert, die diesen Infektionsschritt an der Zelloberfläche sehr effektiv hemmen können. Allerdings sind sie nicht sehr wirksam gegen die alternative Fusion im Zellinneren, die wahrscheinlich in einer Umgebung mit niedrigerem pH-Wert abläuft. „Deshalb wollen wir die Fusionsinhibitoren so optimieren, dass sie in einem größeren pH-Bereich aktiv sind“, sagt Prof. Anna Hirsch, Leiterin der Abteilung Wirkstoffdesign und -optimierung am HIPS. „Das würde die Effektivität der Hemmstoffe deutlich verbessern.“

Zudem soll eine Formulierung entwickelt werden, die für die inhalative Anwendung geeignet ist. „So kommt der Wirkstoff schnell und gezielt in der Lunge an“, sagt Prof. Martin Empting, der am HIPS die Arbeitsgruppe „Antivirale & Antivirulenz-Wirkstoffe“ leitet. Der Wirkstoff wird zunächst umfassend in menschlichen Primärzellen getestet. Ebenso werden die Aufnahme, Verteilung, der Abbau und die Verträglichkeit (ADMET: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) untersucht, um so die Pharmakokinetik und -dynamik (PK/PD) der Substanzen zu verstehen und zu verbessern. Anschließend wird im Tiermodell die Wirksamkeit nachgewiesen. „Dies ist der Meilenstein für den Übergang in die industrielle Entwicklung“, sagt Dr. Katharina Rox, Leiterin der Forschungsgruppe Pharmakokinetik/Pharmakodynamik am HZI. Sobald die definierten Meilensteine erreicht sind, übernimmt der industrielle Partner ENYO Pharma SA die präklinische Weiterentwicklung bis hin zu ersten Studien am Menschen.

Neben dem Team von Prof. Thomas Pietschmann, das die virologische Profilierung durchführt, sind verschiedene andere Arbeitsgruppen an diesem Projekt beteiligt. Die Teams von Prof. Anna Hirsch und Prof. Martin Empting am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) steuern ihre Expertise in den Bereichen Medizinalchemie und computergestützte

Wirkstoffoptimierung bei. Das Labor von Prof. Thomas Krey an der Universität zu Lübeck bearbeitet die strukturellen Aspekte des F-Proteins. Dr. Katharina Rox führt die pharmakologischen Studien am HZI in Braunschweig durch. Prof. Gesine Hansen, die Ärztliche Direktorin der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, ist insbesondere für den Nachweis des In-vivo-Proof-of-Concept in einem Infektionsmodell der Lunge zuständig. Die industrielle Anschlussentwicklung verantwortet das Biotechnologieunternehmen ENYO Pharma SA aus Lyon, Frankreich. Das Translational Project Management Office (TPMO) des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) unterstützt den Verbund und begleitet das Projekt mit professionellem, translationalem Projektmanagement durch Dr. Marina Steindorff.