Seiten-Adresse:
https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/fachbeitrag/pm/computermodellierung-zur-schnelleren-entwicklung-antiviraler-medikamente

Computermodellierung zur schnelleren Entwicklung antiviraler Medikamente

Wirksame Medikamente gegen virale Erkrankungen wie COVID-19 werden jetzt und zukünftig dringend benötigt. Dies umso mehr, als das Aufkommen von Virusmutanten und neu auftretenden Viren die Impfstoffe an ihre Grenzen bringen könnte. Der DZIF-Wissenschaftler Andreas Dräger arbeitet an der Universität Tübingen an einem computerbasierten Verfahren, das die zeitaufwändige Identifizierung und Entwicklung antiviraler Wirkstoffe beschleunigen kann. Mit einer auf beliebige Viren und Wirtszellen übertragbaren neuartigen Analysetechnik konnten die Wissenschaftler ein Modell erstellen und damit weitere Angriffspunkte für SARS-CoV-2 aufspüren.

„Eine effiziente Pandemievorsorge erfordert neue, breit wirksame antivirale Medikamente, gegen die die Viren nicht schnell Resistenzen entwickeln können", erklärt Andreas Dräger, Juniorprofessor an der Universität Tübingen und Mitglied des Tübinger Exzellenzclusters „Kontrolle von Mikroorganismen zur Bekämpfung von Infektionen – CMFI". „Doch die Wirkstoffentwicklung benötigt sehr viel kostbare Zeit, auf die es im Ernstfall dringend ankommt." Hier will Dräger mit seiner Computermodellierung Abhilfe schaffen.

Bereits 2021 konnte die Tübinger Arbeitsgruppe im Modell ein menschliches Enzym – die Guanylatkinase 1 – identifizieren, das für die Virusvermehrung unabdingbar ist und ausgeschaltet werden kann, ohne die Zelle zu schädigen. Nun konnte der Bioinformatiker ein weiteres Modell mit seinen Teamkolleginnen entwickeln um die Aussagekraft ihrer Ziele zu testen. „Durch eine verbesserte Analysetechnik können wir nun die Virusinfektion in vielen verschiedenen Gewebearten spezifisch modellieren", erklärt Nantia Leonidou, die Erstautorin der aktuellen Studie".

Den Stoffwechsel nach Virusinfektion im Modell beobachten

Das integrierte systembiologische Modell der Tübinger simuliert eine Infektion mit SARS-CoV-2 in bronchialen Epithelzellen und identifiziert dann wirtsbasierte Stoffwechselwege, die gehemmt werden können, um die virale Vermehrung zu unterdrücken. „Wenn man die Zusammensetzung eines Virus kennt, kann man verschiedene Szenarien durchspielen und sehen, wie sich die biochemischen Reaktionen in den Wirtszellen während einer Virusinfektion verändern", so Dräger. Um eine Infektion zelltypspezifisch zu simulieren, entwickelte das Team hochwertige Software.

Neue Angriffsziele erkannt

Mit dem Modell für einen weiteren Zelltyp konnte die Forschungsgruppe das bereits identifizierte Zielmolekül, die Guanylatkinase, bestätigen und weitere neue Ziele mit bemerkenswerten antiviralen Wirkungen entdecken. Der vielversprechendste neue Treffer war die CTP-Synthase 1, ein Enzym, dessen Hemmung auch das Viruswachstum um 62 Prozent minderte, ohne sich auf die Zellerhaltung des menschlichen Wirts auszuwirken. Beide Zielmoleküle sind eng mit dem Aufbau der Erbsubstanz verknüpft, die sowohl im Virus als auch im Wirt dieselben Bausteine benötigt.

Das Team um Andreas Dräger geht davon aus, dass diese Ergebnisse eine wichtige Grundlage für die schnellere Entwicklung von viralen Hemmstoffen darstellen. „Unsere Modelle könnten einen Paradigmenwechsel in der Wirkstoffentwicklung darstellen und die präklinische Phase beschleuni-gen", betont Nantia Leonidou und ergänzt: „Die Methoden sind vollständig auf jeden Virus- und Wirtszellentyp übertragbar und auch kommerziell nutzbar."

Die Gruppe um Dräger will nun ihre Methoden auf weitere Viren anwenden. Erste Hemmstoffe für ihre gefundenen Enzyme sollen in Tiermodellen auf Sicherheit, Toxizität und Wirksamkeit getestet werden.

Publikation:
Leonidou N, Renz A, Mostolizadeh R and Dräger A: New Workflow Predicts Drug Tar-gets Against SARS-CoV-2 via Metabolic Changes in Infected Cells. PLOS Computational Biology 2023. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010903

Pressemitteilung

23.03.2023
Quelle: Eberhard Karls Universität Tübingen

Weitere Informationen

- Eberhard Karls Universität Tübingen