

1238 09. November 2012



## Presseinformation

### **„Fingerzeig“ auf neue Hepatitis C-Medikamente Braunschweiger Wissenschaftler entdecken potentielle Wirkstoffe gegen das Hepatitis C-Virus**

Weltweit sind rund 160 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert, es ist die häufigste Ursache von Leberzirrhose und Leberkrebs. Die bisherige Standardtherapie gegen das Virus ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und führt nur in der Hälfte aller Fälle zum Erfolg. Neue Therapieansätze nutzen kleine Moleküle, die bestimmte Schritte der Virus-Vermehrung hemmen. Allerdings wird der Erreger schnell unempfindlich gegen diese Wirkstoffe. Forscher vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig haben jetzt in Zusammenarbeit mit Kollegen vom TWINCORE in Hannover neue Moleküle entdeckt, die auch gegen solche resistenten Viren wirksam sind. Ihre Forschung präsentieren sie in der Fachzeitschrift „Journal of Biological Chemistry“.

Als klassische Medikamente gegen das Hepatitis C-Virus und gegen viele andere Viren nutzen Mediziner die Interferone. Diese Botenstoffe kommen auch natürlich im menschlichen Körper vor und regulieren Entzündungsreaktionen des Immunsystems. Allerdings ist die Interferon-Therapie langwierig, teuer und mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen behaftet. Als Hoffnungsschimmer gelten seit einigen Jahren kleine Moleküle, die direkt gegen das Virus wirken, allen voran die sogenannten Protease-Hemmer. Diese verhindern die Produktion neuer Virus-Partikel, denn HCV lässt seine einzelnen Bestandteile „in einem Stück“ von der Wirtszelle produzieren und schneidet diese hinterher mit bestimmten Enzymen, den Proteasen, auseinander. Weil aber das Hepatitis C-Virus sehr variabel ist, kommt es schnell zur Ausbildung von Resistenzen und die Protease-Hemmer verlieren ihre Wirksamkeit.

Wissenschaftlern aus der Arbeitsgruppe von Prof. John Collins am HZI ist es nun gelungen, neue Kleinmoleküle zu identifizieren, die gegen HCV wirken. „Unsere neuen Moleküle nutzen mehrere Angriffspunkte, um die virale Protease zu hemmen. Darunter auch einen von Protease-Hemmern bisher nicht genutzten Bereich“, erklärt Dr. Jonas Kügler, einer der beteiligten Wissenschaftler vom HZI. „Dadurch sind die Moleküle wirksam gegen resistente Viren und wir erwarten, dass die Ausbildung von neuen Resistenzen erschwert wird“, ergänzt sein Kollege Dr. Stefan Schmelz aus der Abteilung von Prof. Dirk Heinz. Kügler und Schmelz sind die Erstautoren des Fachartikels. Neben den Arbeitsgruppen von Collins und Heinz waren auch Wissenschaftler vom TWINCORE aus dem Institut von Prof. Thomas Pietschmann an der Arbeit beteiligt.

Zur Entwicklung der Moleküle nutzten sie einen Ansatz, der zwei verschiedene Taktiken kombiniert: In einem speziellen Auswahlprozess, der „empirischen Selektion“, suchen die Forscher zunächst nach kleinen Eiweißstoffen, die besonders fest an die gewünschte Zielstruktur im Hepatitis C-Virus binden. Geeignete Kandidaten werden anschließend im nächsten Schritt, dem „rationalen Design“, leicht verändert und dadurch weiter optimiert. So erhalten die Wissenschaftler Moleküle, die durch die starke Bindung schon bei geringer Konzentration eine hohe Hemmwirkung haben. Allen Molekülen ist eine neue Struktur

gemeinsam, die die Forscher „Tyrosin-Finger“ nennen. Dieser „Finger“ bindet an einer Stelle der Virus-Protease, die bisherige Moleküle nicht genutzt haben.

„Wir erwarten nicht, dass die entwickelten Moleküle direkt als antivirale Medikamente benutzt werden können“, sagt John Collins. „Für die Entwicklung neuer Medikamente gegen resistente Viren sind unsere Ergebnisse aber von großer Bedeutung.“ Im fortwährenden Wettrennen zwischen dem Virus und den Forschern haben die Forscher jetzt erstmal die Nase vorn. Oder besser gesagt den Finger.

### **Originalpublikation:**

Jonas Kügler, Stefan Schmelz, Juliane Gentsch, Sibylle Haid, Erik Pollmann, Joop van den Heuvel, Raimo Franke, Thomas Pietschmann, Dirk W. Heinz and John Collins  
High affinity peptide inhibitors of the hepatitis C virus NS3-4A protease refractory to common resistant mutants  
Journal of Biological Chemistry, 2012  
DOI: 10.1074/jbc.M112.393843

### **Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:**

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern.

[www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)