



Neuer Therapieansatz gegen das humane Zytomegalievirus

Irene Görzer

Das humane Zytomegalievirus (HCMV), ein Vertreter der Herpesviren, gilt als häufigster viraler Erreger einer kongenitalen Infektion, die bei Neugeborenen zu Wachstumsverzögerungen, Hörschäden, und neurologischen Spätschäden führen kann. Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie kann eine aktive HCMV Infektion (Virämie) schwere Komplikationen hervorrufen und zahlreiche Organsysteme schädigen, wenn die Virusvermehrung nicht ausreichend gut kontrolliert wird. Die derzeit verfügbaren antiviralen Mittel, die die Virusvermehrung hemmen können, sind (i) die Virostatika Ganciclovir, Cidofovir und Foscarnet, die nach Einbau ins virale Genom durch die DNA Polymerase die weitere Replikation stoppen, (ii) Leternovir, das die Terminase hemmt, die für die Verpackung der DNA in das Viruskapsid benötigt wird, und (iii) Maribavir, das durch die Hemmung der Proteinkinase verhindert, dass das Kapsid aus dem Zellkern ausgeschleust wird. Da der Wirkmechanismus dieser antiviralen Substanzen auf jeweils ein oder zwei virale Proteine abzielt, kann bereits eine Punktmutation in dem jeweiligen Protein zu einer Resistenz führen und damit den Therapieerfolg stark beeinträchtigen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit in der Zeitschrift „Cell“ (Chaturvedi et al., 2022) haben die AutorInnen einen möglichen neuen Therapieansatz aufgezeigt, der den Rückkopplungsmechanismus einer viralen Genregulation unterbricht. Sie haben mithilfe mathematischer

Modelle berechnet, dass gegen diese sogenannten „feedback disruptors“ (FD) mindestens 18 Mutationen für eine entsprechende Resistenz nötig wären, was eine tatsächliche Resistenzentwicklung sehr unwahrscheinlich macht. Zellkulturversuche haben diese Berechnungen bestätigt. Im Vergleich zur Anwendung mit Ganciclovir sind gegen diese FD Substanzen in den Langzeitkulturen keine Resistenzen aufgetreten.

In welchen Rückkopplungsmechanismus greift dieser Wirkstoff ein und wie reduziert dieser neue Wirkmechanismus die Virusvermehrung?

In der HCMV-infizierten Zelle wird in der produktiven Phase als Erstes das Immediate Early (IE) Gen vom viralen Genom abgelesen. Das IE Genprodukt (pIE86), ein Transkriptionsaktivator, ermöglicht die Expression der weiteren viralen Gene in einer genau regulierten Reihenfolge, bis hin zur vollständigen Bildung neuer Viruspartikel. Zu viel pIE86 ist aber für die Zelle toxisch und daher gibt es einen negativen Rückkopplungsmechanismus, damit die Anzahl der pIE86 Moleküle in der HCMV-infizierten Zelle auf einem nicht-toxischen Niveau stabilisiert wird. Dazu aggregiert ein Teil der pIE86 Moleküle zu Multimeren, und diese Multimere binden an eine regulatorische Gensequenz des IE Gens, um die Bildung weiterer pIE86 Moleküle zu hemmen (Autorepression). Die AutorInnen der Studie haben nun eine entsprechende DNA Sequenz bestimmt, die ebenfalls an die pIE Multimere bindet, und dadurch die Bindung von pIE86 an die regulatorische Sequenz des IE Gens blockiert. Das führt zu einer Unterbrechung des negativen Rückkopplungsmechanismus (daher: feedback disruptors, FD). Das Ergebnis ist, dass zu viel pIE86 in der Zelle angehäuft wird und dass, wie die AutorInnen im Zellkulturmodell zeigen konnten, unter FD Zugabe die Menge an pIE86 in den infizierten Zellen zunimmt und den Tod der infizierten Zelle durch Apoptose auslöst. Dadurch wird auch die Virusvermehrung gestoppt. In weiteren Experimenten konnten Nebenwirkungen wie die Bildung einer unspezifischen Immunantwort oder

eine Mitbeeinträchtigung benachbarter, nicht-infizierter Zellen ausgeschlossen werden. In ersten Versuchen im Mausmodell führte die in vivo Anwendung des FD Wirkstoffs über Nanopartikel zu einer signifikanten Reduktion der Viruslast.

Das Potential, das in diesem Therapieansatz steckt, ist nicht nur auf HCMV beschränkt. Auch mögliche Anwendungen gegen andere humanpathogene Herpesviren wie das Herpes Simplex Virus, aber auch gegen RNA Viren wie SARS-CoV-2 sind denkbar, wie erste Versuche in dieser Arbeit ebenfalls zeigen.

Da die Resistenzbildung bei Gabe derzeit verfügbarer antiviraler Einzeltherapien relativ häufig auftritt, wären neue, ergänzende Therapieansätze, die ganz andere Wirkmechanismen aufweisen, ein wichtiger Schritt für eine verbesserte antivirale Therapie.

Referenz:

Chaturvedi S, Pablo M, Wolf M, Rosas-Rivera D, Calia G, Kumar AJ, Vardi N, Du K, Glazier J, Ke R, Chan MF, Perelson AS, Weinberger LS. Disrupting autorepression circuitry generates "open-loop lethality" to yield escape-resistant antiviral agents. *Cell*. 2022 Jun 9;185(12):2086-2102.e22. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.022. Epub 2022 May 12. PMID: 35561685; PMCID: PMC9097017.