

Zika drug discovery

Discovery of Macrocytic Inhibitors of Zika, Dengue and other Flaviviruses.

Programm / Ausschreibung	Beyond Europe, 1. AS Beyond Europe 2015 Sondierung	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.07.2016	Projektende	30.06.2017
Zeitraum	2016 - 2017	Projektlaufzeit	12 Monate
Keywords	zika virus; dengue virus; antiviral drugs; macrocycles;		

Projektbeschreibung

Vertreter der Flaviviren - unter ihnen die Dengue-Viren (DENV), das West Nil Virus (WNV) oder das FSME-Virus - verursachen eine Vielzahl schwerer Erkrankungen beim Menschen. Die Mehrheit der Flaviviren wird von Arthropoden (Stechmücken oder Zecken) durch Biss übertragen. Seit seiner Einschleppung 2015 nach Brasilien hat sich das Zikavirus (ZIKV) rasant in Südamerika verbreitet und die Indizienlage wächst stetig, dass ZIKV-Infektionen zu schweren Schädigungen bei Neugeborenen (z.B. Mikroenzephalie), sowie zu neurologischen Schädigungen bei Erwachsenen (Guillain-Barré-Syndrom) führen können. Bis heute gibt es weder Schutzimpfungen, noch Behandlungsmöglichkeiten. In Anbetracht der rasanten Ausbreitung und der weiten Verbreitung der Überträgermücken besteht ein dringender, stetig wachsender Bedarf nach Therapiemöglichkeiten gegen ZIKV. In diesem transatlantischen Kooperationsprojekt führen Haplogen und Cyclenium ihre Expertisen zusammen, um neue makrozyklische Substanzen als Ausgangspunkte zur Entwicklung von therapeutischen und/oder prophylaktischen Medikamenten zum Schutz gegen ZIKV-Infektionen zu finden. In dieser Initiative konzentrieren sich die Anstrengungen darauf, Inhibitoren der viralen Protease zu finden. Diese Enzymklasse hat sich als pharmakologischer Angriffspunkt bewährt und mehrere antivirale Medikamente sind heute zugelassen und erfolgreich im medizinischen Einsatz. Durch die Zusammenführung von Haplogens Virologie- und Medikamentenforschungsexpertise mit Cycleniiums einmaligen Fähigkeiten makrozyklische Substanzen zu entwerfen und zu synthetisieren, verspricht dieses Projekt eine sehr hohe Erfolgchance. Gemeinsame Vorarbeiten an der DENV-2-Protease als Modellsystem zeigten, dass Makrozyklen tatsächlich vielversprechende Inhibitoren liefern können. Im Rahmen dieses Projektes wird Haplogen Systeme etablieren, die es erlauben, Cycleniiums QUEST Makrozyklen-Bibliothek auf Inhibitoren der ZIKV-Protease zu testen. Hit-Kandidaten werden auch auf Wirkung bei verwandten Flaviviren (DENV, WNV) geprüft, um potentielle Breitbandinhibitoren zu finden. Haplogen plant ebenso, Reporterreplikon-Zelllinien für ZIKV und Verwandte zu etablieren. Diese erlauben, antivirale Wirkung in einem Zellsystem zu testen, ohne mit gefährlichen infektiösen Viren im Labor hantieren zu müssen. Potentielle Inhibitoren („Hits“), sowie strukturelle Varianten, werden danach neu synthetisiert und getestet, um die Ergebnisse abzusichern und Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu erarbeiten.

Medikamentenforschung ist eine inhärent risikoreiche Disziplin. Bei einem Erfolg, wird es zur Entwicklung von Medikamenten gegen gefährliche Infektionskrankheiten, die zurzeit keine medizinische Behandlungsoption haben, wertvolle Ausgangspunkte liefern.

Abstract

Flaviviruses are the causative agents of several severe infectious diseases, amongst them Dengue viruses (DENV), West Nile virus (WNV) and tick-borne encephalitis virus (TBEV). Most of the flaviviruses are arthropod-borne and transmitted by the bite from an infected mosquito or tick. Since its introduction to Brazil in 2015, the mosquito-borne Zika flavivirus (ZIKV) has spread rapidly in South America. Although a causal connection has not yet been formally proven, there is mounting evidence that ZIKV infection is linked to birth abnormalities in newborns (e.g. microcephaly) and neurological disorders in adults (Guillain-Barré syndrome). To date, there are no approved vaccines or specific therapeutics available to combat this new and growing threat. Given the rapid spread of the virus and the broad geographic distribution of mosquitoes potentially suitable as vectors, an increasingly urgent unmet need exists for the development of strategies against ZIKV infection.

In this transatlantic collaborative project, Haplogen and Cyclenium are combining their efforts to find novel macrocyclic compounds as starting points for the development of therapeutic and/or prophylactic drugs protecting patients from ZIKV infections and disease. To this end, the main focus will be directed to the identification of inhibitors of the viral NS2B-3 protease, a member of an established class of drug targets with several successfully approved drugs on the market (e.g. HIV, HCV). By combining Haplogen's expertise in virology and drug discovery with Cyclenium's unique capabilities to design and synthesize novel macrocyclic compounds and associated medicinal chemistry expertise, the proposed exploratory project has a high chance of success. Preliminary work by the partners using the DENV protease as a model system has shown that macrocyclic compounds indeed can deliver promising inhibitors of this enzyme - a drug target where success with conventional small molecule compounds so far has been very limited. In the course of this project, Haplogen will design, establish and optimize assay systems that allow the interrogation of Cyclenium's proprietary QUEST library of macrocyclic compounds for inhibitors of the ZIKV NS2B-3 protease. Hit candidates also will be tested against the viral proteases of related flaviviruses (DENV, WNV) to identify potentially broad-acting inhibitors. Further, Haplogen plans to establish subgenomic reporter replicon cell lines for ZIKV and related flaviviruses (DENV, WNV) to be able to evaluate antiviral activity in a cellular system, without the requirement to manipulate and handle dangerous live viruses in the laboratory setting. Identified candidate inhibitor compounds ("Hits") are then re-synthesized together with a number of related analogues to validate the initial findings and define preliminary structure-activity relationships for these inhibitor molecules. Drug discovery projects are inherently risky, but with potentially significant impact. If the outlined project is successful, it will deliver valuable starting points for drug discovery and development projects for infectious diseases that address very high and currently unmet medical needs.

Projektkoordinator

- HAPLOGEN GmbH

Projektpartner

- Cyclenium Pharma Inc.