

Antivirales Peptid

Optimierung eines antiviralen Peptids

Programm / Ausschreibung	IWI, IWI, Basisprogramm Ausschreibung 2023	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.01.2023	Projektende	31.12.2024
Zeitraum	2023 - 2024	Projektlaufzeit	24 Monate
Keywords			

Projektbeschreibung

Globale Veränderungen, wie weltweites Bevölkerungswachstum, Klimawandel, Mobilität und Verdrängung von Wildtieren, haben bereits jetzt zur Verbreitung von neuartigen oder bislang nur endemisch auftretenden Viren geführt und dies wird auch in Zukunft weiter zunehmen. Die SARS-CoV-2 Pandemie hat aufgezeigt, welche Konsequenzen eine Infektion mit einem Virus haben kann, das auf den Menschen als Wirt überspringt und dieser keine ausreichende Immunität gegen dieses neuartige Virus mitbringt. Andere Beispiele in den letzten Jahren sind die Epidemien von Ebolavirus, Zikavirus, SARS-CoV-1 und Ausbrüche von MERS-CoV. Daher ist es dringend geboten, dass die Forschung an antiviralen Wirkstoffen mit Breitbandwirkung intensiviert wird. Die Firma Pivaris BioScience GmbH hat ein Peptid entdeckt, welches in Zellkulturmodellen eine antivirale Wirkung gegen eine Vielzahl von Viren hat. So kann es DNA-Viren, wie Herpes Simplex Virus oder Zytomegalovirus, aber auch manche Adenoviren, Polyomaviren und Pockenviren neutralisieren, zeigt aber auch eine antivirale Wirkung gegen manche RNA-Viren. Im Rahmen des Projekts sollen die physikochemischen Eigenschaften des Peptids weiter verbessert werden um die notwendige Stabilität für eine systemische Anwendung zu erreichen. Zusätzlich müssen mögliche unerwünschte Nebenwirkungen durch vorab Testungen in Zellkulturmodellen ausgeschlossen werden. Der Wirkstoffkandidat soll anschließend auf seine Bioverfügbarkeit untersucht werden.

Endberichtkurzfassung

Das synthetische Peptid TAT-I24 hat eine antivirale Aktivität gegen eine Reihe doppelsträngiger DNA-Viren, wie Herpes-simplex-Viren, Zytomegalovirus, einige Adenoviren, Vaccinia Virus und SV40-Polyomavirus. Im Rahmen des Projekts wurde ein in-vitro-Profil dieses Peptids erstellt mit dem Ziel, seine Eigenschaften für die weitere Entwicklung charakterisieren und verbessern zu können. Es wurden eine Reihe von Modifikationen am Peptid vorgenommen, wie der Austausch oder die Deletion von Aminosäuren mit einem besonderen Augenmerk auf den Austausch der drei freien Zysteine, welche eine potenziell nachteilige Eigenschaft darstellen. Es konnten einzelne Zysteine entfernt oder ausgetauscht werden ohne einen Einfluss auf die antivirale Aktivität zu haben. Bei Konzentrationen unter 20 µM lösen TAT-I24 oder ausgewählte Varianten weder eine Hämolyse in roten Blutkörperchen noch eine Veränderung der Lipopolysaccharid-induzierten Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 oder Tumor Necrosis Factor-α in peripheren mononukleären Blutzellen aus. Biochemische Studien zeigten, dass das Peptid in Serum stabil ist und mit Serumkomponenten einen Komplex bildet, der das Peptid stabilisiert. Dieses Phänomen ist allerdings limitierend für die Durchführung einer klassischen

Pharmakokinetik, da das Peptidmonomer kurz nach der Injektion in Mäusen nicht mehr nachweisbar war. Zusammenfassend ermöglichte das Projekt eine detaillierte Charakterisierung des Peptids TAT-I24 oder seinen Peptidvarianten. Es ist zu erwarten, dass das Peptid bei Konzentrationen bis zu 5 μ M keine unerwünschten Auswirkungen auf Blutzellen hat.

Projektpartner

- Pivarlis BioScience GmbH