

## // WIRKSTOFFE GEGEN SARS-COV-2 EFFIZIENT IDENTIFIZIEREN – CHEMISCHE SONDEN ALS INHIBITOREN DER 3CL- UND PL- PROTEASEN VON CORONAVIREN

Ref-Nr: TA-20/035TLB

### HINTERGRUND

Die Suche nach einem effektiven COVID-19 Medikament ist angesichts der vorherrschenden Pandemie im weltweiten Fokus. Im Genom von SARS-CoV-2 konnten bereits mehrere offene Leserahmen identifiziert werden, die für Proteine codieren, die für die Replikation des Virus entscheidend sind. Um diese Proteine verwenden zu können, muss das Polyprotein durch die Proteasen PL<sup>pro</sup> und 3CL<sup>pro</sup> in die einzelnen funktionellen Proteine gespalten werden. Damit stellen diese Proteasen ein primäres Ziel für die Medikamentenentwicklung dar. Das Prinzip lässt sich auf weitere Krankheitserreger übertragen.

### PROBLEMSTELLUNG

Zur Identifikation von Wirkstoff-Kandidaten werden bislang klassische Enzym-Assays mit fluorogenem Substrat angewendet. Dieses mehrstufige Verfahren erlaubt aber lediglich in vitro-Studien – erst im Nachgang können potenzielle Kandidaten in Bezug auf wichtige Aspekte wie eine Fokussierung auf das aktive Zentrum des Enzyms, die Reaktivität gegen Proteine sowie deren Zellgängigkeit untersucht werden. Bei der Identifikation vielversprechender Kandidaten müssen zudem zahlreiche off-targets aussortiert werden.

Eine Methode, die unter Berücksichtigung der Zellpermeabilität direkt in lebenden Zellen durchführbar ist und zudem problemlos die Identifikation in komplexen Mischungen erlaubt, fehlt bisher. Auf diese Weise ist das Wirkstoff-Screening ein langwieriges Unterfangen und speziell im akuten Pandemie-Fall zu langsam.

### LÖSUNG

Wissenschaftlern an der Universität Konstanz ist es mittels einer Liganden-Selektionsstrategie gelungen, spezifische molekulare Sonden zu identifizieren, die jeweils direkt an das aktive Zentrum der beiden Ziel-Proteasen von SARS-CoV-2 binden. Das Verfahren erlaubt es, direkt in lebenden Zellen nach kompetitiven Inhibitoren zu suchen und auch Enzymfunktion und -aktivität zu bestimmen.

### ENTWICKLUNGSSTAND

Prototyp

### PATENTSITUATION

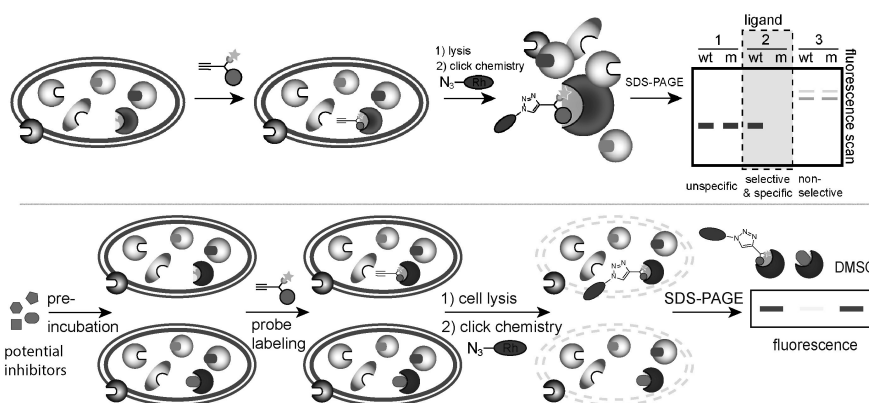
EP anhängig

### CATEGORIES

//Life Sciences //Therapie und Wirkstoffe //Medizin und Pharma //Research Tools

Mehr noch: Erstmals kann die Inhibition der Zielproteasen zuverlässig vor der autokatalytischen Reifung detektiert werden. Die Methode ist darüber hinaus hochdurchsatz-fähig und praktisch direkt einsetzbar zur Suche nach weiteren antiviralen Wirkstoffen – auch über SARS-Viren hinaus.

Die Wissenschaftler konnten bereits zeigen, dass die chemischen Sonden leicht für eine spezifische Markierung des aktiven Zentrums angepasst werden können und gehen davon aus, dass die Ligandenselektions-Strategie für aktive ortsspezifische Sonden künftig für ein breites Spektrum von Zielproteinen nützlich sein wird. Der Ansatz könnte die Entwicklung von Inhibitionsassays gegen Proteasen vor ihrer autokatalytischen Reifung sowie gegen nicht-proteolytische Enzyme (die nicht durch Standard-Substratspaltungs-Assays untersucht werden können) maßgeblich vorantreiben.



Oben: Methode der Selektion und des Screenings mittels Sonden in Wildtyp und Mutante. Unten: Inhibitor-Profilung gegen die Proteasen [Universität Konstanz].

## VORTEILE

- Schnelles, effektives Wirkstoff-Screening für antivirale Inhibitoren ohne die zeitaufwändige Synthese von Bibliotheken
- Als Hochdurchsatz-Verfahren realisierbar
- Inhibition der Proteasen vor der autokatalytischen Reifung kann detektiert werden
- Identifikation potenter Enzyminhibitoren mit Zellpermeabilität
- Anwendbar für nicht-proteolytische Enzyme
- Geringe Anzahl an off-targets

## ANWENDUNGSBEREICHE

Effektiveres Wirkstoff-Screening und schnelle, zuverlässige Kandidatenauswahl gegen Viren wie SARS-CoV-2 und andere Organismen mit ähnlichen Proteasen.

---

## SERVICE

Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH ist mit der Verwertung der Technologie beauftragt und bietet Unternehmen die Möglichkeit der Lizenznahme.

Erste Muster und Screening-Technologie können einem Interessenten präsentiert werden.

Datum der Veröffentlichung: 06.11.2020

---

## PUBLIKATIONEN & VERWEISE

... folgt in Kürze

---