

## Das Problem

Es gibt bislang (abgesehen von Hygienemaßnahmen) grundsätzlich zwei antivirale Ansätze:

- (I) Prophylaktisch durch Immunisierung mit einem abgetöteten oder abgeschwächten („attenuierten“) Virus oder einem immunogenen Fragment davon; und
- (II) kurativ durch biochemisch-pharmakologische Hemmung viraler Schlüsselfunktionen mit niedermolekularen Wirkstoffen.

Beide Ansätze erfordern großen Aufwand an Zeit und Geld und umfassen schlecht erfassbare molekulare Interaktionen, was viel „trial and error“ erforderlich macht, weswegen diese Ansätze gerade für emergente (neu auftretende) und/oder mutationsfreudige Viren insuffizient sind: Die Entwicklung insbesondere der RNA-Viren – zu denen die große Mehrheit der humanpathogenen Viren gehört, von Covid und Grippe über Masern und Röteln, Lassa und Ebola bis zu Tollwut und Polio – kann der Entwicklung der Therapeutika einfach davonlaufen. Der biochemisch-pharmazeutische Ansatz leidet überdies an der geringen Anzahl nutzbarer molekularer Ziele in den vergleichsweise einfachen viralen Architekturen, der immunologische unter den praktischen Problemen, Millionen, eventuell sogar Milliarden von Menschen binnen kürzester Zeit mit nebenwirkungsfreiem Impfstoff zu versorgen.

## Aufgabenstellung und Lösungsansatz

Unser neuartiger kurativer Ansatz basiert auf einer Verknüpfung eines molekularbiologischen Mechanismus mit einem pharmazeutischen Drug-Delivery-System. Dieser Ansatz verspricht die Entwicklung wirksamer und verträglicher Therapeutika zur hochspezifischen Behandlung akuter (und chronischer) Virusinfektionen, und dies vor allem auch hinreichend schnell und billig, um eine echte Perspektive für die Bekämpfung auch emergenter und rasch mutierender Viren (einschließlich von solchen, die gezielt als B-Waffen entwickelt wurden) zu eröffnen.

Aus aktuellem Anlass primär mit Blick auf Coronaviren entwickelt, sollte unser Ansatz grundsätzlich für alle RNA-Viren, die meisten DNA-Viren und unter Umständen auch gewisse durch aberrente Genexpression gekennzeichnete nicht-virale Erkrankungen anpassbar sein.

## Strategie

Die Grundidee (in Abb. 2 auf S. 4 illustriert) besteht darin, **bestimmte essentielle Funktionen des Virus gerade nicht zu blockieren, sondern quasi parasitisch zu nutzen, um in virusinfizierten Zellen – und nur in solchen – antivirale Prozesse auszulösen**. Im Interesse der leichteren Verständlichkeit wird sie im Folgenden konkret am Beispiel eines Mittels gegen ein Coronavirus erläutert, wobei es sich versteht, dass sie nicht darauf beschränkt ist. Eine allgemeinere Darstellung findet sich u.a. in der Patentanmeldung DE 10 2021 001 841.9; Details sind unter <http://www.sanctacaris.net/strategem.pdf> (bzw. als LibreOffice-Präsentation unter <http://www.sanctacaris.net/strategem.odp>) beschrieben und illustriert.

## Kurz über die Architektur eines Virus

Ein Coronavirus-Partikel besteht aus einem informationstragenden RNA-Molekül in einer Hüllstruktur („Capsid“) aus Proteinen und Lipiden, das die RNA vor Umwelteinflüssen schützt und ihre Einschleusung in die Zielzellen bewerkstelligt. Die genetische Information auf der RNA ist in

mehrere „Kapitel“ gegliedert und umfasst Bauanweisungen für Proteine, die sich grob gesprochen in 3 Funktionsbereiche einteilen lassen:

**A)** Aufbau des Capsids zum Bau von Nachkommenviren

**B)** Unterdrückung der Immunreaktion des Wirts

**C) Replikase**, ein Protein (Enzym), das selektiv RNA für den Bau von Nachkommen kopiert, wobei es jeweils an den „Kapitelanfangsmarkierungen“ des Coronavirus beginnt, die man nur auf der Virus-RNA findet. Diese Spezifität hat eine doppelte Konsequenz:

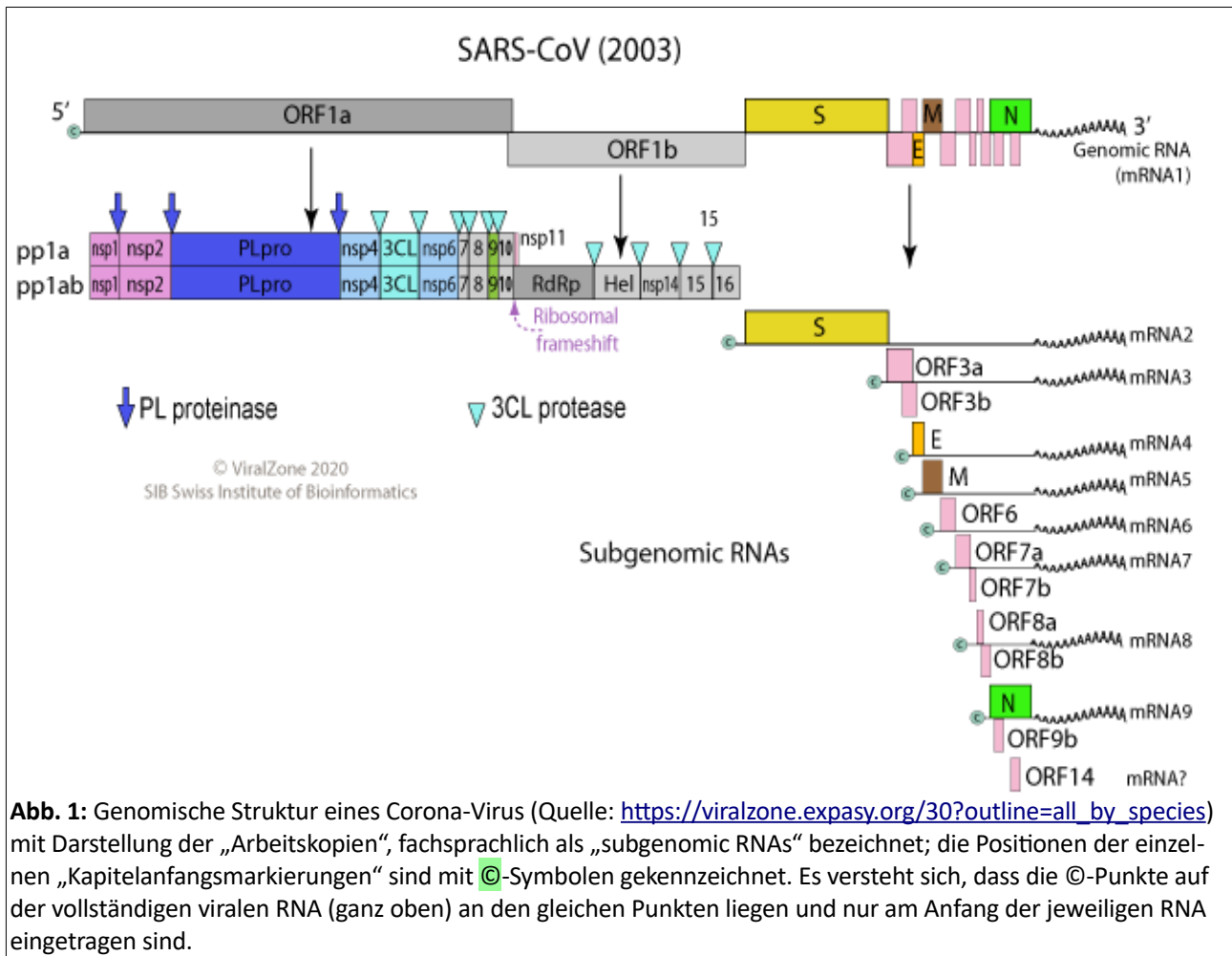
(i) Die – für das Virus ja uninteressante – RNA der Wirtszelle wird ignoriert und nur die Virus-RNA selber zum Bau von Nachkommenviren vervielfältigt; und

(ii) es werden „Arbeitskopien“ der einzelnen „Kapitel“ hergestellt, was dem Virus die Koordination seiner Funktionen erleichtert.

Ferner umfasst die virale RNA noch ein sog. **Verpackungssignal** als „Imprimatur“, das sie zu ihrer Verpackung in die neugebildeten Capside markiert (die Verpackung der in der Wirtszelle natürlicherweise vorliegenden RNA ist ebensowenig im Interesse des Virus wie die Vervielfältigung dieser Wirtszellen-RNA).

*NB: Da RNA in zellulären Organismen grundsätzlich nicht kopiert wird, sondern stets durch Ablesen von einer DNA-Vorlage gebildet wird, besitzen alle RNA-Viren eine Replikase mit solcher Spezifität für die jeweilige virale RNA.*

Die Allgemeingültigkeit unseres Ansatzes basiert darauf, dass Viren grundsätzlich ein Verpackungssignal und alle RNA-Viren eine Replikase verwenden (und keine Mutationen möglich sind, die dies umgehen).



**Abb. 1:** Genomische Struktur eines Corona-Virus (Quelle: [https://viralzone.expasy.org/30?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/30?outline=all_by_species)) mit Darstellung der „Arbeitskopien“, fachsprachlich als „subgenomische RNAs“ bezeichnet; die Positionen der einzelnen „Kapitelanfängsmarkierungen“ sind mit ©-Symbolen gekennzeichnet. Es versteht sich, dass die ©-Punkte auf der vollständigen viralen RNA (ganz oben) an den gleichen Punkten liegen und nur am Anfang der jeweiligen RNA eingetragen sind.

## Funktionsweise

Unser Ansatz besteht darin, dass mittels einer geeigneten pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer inhalierbaren Liposomensuspension, in die Gewebe des Patienten eine synthetische **therapeutische RNA** eingebracht wird, deren Sequenz grundsätzlich 3 Elemente umfasst:

# 1) die „Kapitelanfängsmarkierung“ des Coronavirus (einer der „©“-Punkte in Abb. 1);

# 2) das Verpackungssignal des Coronavirus;

# 3) Funktionsbereich, der die o.g. (→ S. 2) „Funktionalität B“ des Virus, also die viralen Funktionen, die der Unterdrückung der Immunabwehr dienen, ihrerseits stört, z.B. durch Antisense/siRNA, Leseraster für Signalmoleküle, Proteasen, Ribonukleasen, intrazelluläre Einzelkettenantikörper etc. (Bei Coronaviren findet die Hauptaktivität der Replikation in sogenannten Virusfabriken statt, vom Rest der Zelle abgetrennten Kompartimenten, so dass z.B. Aktivierung des Interferonsystems vermieden wird; diese Fabriken werden durch die Proteine Nsp3, Nsp4 und Nsp6 aufgebaut, die sich mithin als Ziele anbieten. Es gibt zahlreiche weitere Möglichkeiten.)

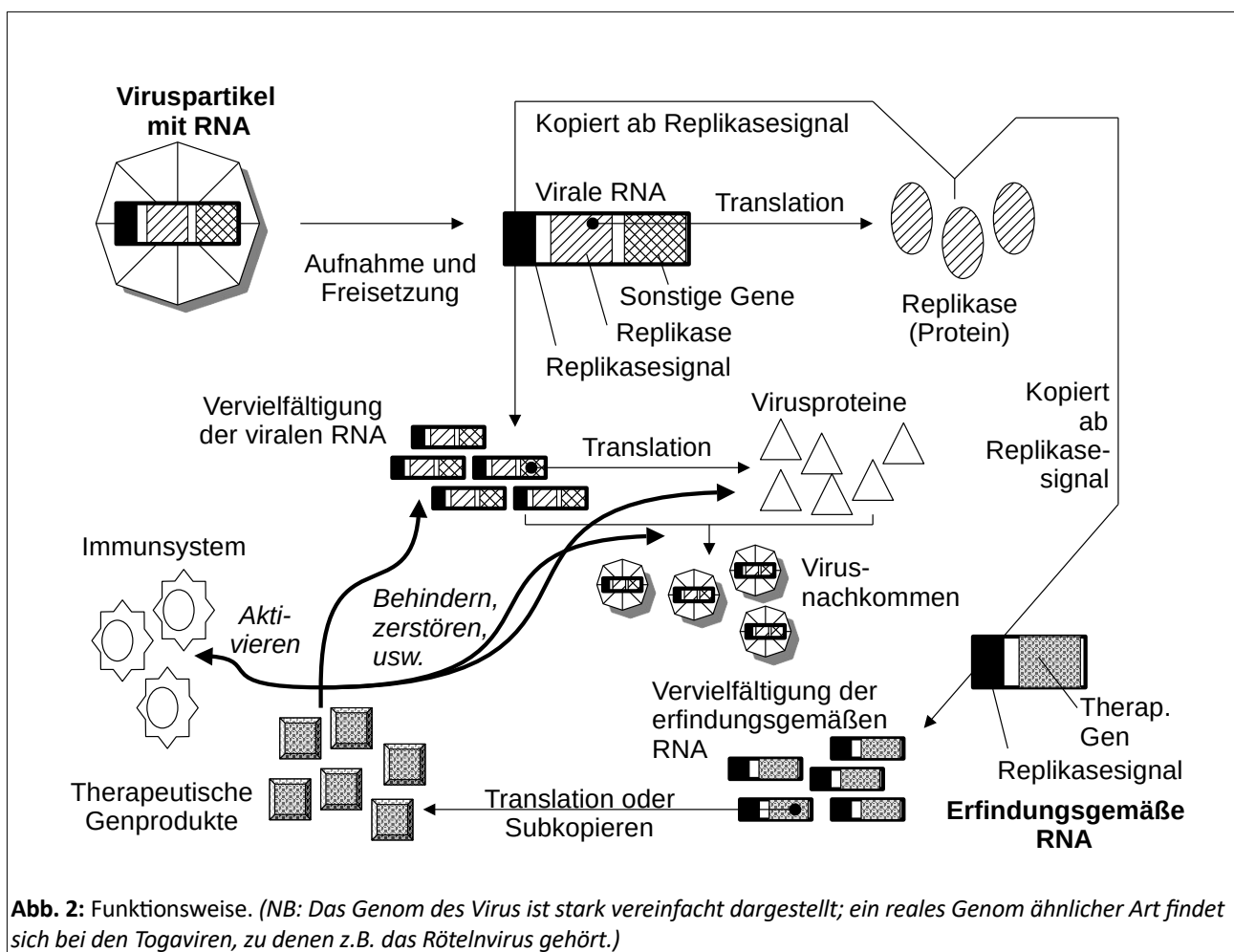
In gesunden Zellen löst die therapeutische RNA keine Aktivität aus, sondern wird nach einer Weile abgebaut.

In virusinfizierten Zellen hingegen wird die „Kapitelanfangsmarkierung“ auf unserer synthetischen RNA von der viralen Replikase erfasst, d.h., die therapeutische RNA wird vervielfältigt (schon damit behindert sie das Virus durch Konkurrenz um die Replikase); die Antistörfunktion (Element # 3) auf der therapeutischen RNA wird aktiv und **sorgt dafür, dass das Immunsystem sich auf das Virus einschließen kann**.

Zuguterletzt konkurriert die vervielfältigte therapeutische RNA auch noch mit den viralen Kopien um Verpackung, „kapert“ neugebildete Capside und breitet im Idealfall so den Schutz über das infizierte Gewebe aus.

### Heilung und Immunität resultieren.

Nachfolgende Darstellung ist - selbstverständlich - eine weitgehend minimalistische Skizze:



**Abb. 2:** Funktionsweise. (NB: Das Genom des Virus ist stark vereinfacht dargestellt; ein reales Genom ähnlicher Art findet sich bei den Togaviren, zu denen z.B. das Rötelnvirus gehört.)

Zur obigen Abbildung:

Im Zuge der Infektion wird das Viruspartikel mit der darin enthaltenen RNA in die Wirtszelle aufgenommen und setzt dort die virale RNA frei, von der hier der Einfachheit halber nur 3 Funktionseinheiten dargestellt sind:

- 1) das Replikasesignal („Kapitelanfang“)
- 2) die Replikase
- 3) die sonstigen Gene (für den Aufbau von neuen Capsiden und zur Störung der Immunabwehr).

Durch Ablesen der viralen RNA (= Translation) wird Replikase gebildet, die am Replikasesignal damit beginnt, die virale RNA zu vervielfältigen.

Durch Ablesen der sonstigen Gene werden unter anderem die Virusproteine gebildet, die neue Capside aufbauen, in welche die vervielfältigte RNA verpackt wird.

Unsere therapeutische RNA beginnt gleichfalls mit einem Replikasesignal, dem jedoch ein therapeutisches Gen folgt.

In Anwesenheit der viralen Replikase wird die therapeutische RNA von dieser gleichfalls vervielfältigt, sie **parasitiert gewissermaßen auf dem Virus**, und kann ihre antivirale Wirkung entfalten:

- 1) Aktivierung des Immunsystems
  - 2) Behinderung / Zerstörung viraler Komponenten und Funktionen (z.B. spezifischer Abbau durch Proteasen und Ribonukleasen, Interferon, intrazelluläre Antikörper, ...)
  - 3) Konkurrenz um Replikase und Verpackung
- etc.

## FAZIT

Mit unserem therapeutischen Ansatz kapern wir den Vervielfältigungsmechanismus der Viren und wenden ihn gegen sie, um Infektionen zu unterdrücken und Immunabwehr zu ermöglichen, gefolgt von Ausbildung von Immunität.

Die medizinische Bedeutung eines solchen Systems für die Behandlung von Virusinfektionen käme der von Antibiotika für die Behandlung von bakteriellen Infektionen gleich, wiewohl mit dem Unterschied, dass keine Probleme durch Resistenzentwicklung möglich sind, da das System ohne weiteres jeder neuen Virusmutante angepasst werden kann. Es ist für Mensch, Tier und auch Pflanze geeignet.

## Schritte zur Realisierung

Die grundsätzliche Machbarkeit der einzelnen Komponenten – einschließlich eines darauf aufgebauten Testkits, das auch zur Massenprüfung geeignet ist – lässt sich sehr schnell und billig, am schnellsten und kostengünstigsten an Bakteriophagen (Biosicherheit 1) demonstrieren. Parallel dazu kann man bereits ein Coronavirus-Modellsystem (Biosicherheit 3) aufbauen.

Details siehe separates Dokument.