



Luxemburgische Regierung unterstützt OrganoTherapeutics Projekt "Drug Repurposing zur Bekämpfung von Corona"

Die Gründer Jens Schwamborn und Javier Jarazo gründeten OrganoTherapeutics als Spin-off und forschen seitdem an sogenannten Mini-Brains, die aus Stammzellen von Menschen mit Parkinson gezüchtet werden

OrganoTherapeutics (OT) wurde von Jens Schwamborn und Javier Jarazo in Luxemburg gegründet und beschäftigt sich mit der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Parkinson. Hierfür modelliert OrganoTherapeutics Hirnorganoiden in vitro, sogenannte "Mini-Brains". Durch die sich zunehmenden Beweise, dass SARS-CoV2 sich nicht nur auf das Atmungssystem beschränkt, sondern sich auch neurologisch negativ auswirkt, kam OrganoTherapeutics zur Schlussfolgerung, dass die Hirnorganoid-Modelle ein geeignetes Werkzeug für die Entwicklung neuer niedermolekularer Wirkstoffe sein können. Diese Wirkstoffe sollen speziell auf die neurologischen Aspekte einer SARS-CoV 2-Infektion abzielen. Für das Projekt arbeiten OrganoTherapeutics, das Luxembourg Institute of Health (LIH) und DeepBioInsights zusammen, welches von der luxemburgischen Regierung unterstützt wird.

VIRUS GREIFT DAS GEHIRN AN

Untersuchungen an 214 Patienten aus Wuhan, die an der SARS-CoV-2-Infektion erkrankt waren, belegten, dass 78 Patienten neurologische Manifestation aufwiesen. Dabei waren die Manifestationen bei schweren Krankheitsverläufen häufiger als bei nicht schweren. Hierfür verantwortlich ist der zelluläre Rezeptor ACE2. Dieser Rezeptor entsteht auch im Nervensystem, erläutert Jens Schwamborn. Dabei deutet die Verteilung von ACE2 darauf hin, dass SARS-CoV-2 neurologische Manifestationen durch direkte oder indirekte Mechanismen verursachen kann.

Mithilfe von Autopsieergebnissen wurde deutlich, dass die Gehirne der verstorbenen Patienten hyperämisch und ödematös war und einige Neuronen stark verändert. Bereits bei früheren Experimenten mit SARS-CoV-1 bei Mäusen wurde klar, dass mehrere Bereiche im menschlichen Gehirn neuronale Verluste aufwiesen, ergänzt Jens Schwamborn. Dazu bestätigte sich die neurologische Manifestation auch für Infektionen mit den verwandten Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV. Frühere Studien belegten, dass SARS-CoV und MERS-CoV neuroinvasive Eigenschaften besitzen und nachweislich im menschlichen Gehirn vorliegen. Aus diesem Grund entstand die Theorie, dass SARS-CoV-2-Infektionen vor allem bei schweren Krankheitsverläufen nicht nur das Atmungssystem, sondern auch das Gehirn angreifen. Der Virus verursacht dort mehrere pathologische Symptome, informiert Schwamborn weiter. Der Grund hierfür kann physiologischer Natur, immunologischer Natur oder virologischer Natur sein.

SARS-CoV-2 GREIFT AUCH ANDERE ORGANE AN

Von Jens Schwamborn erfahren wir, dass das Virus zwar insbesondere Zellen des Respirationstraktes befällt, daneben aber auch im persistenten Stuhl von Patienten nachgewiesen werden konnte. Demnach wird der Darm ebenfalls befallen, wobei der Schweregrad nicht von Bedeutung ist. Das deutet daraufhin, dass das Virus fähig ist, bestimmte Sorten von Zellen und Gewebe zu infizieren und sich dort zu vermehren. In der Medizin wird dies auch als erweiterter Tropismus bezeichnet. Darüber hinaus infiziert SARS-CoV-2 die Niere oder Leber und kann sich dort vermehren. Vor allem Patienten mit

- ? Bluthochdruck,
- ? Herzerkrankungen und
- ? Diabetes sind davon betroffen.

Allgemein gelangt das Virus über zwei Wege in das zentrale Nervensystem. Über das Blut oder die neuronale retrograde Dissemination.

ORGANOTHERAPEUTICS 3D-MINI-GEHIRNE ZUM UNTERSUCHEN UND TESTEN

Aufgrund der engen Korrelation zwischen den Hirnmodellen und dem menschlichen Gehirn könnten sich die 3D-Mini-Gehirne von OrganoTherapeutics zur Untersuchung der SARS-CoV-2-Infektion und zum Testen niedermolekularer Substanzen sowie zur Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen das Virus als hilfreich erweisen, erläutert Jens Schwamborn. Hierfür wurde das ursprüngliche Modell weiterentwickelt, welches nun 4 Arbeitsschritte umfasst:

1. Generierung von Hirnorganoiden und SARS-CoV2-Infektion
2. Analyse der mit SARS-CoV-2 infizierten Organoiden
3. Drug Repurposing mit künstlicher Intelligenz
4. Wirkstoffkandidaten testen

1. GENERIERUNG VON HIRNORGANOIDEN UND SARS-CoV2-INFESTION

Dieser Schritt wird von OrganoTherapeutics und dem Luxembourg Institute of Health (LIH) durchgeführt. Hier kann vom starken Hintergrund der Generierung und Analyse von Hirnorganoiden profitiert werden. Sobald die Hirnorganoiden vollständig entwickelt sind, werden diese vom LIH mit SARS-CoV-2 in BSL3-Laboren infiziert. Nach Abschluss der Infektionsperiode werden die Hirnorganoiden einer Behandlung zur Inaktivierung des Virus unterzogen. Dieser Prozess wird auch Fixierung genannt. Dies ist notwendig, damit ein gefahrenfreier Rücktransport zum OT erfolgen kann, erörtert Jens Schwamborn.

2. ANALYSE DER MIT SARS-CoV-2 INFIZIERTEN ORGANOIDE

Dabei stehen vor allem der Zelltod und die Reduzierung der neuronalen Funktion im Vordergrund. Diese Untersuchung erfolgt mit Hochdurchsatz-Mikroskopen und leistungsstarken Computer-Clustern, verrät Jens Schwamborn. Mit den Daten kann bestimmt werden, welche Veränderungen der Gene die Virusinfektion ausgelöst hat.

3. DRUG REPURPOSING MIT KÜNSTLICHER INTELLIGENZ

Dieser dient zur Umnutzung und Umwandlung bereits bekannter Medikamente von anderen Krankheiten mithilfe von künstlicher Intelligenz gegen das SARS-CoV-2. Anstelle des Screenings wird ein Ansatz der künstlichen Intelligenz verwendet, der von DeepBioInsights entwickelt wurde. Mit diesem Modell konnten beispielsweise erfolgreiche Wirkstoffsuchen gegen Alzheimer betrieben werden. Die Untersuchung im Hirnorganoid-Modell wird einige wenige Moleküle benennen, die dann experimentell zum Kampf gegen das Coronavirus getestet werden können.

4. WIRKSTOFFKANDIDATEN TESTEN

Dafür erhält OT von DeepBioInsights eine Liste von möglichen Wirkstoffen. Diese werden dann im Hirnorganoidmodell getestet. Es werden neue Hirnorganoid-Modelle entwickelt und erneut an das LIH versandt. Hier beginnt eine Behandlung der infizierten Modelle mit den genannten Wirkstoffen. Die behandelten Modelle werden wieder an das OT geschickt, wo die Wirkungsanalyse der Behandlung beginnt. Werden geeignete Verbindungen identifiziert, lassen sich daraus Medikamente entwickeln, so Jens Schwamborn abschließend.

Pressekontakt

OrganoTherapeutics

Herr Jens Schwamborn
Avenue des Hauts-Fourneaux 6A
4365 Esch-sur-Alzette

organo-therapeutics.com/
organo-therapeutics@clickonmedia-mail.de

Firmenkontakt

OrganoTherapeutics

Herr Jens Schwamborn
Avenue des Hauts-Fourneaux 6A
4365 Esch-sur-Alzette

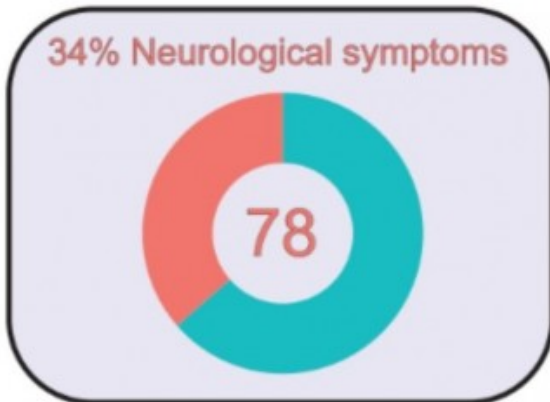
organo-therapeutics.com/
jens.schwamborn@organo-therapeutics.com

OrganoTherapeutics use cutting-edge human-specific mini-brains for the discovery and development of effective drug candidates targeting Parkinson's disease. We screen new molecules on our proprietary human-specific minibrains which represent a model mimicking faithfully the human Parkinson's disease pathology. OrganoTherapeutics aims at developing new drug candidates against Parkinson's disease which are tested in state-of-the art 3D patient models. OrganoTherapeutics has developed first own proprietary drug candidates and has access to attractive libraries for further screening.

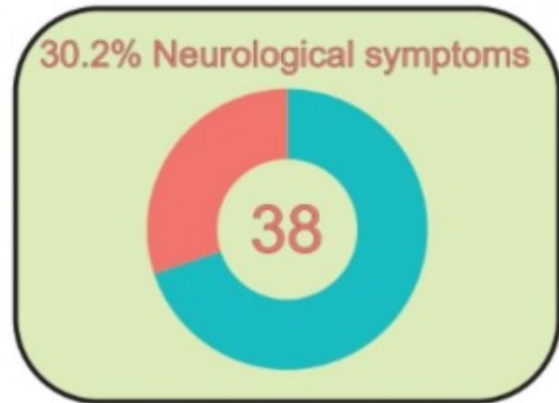
Anlage: Bild

Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With
Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China
Mao et al., 2020 - JAMA Neurology

Total cases = 214



Non-severe cases = 126 (58.9%)



Severe cases = 88 (41.1%)

