

## KU Leuven ontwikkelt zeer krachtig antiviraal middel tegen dengue

Onderzoekers van het Rega Instituut van de KU Leuven en CD3 hebben een uiterst krachtige remmer ontwikkeld tegen het denguevirus, dat de tropische ziekte dengue veroorzaakt. De teams werkten nauw samen met Janssen Pharmaceutica, N.V. De antivirale molecule is buitengewoon effectief tegen alle bekende varianten van het denguevirus en kan worden gebruikt voor therapeutische en preventieve doeleinden. De teams hebben hun bevindingen gepubliceerd in *Nature*.

Elk jaar raken zo'n 400 miljoen mensen besmet met dengue. Van hen worden zo'n 100 miljoen mensen ziek, en duizenden overleven dengue niet. Symptomen van de ziekte zijn onder meer hoge koorts en ernstige spier- en gewrichtspijn. Sommige patiënten krijgen ook onderhuidse bloedingen of lekkende haarvaatjes.

De ziekte wordt veroorzaakt door het door muggen overgedragen denguevirus, dat in bijna alle (sub)tropische gebieden voorkomt, maar vooral in Latijns-Amerika en Azië. Uitbraken worden steeds frequenter. Naar verwachting zal het virus de komende decennia nog miljarden meer mensen treffen als het zich door de klimaatverandering en andere wereldwijde trends naar andere regio's verspreidt. In 2019 nam de [Wereldgezondheidsorganisatie dengue al op in haar lijst van tien bedreigingen voor de wereldgezondheid](#).

Er zijn momenteel geen antivirale middelen beschikbaar om dengue te voorkomen of te behandelen. Dit kan veranderen dankzij de baanbrekende ontdekking van teams onder leiding van Johan Neyts (Rega Instituut, KU Leuven) en Patrick Chaltin (CD3/CISTIM Leuven vzw), waarop werd voortgewerkt in samenwerking met een team onder leiding van Marnix van Loock bij onze strategische partner Janssen Pharmaceutica, N.V.



## Het 'kopieerapparaat' van het virus blokkeren

Het antivirale middel heeft een uniek mechanisme, zegt professor Johan Neyts van het Rega Instituut aan de KU Leuven. "Samen met de onderzoeksgroep van professor Ralf Bartenschlager van de Universiteit van Heidelberg hebben we aangetoond dat onze virusremmer de interactie voorkomt tussen twee virale eiwitten die deel uitmaken van een soort kopieerapparaat voor het genetisch materiaal van het virus. Als deze interactie wordt geblokkeerd, kan het virus zijn genetisch materiaal niet langer kopiëren. Daardoor worden er geen nieuwe virusdeeltjes geproduceerd."

Samen met professor Xavier de Lamballerie (Universiteit van Aix-Marseille) bewees het team dat het antivirale middel zeer effectief is tegen alle bekende varianten van het denguevirus.

De onderzoekers hebben de remmer ook op muizen getest. Suzanne Kaptein (Rega Instituut, KU Leuven): "Zelfs een lage, oraal toegediende dosis van het middel bleek zeer effectief. Bovendien is de behandeling nog steeds effectief wanneer de infectie al op haar hoogtepunt is. In die gevallen daalt het aantal virusdeeltjes in het bloed drastisch binnen 24 uur na het begin van de behandeling. Dit toont aan hoe extreem krachtig het antivirale middel is."

## Ook geschikt voor preventie

Onderzoek bij muizen suggereert dat de remmer ook preventief kan worden gebruikt. Deze bevindingen zijn reden tot optimisme, aangezien het bestaande denguevaccin slechts gedeeltelijke bescherming biedt.

Professor Johan Neyts (KU Leuven): "Krachtige en veilige geneesmiddelen tegen dengue die gemakkelijk als tablet kunnen worden ingenomen, kunnen iedereen gedurende een bepaalde periode effectieve bescherming bieden. Denk bijvoorbeeld aan mensen die in gebieden wonen waar er een uitbraak van dengue aan de gang is: zij zouden gedurende een paar dagen of weken een geneesmiddel tegen dengue kunnen innemen. De tabletten kunnen ook reizigers of NGO-medewerkers beschermen tijdens hun verblijf in hoogrisicogebieden."

Het antivirale middel zal ontwikkeld worden in een eenvoudig toe te dienen formule die geoptimaliseerd kan worden voor de behandeling en preventie van de ziekte in tropische en subtropische gebieden waar dengue endemisch is.

## Zoektocht van twaalf jaar

De ontwikkeling van het antivirale middel was een werk van lange adem, zegt professor Johan Neyts (KU Leuven). "We zijn met dit project gestart in 2009. Eerst hebben we vele duizenden moleculen onderzocht in een zogenaamde *compound library* van het [Centre for Drug Design and Discovery](#) (CD3) om één of meer moleculen te vinden die het virus remmen bij in laboratorium gekweekte cellen. Met andere woorden: we gingen op zoek naar een speld in een hooiberg. Zodra we zulke moleculen geïdentificeerd hadden, konden de collega's van CD3 ermee aan de slag. Zij maakten verschillende versies van de moleculen om hun werkzaamheid tegen het virus te vergroten."

Er zijn vier types denguevirussen, en de molecule moest tegen alle vier even effectief zijn, zegt Patrick Chaltin van het *Centre for Drug Design and Discovery*. "Het was geen sinecure om dat doel te bereiken: het optimaliseringsproces bestond uit zo'n 2000 stappen. Een jarenlange intensieve samenwerking heeft nu geleid tot een uiterst krachtige dengueremmer die we met trots voorstellen."

Sinds 2013 werken wetenschappers van Janssen Pharmaceutica – onder wie Marnix Van Loock, Olivia Goethals en Tim Jonckers – nauw samen met de teams van KU Leuven om de verdere ontwikkeling van de chemische reeksen te versnellen.

### **Ambities die verder reiken dan dengue**

Ook voor de strijd tegen andere virussen hebben KU Leuven en CD3 ambitieuze plannen. Ze zoeken onder meer naar breedspectrum antivirale middelen tegen coronavirussen, maar de ambities reiken nog verder. Patrick Chaltin: "In de toekomst willen we een reeks antivirale moleculen ontwikkelen tegen de verschillende virusfamilies met pandemisch potentieel, dus niet alleen tegen coronavirussen. Hiervoor hebben we aanzienlijke financiële middelen nodig, die we nu proberen te verwerven."



### **Meer informatie**

- [De studie "A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3–NS4B interaction" werd gepubliceerd in \*Nature\* \(doi: 10.1038/s41586-021-03990-6\).](#)
- Dit onderzoek werd gefinancierd door de Wellcome Trust en VLAIO.