

Nachrichten

COVID-19-Forschung: Antivirale Strategie mit Doppelwirkung

Frankfurter Wissenschaftler identifizieren mögliche Schwachstelle des SARS-CoV-2-Virus

von Adolf Albus

(30.07.2020) Wenn das SARS-CoV-2-Virus in menschliche Zellen eindringt, lässt es eigene Proteine durch die menschliche Wirtszelle herstellen. Eines dieser Virus-Proteine namens PLpro ist essenziell für die Vermehrung und schnelle Ausbreitung des Virus.

Ein internationales Team von Wissenschaftlern unter der Federführung der Goethe-Universität Frankfurt und des Universitätsklinikums Frankfurt hat nun herausgefunden, dass die pharmakologische Hemmung dieses viralen Enzyms nicht nur die Virusvermehrung blockiert, sondern gleichzeitig auch die antivirale Immunantwort stärkt (Nature, DOI 10.1038/s41586-020-2601-5).

Bei einer Infektion muss das SARS-CoV-2-Virus verschiedene Abwehrmechanismen des menschlichen Körpers überwinden. Dazu gehört die unspezifische oder angeborene Immunabwehr. Dabei setzen befallene Körperzellen Botenstoffe frei, so genannte Typ-I-Interferone. Diese locken natürliche Killerzellen an, die die infizierten Zellen abtöten.

Das SARS-CoV-2-Virus ist unter anderem auch deshalb so erfolgreich – und damit gefährlich –, weil es die unspezifische Immunantwort unterdrücken kann. Dazu lässt es die menschliche Zelle das Virus-Protein PLpro (Papain-like Protease) herstellen. PLpro hat zwei Funktionen: Es wirkt bei der Reifung und Freisetzung neuer Virenpartikel mit, und es unterdrückt die Bildung von Typ-I-Interferonen. Diese Prozesse konnten die deutschen und niederländischen Wissenschaftler jetzt in Zellkultur-Experimenten beobachten. Blockierten sie zudem PLpro, so wurde die Virusproduktion gehemmt und gleichzeitig die angeborene Immunantwort der menschlichen Zellen gestärkt.

Prof. Ivan Đikić, Direktor des Instituts für Biochemie II am Universitätsklinikum Frankfurt und Letztautor der Arbeit, erklärt: „Wir haben den Wirkstoff GRL-0617 verwendet, einen nicht kovalenten Inhibitor von PLpro, und dessen Wirkweise biochemisch, strukturell und funktionell genau untersucht. Wir kamen zu dem Schluss, dass die Hemmung von PLpro eine vielversprechende therapeutische „Doppelschlag“-Strategie zur Behandlung von COVID-19 ist. Die Weiterentwicklung PLpro-hemmender Substanzklassen zum Einsatz in klinischen Studien ist nun eine zentrale Herausforderung für diesen Therapieansatz.“

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass das Virus-Protein PLpro von SARS-CoV-2 mit höherer Aktivität ISG-15 (Interferon-stimuliertes Gen-15) von zellulären Proteinen abspaltet als das SARS-Äquivalent, was zu einer stärkeren Hemmung der Interferon-Typ-I-Produktion führt. Dies steht im Einklang mit neueren klinischen Beobachtungen, die zeigen, dass COVID-19 im Vergleich zu anderen Atemwegsviren wie Influenza und SARS eine reduzierte Interferonantwort aufweist.

Um im Detail zu verstehen, wie die Hemmung von PLpro das Virus stoppt, haben Wissenschaftler in Frankfurt, München, Mainz, Freiburg und Leiden in enger Zusammenarbeit ihre biochemischen, strukturellen, computergestützten und virologischen Fachkenntnisse kombiniert.

Donghyuk Shin, Postdoktorand und Erstautor des Manuskripts, kommentiert: „Persönlich möchte ich die Bedeutung von Wissenschaft unterstreichen und insbesondere das Potenzial hervorheben, das aus einer Kultur der Zusammenarbeit entsteht. Als ich unsere gemeinsamen Ergebnisse sah, war ich wirklich dankbar dafür, Wissenschaftler zu sein.“

Prof. Sandra Ciesek, Direktorin des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt, erklärt, dass die Papain-like Protease für sie als Ärztin ein äußerst attraktives antivirales Ziel ist, da dessen Hemmung ein „Doppelschlag“ gegen SARS-CoV-2 wäre. Sie betont die exzellente Zusammenarbeit beider Institute: „Insbesondere bei der Erforschung eines neuen Krankheitsbildes profitieren alle von der interdisziplinären Zusammenarbeit und den unterschiedlichen Erfahrungen und Sichtweisen.“

Publikation: Donghyuk Shin, Rukmini Mukherjee, Diana Grewe, Denisa Bojkova, Kheewoong Baek, Anshu Bhattacharya, Laura Schulz, Marek Widera, Ahmad Reza Mehdipour, Georg Tascher, Klaus-Peter Knobeloch, Krishnaraj Rajalingam, Huib Ovaa, Brenda Schulman, Jindrich Cinatl, Gerhard Hummer, Sandra Ciesek, Ivan Dikic. Inhibition of papain-like protease PLpro blocks SARS-CoV-2 spread and promotes anti-viral immunity. Nature, DOI 10.1038/s41586-020-2601-5, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2601-5>

2019 Frankfurt-Live©
Alle Rechte vorbehalten.