



NACHRICHTEN

www.medaustria.at

29.7.20

Mögliche Schwachstelle des SARS-CoV-2-Virus identifiziert

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.

Internationale Forscher unter der Federführung der Goethe-Uni Frankfurt und des Uniklinikums Frankfurt hat nun herausgefunden, dass die pharmakologische Hemmung dieses viralen Enzyms nicht nur die Virusvermehrung blockiert, sondern gleichzeitig auch die antivirale Immunantwort stärkt

Virus kann unspezifische Immunantwort unterdrücken

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.

Doppelschlag-Strategie

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."

Covid-19 mit reduzierter Interferon-Antwort

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 WissenschaftlerInnen in Frankfurt, München, Mainz, Freiburg und Leiden in enger Zusammenarbeit ihre biochemischen, strukturellen, computergestützten und virologischen Fachkenntnisse kombiniert.

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."

© 2020 www.medaustria.at
Quelle: [Nature, 29.7.2020](#)
(mst)

[© MedAustria-Das Ärztenetz](#)