

Pressemitteilung

Helfen bekannte Medikamente gegen das SARS-Coronavirus-2?

Bauchspeicheldrüsen-Medikament hemmt neue SARS-CoV-2-Aktivatoren, die in den oberen Atemwegen identifiziert wurden

Göttingen, 4. März 2021. Neu entwickelte Medikamente zur Behandlung von COVID-19 sind derzeit noch nicht verfügbar. Die Umwidmung bereits vorhandener Medikamente könnte den Weg zur Therapie von COVID-19 verkürzen, da diese schon für den Einsatz im Patienten zugelassen wurden. Das Medikament Camostat könnte geeignet sein. Camostat wirkt antiviral in dem es die Protease TMPRSS2 hemmt, die SARS-CoV-2 für den Zelleintritt benötigt. Bisher war jedoch unbekannt, ob SARS-CoV-2 auch TMPRSS2-verwandte Proteasen für den Zelleintritt verwenden kann und ob diese ebenfalls durch Camostat blockiert werden. Außerdem war unklar, ob Stoffwechselprodukte von Camostat das Virus hemmen. Ein internationales Team um Markus Hoffmann und Stefan Pöhlmann vom Deutschen Primatenzentrum – Leibniz-Institut für Primatenforschung (DPZ) konnte nun zeigen, dass SARS-CoV-2 mehrere TMPRSS2-verwandte Proteasen für die Infektion nutzen kann. Diese Proteasen stehen dem Virus für die Ausbreitung in den oberen Atemwegen zur Verfügung und werden auch durch Camostat gehemmt. Zudem konnten die Forscher belegen, dass Camostat die Virusausbreitung in Lungengewebe blockiert und dass auch das Camostat-Abbauprodukt GBPA antiviral wirksam ist. Die Ergebnisse zeigen, dass die Entwicklung von Camostat und verwandten Inhibitoren für die COVID-19 Therapie weiter vorangetrieben werden sollte (EBioMedicine).

Damit SARS-CoV-2 in Lungenzellen eindringen kann, muss das Virus durch die zelluläre Protease TMPRSS2 aktiviert werden. Die Wirkstoffe Camostat und Nafamostat, die in Japan zur Behandlung von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse eingesetzt werden, blockieren die Protease TMPRSS2 und hemmen dadurch SARS-CoV-2. Das hatten die Forschenden der Abteilung Infektionsbiologie des DPZ bereits herausgefunden. Es war jedoch unklar, ob auch das Camostat-Abbauprodukt GBPA das Virus hemmt und ob das Virus neben TMPRSS2 auch verwandte Proteasen für die Infektion nutzen kann, die möglicherweise nicht durch Camostat gehemmt werden.

Ein internationales Forscherteam um die Infektionsbiologen Markus Hoffmann und Stefan Pöhlmann vom DPZ hat nun gezeigt, dass SARS-CoV-2 mehrere TMPRSS2-verwandte Proteasen für die Infektion nutzen kann, unter anderem TMPRSS11D und TMPRSS13. Diese Proteasen stehen dem Virus für die Vermehrung in den oberen Atemwegen zur Verfügung und werden durch Camostat gehemmt. Es ist daher für SARS-CoV-2 nicht möglich, sich der antiviralen Wirkung von Camostat zu entziehen, indem es anstelle von TMPRSS2 auf verwandte Proteasen ausweicht.

In weiteren Studien konnten die Forscher zeigen, dass neben Camostat auch das primäre Camostat-Stoffwechselprodukt GBPA die Protease TMPRSS2 hemmt und dadurch die SARS-CoV-2 Infektion blockiert. „Camostat wird im Körper innerhalb kürzester Zeit in GBPA umgewandelt. Entscheidend ist daher, dass wir zeigen konnten, dass auch GBPA antiviral wirkt“, erklärt Stefan Pöhlmann, Leiter der Abteilung Infektionsbiologie am DPZ. Markus Hoffmann, Erstautor der Studie ergänzt: „Anhand unserer Studien gehen wir davon aus, dass GBPA eine antivirale Wirkung in Patienten entfalten kann.“

Allerdings müsste Camostat zur wirksamen Behandlung von COVID-19 möglicherweise höher dosiert werden als zur Behandlung einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse.“

Die Hemmung von SARS-CoV-2 durch Camostat war zunächst nur in der Lungenzelllinie Calu-3 gezeigt worden. Die Beteiligung von Armin Braun vom Fraunhofer ITEM in Hannover und Danny Jonigk vom Institut für Pathologie der MHH an der Studie ermöglichte es, die antivirale Wirkung von Camostat auch in echtem Lungengewebe zu analysieren. Camostat und GBPA hemmten die SARS-CoV-2 Infektion des Lungengewebes und der verwandte Wirkstoff Nafamostat zeigte sogar eine noch stärkere antivirale Wirkung als Camostat/GBPA. In dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt RENACO (Repurposing von Nafamostatmesylat zur Behandlung von COVID-19) werden die Infektionsbiologen des DPZ daher zusammen mit Armin Braun erproben, wie Nafamostat direkt in die Lungen eingebracht werden kann, um seine antivirale Wirkung weiter zu erhöhen.

„Unsere Ergebnisse zur antiviralen Wirkung von Camostat und GBPA sind über die Behandlung von COVID-19 hinaus relevant. TMPRSS2 spielt auch bei anderen Atemwegsinfektionen eine wichtige Rolle. So könnte Camostat auch zur Behandlung von Influenza erfolgreich eingesetzt werden“, sagt Markus Hoffmann.

Originalpublikation

Hoffmann, M et al. (2021). Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. EBioMedicine, DOI: [10.1016/j.ebiom.2021.103255](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103255)

Kontakt und Hinweise für Redaktionen

Prof. Dr. Stefan Pöhlmann
Tel: +49 551 3851-150
E-Mail: spoehlmann@dpz.eu

Dr. Markus Hoffmann
Tel: +49 551 3851 338
E-Mail: mhoffmann@dpz.eu

Karin Tilch (Kommunikation)
Tel.: +49 (0) 551 3851-335
E-Mail: ktilch@dpz.eu

Druckfähige Bilder finden Sie unter folgendem Link:

<http://medien.dpz.eu/pinaccess/showpin.do?pinCode=Y2D5nS4x9E8u>

Die Pressemitteilung finden Sie auch auf unserer [Website](#). Bitte senden Sie uns bei Veröffentlichung einen Beleg.

Die Deutsches Primatenzentrum GmbH (DPZ) – Leibniz-Institut für Primatenforschung betreibt biologische und biomedizinische Forschung über und mit Primaten auf den Gebieten der Infektionsforschung, der Neurowissenschaften und der Primatenbiologie. Das DPZ unterhält außerdem vier Freilandstationen in den Tropen und ist Referenz- und Servicezentrum für alle Belange der Primatenforschung. Das DPZ ist eine der 96 Forschungs- und Infrastruktureinrichtungen der Leibniz-Gemeinschaft.

Bildunterschriften

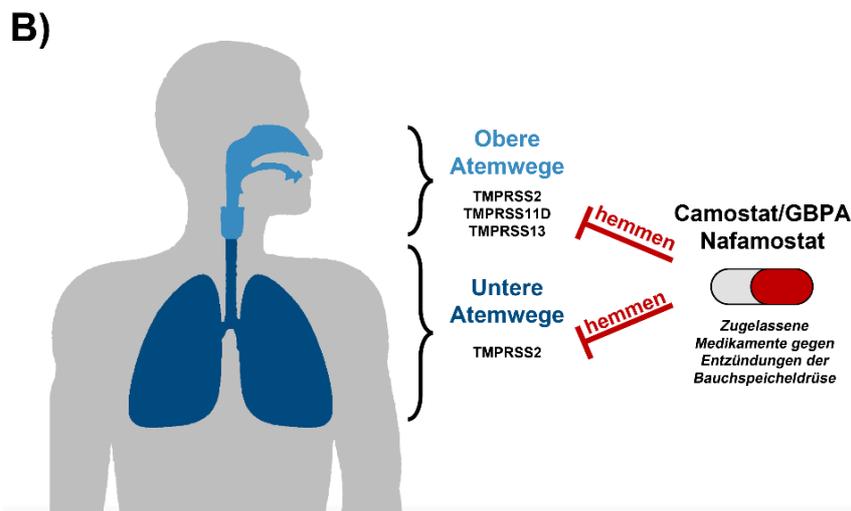
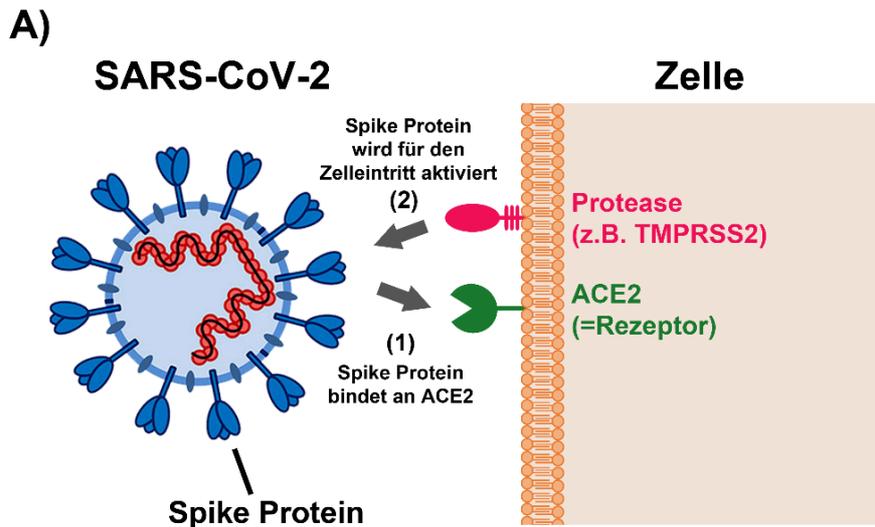
(Originaldateien: <http://medien.dpz.eu/pinaccess/showpin.do?pinCode=Y2D5nS4x9E8u>)



Prof. Dr. Stefan Pöhlmann, Leiter der Abteilung Infektionsbiologie am Deutschen Primatenzentrum – Leibniz-Institut für Primatenforschung (DPZ). Foto: Karin Tilch



Dr. Markus Hoffmann, Wissenschaftler in der Abteilung Infektionsbiologie am Deutschen Primatenzentrum – Leibniz-Institut für Primatenforschung (DPZ). Foto: Karin Tilch



Die Bauchspeicheldrüsenmedikamente Camostat und Nafamostat hemmen die Vermehrung von SARS-CoV-2 in Lungengewebe.

(A) Das SARS-CoV-2 heftet sich durch die Bindung seines Spike Proteins an das zelluläre ACE2 Protein an menschliche Zellen an. Nachfolgend nutzt das Virus zelluläre Enzyme wie die Protease TMPRSS2 zur Aktivierung seines Spike Proteins aus, um seine Hülle mit der Zellmembran zu verschmelzen und so ins Innere der Zelle zu gelangen.

(B) SARS-CoV-2 kann für die Aktivierung seines Spike Proteins neben TMPRSS2 auch andere, TMPRSS2-verwandte Proteasen wie TMPRSS11D und TMPRSS13 nutzen. Diese alternativen Aktivatoren besitzen eine unterschiedliche Verteilung im menschlichen Atemtrakt. Da die Bauchspeicheldrüsenmedikamente Camostat (als auch sein Abbauprodukt GBPA) und Nafamostat neben TMPRSS2 auch diese Enzyme blockieren, ist es SARS-CoV-2 nicht möglich sich durch ein Ausweichen auf die Proteasen TMPRSS11D oder TMPRSS13 der antiviralen Wirkung von Camostat zu entziehen. Abbildung: Markus Hoffmann