idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Press release

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Manuela Zingl

01/29/2020
http://idw-online.de/en/news730713

Research results
Biology, Medicine
transregional, national

Neuer Ansatz für MERS-Therapie entdeckt: Bereits zugelassene Medikamente in Zellen wirksam

Gemeinsame Pressemitteilung der Charité und des DZIF Das im Jahr 2012 entdeckte MERS-Coronavirus kann eine schwere Lungenentzündung auslösen, die häufig tödlich verläuft. Eine wirksame Therapie gibt es bislang nicht. Jetzt haben Wissenschaftler des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin einen zelleigenen Recycling-Mechanismus, die Autophagie, als neuen Angriffspunkt für die Bekämpfung des Virus identifiziert. Autophagie-fördernde Wirkstoffe, darunter auch zugelassene Medikamente, konnten die Vermehrung des Virus in Zellen stark reduzieren. Die Arbeit ist in der Fachzeitschrift Nature Communications* erschienen.

Eine Infektion mit dem MERS-Erreger kann eine grippeähnliche Erkrankung verursachen („Middle East respiratory syndrome"), die häufig mit einer gefährlichen Lungenentzündung einhergeht. Seit der Entdeckung des Virus im Jahr 2012 wurden der Weltgesundheitsorganisation rund 2.500 MERS-Fälle in 27 Ländern gemeldet; etwa ein Drittel der Infizierten starben. Unter Co-Leitung von Privatdozent Dr. Marcel Müller vom Institut für Virologie am Campus Charité Mitte haben Forschende jetzt herausgefunden, dass das MERS-Virus den zellulären Prozess der Autophagie drosseln muss, um sich zu vermehren. Auf Basis dieser Erkenntnis identifizierte das Team Wirkstoffe, die die Autophagie ankurbeln und damit das Viruswachstum in den Zellen deutlich hemmen.

Unter Autophagie versteht man einen körpereigenen Recycling-Mechanismus, den Zellen nutzen, um beschädigtes Material und Abfallprodukte abzubauen. Die übrigbleibenden Bausteine stehen dann wieder für den Aufbau neuer Zellstrukturen zur Verfügung. Auch Bestandteile von Krankheitserregern wie Viren werden durch diesen Prozess der „Selbstverdauung" als Abfallprodukte erkannt und entsorgt. Eine Reihe von Viren hat verschiedene Strategien entwickelt, um dem Abbau zu entgehen. Das Team um Privatdozent Dr. Müller untersuchte daher, ob auch das MERS-Virus auf den Autophagie-Mechanismus Einfluss nimmt. Dazu infizierten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unter höchsten Sicherheitsvorkehrungen Zellen mit dem Erreger. Tatsächlich konnten sie beobachten, dass der Recycling-Prozess in MERS-infizierten Zellen gestört war. „Dieses Ergebnis war ein deutlicher Hinweis darauf, dass der MERS-Erreger von einer Abschwächung des zellulären Recyclings profitiert", erklärt Privatdozent Dr. Müller.

Dem Forschungsteam gelang es zusätzlich, einen bisher unbekannten molekularen Schalter zu identifizieren, der den Ablauf der Autophagie regelt: das Protein SKP2. Wie die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler feststellten, aktiviert das MERS-Virus diesen molekularen Schalter, um die Recycling-Maschinerie zu drosseln und so dem eigenen Abbau zu entgehen. Diese Erkenntnisse nutzte die Arbeitsgruppe: Sie behandelte MERS-infizierte Zellen mit verschiedenen SKP2-Hemmern, um den Entsorgungsprozess anzukurbeln. Die Strategie zeigte Erfolg: Die Autophagie-hemmenden Wirkstoffe reduzierten die Vermehrung des Virus um das bis zu 28.000-Fache. Unter den getesteten Substanzen waren auch bereits zugelassene Wirkstoffe, wie das gegen Bandwurmerkrankungen eingesetzte Niclosamid, das ebenfalls als SKP2-Hemmer identifiziert wurde. Auch Niclosamid war in der Lage, die Vermehrung des MERS-Erregers in den Zellen deutlich zu verringern.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass SKP2 ein vielversprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen das MERS-Virus – und möglicherweise auch gegen andere Autophagie-abhängige Viren – ist“, erläutert Privatdozent Dr. Müller. Da SKP2-Hemmer nicht das Virus direkt angreifen, rechnet er bei ihrem Einsatz mit einer geringeren Gefahr der Resistenzbildung. „Für den Einsatz von SKP2-Hemmern als Medikamente fehlen allerdings noch Tests im Organismus. Außerdem ist eine klare Risiko-Nutzen-Abwägung nötig, da auch bereits zugelassene Medikamente Nebenwirkungen haben können,“ sagt der Virologe. Zusätzlich werden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler testen, ob SKP2-Hemmer auch gegen verwandte Coronaviren wie das SARS-Virus oder das in China derzeit zirkulierende Virus (2019-nCoV) aktiv sind.

*Gassen NC et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. Nat Commun 10, 5770 (2019).

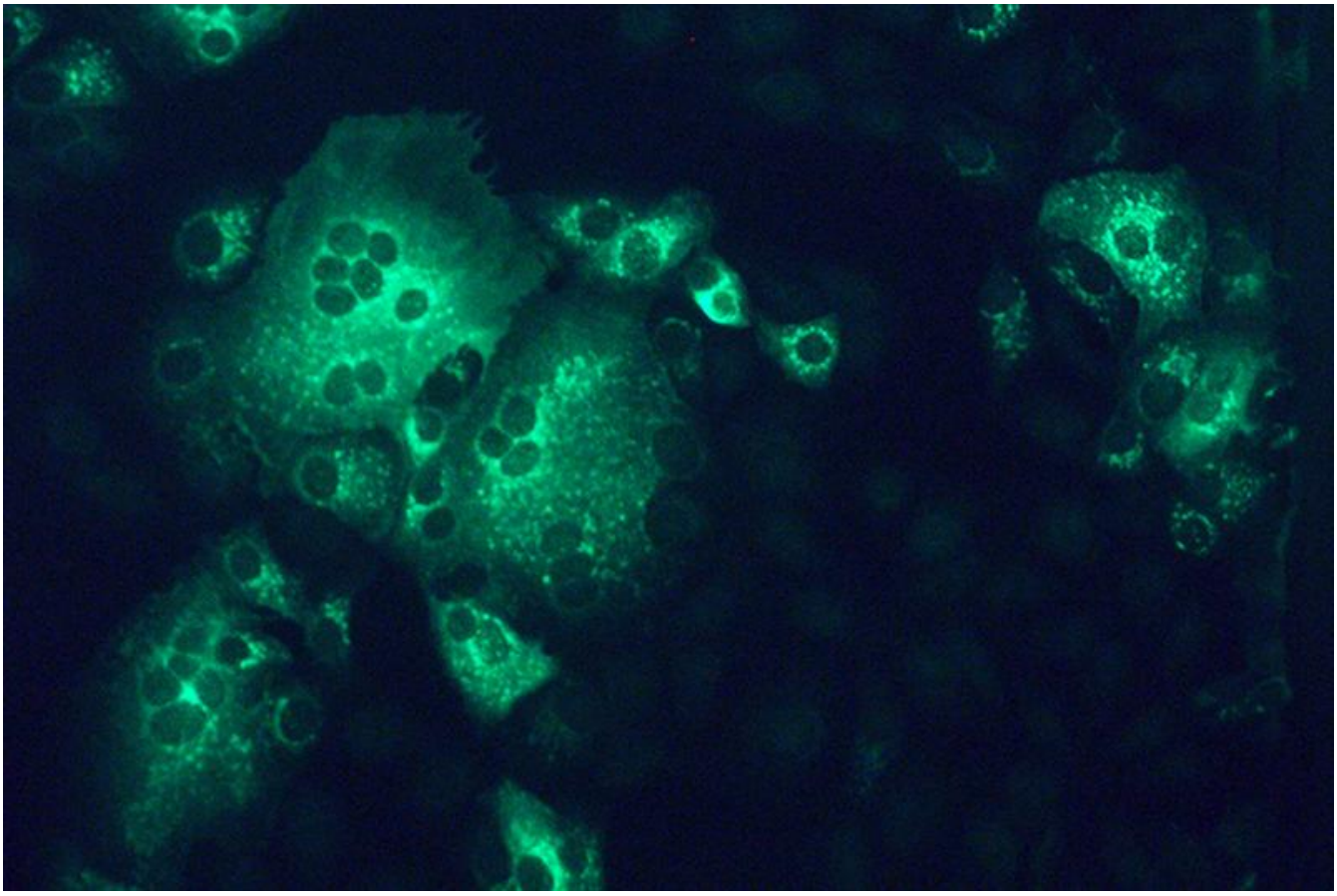
Über das MERS-Coronavirus
Das „Middle East respiratory syndrome coronavirus“ (MERS-CoV) ist ein zoonotisches Virus, das größtenteils von Dromedaren auf den Menschen übertragen wird. Die Infektionshäufigkeit ist auf der Arabischen Halbinsel am höchsten. In begrenztem Maß kann der Erreger jedoch beispielsweise in Krankenhäusern auch von Mensch zu Mensch übertragen werden, was 2015 zu einem größeren Ausbruch der Krankheit in Südkorea führte. In Deutschland gab es bisher vier dokumentierte MERS-Fälle.

Über die Studie
Die Studie wurde gemeinsam von Privatdozent Dr. Müller, Dr. Nils Gassen vom Universitätsklinikum Bonn sowie Dr. Theo Rein vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie geleitet.

contact for scientific information:
Privatdozent Dr. Marcel Müller
Institut für Virologie
Campus Charité Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin
t: +49 30 450 525 097
E-Mail: marcel.mueller@charite.de

Original publication:
https://doi.org/10.1038/s41467-019-13659-4

URL for press release: https://virologie-ccm.charite.de/ Institut für Virologie (CCM)



Affennierenzellen, die mit dem MERS-Coronavirus (grün) infiziert sind. Wie Charité-Forschende jetzt feststellten, lässt sich die Vermehrung des Virus mit SKP2-Hemmern deutlich reduzieren.
Foto: Müller/Charité