

FORSCHUNGSCAMPUS MITTELHESSEN

20. September 2021

Pressemitteilung

Medikamentenforschung: Neues Wirkprinzip gegen Coronaviren**Arbeitsgruppen aus der Pharmakologie und der Virologie der Universität Gießen publizieren umfangreiche Studie in Nature Communications – Forscherinnen und Forscher von der Universität Marburg beteiligt**

Während die Erfolge bei der Impfstoffentwicklung ein wesentlicher Baustein bei der Bekämpfung der Corona-Pandemie sind, gibt es bis jetzt keine zufriedenstellend wirksamen Medikamente, die die Viruslast schnell absenken, das Ausmaß einer Covid-19-Erkrankung begrenzen und so das Sterblichkeitsrisiko verringern könnten. Arbeitsgruppen der pharmakologischen und virologischen Institute des Fachbereichs 11 – Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) ist es nun gelungen, ein neues, gegen Coronaviren (CoV) gerichtetes Wirkprinzip zu identifizieren. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten – in Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe der Philipps-Universität Marburg (UMR) und dank enger Vernetzung in RNA-Virusforschungsverbänden – zeigen, dass die Substanz Thapsigargin die Vermehrung von hochpathogenen Coronaviren, einschließlich SARS-CoV-2, effizient hemmt. Die Studie ist jetzt in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications* publiziert worden.

Die Forscherinnen und Forscher hoffen, dass ihre Ergebnisse zur Entwicklung von wirksamen Anti-CoV-Medikamenten beitragen werden. „Die experimentellen Arbeiten wurden auch unter Pandemiebedingungen konsequent weiterverfolgt und leisten einen innovativen Beitrag zur Erforschung antiviraler Wirkstoffe gegen Coronaviren“, ist der Pharmakologe Prof. Dr. Michael Kracht, federführender Letztautor der Studie, überzeugt. Die Ergebnisse zeigten das hohe, international kompetitive Niveau der Coronavirusforschung am Standort Mittelhessen sowie die sehr gute Vernetzung in den lokalen RNA-Virusforschungsverbänden, die durch die Klinische Forschergruppe (KFO) 309 *Virus-induziertes Lungenversagen: Pathobiologie und neue Therapiestrategien* (Sprecher: Prof. Dr. Werner Seeger, Koordinatorin: Prof. Susanne Herold, beide JLU), den Sonderforschungsbereich (SFB) 1021 *RNA Viren: Metabolismus viraler RNA, Immunantwort der Wirtszellen und virale Pathogenese* (Sprecher: Prof. Dr. Stephan Becker), das Pandemienetzwerk Hessen und die Von Behring-Röntgen-Stiftung, Marburg, gefördert werden.

Ausgangspunkt der Versuche waren Beobachtungen, die einen engen Zusammenhang zwischen der Virusreplikation und Veränderungen im endoplasmatischen Reticulum (ER), eine der größten Zellorganellen, nahelegten. Das ER verfügt über molekulare Sensorsysteme, die fehlgefaltete Proteine, Proteinaggregate und Fremdproteine erkennen können. Eine adaptive ER-Stress-Antwort soll es ermöglichen, den zellulären Stress zu kompensieren und der Zelle zu helfen, in ihren Normalzustand zurückzukehren. „Wenn Coronaviren in eine Zelle eindringen, setzen sie einen massiven Umbau von intrazellulären Membranen in Gang, um die Zellen zu zwingen, zahlreiche sogenannte Doppelmembranvesikel (DMV) auszubilden, in deren Hohlräumen dann die Produktion der viralen Bestandteile beginnt“, erklärt Prof. Ziebuhr, ebenfalls Letztautor dieser Studie, dessen Arbeitsgruppe in der Coronavirusforschung seit langem international ausgewiesen ist.

Dieser rasche Umbau bleibt von der Zelle nicht unbemerkt und ruft eine massive Aktivierung des ER-Stress-Systems hervor. „Im Gegenzug reduzieren CoV die Proteinspiegel von über 150 Proteinen aus dem ER-Stress-Signalweg innerhalb von 24 Stunden“, erklärt Prof. Kracht, dessen Arbeitsgruppe die intrazelluläre Signaltransduktion von Zellen in Entzündungs- und Infektionsmodellen untersucht.

FORSCHUNGSCAMPUS MITTELHESSEN

Um herauszufinden, ob dieser Effekt viruspezifisch war, haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Thapsigargin, einen Naturstoff aus der Pflanze *Thapsia garganica*, eingesetzt, da bekannt war, dass diese Substanz ebenfalls eine bestimmte Form von ER-Stress auslöst. In einigen Versuchen wurde das Thapsigargin auch zu den infizierten Zellen gegeben. Überraschenderweise potenzierte Thapsigargin nicht die virusinduzierte ER-Reaktion, sondern wies einen starken antiviralen Effekt auf. „Diese eher zufällige Beobachtung des Molekularbiologen und Doktoranden Mohammed Samer Shaban aus unserer Gruppe, einem Erstautor der Publikation, war das Schlüsselexperiment unserer Studie“, erklärt Prof. Kracht. In Zusammenarbeit zwischen den Arbeitsgruppen aus der Pharmakologie und der Virologie konnte dann gezeigt werden, dass Thapsigargin nicht nur die Replikation von HCoV-229E, einem weniger pathogenen Erkältungsvirus, sondern auch die der hochpathogenen MERS-CoV und SARS-CoV-2 effektiv blockiert.

„Besonderen Wert haben wir darauf gelegt, diese antiviralen Effekte auch in primären menschlichen Zellen aus dem Bronchialepithel der Atemwege zu demonstrieren, da letztere dem natürlichen Infektionsort von Coronaviren entsprechen“, ergänzt die Virologin und weitere Erstautorin Dr. Christin Müller aus der AG Ziebuhr. Thapsigargin wird seit langem im Hinblick auf seine mögliche Nutzung als Krebsmittel erforscht, da es sehr toxisch für Zellen ist. „Mit diesem Wissen wurden umfangreiche Dosis-Wirkungsstudien in diversen Zellsystemen durchgeführt, die zeigten, dass die antiviralen Effekte von Thapsigargin schon bei sehr niedrigen Konzentrationen auftreten. Unter Thapsigargin fallen die viralen Titer um 100- bis 1.000-fach ab. Bereits eine einmalige Dosis reicht aus, um für bis zu drei Tage die Virusreplikation vollständig zu unterbinden. Zudem ist Thapsigargin bei SARS-CoV-2 zehnfach besser wirksam als Remdesivir“, erklärt die Biologin Dr. Christin Mayr-Buro aus der AG Kracht, ebenfalls Erstautorin.

Doch wie funktioniert Thapsigargin mechanistisch? Hierzu erfolgte eine Untersuchung des Proteoms von infizierten und mit Thapsigargin behandelten Zellen in Zusammenarbeit mit dem Chemiker Dr. Uwe Linne, der die massenspektrometrische Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Marburg und gemeinsam mit Prof. Kracht das zentrale Proteomik-Projekt des SFB1021 leitet. Mittels modernster Verfahren wurden über 5.000 zelluläre Proteine aus kleinsten Probenmengen der infizierten Zellen vermessen. Bioinformatische und funktionelle Analysen zeigten, dass Thapsigargin den Stoffwechsel der infizierten Zellen verbessert und zusätzlich den Prozess der Autophagie hemmt.

„Im Prinzip stoppt Thapsigargin nicht nur die rasante Vermehrung der Viren in der Zelle, sondern reprogrammiert diese Zelle auch so, dass sie länger eine tödliche Virusinfektion überleben kann“, stellt Prof. Kracht fest und ordnet den wissenschaftlichen Mehrwert der Studie ein: „Selbst, wenn Thapsigargin am Ende nicht klinisch einsetzbar sein sollte, zeigen unsere Forschungsergebnisse eindeutig, dass Anti-CoV-Therapeutika viele Schaltstellen gleichzeitig blockieren müssen, um effektiv zu sein. Diese chemische Programmierung einer infizierten Zelle auf vielen Ebenen gibt damit ein wichtiges pharmakologisches Wirkprinzip für gegen RNA-Viren gerichtete Medikamente vor.“ Die gemeinsamen Ergebnisse seien somit gleichermaßen für die Grundlagen- als auch für die translationale Forschung relevant, sind die beteiligten Forscherinnen und Forscher überzeugt.

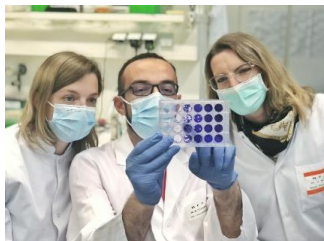
Publikation

Mohammed Samer Shaban, Christin Müller, Christin Mayr-Buro, Hendrik Weiser, Johanna Meier-Soelch, Benadict Vincent Albert, Axel Weber, Uwe Linne, Torsten Hain, Ilya Babayev, Nadja Karl, Nina Hofmann, Stephan Becker, Susanne Herold, M. Lienhard Schmitz, John Ziebuhr, Michael Kracht: Multi-level inhibition of coronavirus replication by chemical ER stress. *Nat Commun* 12, 5536 (2021)

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25551-1>

FORSCHUNGSCAMPUS MITTELHESSEN

Bild



Beurteilung eines Plaque-Assays durch Dr. Christin Mayr-Buro (l.), M. Samer Shikh Shaban (beide Arbeitsgruppe Prof. Kracht, JLU) und Dr. Christin Müller (Arbeitsgruppe Prof. Ziebuhr, JLU). Foto: Heike Schubert

Kontakt

Prof. Dr. Michael Kracht
Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
Telefon: 0641 99-47600
E-Mail: Michael.Kracht@pharma.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. John Ziebuhr
Institut für Medizinische Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
Telefon: 0641 99-41200
E-Mail: john.ziebuhr@viro.med.uni-giessen.de

Weitere Informationen:

Der **Forschungscampus Mittelhessen (FCMH)** ist eine hochschulübergreifende Einrichtung nach § 47 des Hessischen Hochschulgesetzes der Justus-Liebig-Universität Gießen, der Philipps-Universität Marburg und der Technischen Hochschule Mittelhessen zur Stärkung der regionalen Verbundbildung in der Forschung, Nachwuchsförderung und Forschungsinfrastruktur.

Das Erkennen übergreifender Strategien von Mikroben und Viren sowie deren Interaktion untereinander und mit dem Wirt ist das zentrale Ziel der gemeinsamen Forschungsaktivitäten der Forschenden im Campus-Schwerpunkt „Mikroorganismen und Viren“.

Webseite: <https://www.fcmh.de/mv>

Medienkontakte:

Justus-Liebig-Universität Gießen
Pressestelle
Ludwigstraße 23
35390 Gießen
T: 0641 99-12041
E: pressestelle@uni-giessen.de
I: www.uni-giessen.de

Philipps-Universität Marburg
Pressestelle
Biegenstraße 10
35037 Marburg
T: 06421 28-26216
E: pressestelle@uni-marburg.de
I: www.uni-marburg.de

Technische Hochschule Mittelhessen
Pressestelle
Ostanlage 39
35390 Gießen
T: 0641 309-1040
E: pressestelle@thm.de
I: www.thm.de

Forschungscampus Mittelhessen
Geschäftsstelle
Senckenbergstraße 3
35390 Gießen
T: 0641 99-16481
E: geschaefsstelle-fcmh@fcmh.de
I: www.fcmh.de