Coronavirus kapert antivirale Immunfaktoren SARS-CoV-2 nutzt Interferon-induzierte Transmembranproteine zur effektiven Infektion

Wie gelingt es dem Coronavirus sich so effektiv auszubreiten? Das liegt unter anderem daran, dass es sich ursprüngliche „Gegner" zu „Helfern" macht. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Universitätsklinikums Ulm haben in einer Studie gezeigt, dass SARS-CoV-2 sogenannte Interferon-induzierten Transmembranproteine (IFITMs) benutzt, um effektiver in Wirtszellen einzudringen. IFITMs sind eigentlich für ihre antivirale Wirkung bekannt. Die Ulmer Forschenden konnten nun nachweisen, dass SARS-CoV-2 diese Transmembranproteine „missbraucht" und dadurch noch infektiöser wird.

Das Coronavirus nutzt eine Vielzahl an raffinierten Strategien, um das menschliche Immunsystem auszutricksen. Nur so gelingt es SARS-CoV-2, Menschen effektiv zu infizieren und sich rasch auszubreiten. Forscherinnen und Forscher der Ulmer Universitätsmedizin haben nun herausgefunden, dass das Virus, das für die COVID-19-Pandemie verantwortlich ist, bestimmte Membranproteine „kapert" und für seine eigene Vermehrung nutzt. Dabei geht es um sogenannte Interferon-induzierte Transmembranproteine (IFITMs), die bislang eher dafür bekannt sind, dass sie verschiedene virale Krankheitserreger, wie beispielsweise HIV oder Grippeviren, in Schach halten. Die Ulmer Studie zeigt, dass SARS-CoV-2 IFITMs für die effektive Infektion von menschlichen Zellen nutzt. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse kürzlich im Fachjournal „Nature Communications".

„Diese Ergebnisse haben uns sehr überrascht. Waren Interferon-induzierte Transmembranproteine doch bislang eher für ihre antivirale Wirkung bekannt", sagt Professor Frank Kirchhoff. Der Leiter des Instituts für Molekulare Virologie am Universitätsklinikum Ulm ist Seniorautor der Studie. Die Ulmer Daten stehen vermeintlich im Widerspruch zu Resultaten anderer Forschungsgruppen, die berichteten, dass IFITM-Proteine humane Coronaviren hemmen. „Die scheinbaren Widersprüche lassen sich jedoch erklären", hebt Dr. Konstantin Sparrer hervor. Der Wissenschaftler leitet am Institut für Molekulare Virologie eine BMBF-Nachwuchsgruppe und war an der Studie ebenfalls federführend beteiligt. „Frühere Ergebnisse – die wir übrigens experimentell bestätigen konnten – wurden unter sehr künstlichen Bedingungen erzielt. So wurden beispielsweise die IFITMs artifiziell überexprimiert und meist sogenannte Pseudovirionen verwendet", erläutert Kirchhoff und ergänzt „Wenn jedoch Zellen aus relevanten menschlichen Geweben wie Lunge, Herz oder Darm mit richtigem SARS-COV-2 infiziert werden, erhöhen IFITMs die virale Infektion und Produktion infektiöser Viren um mehrere Größenordnungen. Dies konnten wir in unserer Studie ebenfalls zeigen."

SARS-CoV-2 tritt über das Spike-Protein mit den Transmembranproteinen in Wechselwirkung

Für die Studie, an der auch internationale Kooperationspartner und zahlreiche weitere Forschende der Ulmer Universitätsmedizin beteiligt waren, wurden experimentelle Bedingungen genutzt, die eine größere physiologische Relevanz als die bisher verwendeten Systeme haben. So wurden unter anderem primäre Lungen-, Herz- und Darmzellen und auch Organoide verwendet. Bei schweren Verläufen gehören Lunge, Herz und Darm zu den Hauptzielen einer SARS-CoV-2-Infektion. Organoide sind künstliche 3D-Miniorgane, die die reale Situation – beispielsweise im Darm – besser nachbilden als herkömmliche Zellkulturen.

Die Forscher fanden auch erste Hinweise auf den verstärkenden Mechanismus. „Mit hochleistungsmikroskopischer Bildgebung und hochempfindlichen Interaktionstests konnten wir nachweisen, dass das Spike-Protein von SARS-CoV-2 mit den IFITMs interagiert und diese ausnutzt, was den Virus-Eintritt fördert", bringen Caterina Prelli Bozzo und Rayhane Nchioua – Beide sind Erstautorinnen der Studie – die Ergebnisse auf den Punkt. Umgekehrt konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zeigen, dass die Infektion weit weniger effizient abläuft, wenn die Produktion dieser Membranproteine experimentell unterdrückt wird.

Das unerwartete Ergebnis, dass IFITMs Kofaktoren einer effektiven SARS-CoV-2-Infektion sind, hat auch therapeutisches Potential. „Blockiert man die IFITMs mit Antikörpern, hemmt dies die Infektion menschlicher Lungen-, Herz- und Darmzellen", berichten die Forschenden. Weiterhin hilft das Ergebnis zu erklären, wieso sich dieses Coronavirus so effizient ausbreiten kann: unter anderem indem es Interferon-induzierte Transmembranproteine, die normalerweise antiviral wirken, für eigene Zwecke

missbraucht.

Gefördert wurde das Forschungsprojekt mit Geldmitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) sowie der Sonderfördermaßnahme Covid-19 des MWK. Das Projekt ist eingebettet im DFG-Sonderforschungsbereich 1279 „Nutzung des menschlichen Peptidoms zur Entwicklung neuer antimikrobieller und anti-Krebs Therapeutika“.

Literaturhinweis:

IFITM proteins promote SARS-CoV-2 infection and are targets for virus inhibition in vitro
Caterina Prelli Bozzo, Rayhane Nchioua, Meta Volcic, Lennart Koepke, Jana Krüger, Desiree Schütz, Sandra Heller, Christina M. Stürzel, Dorota Kmiec, Carina Conzelmann, Janis Müller, Fabian Zech, Elisabeth Braun, Rüdiger Groß , Lukas Wettstein , Tatjana Weil, Johanna Weiß, Federica Diofano, Armando A. Rodríguez Alfonso, Sebastian Wiese, Daniel Sauter, Jan Münch, Christine Goffinet, Alberto Catanese, Michael Schön, Tobias M. Boeckers, Steffen Stenger, Kei Sato, Steffen Just, Alexander Kleger, Konstantin M. J. Sparrer & Frank Kirchhoff, in: Nature Communications (2021) 12:4584

https://doi.org/10.1038/s41467-021-24817-y

Pressemitteilung

04.08.2021
Quelle: Universität Ulm

Weitere Informationen

Dr. Konstantin Sparrer
E-Mail: konstantin.sparrer(at)uni-ulm.de

Prof. Dr. Frank Kirchhoff
E-Mail: frank.kirchhoff(at)uni-ulm.de

- Universität Ulm