Seiten-Adresse:
https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/fachbeitrag/pm/koerpereigenes-protein-schwaecht-coronavirus-alpha-1-antitrypsin-hemmt-sars-cov-2-indem-es-virenhelfer-enzym-ausschaltet

Körpereigenes Protein schwächt Coronavirus Alpha 1 Antitrypsin hemmt SARS-CoV-2, indem es Virenhelfer-Enzym ausschaltet

Ulmer Forschende haben untersucht, was der Mensch so alles an antiviralen körpereigenen Proteinen und Peptiden auf Lager hat, die im Kampf gegen das neuartige Coronavirus hilfreiche Dienste leisten. Dabei stießen die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen auf Alpha 1 Antitrypsin. Dieses Protein wirkt antiviral, indem es ein bestimmtes zelluläres Enzym (TMPRSS2) hemmt, das wiederum für die Aktivierung des viralen Spikeproteins von SARS-CoV-2 entscheidend ist. Der Effekt: die Viren können nicht in die Zielzelle eindringen und sich damit nicht weiter ausbreiten.

Der menschliche Organismus ist den Coronaviren nicht gänzlich wehrlos ausgeliefert. Dafür sorgt nicht nur die erregerspezifische Immunabwehr, sondern auch ein Heer von körpereigenen Proteinen, das den viralen Eindringlingen Paroli bietet. Wie Ulmer Forschende herausgefunden haben, gehört dazu das Protein Alpha 1 Antitrypsin (α1AT). Die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen vom Institut für Molekulare Virologie des Universitätsklinikum Ulm haben dafür Lungenspülflüssigkeit auf körpereigene antivirale Proteine untersucht. Dafür wurde eine sogenannte bronchoalveolären Lavage durchgeführt, bei der aus den Lungenbläschen (Alveolen) Körpersekret beziehungsweise Schleim zu Analyse- und Diagnostikzwecken „ausgewaschen" wird. Aus dieser Flüssigkeit isolierten die Ulmer Forschenden enthaltene Proteine sowie Peptide und untersuchten, ob diese die Infektion von Zellen mit SARS-CoV-2 hemmen.

„Dabei stießen wir auf ein ganz besonderes Protein: das Alpha 1 Antitrypsin", sagt Professor Jan Münchvom Institut für Molekulare Virologie am Universitätsklinikum Ulm, der die „Nature Communications"-Studie koordiniert hat. Aus der Biologie und Medizin ist α1AT als sogenanntes „Akute Phase Protein" bekannt. Dazu gehören spezielle Proteine, die verstärkt bei Infektionen und Gewebsverletzungen auftauchen. Alpha 1 Antitrypsin besitzt in diesem Zusammenhang verschiedene entzündungshemmende Eigenschaften. „Aber auch wenn keine Entzündung vorliegt, hilft Alpha 1 Antitrypsin dabei, immunologische Kollateralschäden im Gewebe zu begrenzen, indem es bestimmte Proteasen in Schach hält", erklärt Lukas Wettstein, Doktorand und Erstautor der Studie. Proteasen sind bestimmte Enzyme, die Proteine in Peptide und deren Grundbausteine, die Aminosäuren, zerschneiden.

Alpha 1 Antitrypsim wirkt antiviral, indem es TMPRSS2 hemmt. Die Protease hilft dem Coronavirus bei der Ausbreitung

Eine solche molekulare Protein-Schere ist auch die sogenannte transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2). Sie hilft SARS-CoV-2 dabei, Zellen zu infizieren. Wie bereits bekannt ist, spielt TMPRSS2 eine Rolle bei der Aktivierung des Spike-Proteins, über das sich das Coronavirus an die Zellen „krallt". Das Forschungsteam konnte nun experimentell nachweisen, dass Alpha 1 Antitrypsin die transmembrane Serinprotease 2 hemmt und so seine antivirale Wirkung entfaltet. Dafür haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowohl menschliche Darmkrebszellen als auch primäre Lungenepithelzellen mit α1AT versetzt und anschließend mit SARS-CoV-2 infiziert. Dabei kam heraus, dass α1AT die virale Infektion und die Ausbreitung zwischen den Zellen verhindert.

„Unsere Forschung hat gezeigt, dass das körpereigene Protein Alpha 1 Antitrypsin dem angeborenen Immunsystem dabei helfen kann, die Coronaviren im Zaum zu halten und an der Vermehrung zu hindern", so Carina Conzelmann und Tatjana Weil, die die Experimente im Hochsicherheitslabor durchgeführt haben. Das therapeutische Potential der experimentellen Befunde ist beträchtlich. „Es gibt bereits Alpha 1 Antitrypsin-Medikamente, die bei einer α1AT-Mangelerkrankungen verabreicht werden. Diese Medikamente könnten zur Behandlung und Prävention von COVID-19 in kurzer Zeit umfunktioniert werden", schreiben die Ulmer Forschenden. Der Ansatz ist auf jeden Fall vielversprechend, und die klinischen Studien, die es dafür braucht, laufen bereits. „Körpereigene Proteine wie α1AT stärken also nicht nur unser angeborenes Immunsystem, sondern sie könnten auch im Kampf gegen die Pandemie therapeutisch eingesetzt werden", ist das Forschungsteam überzeugt.

Körpereigene Proteine können auch therapeutisch eingesetzt werden

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt das Projekt im Rahmen ihrer Fokus-Forschungsförderung zu COVID-

19. Durchgeführt wurde die Studie im Rahmen des von der DFG geförderten Sonderforschungsbereichs 1279 „Nutzung des menschlichen Peptidoms zur Entwicklung neuer antimikrobieller und anti-Krebs-Therapeutika“. Beteiligt an dem Forschungsprojekt waren insgesamt 30 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus deutschen Forschungseinrichtungen, Kliniken und Universitäten sowie aus Belgien.

Original Publikation:

Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV-2 infection
Lukas Wettstein, Tatjana Weil, Carina Conzelmann, Janis A. Müller, Rüdiger Groß,
Maximilian Hirschenberger, Alina Seidel, Susanne Klute, Fabian Zech, Caterina Prelli Bozzo, Nico Preising, Giorgio Fois , Robin Lochbaum, Philip Maximilian Knaff, Volker Mailänder, Ludger Ständker, Dietmar Rudolf Thal, Christian Schumann, Steffen Stenger, Alexander Kleger, Günter Lochnit, Benjamin Mayer, Yasser B. Ruiz-Blanco, Markus Hoffmann, Konstantin M. J. Sparrer, Stefan Pöhlmann, Elsa Sanchez-Garcia, Frank Kirchhoff, Manfred Frick & Jan Münch; in: Nature Communications, March 19 2021
https://doi.org/10.1038/s41467-021-21972-0

Pressemitteilung

19.03.2021
Quelle: Universität Ulm

Weitere Informationen

- Universität Ulm