

Bandwurmmittel gegen SARS-CoV-2?

Charité prüft neuen Therapieansatz in klinischer Studie

Gemeinsame Pressemitteilung der Charité, der Universität Bonn und des DZIF

Forschende des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) an der Charité - Universitätsmedizin Berlin und der Universität Bonn haben analysiert, wie SARS-CoV-2 den Stoffwechsel der Wirtszelle zu seinen Gunsten umprogrammiert. Wie sie im Fachblatt *Nature Communications berichten, konnten sie so vier Wirkstoffe identifizieren, die die Vermehrung des Virus in Zellen hemmen: die körpereigenen Stoffe Spermin und Spermidin, das experimentelle Krebsmedikament MK-2206 und das Bandwurmmittel Niclosamid. Ob sich Niclosamid auch bei Menschen als wirksam gegen COVID-19 erweist, untersucht die Charité jetzt in einer klinischen Studie.**

Viren sind für ihre Vermehrung von der Maschinerie der Wirtszelle abhängig und nutzen deren molekulare Bausteine. Um vom Immunsystem nicht entdeckt zu werden, müssen sie gleichzeitig dafür sorgen, dass sie den zellulären Überwachungssensoren entgehen. Dazu manipulieren sie verschiedene Prozesse innerhalb der gekaperten Zelle - und jedes Virus verfolgt dabei eine unterschiedliche Strategie. Ein Team um Privatdozent Dr. Marcel Müller vom Institut für Virologie der Charité und Dr. Nils Gassen von der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn hat jetzt untersucht, wie SARS-CoV-2 die Zelle zu seinen Gunsten umprogrammiert. Die wichtigste Erkenntnis: Das neue Coronavirus drosselt den zelleigenen Recycling-Mechanismus - die sogenannte Autophagie. Dieser Prozess der „Selbstverdauung“ dient dazu, molekulare Bausteine für neue Zellstrukturen zu produzieren, indem beschädigtes Zellmaterial und Abfallprodukte abgebaut werden.

„Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass SARS-CoV-2 zwar die Bausteine der Zellen für seine eigenen Zwecke nutzt, ihnen gleichzeitig aber auch Nahrungsreichtum vortäuscht und damit das zelluläre Recycling bremst“, erklärt der Erstautor der Studie Dr. Gassen. Dafür analysierten die Forschenden im Detail den Stoffwechsel und die Verarbeitung molekularer Signale in SARS-CoV-2-infizierten Zellen und Lungengewebe von COVID-19-Patientinnen und Patienten. „Vermutlich entgeht SARS-CoV-2 so seinem eigenen Abbau, denn auch Viren werden von der Zelle per Autophagie entsorgt“, ergänzt Letztautor und DZIF-Forscher Privatdozent Dr. Müller. „Dieselbe Umprogrammierungsstrategie verfolgt auch das MERS-Coronavirus, für das wir die Hemmung der Autophagie bereits vor über einem Jahr zeigen konnten. Es gibt jedoch auch Coronaviren, die im Gegenteil die Autophagie anregen; das sind insbesondere solche, die Tiere befallen.“

Die Ergebnisse der Untersuchung legten nahe, dass der Recycling-Mechanismus ein möglicher Angriffspunkt für die COVID-19-Therapie sein könnte. Die Forschenden prüften daher, ob Substanzen, die das Zell-Recycling ankurbeln, die Vermehrung von SARS-CoV-2 in Zellen bremsen können. Tatsächlich erwiesen sich vier Verbindungen als wirksam - und zwar solche, die bei Menschen bereits angewendet werden. Dazu zählte das Polyamin Spermidin, ein Autophagie-förderndes Stoffwechselprodukt, das jede Zelle des Körpers selbst herstellen kann und auch von Bakterien im Darm produziert wird. Es kommt in Nahrungsmitteln wie Weizenkeimen, Soja, Pilzen oder reifem Käse vor und ist auch als Nahrungsergänzungsmittel frei erhältlich. Gaben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Spermidin zu SARS-CoV-2-infizierten Zellen, produzierten

die Zellen 85 Prozent weniger infektiöse Viruspartikel. Auch Spermin, ein mit Spermidin verwandtes körpereigenes Polyamin, reduzierte die Virusproduktion um mehr als 90 Prozent in menschlichen Lungenzellen und Darm-ähnlichen Zellverbänden, den sogenannten Organoiden.

„Diese deutlichen Effekte von Spermidin und vor allem Spermin sind einerseits natürlich ermutigend, weil bei körpereigenen Stoffen erst einmal weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind“, sagt Privatdozent Dr. Müller. „Allerdings haben wir mit Reinsubstanzen gearbeitet, die in dieser Form nicht für eine medikamentöse Einnahme geeignet sind. Insbesondere Spermidin ist in der Zellkultur erst bei einer recht hohen Konzentration nennenswert wirksam. Bevor man die Polyamine für eine Behandlung von COVID-19 in Betracht ziehen kann, sind deshalb noch viele Fragen zu klären: Erreicht man im Organismus überhaupt eine Konzentration im Blut, die für eine Hemmung der Virusvermehrung in den Atemwegen ausreicht? Und wenn ja: Wäre eine Gabe vor oder während der Infektion sinnvoll? Gibt es Nebenwirkungen? Unsere Erkenntnisse aus der Zellkultur sind aber ein guter Ausgangspunkt für Studien am Tiermodell. Von einer Selbsteinnahme ist abzuraten – auch weil Viren Polyamine für ihre Vermehrung nutzen und es daher auf die richtige Dosierung ankommt. Dasselbe gilt für das Fasten, das die Autophagie im Körper anregen kann: Es ist nicht klar, ob COVID-19-Patienten vom Fasten profitieren würden, da der Körper ja während einer Infektion viel Energie für die Immunreaktion braucht.“

Die dritte Substanz, die sich als wirksam gegen SARS-CoV-2 erwies, war MK-2206, ein sogenannter AKT-Hemmer. Der Wirkstoff wird derzeit in klinischen Studien auf seine Verträglichkeit und Wirksamkeit gegen verschiedene Krebsarten hin untersucht. In der aktuellen Arbeit reduzierte MK-2206 die Produktion von infektiösen SARS-2-Coronaviren um rund 90 Prozent – und zwar in Konzentrationen, die in einer früheren Studie im Blutplasma der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereits erreicht wurde. „Auf Basis unserer Daten halte ich MK-2206 für einen interessanten Wirkstoffkandidaten gegen COVID-19, der nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse auch klinische Studien rechtfertigen würde“, erklärt Privatdozent Dr. Müller.

Die Verbindung mit dem größten antiviralen Effekt war das Bandwurmmittel Niclosamid, das sich in einer früheren Studie des Forschungsteams bereits als wirksam gegen das MERS-Coronavirus gezeigt hatte: Es senkte die Produktion infektiöser SARS-CoV-2-Partikel um mehr als 99 Prozent. „Niclosamid hat in unseren Zellkultur-Untersuchungen den stärksten Effekt gezeigt und ist außerdem ein seit Jahren für Bandwurm-Infektionen zugelassenes Medikament, das bei potenziell wirksamen Dosierungen gut verträglich ist“, sagt Privatdozent Dr. Müller. „Wir halten es für den vielversprechendsten der vier neuen Wirkstoffkandidaten. Deshalb prüfen wir an der Charité jetzt im Rahmen einer klinischen Studie, ob Niclosamid auch bei COVID-19-Betroffenen positive Effekte erzielen kann. Über diese Entwicklung freue ich mich sehr, denn sie zeigt, wie schnell Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung Patientinnen und Patienten erreichen können, wenn Forschung und Krankenversorgung eng verzahnt sind und effizient zusammenarbeiten.“

Die Phase-II-Studie mit dem Titel „NICCAM“ wird geleitet von Prof. Dr. Martin Witztenrath, Stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité. In der Studie wird untersucht, ob Niclosamid in Kombination mit dem ebenfalls zugelassenen Medikament Camostat bei Patientinnen und Patienten mit kürzlich (vor wenigen Tagen) diagnostiziertem COVID-19 sicher anwendbar, verträglich und wirksam ist. Für die Studie werden Teilnehmerinnen und Teilnehmer gesucht. Interessierte können sich unter Tel. +49 30 450 539 210 bzw. patienten@charite-research.org bei der Charité Research Organisation über die Studie informieren.

*Gassen NC et al. SARS-CoV-2-mediated dysregulation of metabolism and autophagy uncovers host-targeting antivirals. Nat Commun (2021), doi: 10.1038/s41467-021-24007-w

Über die NICCAM-Studie

Die [Phase-II-Studie „NICCAM“](#) wird von der Charité Research Organisation in Kooperation mit dem Pharmaunternehmen Bayer durchgeführt und vom Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) gefördert. Sie untersucht die Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie aus Niclosamid und Camostat, auch vorläufige Wirksamkeitsdaten werden erhoben. Camostat ist ein in Japan für die Behandlung von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und Speiseröhre zugelassenes Medikament, das die Vermehrung von SARS-CoV-2 in präklinischen Studien gemindert hat. An der Studie teilnehmen können Frauen und Männer, die kürzlich über einen Schnelltest oder einen PCR-Test positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden.

Links:

[Originalpublikation](#)

[Registereintrag Phase-II-Studie NICCAM](#)

[Informationen zur NICCAM-Studie für Interessierte](#)

[Pressemitteilung zur Wirksamkeit Autophagie-fördernder Stoffe gegen MERS vom 29. Januar 2020](#)

[Institut für Virologie der Charité](#)

[Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité](#)