

Coronavirus sabotiert Immunabwehr

Forscher aus München und Ulm decken auf: SARS-CoV-2 entwapfnet menschliche Zellen durch „Shutdown“ der Proteinfabriken

Das neue pandemische Coronavirus SARS-CoV-2 hat die menschliche Immunantwort im Griff. Wissenschaftler der LMU München und des Universitätsklinikums Ulm haben nun gemeinsam aufgedeckt, wie das Virus durch gezielte Sabotage der zellulären Proteinproduktion das angeborene Immunsystem lahmlegt. Ein kleines Protein spielt dabei die Hauptrolle: das sogenannte Nichtstrukturprotein 1 (Nsp1). Diese bahnbrechenden Erkenntnisse wurden in der angesehenen Fachzeitschrift Science veröffentlicht.

Nichtstrukturproteine (Nsp) sind Virusproteine, die keine Bestandteile des Virus selbst sind. Stattdessen unterstützen sie das Virus bei der Vermehrung, indem sie beispielsweise die zellulären Abwehrreaktionen schwächen. „Wir können nun im Detail nachvollziehen, wie dieses Helfer-Protein die Aktivierung des angeborenen Immunsystems unterdrückt: Es bringt die Ribosomen, also die ‚Proteinfabriken‘ der Zelle, zum Stillstand. Es kommt dort quasi zum ‚Shutdown‘“, erklären Prof. Roland Beckmann vom Genzentrum der LMU München und Dr. Konstantin Sparrer, Arbeitsgruppenleiter am Institut für Molekulare Virologie des Universitätsklinikums Ulm in ihrer gemeinsamen Studie.

Mit Hilfe hochauflösender cryo-elektronenmikroskopischer Verfahren haben die Wissenschaftler um Prof. Roland Beckmann vom Genzentrum der LMU München beobachtet, wie Nsp1 an die menschlichen Proteinfabriken, die Ribosomen, andockt. Dort verhindert es die Synthese von neuen Proteinen (Translation), indem es den Kanal verstopft, über den die Proteinbaupläne, die sogenannte mRNA, abgelesen werden. Die Forschungsgruppe um Dr. Konstantin Sparrer konnte dies in humanen Zellen experimentell bestätigen und zeigen, dass Nsp1 durch die Blockade der Ribosomen die Produktion anti-viraler Proteine und Signalmoleküle komplett lahmlegt. Die angeborene Immunabwehr ist somit blockiert und das Virus hat freie Bahn bei seiner Vermehrung.

Diese neuen Erkenntnisse über die Interaktion von Wirtszelle und Virus eröffnen bisher unbekannte Möglichkeiten zur Therapie und Prävention von Covid-19. „Wenn wir verhindern können, dass das virale Helfer-Protein Nsp1 an Ribosomen bindet, können wir bewirken, dass die angeborene Immunantwort gegen SARS-CoV-2 funktionsfähig bleibt und das Virus wirksam kontrolliert“, sind sich die Forscher aus München und Ulm einig. Hier bieten sich also vielversprechende neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Medikamenten gegen SARS-CoV-2.

Gefördert wurde der Ulmer Teil der Science-Studie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Schwerpunktprogrammes 1923 „Innate Sensing and Restriction of Retroviruses“ sowie über den Sonderforschungsbereich 1279 „Nutzung des menschlichen Peptidoms für die Entwicklung neuer antimikrobieller und anti-Krebs Therapeutika“. Weitere Fördermittel kommen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie vom Bausteinprogramm der Universität Ulm.

Originalpublikation:

Matthias Thoms, Robert Buschauer, Michael Ameisemeier, Lennar Koepke, Timo Denk, Maximilian Hirschenberger, Hanna Kratzat, Manuel Hayn, Timur Mackens-Kiani, Jingdong Cheng, Jan Straub,

Christina M. Stürzel, Thomas Fröhlich, Otto Berninghausen, Thomas Becker, Frank Kirchhoff,
Konstantin M.J. Sparrer, Roland Beckmann:
Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2,
Science 2020, 17 July doi.org/10.1126/science.abc8665