

## Covid-19: Antivirale Strategie mit Doppelwirkung

### **Frankfurter Forschende identifizieren mögliche Schwachstelle des Sars-CoV-2-Virus**

Wenn das Sars-CoV-2-Virus in menschliche Zellen eindringt, lässt es eigene Proteine durch die menschliche Wirtszelle herstellen. Eines dieser Virus-Proteine namens PLpro ist essenziell für die Vermehrung und schnelle Ausbreitung des Virus. Ein internationales Team von Wissenschaftlern unter der Federführung der Goethe-Universität und des Universitätsklinikums Frankfurt sowie des Max-Planck-Instituts für Biophysik in Frankfurt am Main hat nun herausgefunden, dass die pharmakologische Hemmung dieses viralen Enzyms nicht nur die Virusvermehrung blockiert, sondern gleichzeitig auch die antivirale Immunantwort stärkt.

Bei einer Infektion muss das SARS-CoV-2-Virus verschiedene Abwehrmechanismen des menschlichen Körpers überwinden. Dazu gehört die unspezifische oder angeborene Immunabwehr. Dabei setzen befallene Körperzellen Botenstoffe frei, so genannte Typ-I-Interferone. Diese locken natürliche Killerzellen an, die die infizierten Zellen abtöten.

Das Sars-CoV-2-Virus ist unter anderem auch deshalb so erfolgreich – und damit gefährlich –, weil es die unspezifische Immunantwort unterdrücken kann. Dazu lässt es die menschliche Zelle das Virus-Protein PLpro (Papain-like Protease) herstellen. PLpro hat zwei Funktionen: Es wirkt bei der Reifung und Freisetzung neuer Virenpartikel mit, und es unterdrückt die Bildung von Typ-I-Interferonen. Diese Prozesse konnten die deutschen und niederländischen Wissenschaftler jetzt in Zellkultur-Experimenten beobachten. Blockierten sie zudem PLpro, so wurde die Virusproduktion gehemmt und gleichzeitig die angeborene Immunantwort der menschlichen Zellen gestärkt. Die molekulardynamischen Rechnungen von Laura Schulz und Ahmad Reza Mehdipour am Max-Planck-Institut für Biophysik und an der Max Planck Computing and Data Facility in Garching haben wesentlich dazu beigetragen, den zugrunde liegenden Mechanismus aufzuklären und die Bindung des Inhibitors besser zu verstehen.

### **Vielversprechende Behandlungsstrategie**

Ivan Đikić, Letztautor der Arbeit, erklärt: „Wir haben den Wirkstoff GRL-0617 verwendet, einen nicht kovalenten Inhibitor von PLpro, und dessen Wirkweise biochemisch, strukturell und funktionell genau untersucht. Wir kamen zu dem Schluss, dass die Hemmung von PLpro eine vielversprechende therapeutische „Doppelschlag“-Strategie zur Behandlung von Covid-19 ist. Die Weiterentwicklung PLpro-hemmender Substanzklassen zum Einsatz in klinischen Studien ist nun eine zentrale Herausforderung für diesen Therapieansatz.“

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass das Virus-Protein PLpro von Sars-CoV-2 mit höherer Aktivität ISG-15 (Interferon-stimuliertes Gen-15) von zellulären Proteinen abspaltet als das Sars-Äquivalent, was zu einer stärkeren Hemmung der Interferon-Typ-I-Produktion führt. Dies steht im Einklang mit neueren klinischen Beobachtungen, die zeigen, dass Covid-19 im Vergleich zu anderen Atemwegsviren wie Influenza und Sars eine reduzierte Interferonantwort aufweist.

Um im Detail zu verstehen, wie die Hemmung von PLpro das Virus stoppt, haben Wissenschaftler in Frankfurt, München, Mainz, Freiburg und Leiden in enger Zusammenarbeit ihre biochemischen, strukturellen, computergestützten und virologischen Fachkenntnisse kombiniert. Sandra Ciesek,

Direktorin des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt, erklärt, dass die Papain-like Protease für sie als Ärztin ein äußerst attraktives antivirales Ziel ist, da dessen Hemmung ein „Doppelschlag“ gegen SARS-CoV-2 wäre. Sie betont die exzellente Zusammenarbeit der Institute: „Insbesondere bei der Erforschung eines neuen Krankheitsbildes profitieren alle von der interdisziplinären Zusammenarbeit und den unterschiedlichen Erfahrungen und Sichtweisen.“ Gerhard Hummer vom Max-Planck-Institut für Biophysik ergänzt: „Diese Arbeit ist das Ergebnis einer breit angelegten Zusammenarbeit. Unter schwierigen Umständen am Höhepunkt der ersten Covid-19-Welle haben hier viele Forscher und Forscherinnen entdeckt, wie das Virus unsere Immunantwort stört und zugleich mögliche therapeutische Ansätze in Form eines Inhibitors aufgezeigt.“

### **Originalpublikation**

Donghyuk Shin, D.; Mukherjee, R.; Grewe, D.; Bojkova, D.; Baek, K.; Bhattacharya, A.; Schulz, L.; Widera, M.; Mehdipour, A. R.; Tascher, G.; Knobloch, K.-P.; Rajalingam, K.; Ovaa, H.; Schulman, B.; Cinatl, J.; Hummer, G.; Ciesek, S.; Dikic, I.

### **Inhibition of papain-like protease PLpro blocks 1 SARS-CoV-2 spread and 2 promotes anti-viral immunity**

Nature