

## Protein ZAP hemmt Vermehrung von SARS-CoV-2 um das 20-Fache

### Studie des HZI und HIRI untersucht antivirales Protein der Immunabwehr

Wissenschaftler:innen des Würzburger Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig weisen erstmals nach, wie ZAP, ein Protein der menschlichen Immunabwehr, den Vermehrungsmechanismus des Coronavirus SARS-CoV-2 hemmt und die Viruslast um das 20-Fache reduzieren kann. Die Erkenntnisse wurden heute im Fachjournal *Nature Communications* veröffentlicht. Sie können dazu beitragen, antivirale Mittel im Kampf gegen die Pandemie zu entwickeln.

SARS-CoV-2 und andere Viren, deren Erbgut aus Ribonukleinsäuren (RNA) besteht, nutzen einen Vermehrungstrick, der als programmierte ribosomale Leserasterverschiebung bezeichnet wird. Dabei erweisen sich diese Viren als Meister der Manipulation: Sie dringen in die Wirtszellen ein und kapern dort den Prozess, den die Zellen nutzen, um genetische Informationen von einer Boten-RNA abzulesen und Proteine herzustellen. Die Viren verändern die Leserichtung: Dadurch können sie ihre eigenen Proteine produzieren und sich vermehren.

Auf der Suche nach Möglichkeiten, diesen Vermehrungstrick beim Coronavirus SARS-CoV-2 zu unterbinden, haben Forschende am HIRI jetzt einen Restriktionsfaktor namens ZAP identifiziert. ZAP (von Englisch: Zinc Finger Antiviral Protein) ist als immunmodulatorisches und antivirales Protein bereits bekannt: „ZAP ist ein multifunktionales Molekül in der Immunabwehr, das eine überschießende Immunantwort beruhigen und die virale Aktivität herunterfahren kann“, erklärt Jun. Prof. Neva Caliskan, Forschungsgruppenleiterin am HIRI und Leiterin der Studie.

### Starker Rückgang der Viruslast

Noch nicht erforscht war bislang, ob und wie Proteine wie ZAP in die ribosomale Leserasterverschiebung von SARS-CoV-2 eingreifen. „Die Leserasterverschiebung hat sich evolutionär als Herzstück der Virusreplikation durchgesetzt. Und genau das macht sie zu einem attraktiven Wirkstoffziel“, sagt Matthias Zimmer, einer der zwei Erstautoren der Studie. „Interessanterweise konnten wir nachweisen, dass ZAP an die virale RNA bindet, die die Leserasterverschiebung auslöst“, ergänzt der HIRI-Doktorand aus der Forschungsgruppe „Rekodierungsmechanismen in Infektionen“ von Caliskan.

„ZAP greift in die strukturelle Faltung der Coronavirus-RNA ein und unterbindet das Signal, das SARS-CoV-2 aussendet, um die Wirtszellen zur Produktion seiner Replikationsenzyme zu bewegen“, beschreibt HIRI-Doktorandin Anuja Kibe, zweite Erstautorin der Studie, den antiviralen Effekt des Proteins. Und mehr noch: In Zusammenarbeit mit Forschenden am HZI in Braunschweig, das das HIRI gemeinsam mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg gegründet hat, konnte das Team nachweisen, dass Wirtszellen mit einem erhöhten ZAP-Spiegel eine etwa 20-fach reduzierte Virusmenge aufweisen. Das gehäufte Auftreten - oder Fehlen - des Proteins könnte somit auch ein Indikator dafür sein, ob eine Corona-Infektion einen leichten oder schweren Verlauf nimmt.

Um die dahinterstehenden molekularen Mechanismen vollständig zu verstehen, bedarf es noch

weiterer Forschung. Doch bereits jetzt sind die Studienergebnisse ausgesprochen vielversprechend: „Unsere Erkenntnisse geben Anlass zur Hoffnung, dass ZAP als Vorlage genutzt werden könnte, um mögliche neue antivirale Mittel zu entwickeln“, sagt Caliskan.

## **Über ZAP in der aktuellen Studie**

Das sogenannte Zinkfinger antivirale Protein (kurz ZAP) ist ein multifunktionales Protein der Immunabwehr und hemmt die Replikation bestimmter Viren. Es kommt in einer kurzen (ZAP-S) und einer langen Form (ZAP-L) vor. Die beschriebenen Effekte der aktuellen Untersuchungen beziehen sich auf ZAP-S.

## **Originalpublikation**

Zimmer M, Kibe A, Rand U, Pekarek L, Ye L, Buck S, Smyth R, Cicin-Sain L, Caliskan N. The short isoform of the host antiviral protein ZAP acts as an inhibitor of SARS-CoV-2 programmed ribosomal frameshifting. *Nature Communications*, 10.12.2021. DOI: 10.1038/s41467-021-27431-0

Die Studie wurde gefördert aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft, des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur und des Europäischen Forschungsrats.

## **Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:**

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Weitere Informationen: [www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)

## **Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung:**

Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) wurde im Mai 2017 als gemeinsame Einrichtung des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) gegründet. Mit Sitz auf dem Campus des Würzburger Uniklinikums widmet sich das HIRI als weltweit erstes Institut seiner Art der Rolle von Ribonukleinsäuren (RNAs) in Infektionsprozessen. Auf Basis dieser Erkenntnisse werden in einem integrativen Forschungsansatz neue Therapieansätze entwickelt und diese durch Entwicklung pharmazeutischer Anwendungsformen klinisch anwendbar gemacht. [www.helmholtz-hiri.de](http://www.helmholtz-hiri.de)