

Virusinfektionen

Hemmung eines zellulären Enzyms kann virale Vermehrung bremsen

Forschende am Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel haben ein synthetisches Protein identifiziert, das die Aktivität eines zellulären Signalwegs dämpft, der bei Virusinfektionen eine Rolle spielt. Ihre Entdeckung könnte zur Entwicklung von Medikamenten zur Bekämpfung von Viren wie Influenza A und Zika beitragen.

Wenn zum Beispiel das Grippevirus in eine Körperzelle eindringt, muss es zur Replikation sein genetisches Material freisetzen, das in einer Proteinhülle, dem sogenannten Kapsid, verpackt ist. Dazu nutzt das Virus einen Teil der molekularen Maschinerie der Zelle: An das Virus angehängt sind lose Ketten von Ubiquitin, einem Protein, das mit dem zellulären Enzym HDAC6 interagiert. HDAC6 wiederum bindet an Komponenten des Zytoskeletts und an Motorproteine, wodurch das Kapsid in Stücke zerteilt wird, damit es von der Zelle ab-

gebaut werden kann. Durch das Aufbrechen des Kapsids (uncoating) wird das genetische Material des Virus in der Zelle freigesetzt, was die virale Infektion erleichtert.

Um zu testen, ob eine Störung der Interaktion von HDAC6 mit Ubiquitin eine Grippeinfektion verhindern kann, untersuchten Longlong Wang und seine Kollegen in der Matthias-Forschungsgruppe am FMI DARPin (designed ankyrin repeat proteins), eine Klasse synthetischer Proteine, die an eine Vielzahl von Zielen binden können. Die Forschenden fanden ein DARPin, das an HDAC6 bindet und dessen Bindung an Ubiquitin verhindern kann, und zwar sowohl in vitro als auch in Zellkulturen. Zellen, die dieses DARPin exprimieren, zeigten eine geringere Infektionsrate nicht nur mit dem Influenza-A-Virus, sondern auch mit dem Zika-Virus. Das Zika-Virus, das durch Mückenstiche übertragen wird, verur-

sacht eine Krankheit, die bei schwangeren Frauen zu Totgeburten oder Geburtsfehlern wie einem unterdurchschnittlich grossen Kopf und Gehirn führen kann.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bindung von HDAC6 an Ubiquitin ein attraktives Ziel für die Entdeckung von antiviralen Medikamenten sein könnte, von denen es bis anhin nur sehr wenige gibt. «Viren akkumulieren schnell Mutationen, die zu einer Resistenz gegen antivirale Medikamente führen können», sagt der Hauptautor der Studie, Patrick Matthias. Aus diesem Grund, so fügt er hinzu, seien Wissenschaftler daran interessiert, zelluläre Signalwege wie jenen, den sein Team ins Visier genommen habe, gezielt anzugehen.

FMI/RABE ▲

Medienmitteilung Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) vom 12. Mai 2022 auf idw-online.de.