

Gekaperte Mitochondrien könnten COVID-19 auslösen, so die Studie

Anmerkung der Redaktion: Die in diesem Artikel veröffentlichten Informationen sind zum Zeitpunkt der Veröffentlichung korrekt. Die aktuellen Richtlinien und Empfehlungen der UAB zu COVID-19 finden Sie immer unter uab.edu/uabunited.

Mitochondrien sind ja bekanntlich die "Kraftwerke der Zellen". Könnten sie auch für die Induktion von COVID-19 verantwortlich sein? In einer faszinierenden neuen Studie stellen der Mitochondrienexperte der UAB, Dr. Keshav Singh, und seine Mitautoren mehrere konvergierende Beweise vor.

Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in Pathogenesis of COVID-19, das am 8. Juni 2020 im American Journal of Physiology veröffentlicht wurde, legt Ergebnisse aus Studien über das ursprüngliche SARS-Virus und die aktuelle SARS-CoV-2-Pandemie dar, die darauf hindeuten, wie das Virus mit den Mitochondrien in menschlichen Zellen kommuniziert und sie manipuliert, um die Immunabwehr dieser Zellen zu umgehen.

"Wir wissen, dass das Virus das endoplasmatische Retikulum der Wirtszelle nutzt, um Doppelmembranbläschen zu erzeugen, in denen es sich versteckt und vermehrt", so Singh, Professor und Joy and Bill Harbert Endowed Chair in Cancer Genetics in der Abteilung für Genetik. "Was wir in dieser Arbeit herausgefunden haben, ist, dass es eine Wechselwirkung zwischen den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum gibt, und wenn die Mitochondrien gestresst sind, werden aus den Mitochondrien stammende Doppelvesikel gebildet."

Die Forscher haben noch keine experimentellen Beweise dafür, was sich in diesen Strukturen befindet, aber "ich vermute, dass diese aus den Mitochondrien stammenden Doppelvesikel, die als tragbare Organellen fungieren, die viralen Informationen wie Träger zum endoplasmatischen Retikulum bringen", so Singh.

Warum sich mit Mitochondrien anlegen?

Aber Mitochondrien werden nicht nur zum Holen und Tragen benutzt. Sie produzieren Proteine mit der Bezeichnung MAVS (mitochondrial antiviral-signaling proteins), die den Selbstmord der Zelle oder die Apoptose einleiten können, wenn sie Anzeichen einer Virusinfektion der Zelle erkennen. In einer Veröffentlichung vor einigen Jahren wurde berichtet, dass das ursprüngliche SARS-Virus MAVS durch sein Protein ORF9b beeinflusste, das auch in SARS-CoV-2 vorhanden ist, so Singh. Dies ist nur eines von mehreren verschiedenen SARS-CoV-2-Proteinen, die sich in den Mitochondrien ansiedeln, sobald sie produziert werden, berichten Singh und seine Mitautoren in ihrer neuen Arbeit - darunter die Nicht-Strukturproteine 7 und 8, das Strukturprotein M und das akzessorische Protein ORF9b. Sie weisen darauf hin, dass noch unklar ist, wie die RNA des Virus in die Mitochondrien menschlicher Zellen gelangt.

"Ich vermute, dass diese aus den Mitochondrien stammenden Doppelvesikel, die als tragbare Organellen fungieren, die viralen Informationen wie Träger zum endoplasmatischen Retikulum bringen."

Die Methode, die SARS-CoV-2 verwendet, um überhaupt in menschliche Zellen zu gelangen, ist viel klarer. Das Virus ist mit Spike-Proteinen bedeckt, die mit Rezeptoren für das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) auf menschlichen Zellen interagieren. Wenn SARS-CoV-2 diese Rezeptoren besetzt, sinkt der ACE2-Spiegel in der Zelle - und eine der Funktionen von ACE2 ist die Regulierung der Mitochondrienfunktion. Singh und seine Mitautoren stellen fest, dass höhere ACE2-Spiegel die gestörte Mitochondrienfunktion wiederherstellen können. In der Zwischenzeit werden die Spike-Proteine selbst durch die Transmembran-Serinprotease 2 (TMPRSS2) angeregt. TMPRSS2 wird durch Androgen, das männliche Sexualhormon, induziert, und sowohl Androgen- als auch Östrogenrezeptoren sind in den Mitochondrien lokalisiert. Dies

könnte dazu beitragen, die Tatsache zu erklären, dass Männer eher als Frauen mit COVID-19 infiziert werden und daran sterben, berichten Singh und seine Mitautoren.

Eine mitochondriale Dysfunktion könnte weitere COVID-19-Unterschiede erklären. Mit zunehmendem Alter nimmt die Funktion der Mitochondrien ab, und Krankheiten wie Diabetes verstärken ebenfalls die mitochondriale Dysfunktion, so Singh. Seine Arbeit enthält auch Hinweise darauf, dass mitochondriale Mutationen, die in einigen Populationen weltweit vorkommen - insbesondere bei Menschen europäischer, kaukasischer und westasiatischer Abstammung - Schutzwirkungen gegen eine SARS-CoV-2-Infektion haben könnten.

Diese Beobachtungen könnten dazu beitragen, die überproportionalen Auswirkungen von COVID-19 auf ältere Bevölkerungsgruppen und Afroamerikaner zu erklären. Singh hat die rassischen Ungleichheiten bei Prostatakrebs untersucht. Nach Angaben des National Cancer Institute ist die Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu sterben, bei afroamerikanischen Männern doppelt so hoch wie bei weißen Männern. "Wenn wir uns die Ungleichheiten bei Prostatakrebs bei afroamerikanischen Männern angesehen haben, ist ihr mitochondrialer DNA-Gehalt in normalen Prostatazellen niedrig und er wird noch niedriger, wenn sie Prostatakrebs haben", sagte Singh.

Er wies darauf hin, dass seit langem bekannt ist, dass eine mitochondriale Dysfunktion zu Mutationen in der Kern-DNA und unsterblichen Zellen bei Krebs führen kann. "Das Virus kann sich eine unsterbliche Zelle zunutze machen, so dass es sich leicht vermehren kann", sagte Singh.

Viele verschiedene Wege

"Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Medikamente, die selektiv die mitochondriale Funktion wiederherstellen und die mitochondriale Biogenese fördern, als entzündungshemmende Mittel zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19.... dienen könnten. Wir suchen aktiv nach Möglichkeiten, die wir im Labor testen können, darunter auch von der FDA zugelassene Medikamente."

Die neue Arbeit eröffne "viele verschiedene Wege" und werde die Grundlage für weitere Forschungen sein, so Singh. Er ist Teil eines Konsortiums, das unter dem Namen PREPARE-IQ bekannt ist und dem Forscher des Massachusetts Institute of Technology, von IBM, Mount Sinai, LifeNome und des Maimonides Medical Center angehören. Dieses Konsortium setzt sich für DNA-basierte Schwachstellenanalysen großer Populationen ein, um die am stärksten gefährdeten Personen zu identifizieren und zu versorgen und so den Ausbruch von COVID-19 zu verlangsamen oder zu stoppen.

In der Zwischenzeit könnten die Mitochondrien ein neues Ziel für COVID-19-Therapien sein. "Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Medikamente, die selektiv die Funktion der Mitochondrien wiederherstellen und die mitochondriale Biogenese fördern, als entzündungshemmende Wirkstoffe zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 dienen könnten", schreiben Singh und Co-Autoren in der Schlussfolgerung ihrer Arbeit.

"Es hat sich gezeigt, dass Resveratrol und andere Verbindungen die mitochondriale Funktion verbessern", so Singh. "Wir suchen aktiv nach Möglichkeiten, die wir im Labor testen können, einschließlich FDA-zugelassener Medikamente".