

Das Antiarrhythmikum Amiodaron hemmt den Zelleintritt von Filoviren

G. Gehring^{1,2}, K. Rohrmann¹, N. Atenchong^{1,2}, E. Mittler³, S. Becker³, F. Dahmann⁴, S. Pöhlmann⁴, F. W. R. Vondran⁵, S. David⁶, M. P. Manns², S. Ciesek², T. von Hahn^{1,2}

¹Institut für Molekularbiologie, Medizinische Hochschule Hannover; ²Klinik für Gastroenterologie, Hepatology und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover;

³Institut für Virologie, Philipps Universität Marburg; ⁴Abteilung Infektionsbiologie, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen;

⁵Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; ⁶Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung

Die Filoviren Ebola- und Marburgvirus sind Erreger schwerer hämorrhagischer Fieber mit hoher Letalität. Zum Eintritt in Zielzellen nutzen sie multiple Moleküle der Zelloberfläche sowie Endosomen- und Makropinozytose-assoziierte zelluläre Faktoren. Aufgrund des komplexen Zelleintrittsweges wird davon ausgegangen, dass bereits zur Anwendung beim Menschen zugelassene Wirkstoffe, die in zelluläre Signalkaskaden eingreifen, gegen Filoviren gerichtete Wirkungen haben könnten.

Methoden

Genutzt wurden lentivirale Pseudopartikel mit einem Luciferase-Reportersystem, die die Hüllproteine aller relevanten Filovirus-Spezies auf der Oberfläche tragen. Die Infektionsassays wurden an immortalisierten und primären Kulturzellen sowohl endothelialen als auch epithelialen Ursprungs als Biolumineszenzmessung durchgeführt. Untersuchungen für authentische Filoviren wurden vom virologischen Institut der Universität Marburg unter BSL 4-Bedingungen vorgenommen; der Infektionsassay erfolgte mit Virionen der Zaire Ebola-Spezies an EAhy-Kulturzellen als quantitative Immunfluoreszenz.

Ergebnisse

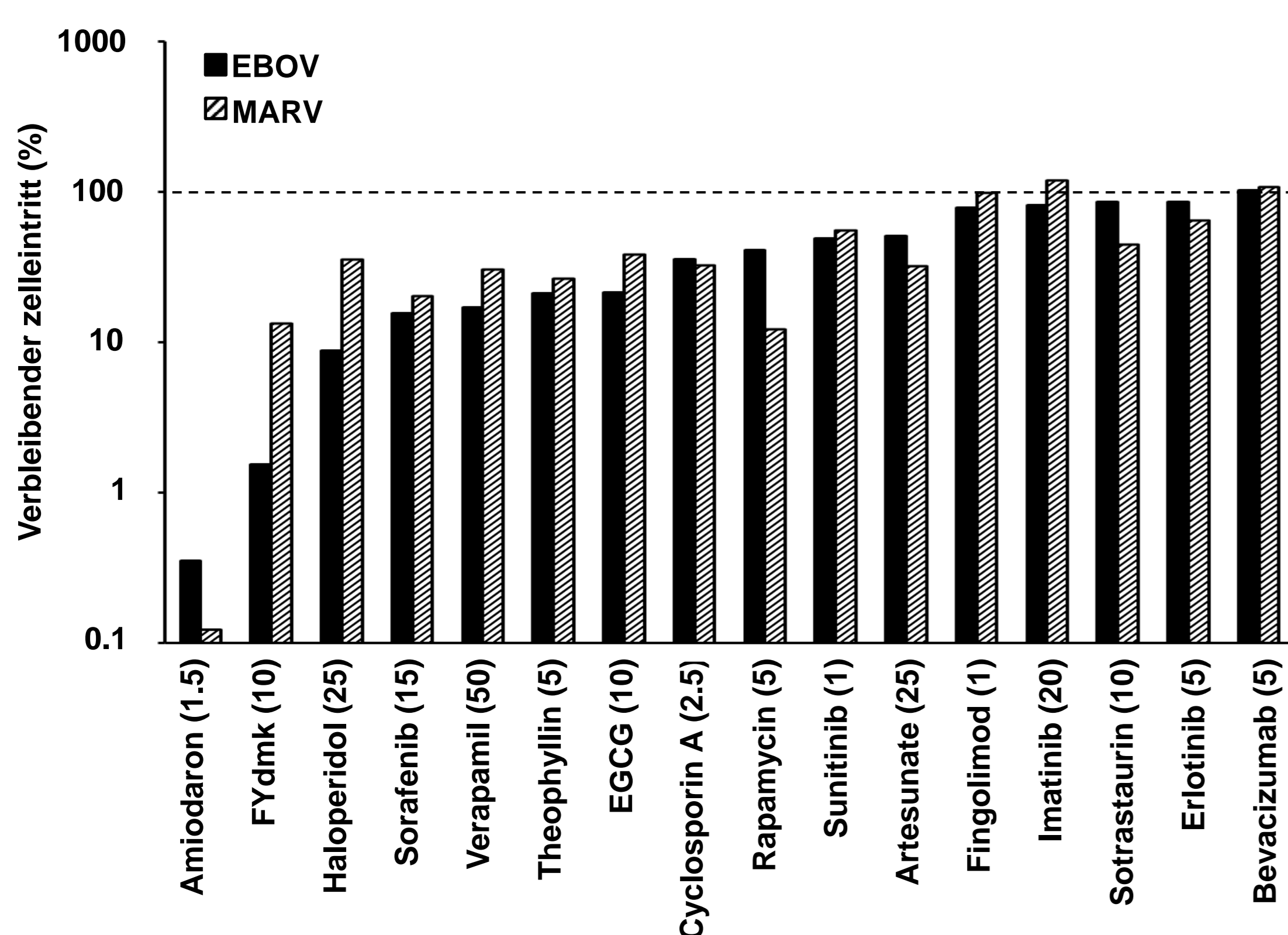


Abb. 1
Amiodaron hemmt den Glykoprotein-vermittelten Zelleintritt.
Transduktion von EAhy-Kulturzellen mit Zaire Ebola (EBOV) und Marburg (MARV) Pseudopartikeln unter gleichzeitiger Hinzugabe der genannten Wirkstoffe bei der höchsten untersuchten Konzentration (in µg/ml) ohne morphologischen Hinweis auf Toxizität. Der Cathepsin-Inhibitor FYdmk ist als Positivkontrolle mit aufgeführt.

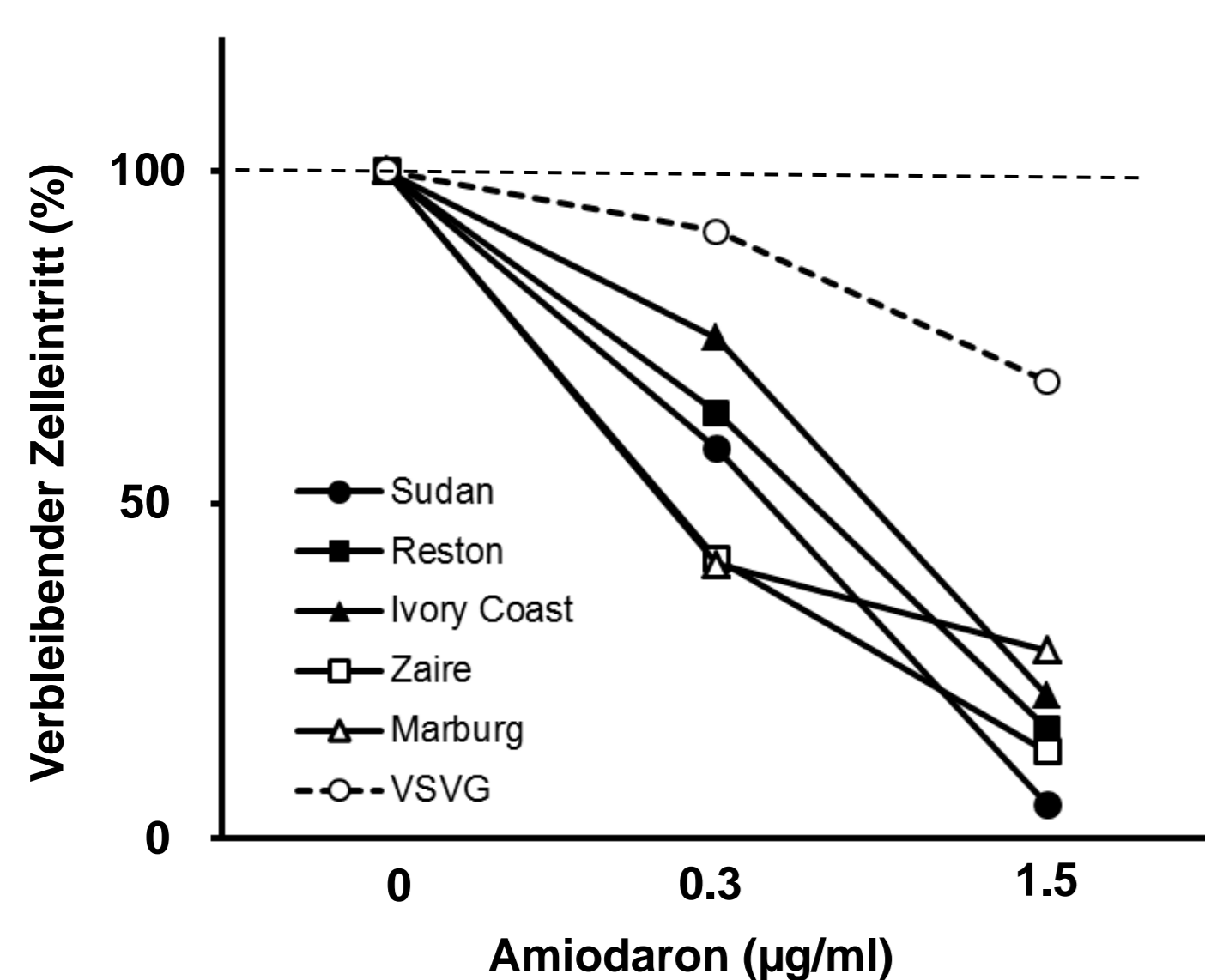
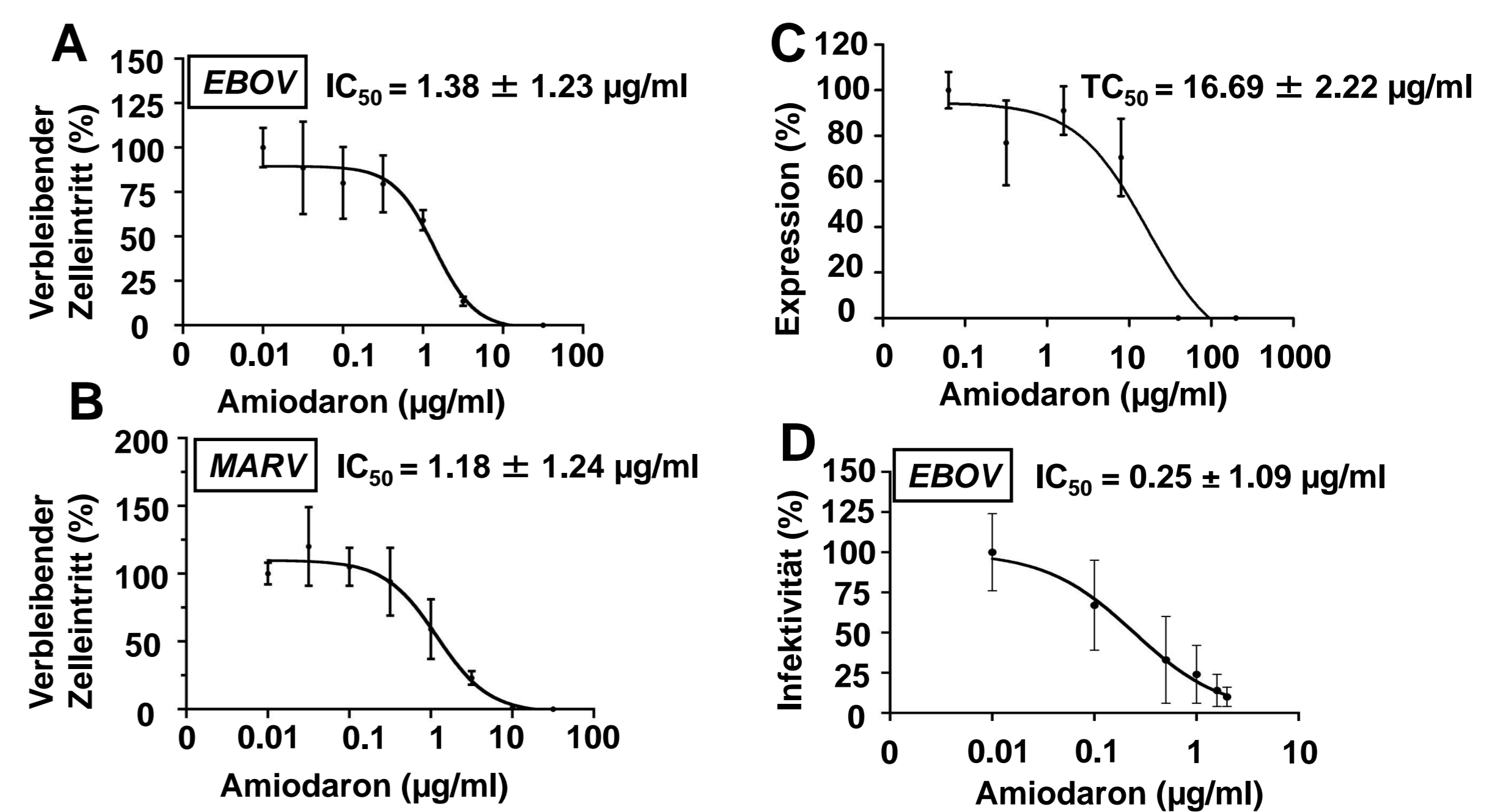


Abb. 3
Amiodaron wirkt auf Pseudopartikel aller Filoviren.
Zelleintrittsuntersuchung für die Glykoproteine der Ebolavirus Spezies Sudan, Reston und Ivory Coast (Syn. Tai Forest). Pseudopartikel des Vesicular Stomatitis Virus (VSVG) sind als Indikator für unspezifische Effekte aufgeführt.

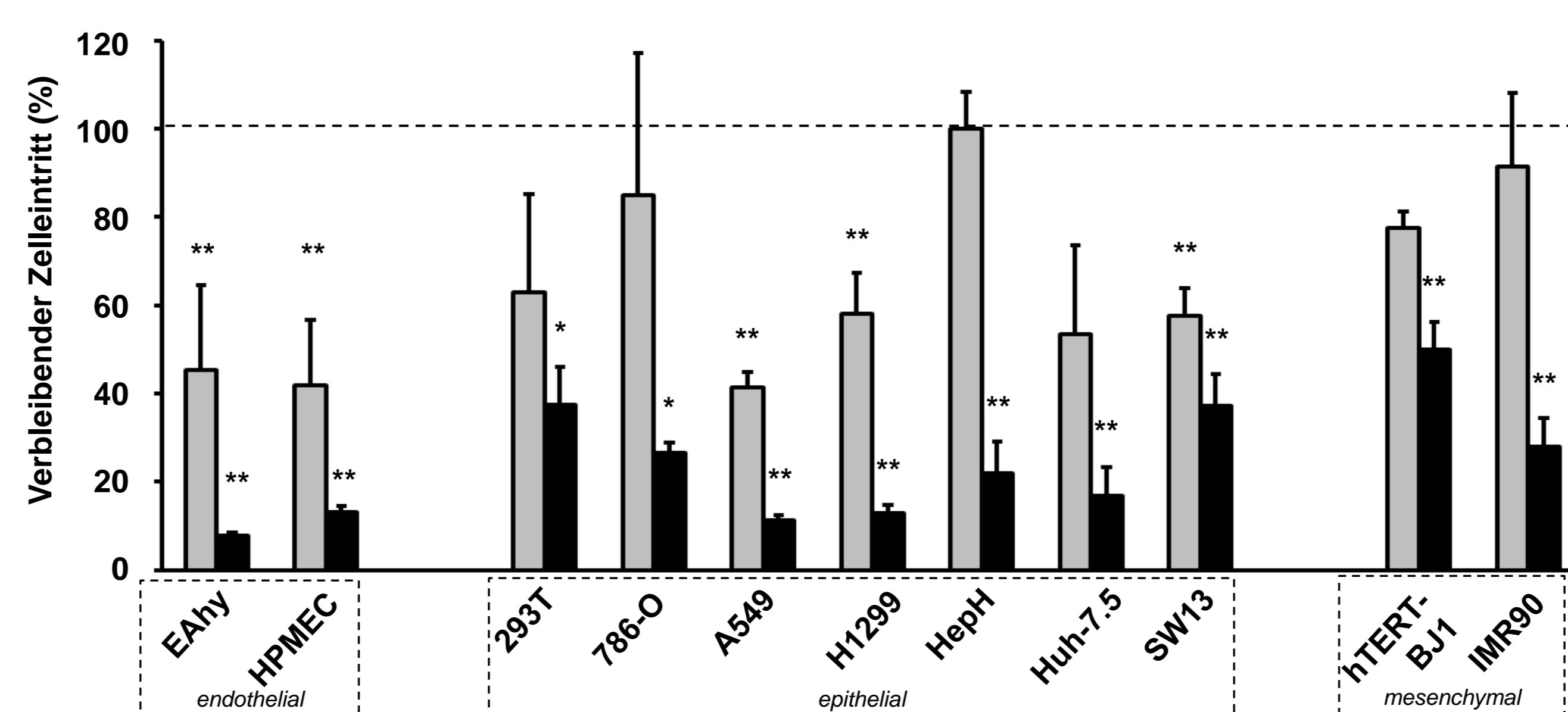
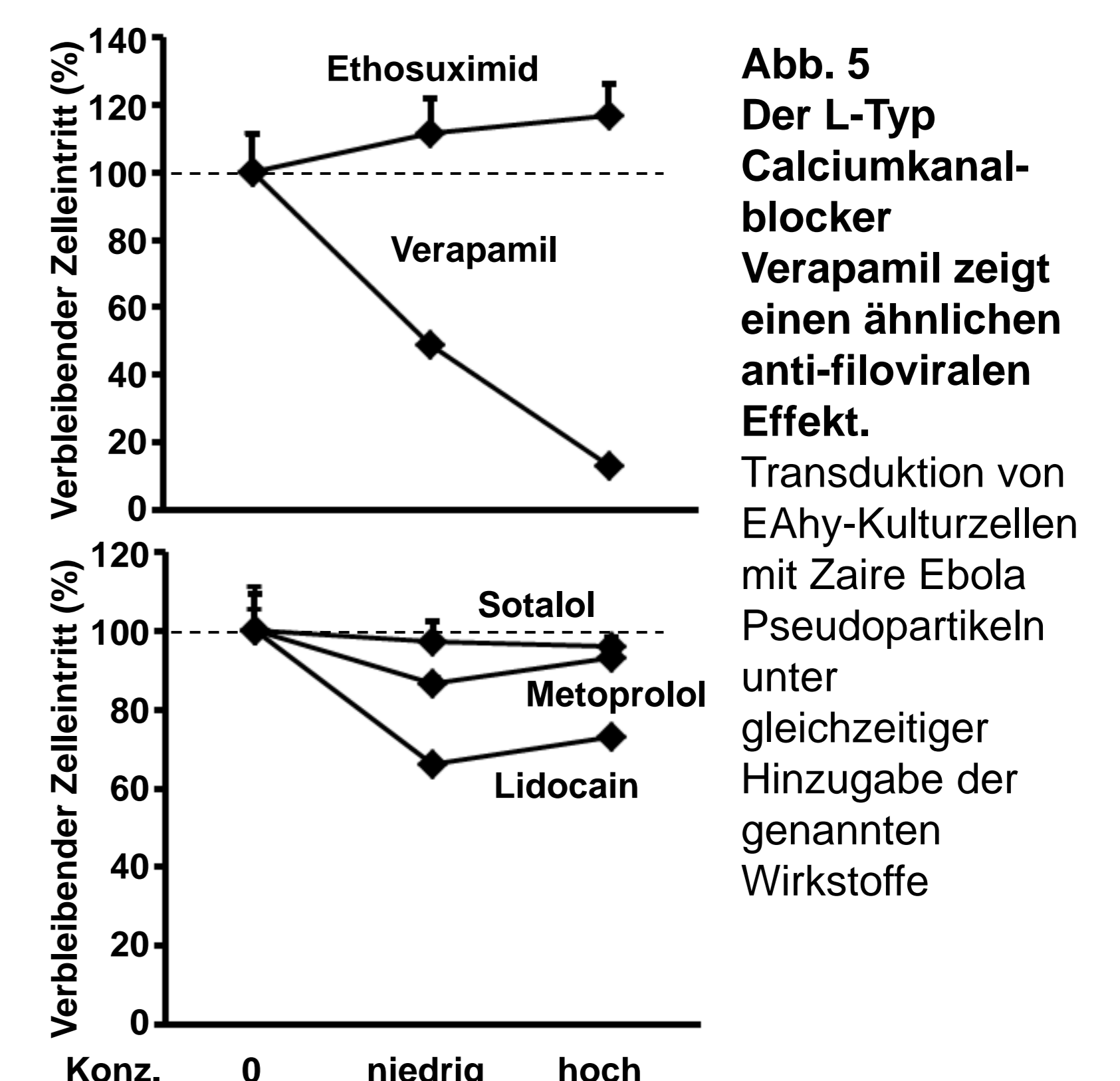


Abb. 4
Amiodaron scheint über einen Vorgang innerhalb der Zelle zu wirken.
Zelleintritt von Zaire Ebola Pseudopartikeln in unterschiedliche Zelllinien.



Zusammenfassung

Der Zelleintrittsweg von Filoviren ist komplex und eine Orchestrierung durch zelluläre Signalkaskaden ist wahrscheinlich. Das klinisch gebräuchliche Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron hemmt den durch speziesspezifische Glykoproteine vermittelten Eintritt in endotheliale (mehr als in epitheliale) Kulturzellen. Die *in vitro* ermittelte IC₅₀ liegt im therapeutischen Bereich für die Anwendung beim Menschen und um das 5- bis 20-fache unter der TC₅₀. Amiodaron scheint an einer zellulären Zielstruktur anzugreifen. Eine Beteiligung von Ca²⁺-Ionen und besonders des L-Typ Calciumkanals ist denkbar und derzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen.