

Wissenschaftlicher Hintergrund

Corona Antidocking Strategie am Hotspot Rachen

Virusreduktive Prophylaxe durch Intervallgurgeln mit H₂O₂/Alkohol

Coronaviren sind seit langem endemisch und die Ursache von Infekten z. B. im Kindesalter in den Wintermonaten. **SARS-CoV-2** ist eine Mutation, die wohl beim Übergang von Fledermäusen auf Schweine entstanden ist und dabei eine hohe Infektiosität und Pathogenität auch auf den menschlichen Organismus entwickelt hat.

Der überwiegende **Infektionsmechanismus** ist das Einatmen von Tröpfchen, die von Infizierten beim Husten und Niesen freigesetzt werden. Diese Tröpfchen sind virusbesetzt und führen durch den physiologischen Zentrifugationseffekt beim Einatmen neben einem Kontakt der Viren in der Nasenschleimhaut zu einer Anreicherung im Nasen-Rachenraum.

Die Zahl der **Viren, die primär die Lunge erreichen**, kann aus atmungsphysiologischen Gründen als relativ gering eingeschätzt werden, da kaum freie Viren auftreten, die den Weg bis in die Alveolen ohne vorherigen Kontakt mit den Schleimhäuten des Nasen-Rachenraums oder des Bronchialsystems zurücklegen.

Grundsätzlich ist eine Virusinfektion einerseits abhängig von der Zahl der aufgenommenen Viren und deren Pathogenität und andererseits von der Kompetenz und der Dimension des menschlichen Immunsystems.

Eine besondere Bedeutung kommt beim Auftreten eines neuen Virus dem unspezifischen und – wenn man bei SARS-CoV-2 den primären Infektionsweg betrachtet – dem lokalen **Immunsystem der Schleimhäute im Nasen-Rachenraum und Bronchialsystem** zu. Hier ist das Defensiv-System von primärer Bedeutung, das in der Lage ist, die Virusvermehrung in den Schleimhäuten einzudämmen. Als weiterer Schutzfaktor kommt das unspezifische zelluläre Makrophagen-System zum Einsatz, das z. B. durch alpha- und beta-Interferone aktiviert wird und eine entzündliche Abwehrreaktion auslöst, die in der Lage ist, Viren zu eliminieren.

Bei der **Bekämpfung von SARS-CoV-2 Viren durch gezielte Maßnahmen von außen** kann man sich zusätzlich zu den physiologischen Mechanismen der Immunabwehr eine Gelegenheit der Coronaviren zu Nutze machen. Coronaviren sind behüllte Viren, die zum Eindringen in die Wirtszelle ihre Oberflächenproteine, im speziellen das **sog. Spike- oder S-Protein** benutzen, um an den Rezeptoren einer Schleimhautzelle (Angiotensin-Convertingenzym 2: HCoV-NL63, SARS-CoV, Sialinsäure HCoV-OC43) anzudocken und den **Prozess der Verschmelzung zwischen Virushülle und Zellmembran** einzuleiten. Das S-Protein ist auch die Struktur, die den Coronaviren ihr spezifisches elektronenmikroskopisches Erscheinungsbild und ihren Namen gegeben hat.

Einem Forscherteam der Universität Texas ist es gelungen, die **Struktur des S-Proteins** zu entschlüsseln und nachzuweisen, dass es den gleichen „Aufklappmechanismus“ wie andere Coronaviren benutzt – aber **ca. 20 mal intensiver** als S-Proteine bisher bekannter Coronaviren **an den ACE2-Rezeptor der Schleimhautzellen andockt**. (McLellan et al., 2020) Daraus wird auch die höhere Infektiosität für den menschlichen Organismus abgeleitet. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse scheint es von entscheidender Bedeutung, den Mechanismus des Andockens, zum Beispiel durch Oxidation mit H₂O₂ bzw. C₂H₅OH, zu stören bzw. zu verhindern, da zu einem späteren Zeitpunkt die Virusvermehrung kaum mehr zu beeinflussen ist.

Beim **Andockvorgang**, der nach gegenwärtigen Annahmen **2–6 Stunden** dauert (Ziehbur J., 2008), ändert das S-Protein seine Struktur. Es geht dabei in einen energetisch metastabilen Zustand über. Im weiteren Verlauf des Prozesses wird das S-Protein proteolytisch in S1- und S2-Proteine gespalten. Von besonderer Bedeutung sind zwei Komponenten des S2-Peptids, die als **Heptad Repeats-1** und **Heptad Repeats-2** bezeichnet werden. Im Verlauf der Fusionsaktivierung führen HR1- und HR2-Inter-

aktionen im S-Protein-Trimer zu einer kompakten Bündelstruktur (Six-Helix-Bundle), die typisch für den stabilen sog. **Postfusionsstatus des S-Proteins** ist. Es ist möglich, sowohl den zu Beginn auftretenden metastabilen energetischen Zustand des S-Proteins mit Oxidationsmechanismen zur Zerstörung des Proteins auszunutzen, als auch die HR1- und HR2-Interaktionen spezifisch zu hemmen und damit den Eintritt des Virus in die Wirtszelle zu verhindern. (Ziehbur J., 2008)

Aus diesen Gründen wurde eine **Antidocking Strategie mit systematischem, virus-reduktivem Gurgeln** erarbeitet, die es durch eine einfache, von jedermann selbstverantwortlich durchführbare Maßnahme ermöglicht, die Viruslast im Nasen-Rachenraum zu senken und damit die körpereigenen Abwehrmechanismen zu unterstützen, sowie deren Überforderung zu vermeiden.

Als **Oxidationsmechanismus** wurde auf **H₂O₂ in 1,5–2 % Lösung** zurückgegriffen, die in der Lage ist, den Andockvorgang nachhaltig zu unterbinden und damit auch die Virusvermehrung.

Eine toxische Wirkung auf Schleimhautzellen ist von dieser H₂O₂-Konzentration nicht zu erwarten. Vielmehr werden dadurch gezielte oxidative Prozesse durch Peroxiredoxine unterstützt, die in jeder Körperzelle in großen Mengen vorhanden sind, und H₂O₂ zur Oxidation von Zielproteinen nutzen, wie z. B. Virusproteine. (Deutsches Krebsforschungszentrum, Dick T. P., 2014). Ein weiterer **S-Protein-destruierender Effekt** ist von einer **Alkoholkomponente mit einer Ausgangskonzentration von 70–90 %** zu erwarten, die in der Lösung auf 6–8 Vol.-% verdünnt wird.

Es ist deshalb davon auszugehen, dass **kontinuierliches Gurgeln** einer entsprechenden Lösung mit H₂O₂ und Alkohol im Rhythmus von 4–6 Stunden die **Viruslast im Rachen** soweit **senken** kann, dass es nicht zu einer schwerwiegenden Erkrankung des Organismus durch Überfluten mit Viren aus dem eigenen Rachen kommt.

10. Literaturnachweis

Wissenschaftliche Bezugsquellen „Corona Antidocking Strategie am Hotspot Rachen“

Janeway C. A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.: Immunologie, 2002, 5. Auflage

Lai M. M. C., Perman S., Anderson L. J.: Coronaviridae, 2007

McLellan J. et al./Univ. of Texas at Austin, 2020

Sidell S. G., J., Snijder E. J.: Coronaviruses, toroviruses and arteriviruses, 2005

Sobotta M. C., Liou W., Stöcker S., Talwar D., Oehler M., Ruppert T., Scharf A. N., Dick T. P.: Peroxiredoxin-2 and STAT3 form a redox relay for H₂O₂ signaling, 2014

Wendtner C. in Cyranoski D. (12. Mai 2020) „Profil eines Killers“ von https://www.spektrum.de/news/woher-kommt-das-coronavirus-und-was-tut-es-als-naechstes/1733810?utm_source=pocket-newtab-global-de-DE

J.: Coronavirus replicative proteins, 2008

J. Tvarogová, R. Madhugiri, G. Bylapudi, L. J. Ferguson, N. Karl, and J. Ziebuhr. 2019. Identification and characterization of a human coronavirus 229E nonstructural protein 8-associated RNA 3'-terminal adenylyltransferase activity. *J. Virol.* 93:e00291-19.

H. Melior, S. Li, R. Madhugiri, M. Stötzel, S. Azarderakhsh, S. Barth-Weber, K. Baumgardt, J. Ziebuhr, and E. Evguenieva-Hackenberg. 2019. Transcription attenuation-derived small RNA rnTrpL regulates tryptophan biosynthesis gene expression in trans. *Nucleic Acids Res.* 47:6396-6410.

R. Madhugiri, N. Karl, D. Petersen, K. Lamkiewicz, M. Fricke, U. Wend, R. Scheuer, M. Marz, and J. Ziebuhr. 2018. Structural and functional conservation of cis-acting RNA elements in coronavirus 5'-terminal genome regions. *Virology* 517:44-55.

C. Müller, M. Hardt, D. Schwudke, B. W. Neuman, S. Pleschka, and J. Ziebuhr. 2018. Inhibition of

cytosolic phospholipase A2alpha impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. *J. Virol.* 92:e01463-17.

E. Kindler, C. Gil-Cruz, J. Spanier, Y. Li, J. Wilhelm, H. H. Rabouw, R. Züst, M. Hwang, P. V'Kovski, H. Stalder, S. Marti, M. Habjan, L. Cervantes-Barragan, R. Elliot, N. Karl, C. Gaughan, F. J. van Kuppeveld, R. H. Silverman, M. Keller, B. Ludewig, C. C. Bergmann, J. Ziebuhr, S. R. Weiss, U. Kalinke, and V. Thiel. 2017. Early endonuclease-mediated evasion of RNA sensing ensures efficient coronavirus replication. *PLoS Pathog.* 13:e1006195

Snijder, E. J., E. Decroly, and J. Ziebuhr. 2016. The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Adv. Virus Res.* 96:59-126

Lemmermeyer, T., B. Lamp, R. Schneider, J. Ziebuhr, G. Tekes, and H. J. Thiel. 2016. Characterization of monoclonal antibodies against feline coronavirus accessory protein 7b. *Vet. Microbiol.* 184:11-19.

de Groot, R. J., S. C. Baker, R. S. Baric, C. S. Brown, C. Drosten, L. Enjuanes, R. A. Fouchier, M. Galiano, A. E. Gorbalenya, Z. A. Memish, S. Perlman, L. L. Poon, E. J. Snijder, G. M. Stephens, P. C. Woo, A. M. Zaki, M. Zambon, and J. Ziebuhr. 2013. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* 87:7790-7792.

Züst, R., L. Cervantes-Barragan, M. Habjan, R. Maier, B. W. Neuman, J. Ziebuhr, K. J. Szretter, S. C. Baker, W. Barchet, M. S. Diamond, S. G. Siddell, B. Ludewig, and V. Thiel. 2011. Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nature Immunol.* 12:137-43.

Ulferts, R., and J. Ziebuhr. 2011. Nidovirus ribonucleases: structures and functions in viral replication. *RNA. Biol.* 8:295-304.

Ulferts, R., I. Imbert, B. Canard, and J. Ziebuhr. 2010. Expression and functions of SARS coronavirus replicative proteins, p. 75-98. In S. K. Lal (ed.), *Molecular biology of the SARS-Coronavirus*. Springer, Berlin & Heidelberg.

Ziebuhr, J. 2008. Coronavirus replicative proteins, p. 65-81. In S. Perlman, T. Gallagher, and E. J. Snijder (ed.), *Nidoviruses*. ASM Press, Washington, DC.

Ziebuhr, J., B. Schelle, N. Karl, E. Minskaia, S. Bayer, S. G. Siddell, A. E. Gorbalenya, and V. Thiel. 2007. Human coronavirus 229E papain-like proteases have overlapping specificities but distinct functions in viral replication. *J. Virol.* 81:3922-32.

Minskaia, E., T. Hertzog, A. E. Gorbalenya, V. Campanacci, C. Cambillau, B. Canard, and J. Ziebuhr. 2006. Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:5108-13.

Seybert, A., C. C. Posthuma, L. C. van Dinten, E. J. Snijder, A. E. Gorbalenya, and J. Ziebuhr. 2005. A complex zinc finger controls the enzymatic activities of nidovirus helicases. *J. Virol.* 79:696-704.

Ziebuhr, J. 2004. Molecular biology of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Curr. Opin. Microbiol.* 7:412-9.

Anand, K., J. Ziebuhr, P. Wadhwani, J. R. Meesters, and R. Hilgenfeld. 2003. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 300:1763-7.