Daten, Fakten, Zahlen
Molekulare Mechanismen des Corona-Virus

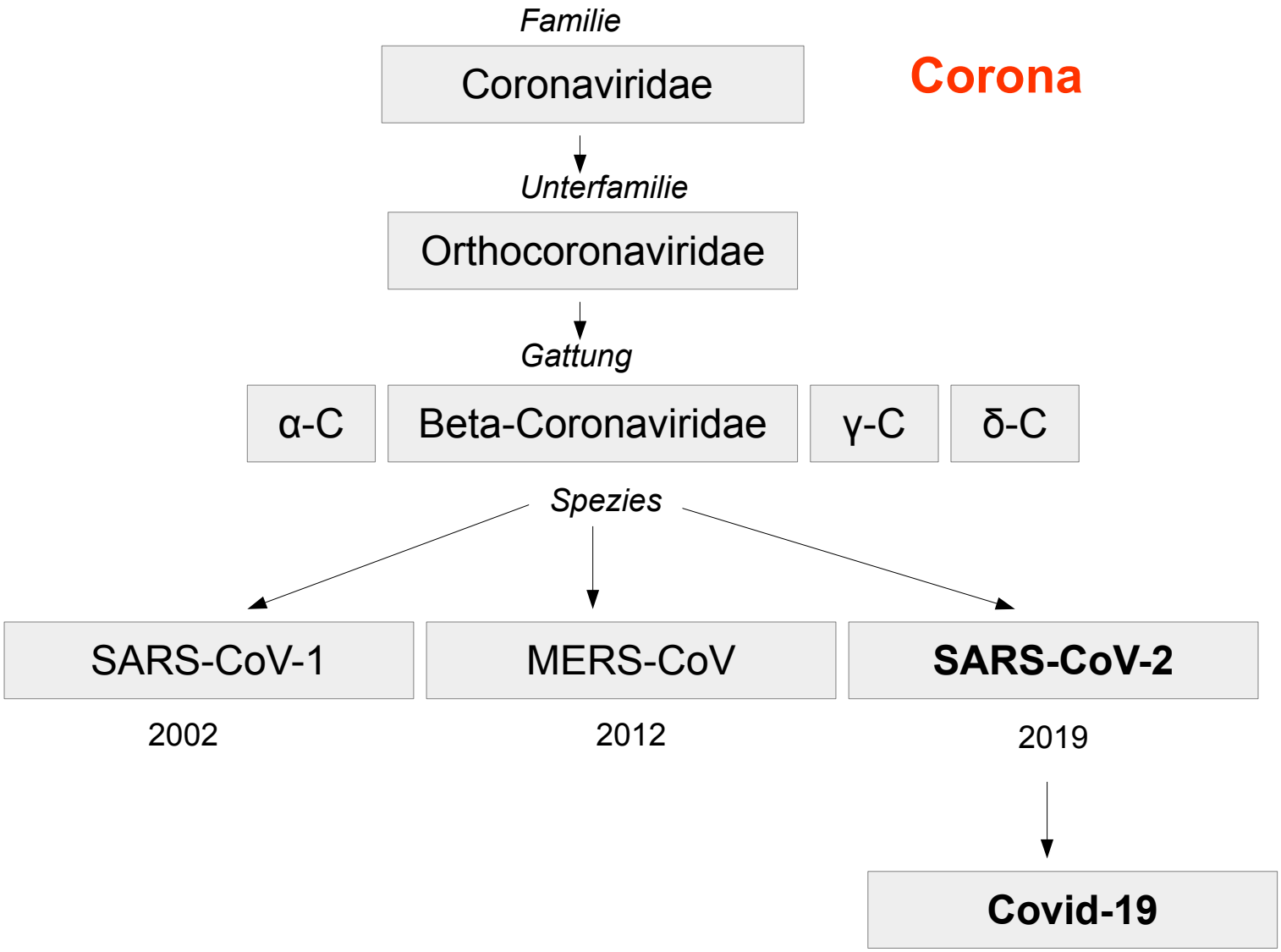
Dr. rer. nat. Keren Grafen
Dipl.-Biologin, Heilpraktikerin
Praxis für biologische Medizin und Naturheilverfahren

Bielefeld

Rechtlicher Hinweis

- **Es gibt keine Nahrungsergänzungsmittel, die eine Erkrankung mit dem neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) verhindern können**
- **Nahrungsergänzungsmittel dienen nicht der Behandlung von Erkrankungen**
- **Aufgrund der Neuartigkeit dieses Virus gibt es keine langfristigen Studien, die eine Wirksamkeit von bestimmten Pflanzen, Vitaminen oder Mineralstoffen gegen ihn beweisen**
- **Bitte beachten Sie dies bei den angegeben Literaturhinweisen**

Systematik Coronaviren

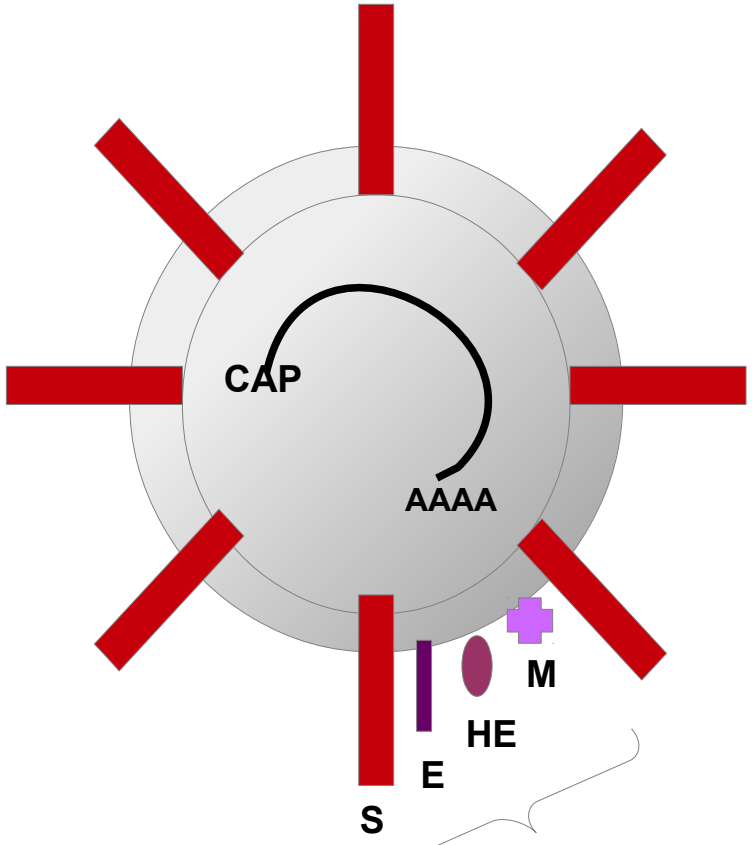


Corona

Erreger
des respiratorischen Syndroms

Erkrankung
Corona Virus Disease 2019

Aufbau Corona-Virus



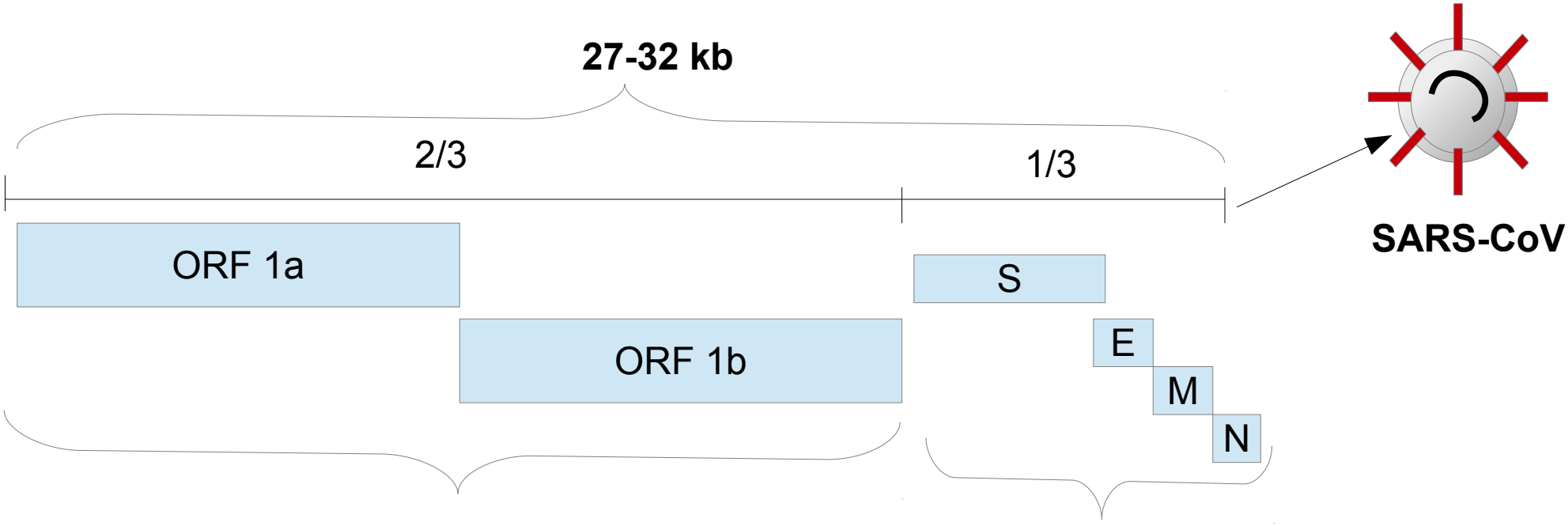
SARS-CoV

4 Transmembranmoleküle

80-160 nm

- Kugelförmig
- Genom ist 27-32 kb groß (größte Genom aller bekannten RNA-Viren)
- Genom besitzt die Polarität einer mRNA (damit infektiös)
- Durchmesser von 80- 160nm
- Das Spike (S) Protein ragt als Oligomer etwa 20 nm aus der Membranoberfläche heraus
- S-Protein bindet an spezifische zelluläre Rezeptoren

Schematische Darstellung des SARS-CoV-Genoms



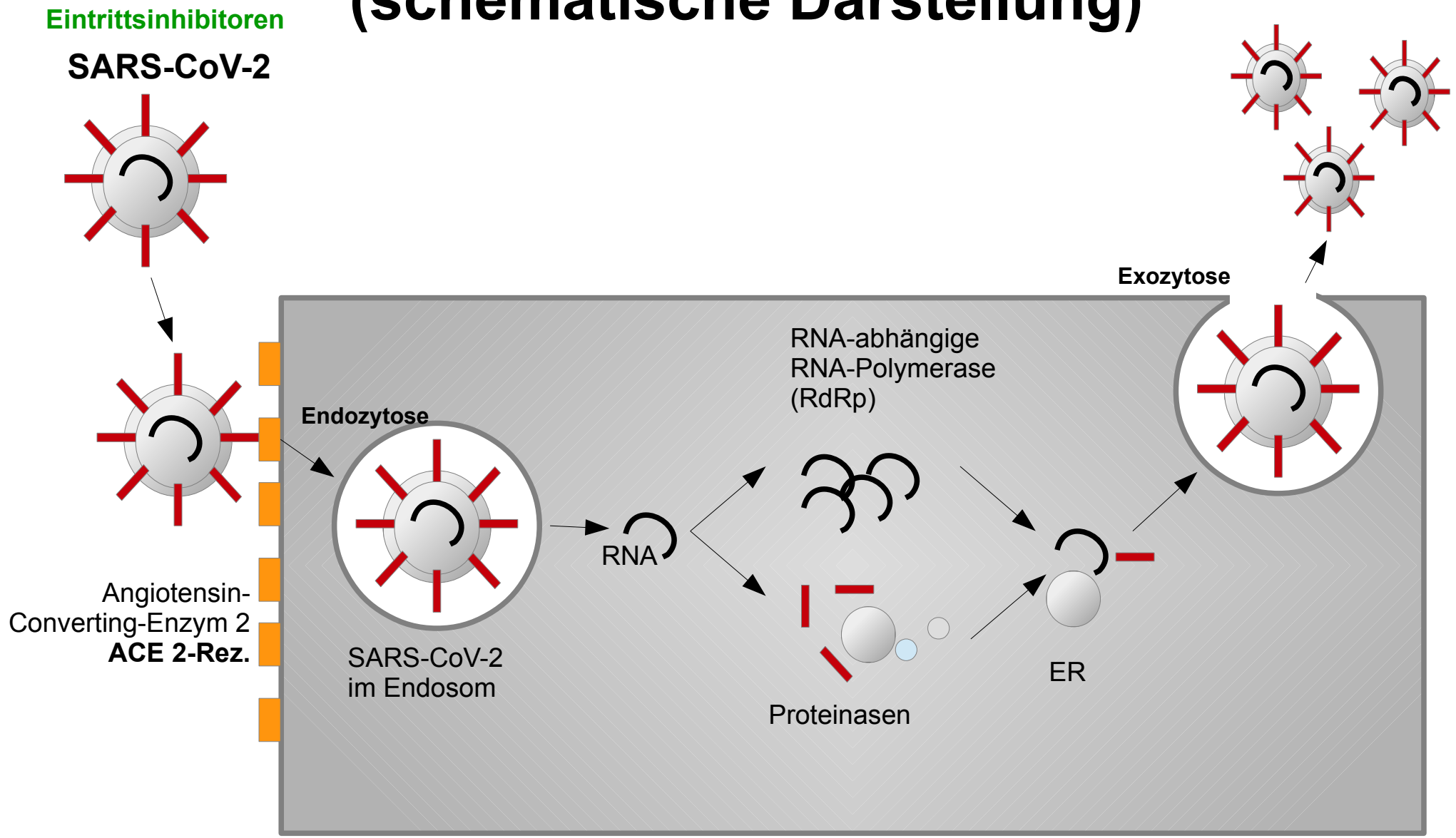
Bildung eines 799kD großen Polyproteine

Das Polyprotein beinhaltet (mit ganz wenig Ausnahmen) alle für die virale Replikation und Transkription erforderlichen Proteinfunktionen (Thiel et al. 2001)

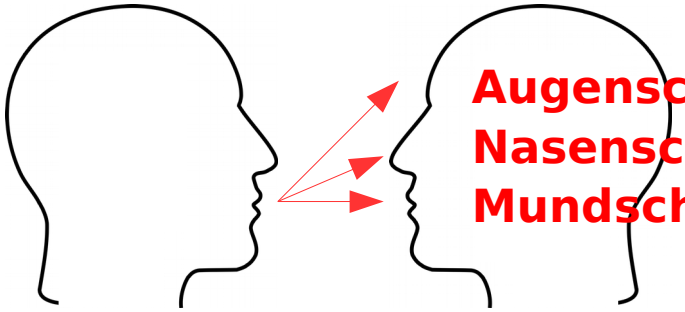
Hauptprodukte sind **2 Proteinasen** und die **RNA-abhängige RNA-Polymerase**.

Transmembran-moleküle

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



Eintrittsinhibitoren: Barrieremaßnahmen

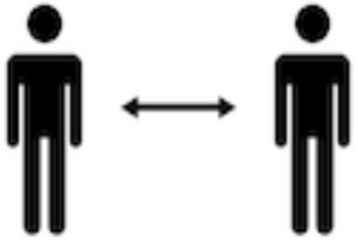


Augenschleimhaut
Nasenschleimhaut
Mundschleimhaut

Tröpfcheninfektion

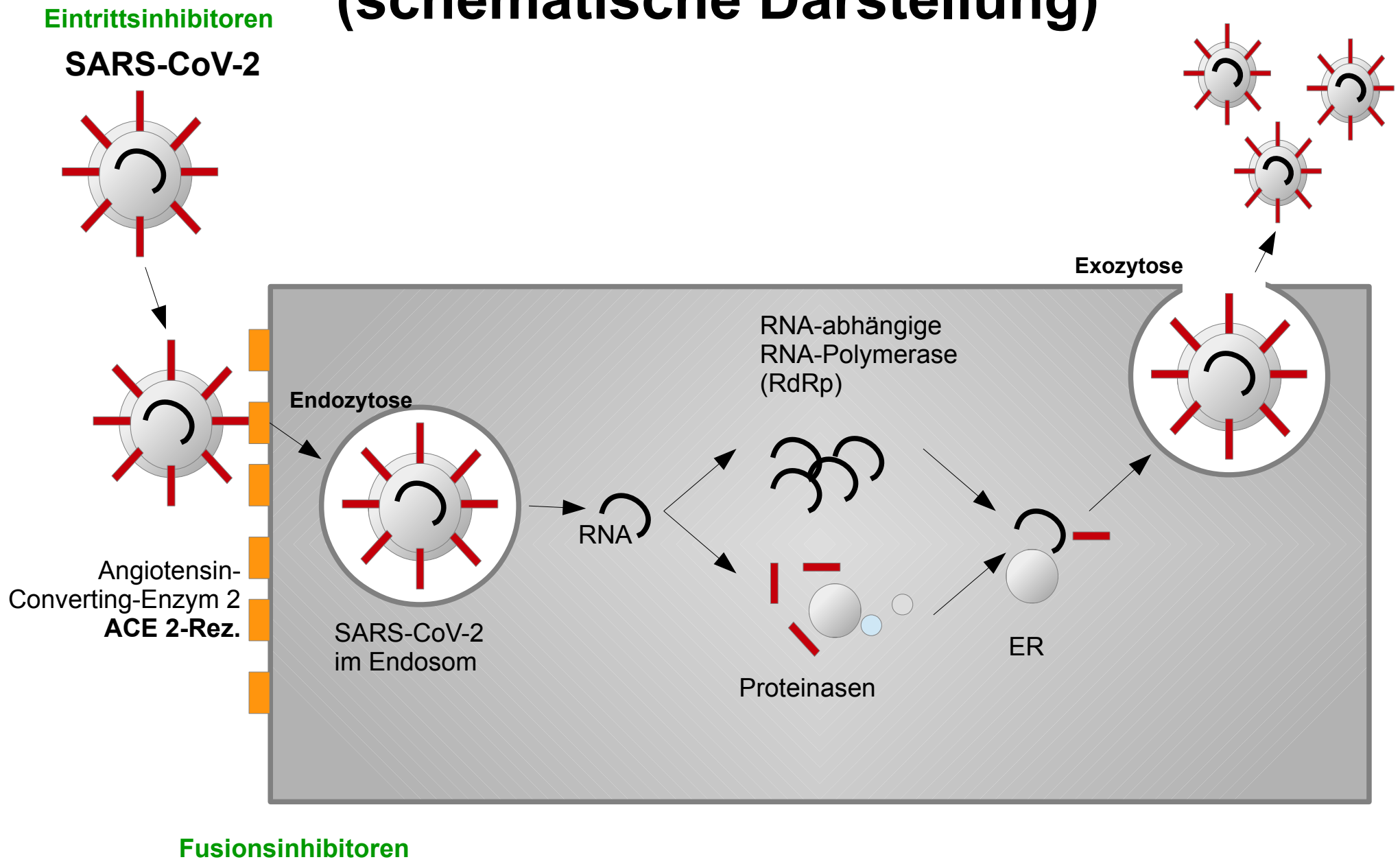
20 Sekunden mit Wasser und Seife

Nasen-Mund-Schutz



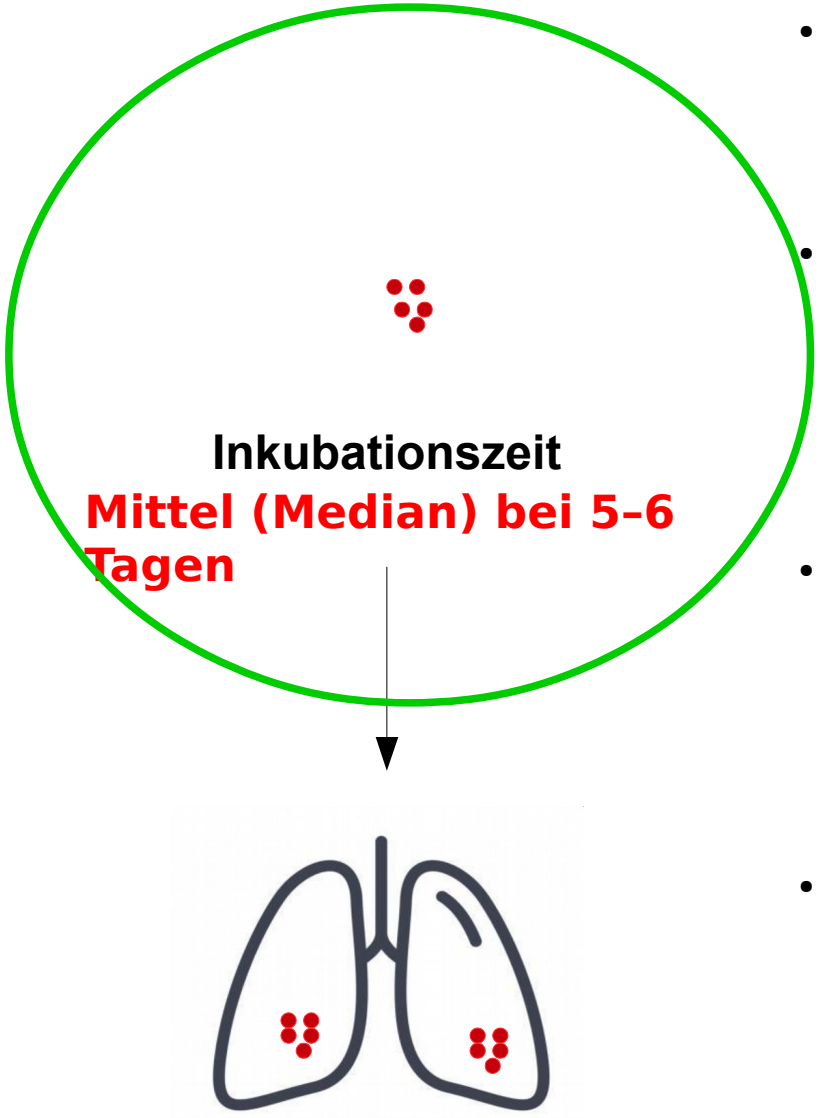
„physical and social distancing“

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

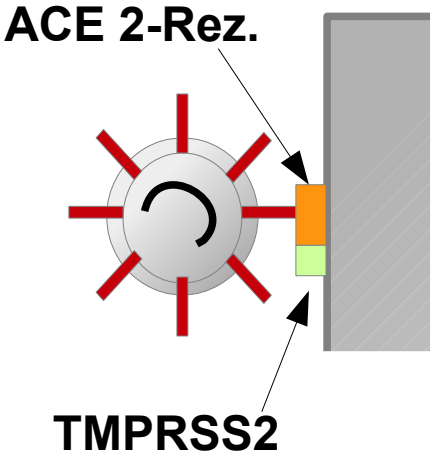
Viruslast im Rachen zu Beginn der Erkrankung am höchsten



- People with COVID-19 generally develop **signs and symptoms**, including mild respiratory symptoms and fever, on an average of **5-6 days after infection** (mean incubation period 5-6 days, range 1-14 days).
- Symptoms: Fever (87.9%), dry cough (67.7%), fatigue (38.1%), sputum production (33.4%), shortness of breath (18.6%), sore throat (13.9%), headache (13.6%), etc (aus World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 [cited 2020 1 March]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf)
- **Pharyngeal virus** shedding was **very high during the first week** of symptoms (peak at 7.11 × 108 RNA copies per throat swab, day 4). Infectious virus was readily isolated from throat- and lung-derived samples, but not from stool samples, in spite of high virus RNA concentration. **Blood and urine never yielded virus.**
- Together, these findings suggest a more efficient transmission of SARS-CoV-2 than SARS-CoV through active pharyngeal viral shedding **at a time when symptoms are still mild and typical of upper respiratory tract infection.**
- **Later in the disease**, COVID-19 then resembles SARS in terms of replication in the lower respiratory tract. Aus: Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

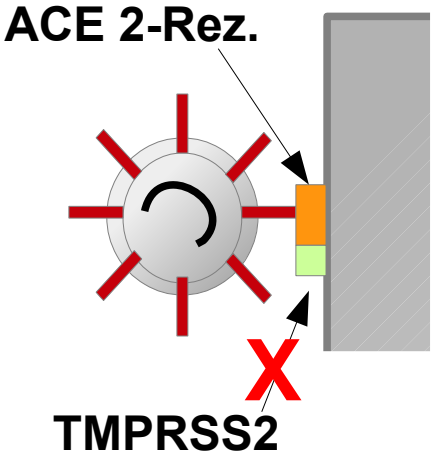
Die Rolle von ACE2-Rezeptoren und TMPRSS2



- SARS-CoV-2 dockt mit seinem Transmembranprotein »S« an den **ACE2-**Rezeptor an und verwendet den gleichen Mechanismus wie SARS-CoV-1. Für seine Aktivierung benötigt er zusätzlich die transmembrane Serinprotease 2 **TMPRSS2** (eine zelluläre Protease, *transmembrane protease serine subtype 2*) (Zhou et al., 2020, Wrapp et al., 2020)
- **TMPRSS2 geht mit dem ACE-2-Rezeptor ein Komplex ein**, was ein effizientes Eindringen des Virus direkt an der Zelloberfläche ermöglicht (Millet et Whittaker, 2015; Shulla et al., 2011; Shirato et al., 2016)
- Bei SARS-CoV-2 bindet das S-Protein mindestens **zehnmal fester** an den ACE-2-Rezeptor als bei SARS-CoV-1 (Daniel Wrapp et al., 2020, Science, 13.März 2020,Vol. 367, Issue 6483, pp. 1260-1263, DOI: 10.1126/science.abb2507)

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

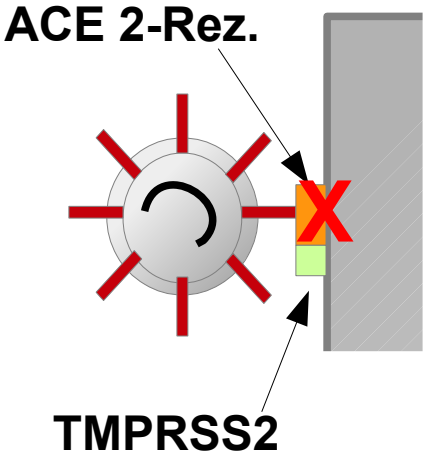
Blockade von TMPRSS2



- Das Medikament **Camostat Mesilate** kann die Protease TMPRSS2 hemmen (Hoffmann et al., 2020)
- Studien konnten zeigen, dass Camostat Mesilate das Eindringen von SARS-CoV-2 in die Lungenzellen blockiert (Hoffmann et al., 2020)
- Camostat ist ein synthetisch hergestellter Wirkstoff
- **In Japan zugelassen** zur **oralen Behandlung** von chronischen **Bauchspeicheldrüsenentzündungen** (Pankreatitis) und der **Speiseröhrenentzündung** (Refluxösophagitis). (T. Dingermann, Japanisches Medikament könnte gegen SARS-CoV-2 wirken, Pharmazeutische Zeitung, 6. März 2020)cience, 13.März 2020,Vol. 367, Issue 6483, pp. 1260-1263, DOI: 10.1126/science.abb2507)

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

Chloroquin (Malariamittel) hemmt den Zelleintritt

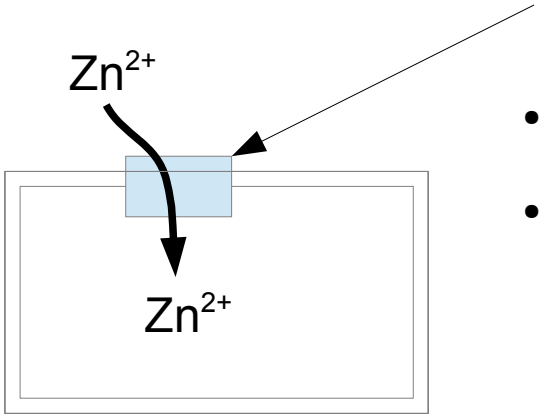


- **Chloroquin** (CQ) wurde erstmals zur Prophylaxe und Behandlung von **Malaria** eingesetzt.
- **Hydroxychloroquin (HCQ)** ist ein löslicherer und weniger toxischer Metabolit von Chloroquin, der **weniger Nebenwirkungen** (insbesondere Nieren- und Leberfunktionsstörungen) verursacht und daher sicherer ist (Yao et al., 2020; Gautret et al., 2020; Sahraei et al., 2020)
- Mehrere In-vitro-Studien berichten über die **antivirale Aktivität** von Chloroquin und Hydroxychloroquin gegen SARS-CoV-2
- Chloroquin kann die Glykosylierung von ACE2-Rezeptoren verringern, wodurch verhindert wird, dass SARS-CoV-2 effektiv an Wirtszellen bindet und somit der **Eintritt in die Zelle verhindert** wird (Devaux et al., 2020)

Chloroquin wirkt zusätzlich als Zink-Ionophor

Xue et al., Chloroquine Is a Zinc Ionophore. In: PLoS ONE. Band 9, Nr. 10, 1. Oktober 2014 (freier Volltext)

=> erhöhte intrazelluläre Zink-Konzentrationen



- Ein **Ionophor** ist ein Molekül, das Ionen durch eine Membran transportiert
- Chloroquin fungiert als Kanal, der extrazelluläres Zink (Zn^{2+}) bindet und durch die Zelle transportiert
- Dadurch erhöht sich die intrazelluläre Zink-Konz.
- Insbesondere das **Immunsystem** ist abhängig von einer ausreichenden Verfügbarkeit von Zink, direkter Effekt auf Produktion, Reifung und Funktion von Leukozyten
- Im menschlichen Körper gibt es **keinen Speicher für Zink** (Cave: Kupfermangel)
- Die Zink-Verfügbarkeit ist unter anderem abhängig von der **Nahrungsaufnahme** und wird durch weitere Faktoren wie das Alter und den Gesundheitszustand beeinflusst
- Zink wirkt zusätzlich **hemmend** auf die **RNA Polymerase von Coronaviren** (Aartjan et al., *Zn2+ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture*. In: *PLOS Pathogens*. Band 6, Nr. 11, 11. April 2010)

ELSEVIER

Autoimmunity Reviews

Volume 14, Issue 4, April 2015, Pages 277-285

Review

Zinc and its role in immunity and inflammation ☆

Paola Bonaventura [a], Giulia Benedetti [a], Francis Albarède [b], Pierre Miossec [a]

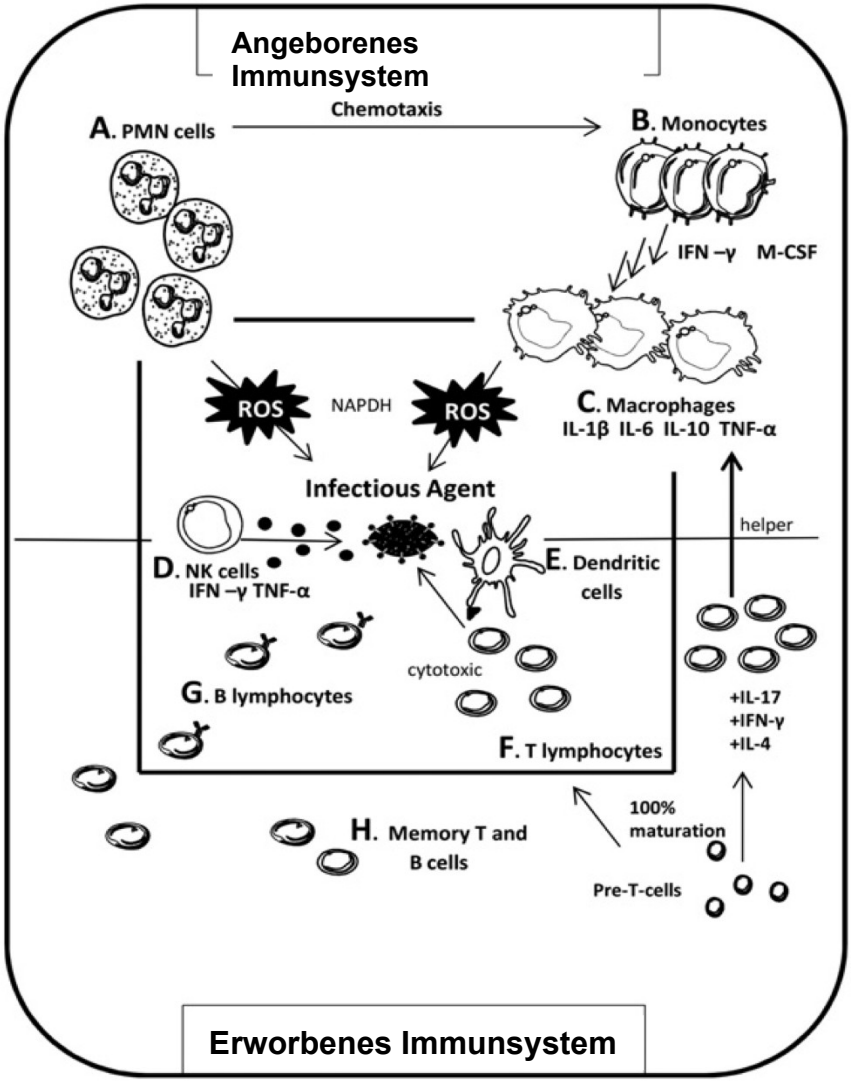
Show more

https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008

Get rights and content

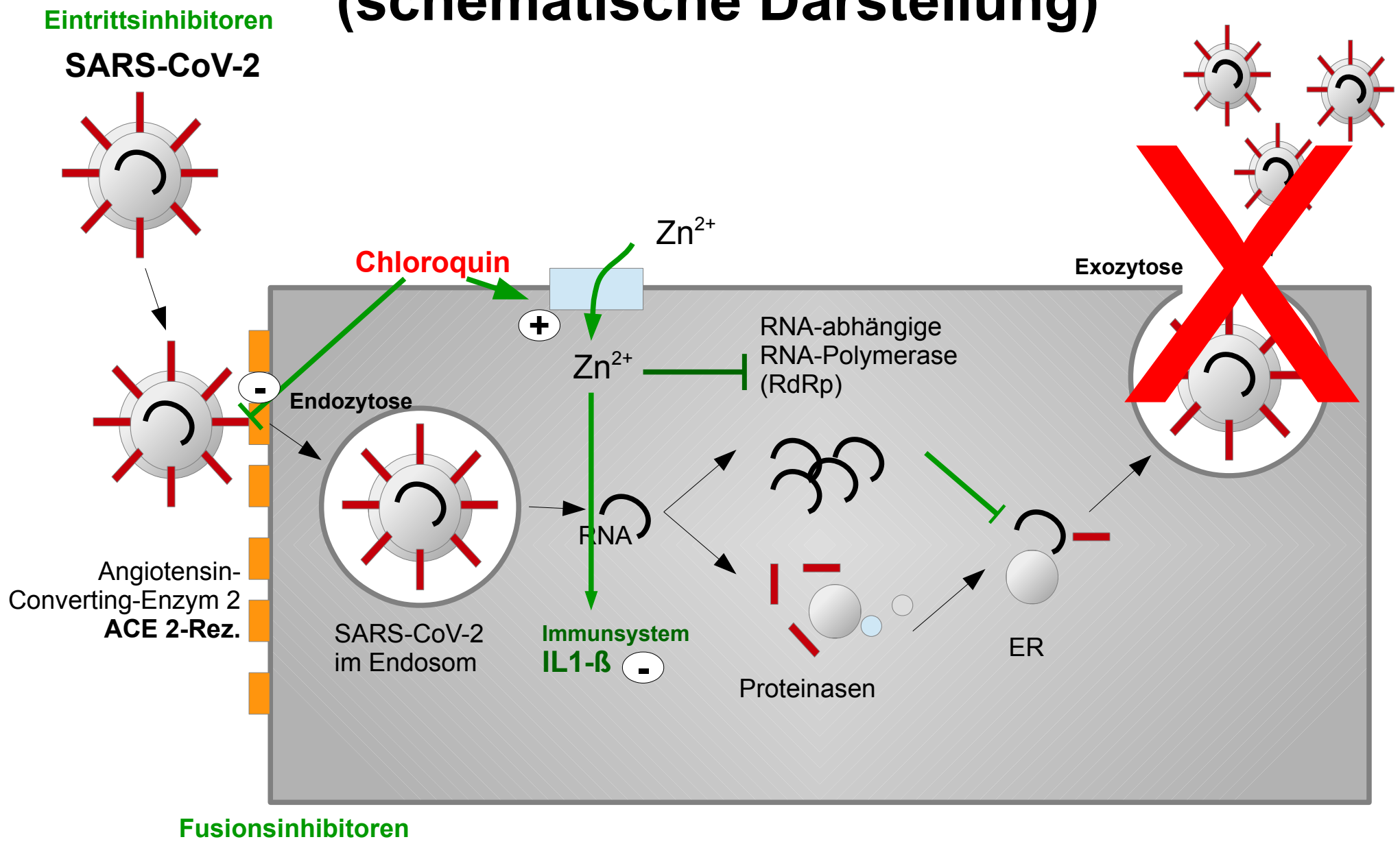
Zinc (Zn) nutritional importance has been known for a long time, but in the last decades its importance in immune modulation has arisen. This review aims at describing the mechanisms involved in the regulation of Zn homeostasis and their effects on the immune response focusing on those which are implicated in the physiopathology of rheumatoid arthritis. Zn functions as a modulator of the immune response through its availability, which is tightly regulated by several transporters and regulators. When this mechanism is disturbed, Zn availability is reduced, altering survival, proliferation and differentiation of the cells of different organs and systems and, in particular, cells of the immune system. Zn deficiency affects cells involved in both innate and adaptive immunity at the survival, proliferation and maturation levels. These cells include monocytes, polymorphonuclear-, natural killer-, T-, and B-cells. T cell functions and the balance between the different T helper cell subsets are particularly susceptible to changes in Zn status. While acute Zn deficiency causes a decrease in innate and adaptive immunity, chronic deficiency increases inflammation. During chronic deficiency, the production of pro-inflammatory cytokines increases, influencing the outcome of a large number of inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis.

Normal immune system



Bonaventura et al., 2016

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

Propolis

In einem Bienenstock leben die Insekten auf engstem Raum bei etwa 35 °C und hoher Luftfeuchtigkeit zusammenleben => ideale Bedingungen für die Ausbreitung von Krankheiten. Die Waben sind zum Schutz mit einem hauchdünnen Propolisfilm überzogen

- Propolis ist eine von Bienen hergestellte harzartige Masse aus vielen unterschiedlichen Stoffen mit **antibiotischer, antiviraler** und **antimykotischer Wirkung** (Shimizu et al.: Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. Antivir Chem Chemother. 2008;19(1):7–13)
- Die Zusammensetzung beeinflusst entscheidend seine Wirkung.
- Propolis wird in der Naturheilkunde sowohl innerlich als auch äußerlich angewendet
- Präparate werden **nicht als Medikamente**, sondern entweder als Kosmetikum (Salbe, Creme, Spray), als Nahrungsergänzungsmittel (Kapseln, Pulver, Lösung) oder als Homöopathika vertrieben
- **Wissenschaftliche Beweise fehlen**
- **Cave: Allergien**

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2
Propolis

Int Immunopharmacol. 2020 Mar 12;83:106379. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106379. [Epub ahead of print]

Ferulic acid isolated from propolis inhibits porcine parvovirus replication potentially through Bid-mediate apoptosis.

Ma X[1], Guo Z[2], Zhang Z[3], Li X[2], Wang X[2], Liu Y[4], Wang X[2].

Author information

Abstract

Propolis from honeybee hives, which is a traditional Chinese medicine, is widely used in veterinary clinics. Many compounds have been identified and isolated from propolis. Ferulic acid (FA), one of the propolis components, previous studies have proven that it has antiviral effects. To study the mechanism of FA antiviral effects, experiments such as immunofluorescence, quantitative real-time PCR and immunoblotting were introduced. In porcine kidney (PK-15) cells, PPV infection induced the expression of the proapoptotic genes Bid, Bad, Bim and Bak, disrupted mitochondrial membrane potential, promoted mitochondria-mediated, caspase-dependent apoptotic signaling and induced apoptosis. Furthermore, the infected PK-15 cells had increased intracellular reactive oxygen species (ROS) generation. FA treatment, however, reversed these effects and increased cell viability. FA treatment also significantly decreased the PPV-induced expression of Bid, Cyt-c and Apaf-1, suggesting that ROS were involved in the activation of the mitochondria-mediated apoptosis pathway. This in vitro study showed that the antiviral activity of FA was probably associated with inhibiting the replication of PPV by blocking proapoptotic factors such as Bid, Bcl-2 and Mcl-1, and attenuating the mitochondria-mediated response by inhibiting the activation of the Bid-related signaling pathway. Pharmacological inhibitors inhibited PPV-induced apoptosis by blocking Bid, and also suppressed the expression of Caspase family proteins in ppv-induced apoptosis. Taken together, our results suggested that PPV induced PK-15 cell apoptosis via activation of Bid and Bid-related signaling pathways and that the mitochondria act as the mediators of these pathways. FA effectively and extensively attenuated this PPV action, and thus is a potential antiviral agent against PPV.

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2
Propolis

Antivir Chem Chemother. 2008;19(1):7-13.

Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice.

Shimizu T[1], Hino A, Tsutsumi A, Park YK, Watanabe W, Kurokawa M.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Propolis has been used worldwide as a dietary supplement to maintain and improve human health. We examined whether ethanol extracts of Brazilian propolis exhibit antiviral activity against influenza virus in vitro and in vivo.

METHODS: Among 13 ethanol extracts screened in a plaque reduction assay, four showed anti-influenza virus activity. The anti-influenza efficacy of the four extracts was further examined in a murine influenza virus infection model. The mice were infected intranasally with influenza virus, and the four extracts were orally administered at 10 mg/kg three times daily for seven successive days after infection.

RESULTS: In this infection model, only one extract, AF-08, was significantly effective at 10 mg/kg in reducing the body weight loss of infected mice. The doses of 2 and 10 mg/kg were also effective in prolonging the survival times of infected mice significantly, but 0.4 mg/kg was not. The anti-influenza efficacy of AF-08 at 10 mg/kg was confirmed in a dose-dependent manner in mice. AF-08 at 10 mg/kg significantly reduced virus yields in the bronchoalveolar lavage fluids of lungs in infected mice as compared with the control. The reduction of virus yields by AF-08 at 10 mg/kg significantly corresponded to those induced by oseltamivir at 1 mg/kg twice daily from day 1 to day 4 after infection.

CONCLUSION: The Brazilian propolis AF-08 was indicated to possess anti-influenza virus activity and to ameliorate influenza symptoms in mice. AF-08 may be a possible candidate for an anti-influenza dietary supplement for humans.

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

Propolis und Olivenblattextrakt

[Comparison of Antiviral Effect of Olive Leaf Extract and Propolis with Acyclovir on Herpes Simplex Virus Type 1].

Altındiş M[1], Aslan FG[2], Uzuner H[3], Ünal H[1], Köroğlu M[1], Kulaç S[4], Karadenizli A[3]

Author information

Mikrobiyoloji Bulteni, 01 Jan 2020, 54(1):79-94 **Language:**tur

DOI: 10.5578/mb.69019 PMID: 32050880

… „In the test with two different durations and at different concentrations of OLE and propolis, antiviral efficacy was observed both with one-hour and three-hour incubation at a concentration of 10 µg/ ml for propolis and 1.2 mg/ml for OLE with RTCA. The duration and concentration of the greatest decrease in viral quantity were in the first one hour and 10 µg/ml for propolis, and in the first one hour and 1.2 mg/ ml for OLE.“

Fusionsinhibitoren SARS-CoV-2

Aloe vera

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Front. Microbiol., 27 September 2018 | https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02338

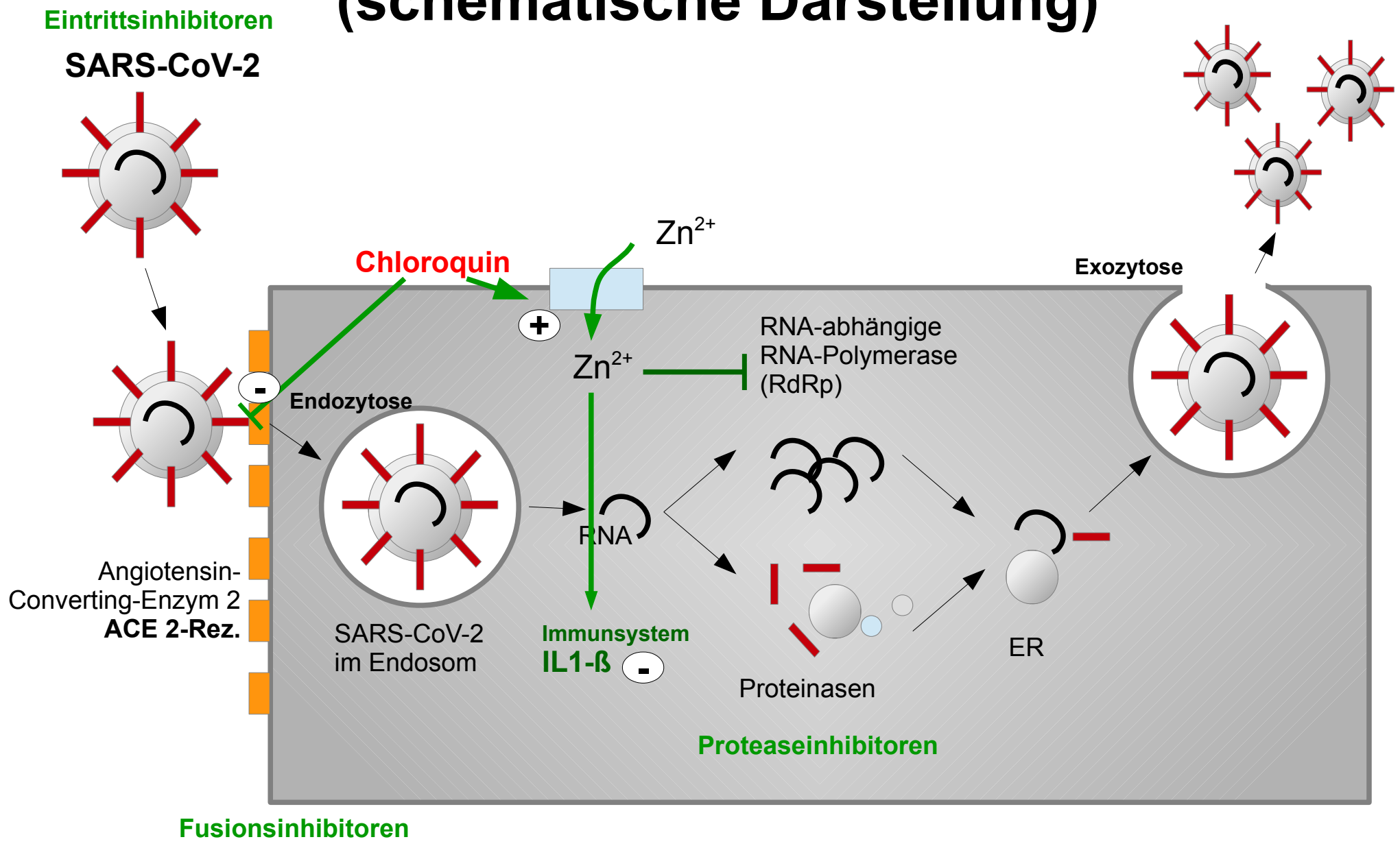
Aloe Polysaccharides Inhibit Influenza A Virus Infection—A Promising Natural Anti-flu Drug

Zhenhong Sun[1†], Cuilian Yu[2†], Wei Wang[3], Guangfu Yu[1], Tingting Zhang[1], Lin Zhang[2], Jiguo Zhang[1*] and Kai Wei[2*]

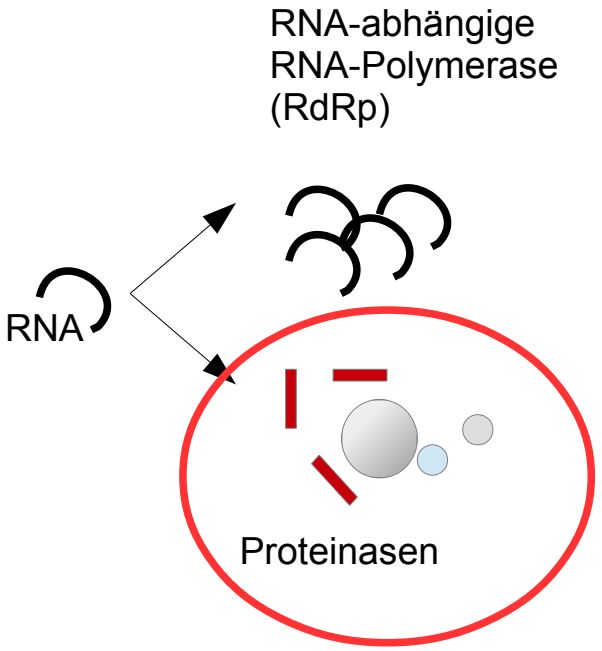
[1]School of Basic Medical Sciences, Taishan Medical University, Tai'an, China
[2]College of Animal Science and Technology, Shandong Agricultural University, Tai'an, China
[3]Guangdong Winsun Bio-pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou, China

Influenza A virus causes periodic outbreaks and seriously threatens human health. The drug-resistant mutants have shown an epidemic trend because of the abuse of chemical drugs. *Aloe* polysaccharides (APS) extracted from *Aloe vera* leaves have evident effects on the therapy of virus infection. However, the activity of APS in anti-influenza virus has yet to be investigated. Here, we refined polysaccharides from *A. vera* leaf. *In vitro* test revealed that APS could inhibit the replication of a H1N1 subtype influenza virus, and the most obvious inhibitory effect was observed in the viral adsorption period. Transmission electron microscopy indicated that APS directly interacted with influenza virus particles. Experiments on PR8 (H1N1) virus infection in mice demonstrated that APS considerably ameliorated the clinical symptoms and the lung damage of the infected mice, and significantly reduced the virus loads and mortality. Our findings provided a theoretical basis for the development of novel natural anti-influenza agents.

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)

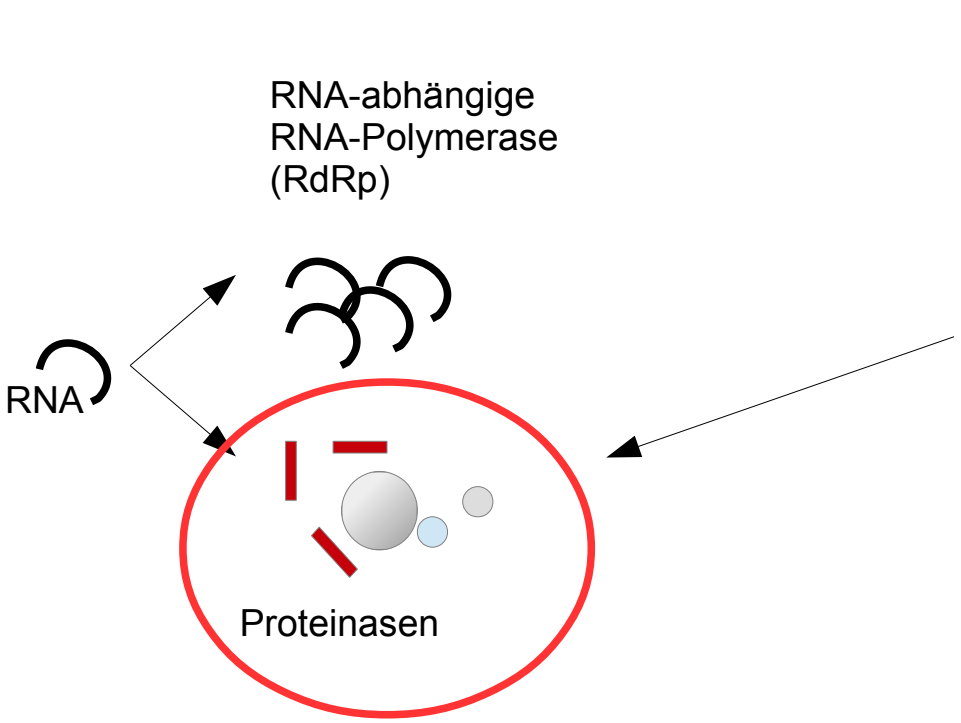


Proteaseinhibitoren SARS-CoV-2



- Einführung der Proteaseinhibitoren im Jahre **1995**
- Im Jahre **1996** wurde in Europa mit **Saquinavir (SQV)** der erste Proteasehemmer in die Therapie von **HIV** eingeführt.
- **Ohne funktionierende Protease sind die gebildeten Viruspartikel nicht infektiös**
- Seitdem wurden weitere Präparate zugelassen

Proteaseinhibitoren SARS-CoV-2



Handelsname	Substanz	Hersteller
Aptivus®	Tripanavir	Boehringer Ingelheim
Crixivan®	Indinavir	MSD
Invirase®	Saquinavir	Hoffmann-La Roche
Kaletra®	Lopinavir / Ritonavir	Abbott
Prezista®	Darunavir	Janssen-Cilag
Reyataz®	Atazanavir	Bristol-Myers Squibb
Telzir®	Fos-Amprenavir	ViiV
Viracept®	Nelfinavir	Hoffmann-La Roche

Proteaseinhibitoren SARS-CoV-2

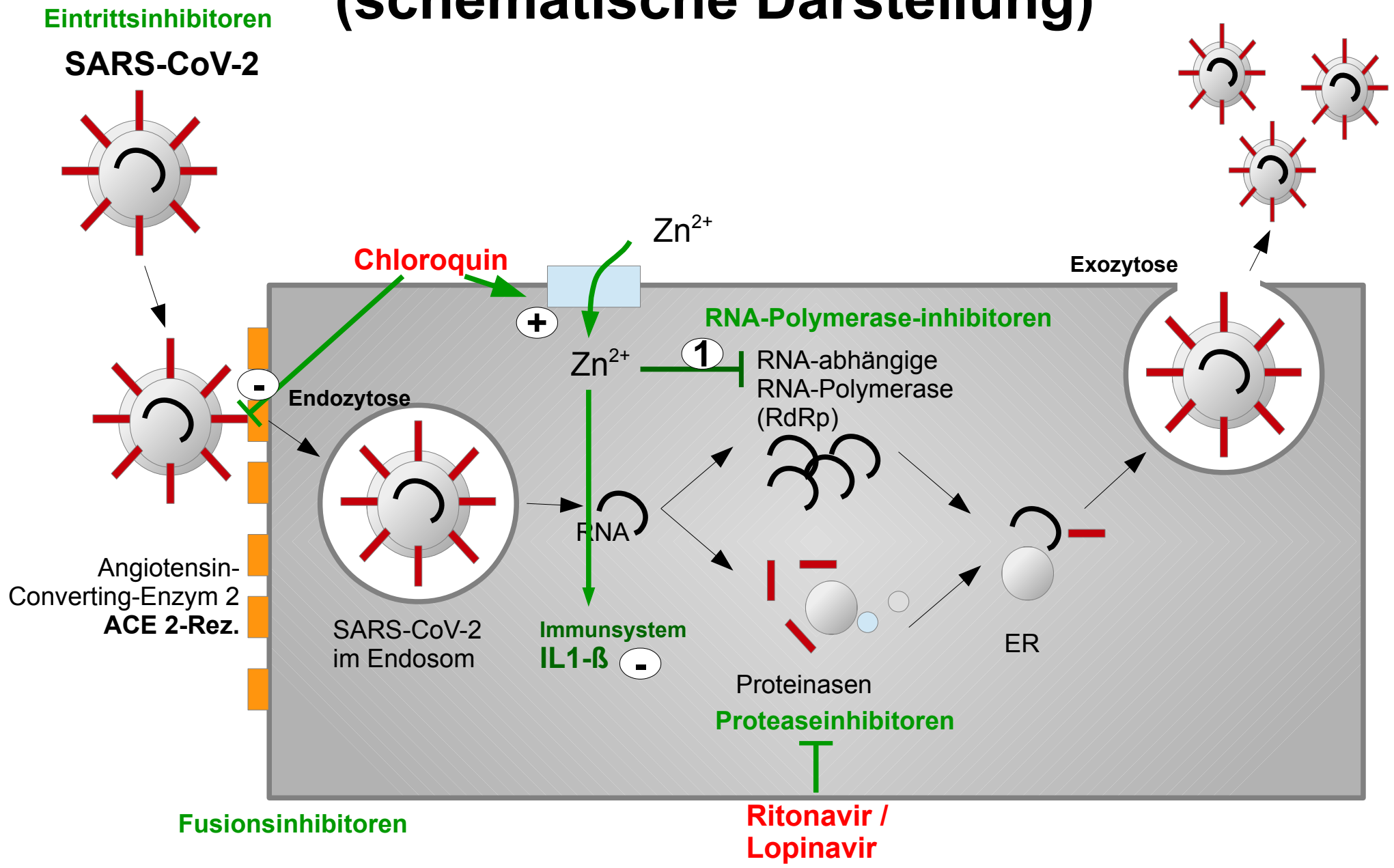
Lopinavir und Ritonavir

- Das **HIV-Medikament** mit dem Handelsnamen **Kaletra** kombiniert zwei **Protease-Hemmer: Lopinavir und Ritonavir**
- Es wurde bereits bei der Sars-Epidemie 2002/2003 eingesetzt und ist als Saft oder in Tabletten-Form zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen
- Bei Covid-19 kann es eingesetzt werden, wenn die Atmung nicht mehr funktioniert und der Patient beatmet werden muss (Einzelfallentscheidung, Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen)
- Eine erste Studie bei 199 chinesischen Covid-19-Patienten verlief allerdings enttäuschend (Bin Cao et al.,, 2020, A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

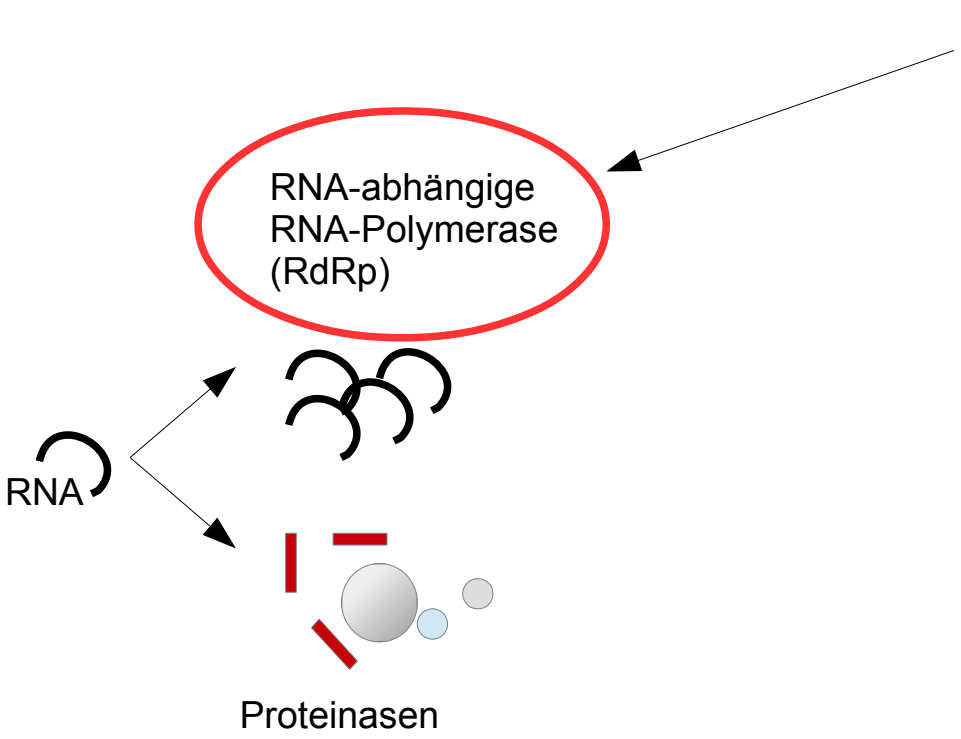
CONCLUSIONS

In hospitalized adult patients with severe Covid-19, no benefit was observed with lopinavir–ritonavir treatment beyond standard care. Future trials in patients with severe illness may help to confirm or exclude the possibility of a treatment benefit. (Funded by Major Projects

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



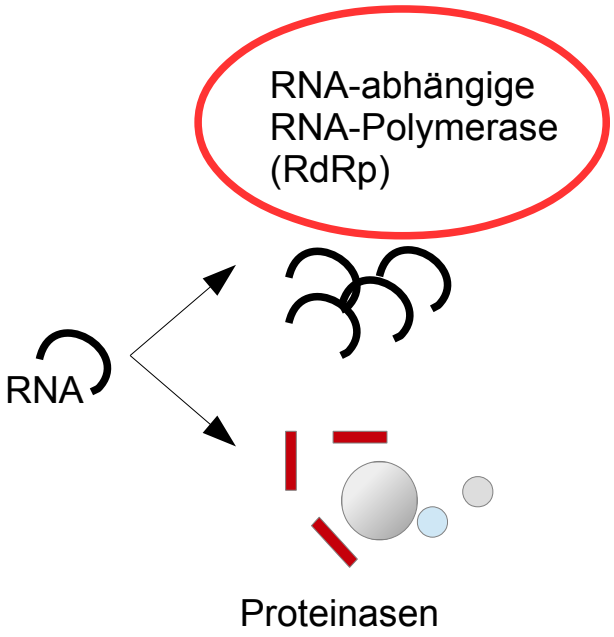
RNA-Polymerase-Inhibitoren SARS-CoV-2



- Baloxavirmarboxil
- Favipiravir
- Galidesivir
- Remdesivir

RNA-Polymerase-Inhibitoren SARS-CoV-2

Remdesivir



- Remdesivir ist ein antiviraler Wirkstoff für die Behandlung von Infektionskrankheiten mit **RNA-Viren**
- **breites Wirkspektrum** (Coronaviren, Ebolaviren)
- Hemmt die virale RNA-Synthese und dadurch die Virusvermehrung
- Verabreichung als intravenöse **Infusion**
- Zur Zeit noch in der klinischen Entwicklung bei Gilead Sciences Inc. (USA) als Remdesivir (Lyophilisat) zur Herstellung einer Infusionslösung
- **Derzeit sind noch keine Arzneimittel mit dem Wirkstoff zugelassen**
- Wird erfolgreich bei SARS-CoV-2 eingesetzt

Proteaseinhibitoren SARS-CoV-2

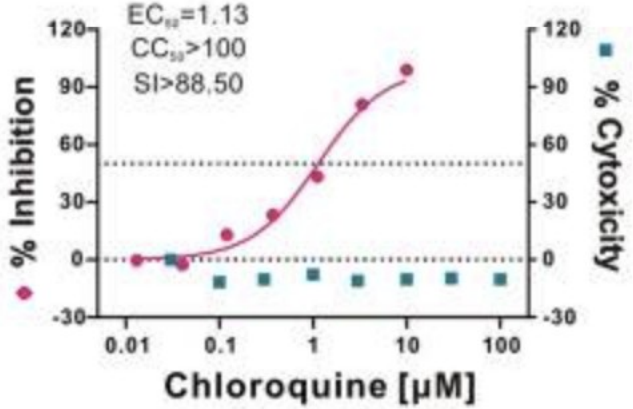
Chloroquin (Zink-Ionophor)

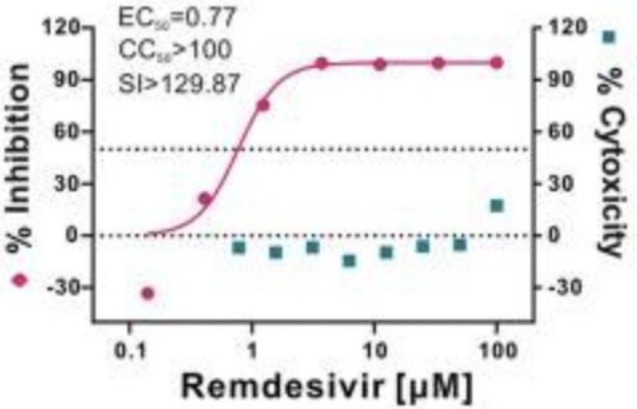
Cell Res. 2020 Mar; 30(3): 269–271.
Published online 2020 Feb 4. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

PMCID: PMC7054408
PMID: 32020029

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

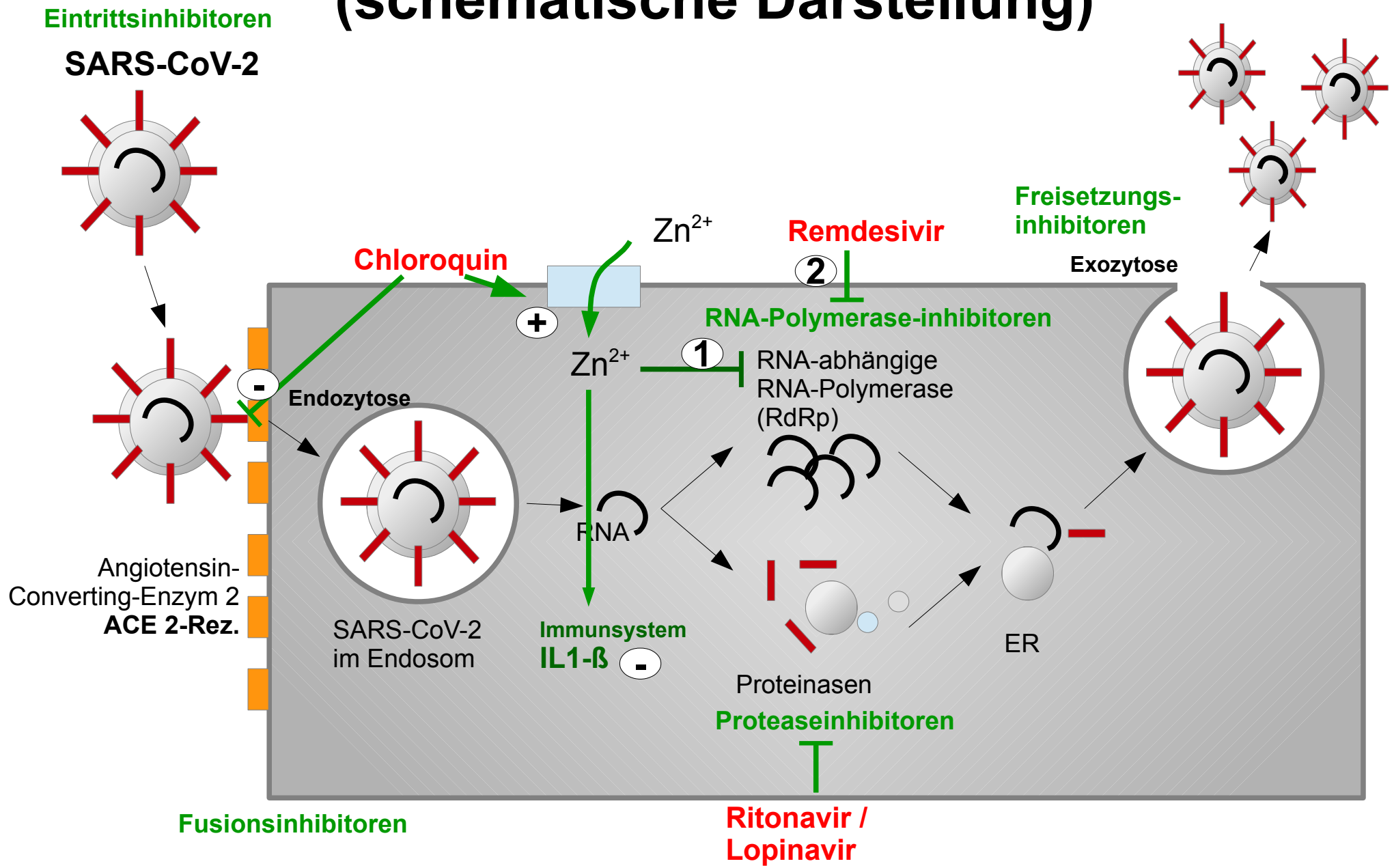
Manli Wang,[#1] Ruiyuan Cao,[#2] Leike Zhang,[#1] Xinglou Yang,[#1] Jia Liu,[1] Mingyue Xu,[1] Zhengli Shi,[1] Zhihong Hu,[1] Wu Zhong,[2] and Gengfu Xiao[1]





Derzeit noch nicht als Arzneimittel zugelassen

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



Freisetzungs-Inhibitoren SARS-CoV-2

Viroporine

- Viruskodierte Proteine, die den Durchtritt von Ionen und kleineren Molekülen durch Membranen vermitteln (Carrasco 1995)
- Erhöhung der **Membran-Permeabilität**, um die Freisetzung der Virione zu verstärken (Schubert et al. 1996),
- Wesentlich verantwortlich dafür ist **Verringerung der intrazellulären K-Konzentration** durch einen **K+-Efflux**.
- Die Exposition von (hoch-frequenten) elektromagnetischen Feldern (EHF-EMF) führt ebenso zu einer Erhöhung des Kaliumausflusses

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Extremely High Frequency Electromagnetic Fields Facilitate Electrical Signal Propagation by Increasing Transmembrane Potassium Efflux in an Artificial Axon Model

Received: 9 January 2018
Accepted: 30 May 2018
Published online: 18 June 2018

Simona D'Agostino[1], Chiara Della Monica[1,2], Eleonora Palizzi[1,2], Fabio Di Pietrantonio[3], Massimiliano Benetti[3], Domenico Cannatà[3], Marta Cavagnaro[2], Dariush Sardari[4], Pasquale Stano[5] & Alfonsina Ramundo-Orlando[1]

… We investigated the effects of EHF-EMF (53.37 GHz–39 mW) on the propagation of the electric impulse. We report that exposure to the EHF-EMF increases the amplitude of electrical signal by inducing a potassium efflux from lipid vesicles. Further, exposure to the EHF-EMF potentiates the action of valinomycin – a K+ carrier – increasing the extent of K+ transport across the lipid membrane. We conclude that exposure to the EHF-EMF facilitates the electrical signal propagation by increasing transmembrane potassium efflux, and that the model presented is promising for future screening studies of different EMF frequency spectrum bands.

Was ist Resonanz?

- **Jeder Körper besitzt eine Eigenfrequenz**. Wird er mit dieser angeregt, so beginnt er zu schwingen (z.B.Weinglas, man kann es hören)
- Dieses Prinzip wird **Resonanz** genannt.
- Wird eine Schwingung an einen **Resonanzkörper** angelegt, so schwingt dieser mit und verstärkt sie.
- Ein Schwingungssystem kann durch Resonanz so weit aufgeschaukelt werden, dass es zu einer sogenannten **Resonanzkatastrophe** kommt. Als Beispiel wird ein Weinglas mit seiner Eigenfrequenz bestrahlt. Die Schwingung verstärkt sich so lange, bis das Glas dadurch zerspringt.
- Auch Moleküle besitzen eine sogenannte Eigenfrequenz
- Die Resonanzabsorption von **Sauerstoff** liegt bei **60 GHz** (O_2).

Was ist Resonanz?

- **Elektromagnetische Wellen im Bereich von 50 bis 60 GHz bringen Sauerstoff-Moleküle zum Schwingen**.
- Dadurch absorbiert der Sauerstoff die Energie der Wellen
- Kann ein System aufgrund geringer Dämpfung sehr stark schwingen, so kann es im extremen Fall zu einer „Resonanzkatastrophe“

Dadurch entsteht ein sogenannter Singulett-Sauerstoff

Resonanz (von lat. resonare „nachklingen“) ist das Mitschwingen eines schwingungsfähigen Systems (**Schwinger**), das an ein anderes schwingendes System, den **Erreger**, gekoppelt ist. Speziell meint man damit meist den Fall, dass bei einer Erregerfrequenz nahe der sog. **Resonanzfrequenz** oder Eigenfrequenz $f0$ des Schwingers eine besonders starke Schwingung bis hin zur „**Resonanzkatastrophe**“ ausgelöst wird. Die Abhängigkeit der Amplitude A der erzwungenen Schwingung von der Erregerfrequenz f wird durch die **Resonanzkurve** dargestellt (Abb.)

Resonanzabsorption, auch resonante Absorption, bezeichnet die Übernahme der Schwingungsenergie einer Signalquelle durch einen mit seiner Eigenfrequenz schwingenden Resonator, wo sie meist in Wärme umgewandelt wird. Je größer die Abweichung zwischen der Frequenz des Senders und der des Resonators, desto geringer ist die übertragene (und damit aus dem Ursprungssignal entnommene) Energie.

Freisetzungs-Inhibitoren SARS-CoV-2

Viroporine

- Viruskodierte Proteine, die den Durchtritt von Ionen und kleineren Molekülen durch Membranen vermitteln (Carrasco 1995)
- Erhöhung der **Membran-Permeabilität**, um die Freisetzung der Virione zu verstärken (Schubert et al. 1996),
- Wesentlich verantwortlich dafür ist **Verringerung der intrazellulären K-Konzentration** durch einen **K+-Efflux**.
- Die Exposition von (hoch-frequenten) elektromagnetischen Feldern (EHF-EMF) führt ebenso zu einer Erhöhung des Kaliumausflusses
- Die Verringerung der intrazellulären K-Konzentration scheint der Trigger für die Aktivierung des **NLRP3-Inflammasom** zu sein (Munoz-Planillo et al,. 2013)
- Bei SARS-CoV spielen die **Viroporine E**, **ORF3a** (*open reading frame* 3a) und **ORF8a** eine entscheidende Rolle (Nieto-Torres et al., 2014; Lu et al., 2006; Chen et al., 2011) , denn sie ermöglichen v.a. den Durchtritt von **Ca^{2+}** in die Zelle (Crawford S.E., Estes M.K.: Viroporin-mediated calcium-activatedautophagy. Autophagy, 2013; 9: 797-798)

Aktivierung des Inflammasoms bei SARS-CoV-2

Immunity. 2013 Jun 27;38(6):1142-53. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.016.

K^+ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter.

Muñoz-Planillo R[1], Kuffa P, Martínez-Colón G, Smith BL, Rajendiran TM, Núñez G.

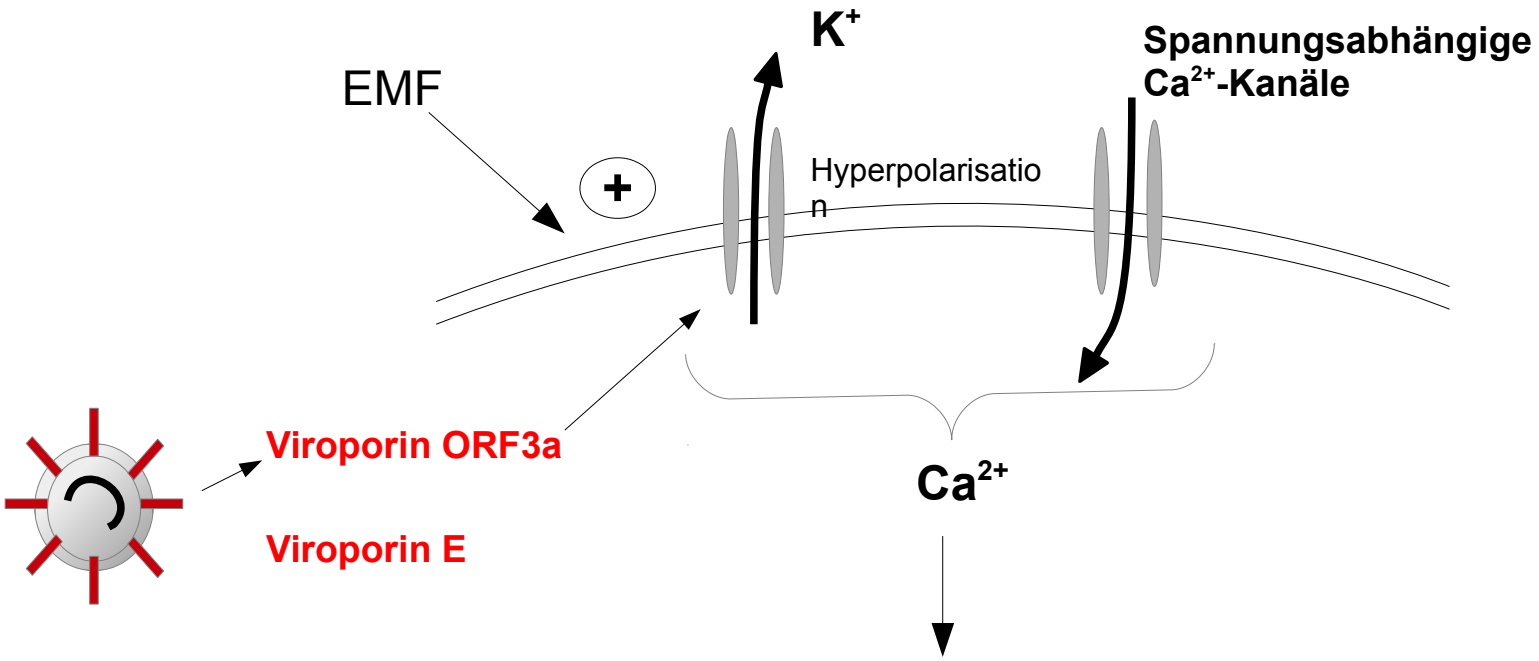
Author information

Abstract

The NLRP3 inflammasome is an important component of the innate immune system. However, its mechanism of activation remains largely unknown. We show that NLRP3 activators including bacterial pore-forming toxins, nigericin, ATP, and particulate matter caused mitochondrial perturbation or the opening of a large membrane pore, but this was not required for NLRP3 activation. Furthermore, reactive oxygen species generation or a change in cell volume was not necessary for NLRP3 activation. Instead, the only common activity induced by all NLRP3 agonists was the permeation of the cell membrane to K^+ and Na^+. Notably, reduction of the intracellular K^+ concentration was sufficient to activate NLRP3, whereas an increase in intracellular Na^+ modulated but was not strictly required for inflammasome activation. These results provide a unifying model for the activation of the NLRP3 inflammasome in which a drop in cytosolic K^+ is the common step that is necessary and sufficient for caspase-1 activation.

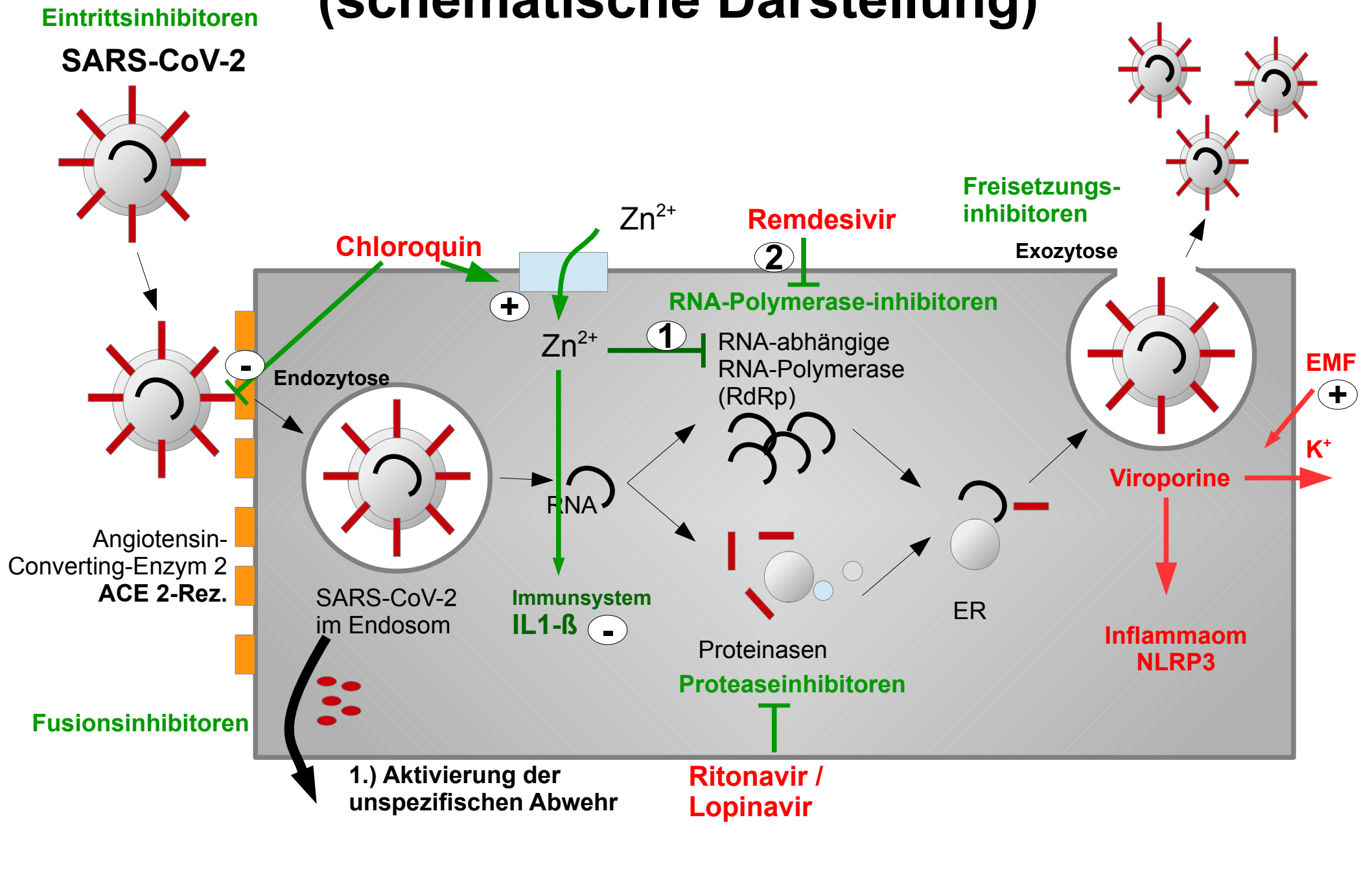
Freisetzungs-Inhibitoren SARS-CoV-2

Viroporine



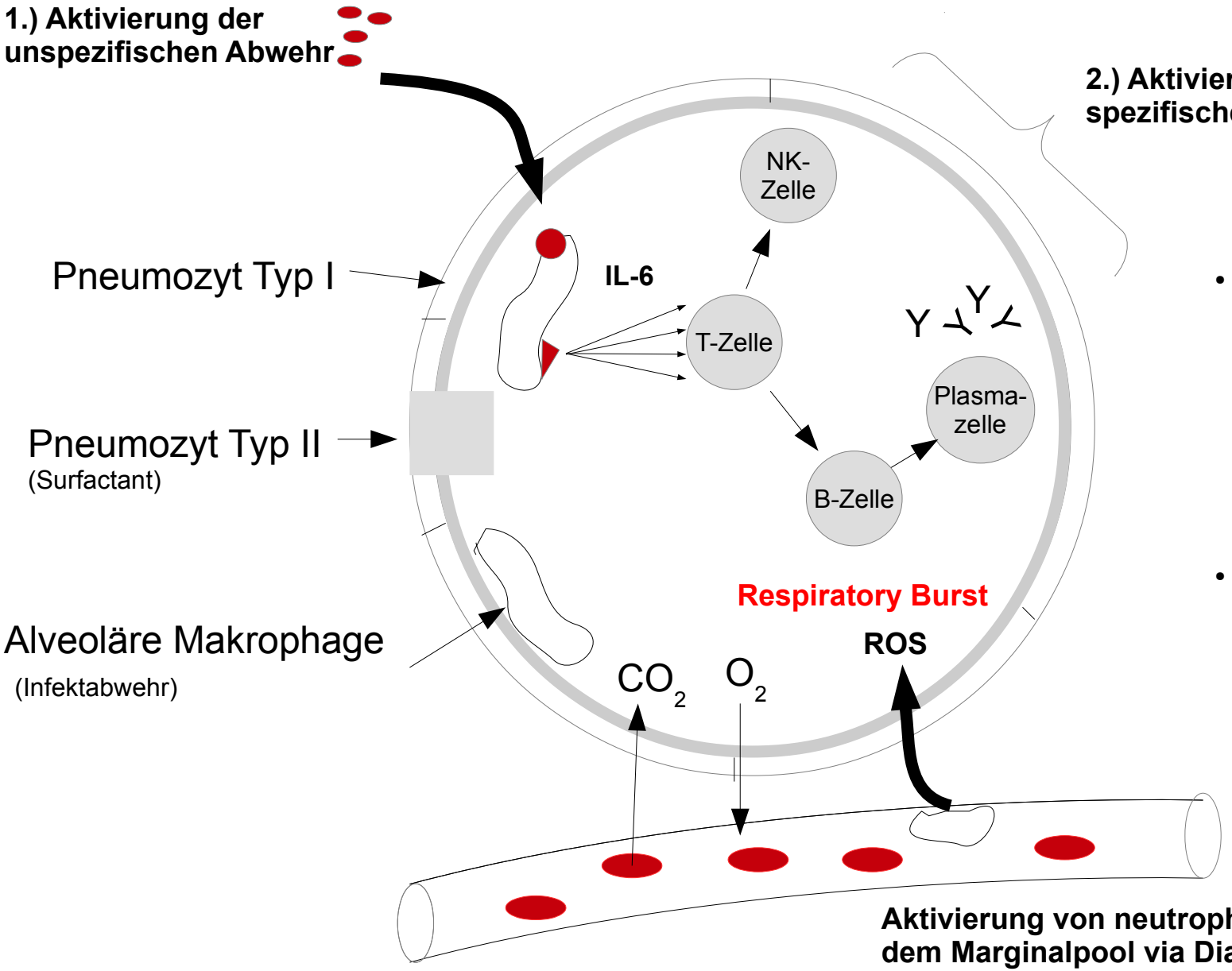
Das NLRP3-Inflammasom ist ein **intrazellulärer Komplex**, der die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie **IL-1ß** als Reaktion auf exogene Krankheitserreger und endogene Gefahrensignale reguliert

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



Menschliche Lunge

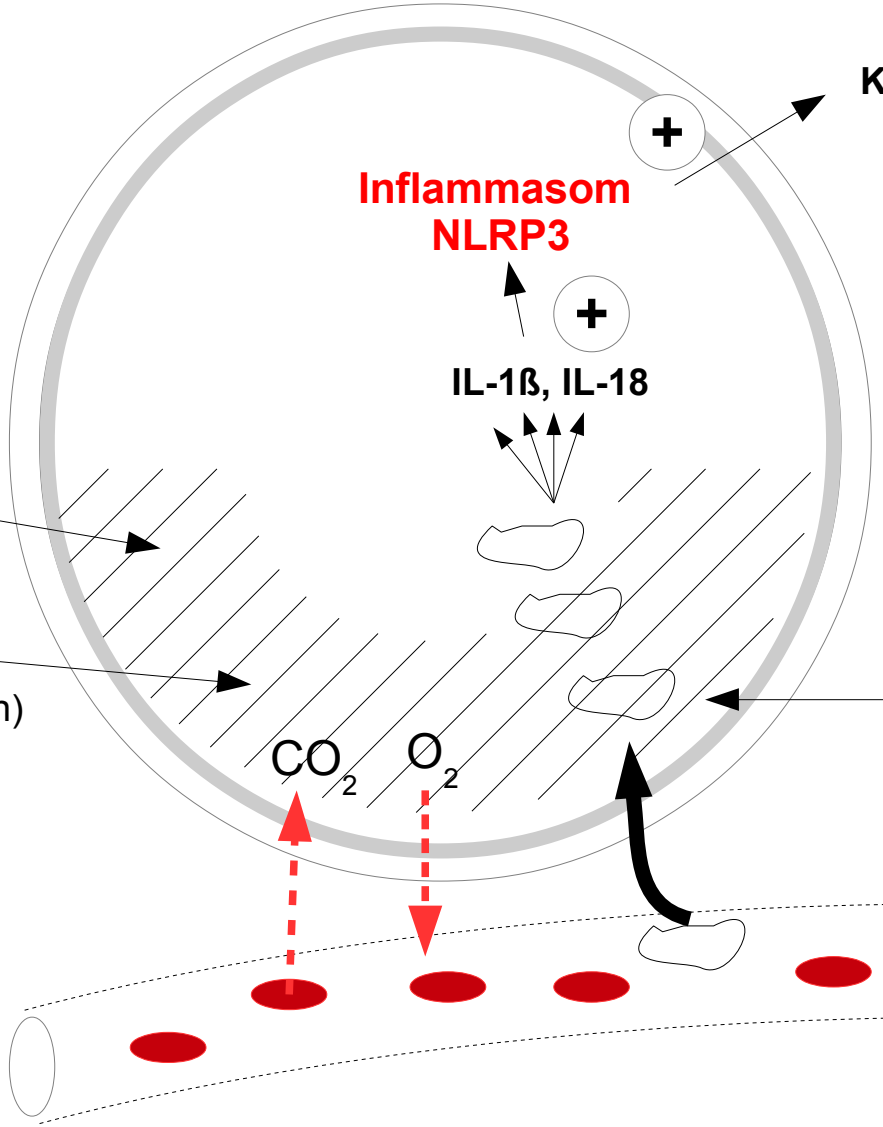
300 - 400 Millionen Alveolen



- Freisetzung von hochaggressiven **reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)** aus Makrophagen und neutrophilen Granulozyten dient dem Zwecke der Phagozytose und **Abtötung von Erregern**
- Sie können auch **Schaden an Zellen und Gewebe** des eigenen Organismus verursachen (Gallin et al.1999)

ARDS: acute respiratory distress syndrome = akutes Atemnotsyndrom

Bei einer akuten Lungenschädigung oder dem ARDS führen die pathophysiologischen Veränderungen zum alveolären Kollaps durch Einstrom von Flüssigkeit ins Interstitium/ Alveolarraum



Bildung eines exsudativen Ödems

Extravasation von Plasmaproteinen (Albumin, Gerinnungsfaktoren)

„Zytokiner Sturm“

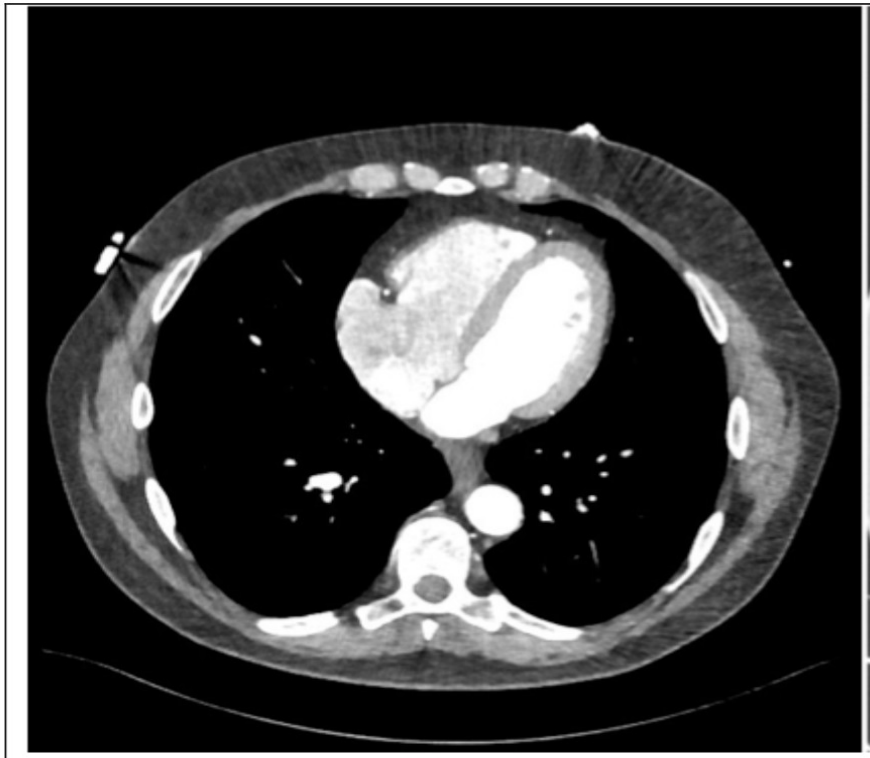
Freisetzung inflammatorischer Mediatoren (IL-1ß, IL-18, TNF-∂, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, Eicosanoide, **Proteasen, ROS)**

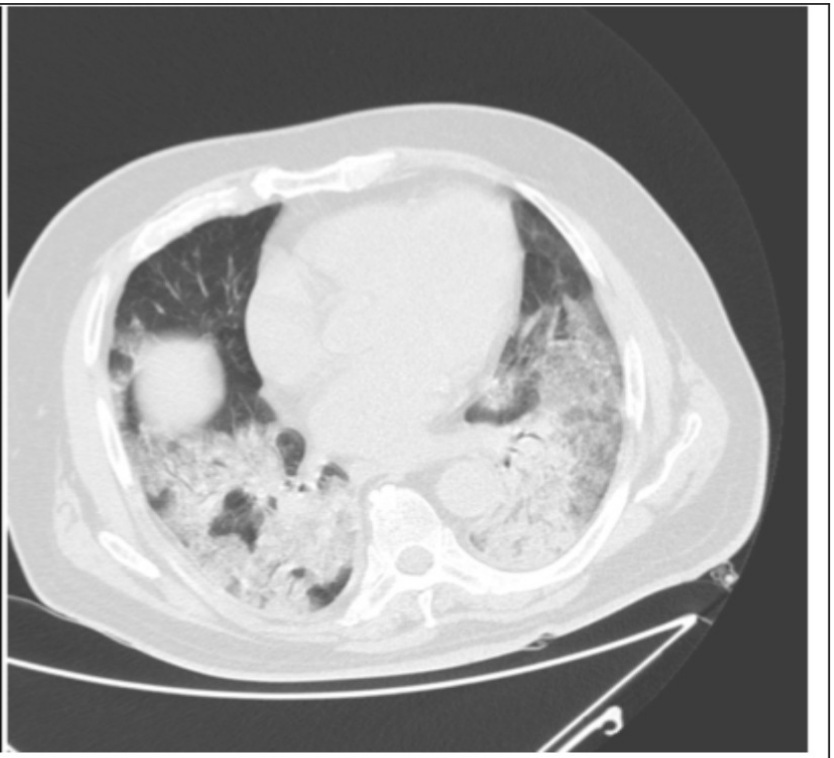
Vermehrter Einstrom von neutrophilen Granulozyten

Erhöhte Permeabilität der Blutgefäße

ARDS

Acute Respiratory Distress Syndrome

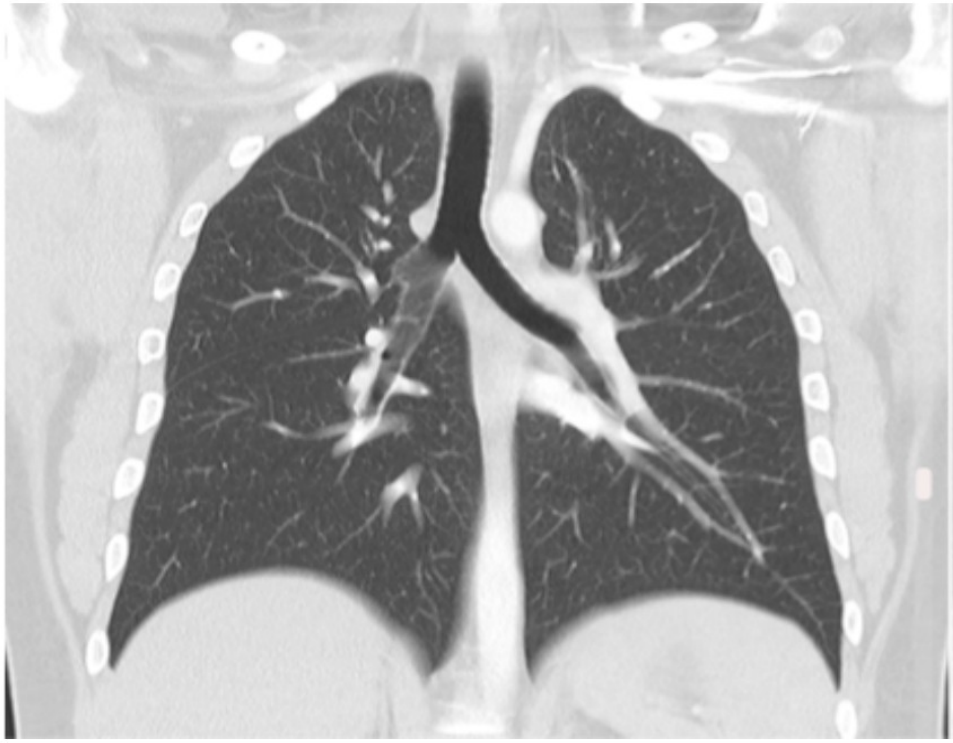
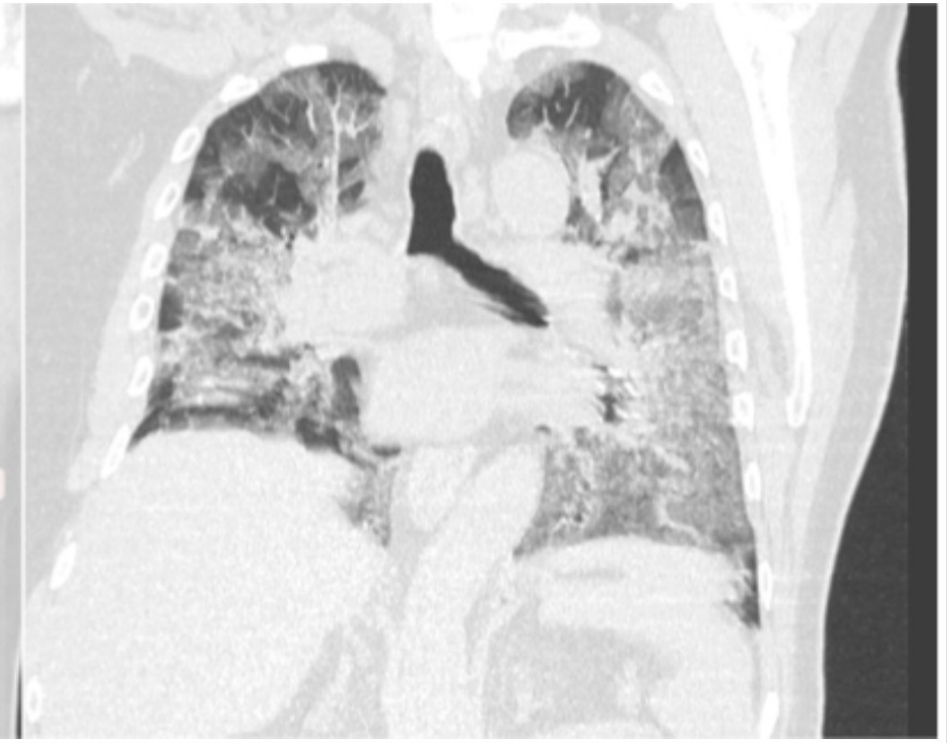




<u>Normales CT-Bild des Thorax mit einer gesunden Lunge, axial</u> Der Patient liegt auf dem Rücken in der CT-Röhre. In diesem axialen Schnitt schaut man von unten auf den Querschnitt, oben im Bild ist die Brustwand, unten die Wirbelsäule und der Rücken. Das grosse runde Helle in der Mitte ist das Herz. Normales Lungengewebe ist schwarz.	<u>CT-Bild des Thorax bei Pneumonie durch COVID-19, axial</u> Die erkrankte, entzündete Lunge ist weiss - hier im Bild sind gute 2/3 befallen Hier kann kein Gasaustausch mehr stattfinden, d.h. die Abgabe vom Kohlendioxid CO2 und Aufnahme von Sauerstoff O2 ins Blut ist deutlich eigeschränkt.

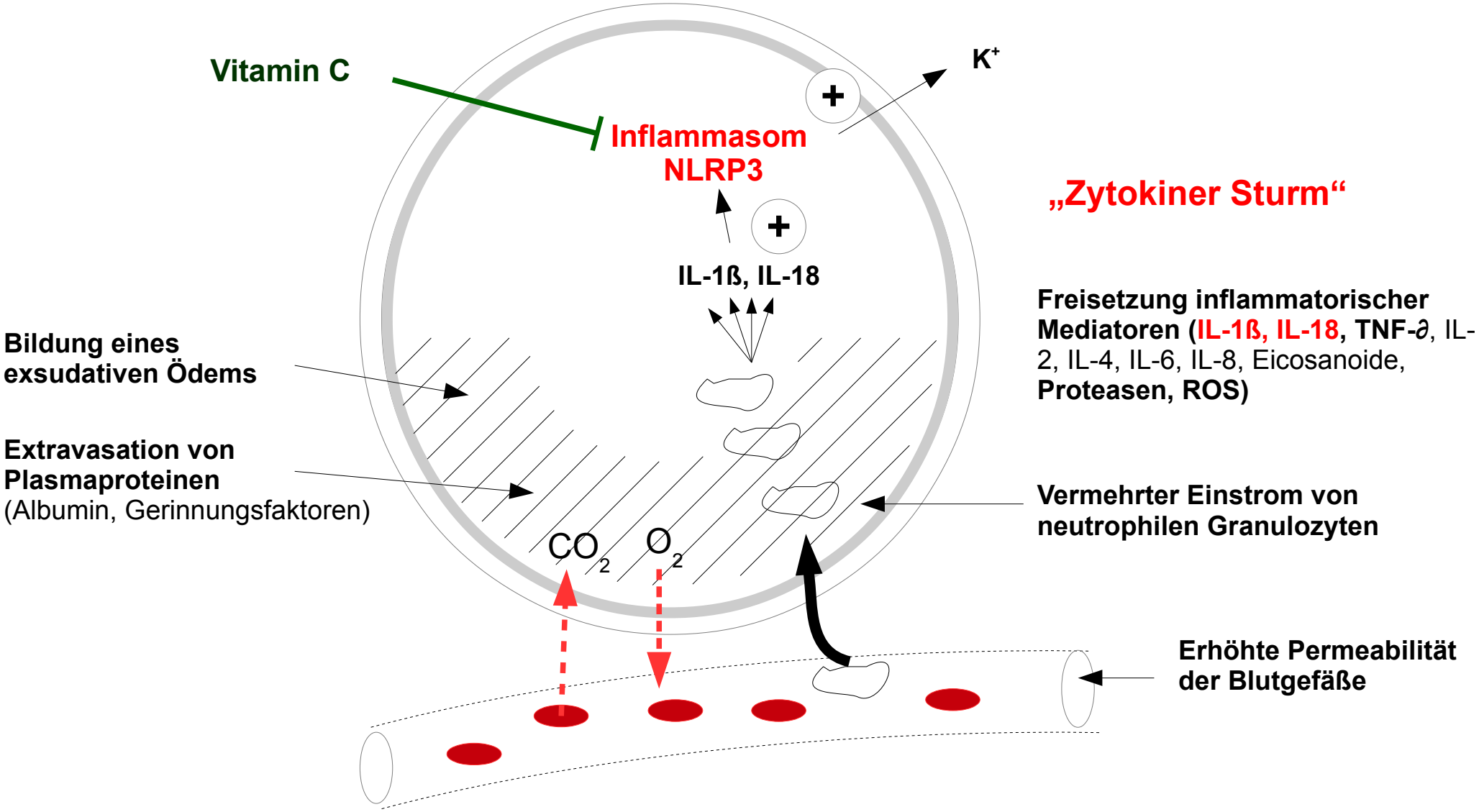
ARDS

Acute Respiratory Distress Syndrome

	
Normales CT-Bild des Thorax mit einer gesunden Lunge, coronar Auf diesem sog. coronaren Schnitt schaut man von vorne auf den Patienten, d.h. links im Bild ist rechts des Patienten. Das schwarze „Rohr“ in der Mitte ist die im Bild angeschnittene Luftröhre und der linke Hauptbronchus.	CT-Bild des Thorax bei Pneumonie durch COVID-19, coronar Nahezu die gesamte Lunge ist weiss gefärbt.

ARDS: acute respiratory distress syndrome

Bem ARDS führen die pathophysiologischen Veränderungen zum alveolären Kollaps durch Einstrom von Flüssigkeit ins Interstitium/ Alveolarraum



DE GRUYTER OPEN

Inflammasome 2016; 2: 13–19

Research Article

Open Access

Xuesong Sang#, Hongbin Wang#, Yihui Chen, Qiuhong Guo, Ailing Lu, Xiaoli Zhu, Guangxun Meng*

Vitamin C inhibits the activation of the NLRP3 inflammasome by scavenging mitochondrial ROS

Abstract:

Inflammasomes are intracellular protein complexes that mediate maturation and secretion of the pro-inflammatory cytokines IL-1β and IL-18. Inflammasomes have been connected with various diseases, therefore the regulation of inflammasome activation is important for the development of novel therapies for many inflammatory syndromes. Vitamin C is an essential nutrient and has regulatory effects on immune cells. Here we report that vitamin C has an inhibitory effect on the activation of the NLRP3 inflammasome in vitro and in vivo. Mechanistically, this inhibition is through scavenging mitochondrial ROS but not through NF-κB inhibition. Moreover, specificity tests show that the AIM2 inflammasome and the NLRC4 inflammasome can also be inhibited by vitamin C. Our results have thus identified a new inflammasome regulator and provide therapeutic potential for inflammasome-associated diseases.

frontiers in Immunology

ORIGINAL RESEARCH
published: 04 December 2019
doi: 10.3389/fimmu.2019.02783

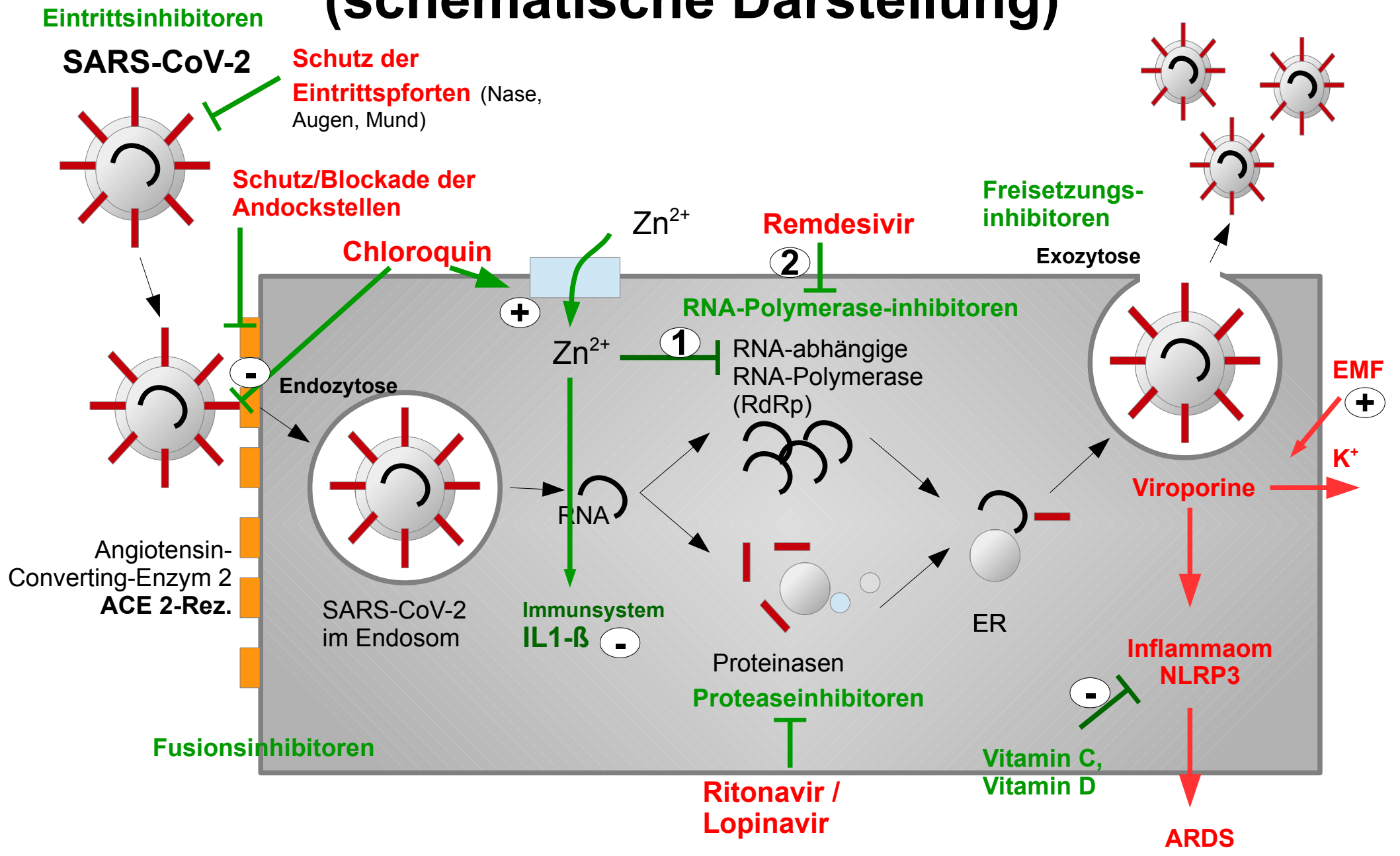
Vitamin D Receptor Inhibits NLRP3 Activation by Impeding Its BRCC3-Mediated Deubiquitination

Zebing Rao[1,2], Xin Chen[1,2], Junxian Wu[1,2], Mengjun Xiao[1,2], Jing Zhang[3], Binghao Wang[4], Lei Fang[4], Hongjie Zhang[5], Xiaoming Wang[1,2], Shuo Yang[1,2] and Yunzi Chen[1,2,6]**

The NLRP3 inflammasome is a multiprotein oligomer responsible for activation of the inflammatory response by promoting the maturation and secretion of the proinflammatory cytokines IL-1β and IL-18. Dysregulation of this inflammasome has been linked to several autoimmune diseases, indicating that NLRP3 is tightly regulated to prevent aberrant activation.][…]

In addition, vitamin D negatively regulates the NLRP3 inflammasome via VDR signaling to effectively inhibit IL-1β secretion. These studies demonstrate that VDR signaling constrains NLRP3 inflammasome activation and might be a potential treatment target for NLRP3 inflammasome-related diseases.

Der coronavirale Replikationszyklus (schematische Darstellung)



Informationen und Fakten zum Corona-Virus

Dr. rer. nat. Keren Grafen
Dipl.-Biologin, Heilpraktikerin
Praxis für biologische Medizin und Naturheilverfahren

Bielefeld

Vielen Dank