EI-COV20-002 - Molekulares Verständnis der COVID-19-Pathogenese in menschlichen Blutgefäß-Organoiden

Zusammenfassung

Wir haben den ersten genetischen Nachweis erbracht, dass Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) der essentielle Rezeptor für SARS-CoV ist und dass ACE2 mehrere Gewebe vor Organschäden schützt (Imai et al., Nature 2005; Kuba et al., Nature 2005). ACE2 wurde als Hauptrezeptor für die SARS-CoV-2-Infektion identifiziert und es wurde vorgeschlagen, dass die Hemmung dieser Interaktion zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 eingesetzt werden könnte. Der primäre Ort der SARS-CoV-2-Infektion ist die Lunge, die dann zu einer Quelle für die Ausbreitung des Virus in andere Gewebe wie Herz, Niere und Darm wird (Ling et al., Chin Med J 2020; Young et al., JAMA 2020). Aufgrund der Größenbeschränkungen scheint es, dass das SARS-CoV-2-Virus direkt
Blutgefäßzellen infizieren muss, um sich in sekundäre Gewebe zu verbreiten. Die Untersuchung der molekularen Mechanismen der SARS-CoV-2-Infektion in Blutgefäßen ist daher wichtig für das Verständnis der Krankheitspathogenese, der Patientenversorgung und der Virusübertragung - entscheidende Informationen, die für
die Eindämmung dieser Pandemie benötigt werden. Wir haben bereits vaskuläre Organoide aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen entwickelt (Wimmer et al., Nature 2019; Wimmer et al., Nature Protocols 2019); und unsere jüngste Studie zeigt, dass humanes rekombinantes lösliches ACE2 (hrsACE2, APN01) die SARS-CoV-2-Infektionen von humanen organähnlichen Geweben signifikant reduziert (Monteil et al., Cell 2020).

Zusammen mit einem internationalen Netzwerk von Tissue-Engineers, KMUs (z.B. Apeiron, die ACE2 für die Therapie entwickeln) und Virologen haben wir nun auf Einzelzellebene die Pathogenese von SARS-CoV-2- Infektionen in humanen vaskulären Organoiden analysiert. Außerdem behandelten wir diese Organoide mit hrsACE2 (das sich in klinischen Studien für COVID-19-Patienten befindet). Da diabetische Patienten zu einer besonders gefährdeten COVID-19-Risikogruppe gehören, verglichen wir diabetische und gesunde Blutgefäße in Bezug auf die virale Infektion und die ACE2-Expression. Wir konnten zeigen, wie Diabetes die entzündlichen Phänotypen verschlimmern und zu erhöhter SARS-CoV-2 Replikation beitragen kann.

Schlagworte:
Covid19 Datenerhebung

Principal Investigator:	Josef Penninger
Institution:	Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)
Weitere Projektpartner:innen:	Ali Mirazimi (Karolinska Institute) Nuria Montserrat (Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC)) (Apeiron Biologics) UNNAMED (Apeiron Biologics)

Status: Abgeschlossen (01.05.2020 – 14.05.2023)
GrantID: 10.47379/EICOV20002

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/ei/EI-COV20-002/