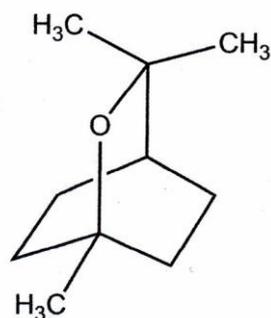


Gisela Jacobasch (MLS)

CORONA Prävention und Therapie bei Coronavirus-Infektionen

Veröffentlicht: 15. März 2021

Als ein Mangel der derzeitigen Strategie zur Therapie von Coronapatienten ist zu bemängeln, dass sie zu spät einsetzt und Medikamente, die spezifisch das Coronavirus inaktivieren, nicht zur Verfügung stehen. Jedoch mit Impfungen allein ist das Problem nicht lösbar. Es ist unbedingt erforderlich, antiviral wirkende Medikamente, deren therapeutische Wirkung vor allem bei Atemwegserkrankungen klinisch geprüft wurde, so frühzeitig wie möglich, zur Therapie der Virusinfektion und zur Prophylaxe bei Risikopersonen einzusetzen. Eine Expertengruppe hat dafür eine große Anzahl von antiviral wirk-

**Abb. 1**

Chemische Struktur von 1,8-Cineol

(1, 2, 3, 4). Zu den Wirkungen von 1,8-Cineol zählen: *entzündungshemmende, antioxidative, Schleim lösende, antispasmolytische, bronchiodilatorische, antiseptische, antibakterielle, antivirale, fungizide, immunmodellierende und analgetische Effekte*. Auch chronische Entzündungen, wie sie durch LPS (Lipopolysaccharid) induziert werden können, zählen dazu. Darüber hinaus übt 1,8-Cineol auch steroidähnliche Effekte auf den Arachidonsäure Stoffwechsel aus.

In Deutschland wird das Präparat z.Z. vorrangig zur medizinischen Behandlung und Prophylaxe bei Bronchitiden, Asthma, chronisch obstruktiver pulmonarer Erkrankung (COPD), Rhinosinosis, Lungenemphysem und Keuchhusten eingesetzt. In der Zahnmedizin wird es zur Wurzelbehandlung verwendet. Hervorzuheben ist, dass 1,8-Cineol keine toxischen Nebenwirkungen aufweist und bis zu 800mg gefahrlos täglich aufgenommen werden kann.

Im Zusammenhang mit Coronainfektionen ist von Interesse, dass es gelang, durch 1,8-Cineol einen Schutzeffekt in einer tierexperimentellen Studie bei Infektionen mit dem Influenza-A-Virus nachzuweisen (5). In dieser umfangreichen Studie mit BALBc Mäusen wurden die Tiere, die 2 Tage vor und weitere 5 Tage nach der Infektionsauslösung, oral 1,8-Cineol erhielten, vor der klinischen Manifestation der Viruserkrankung geschützt. Diese Abschwächung der Infektion ging mit einer Abnahme der

samen Präparaten vor kurzer Zeit eingeschätzt. Nur 2 Präparate wurden als für die Therapie von Coronapatienten geeignet empfohlen, darunter das Monoterpen 1,8-Cineol. Eine antimikrobielle Wirkung von 1,8-Cineol ist bereits seit über 150 Jahren bekannt; Clouez wies auf dieses wichtige Monoterpen im Eukalyptusöl mit seiner antimikrobiellen Aktivität zum ersten Mal hin (1). 1,8-Cineol ist mit 85% die Hauptkomponente des Eukalyptusöls. Diese Verbindung ist aber auch in Lorbeerblättern und einigen anderen Pflanzen enthalten. **(Abb.1)**. Das relativ kleine Molekül verleiht der Pflanze ein breites faszinierendes Spektrum von Schutzeffekten, die sie im Verlauf der Evolution gegen eine Vielzahl schädigender Einflüsse aus der Umwelt entwickelt haben. Tiere und Menschen verfügen nicht über die Stoffwechselwege zur Synthese von 1,8-Cineol, aber Ärzte nutzen diese Verbindung zunehmend in der Prävention und Therapie vor allem bei Erkrankungen der Atemwege

Konzentration der Interleukine IL-4, IL-5 und des Chemokins MCP in der Spülflüssigkeit der Bronchien einher, sowie von IL-1 β , IL-6, TNF- α und IFN- γ im Lungengewebe. Der verminderte Entzündungsgrad spiegelt sich auch in der Abnahme der Anzahl der Leukozyten insbesondere der Makrophagen und Neutrophilen in den alveolaren Zellen der Bronchien wider. Dieser Befund wurde durch die Abnahme der Konzentration von NF- κ B p65 ergänzt sowie des interzellulären Adhäsionsmoleküls (ICAM-1) und des vaskulären Zelladhäsionsmolekül (VCAM-1) im Lungengewebe. Beide Adhäsionsmoleküle sind Oberflächenproteine. Ihre Konzentrationen nehmen bei grippalen Infektionen auf den alveolaren Epithelzellen und Mikrogefäßen der Bronchien zu und sind an der Akkumulation von Leukozyten und deren Rekrutierung beteiligt. Die durch 1,8-Cineol bewirkte Abnahme der Konzentration der Adhäsionsmoleküle war mit entscheidend für den leichten Krankheitsverlauf.

Auch die Aktivierung einiger intrazellulärer Signalwege, die für Virusinfektionen typisch sind, war durch 1,8-Cineol zu verhindern. Während der Replikation aktivieren die Viren in der Wirtszelle die RAF/MEK/ERK-Kaskade und die Transkriptionsaktivität durch NF- κ B, wodurch die proinflammatorischen Prozesse verstärkt werden. Da durch 1,8-Cineol jedoch die Translokation von NF- κ B p65 in den Zellkern gehemmt wurde, konnte die Transkriptionsaktivität nicht ansteigen und die Synthese der proinflammatorischen Cytokine fand nicht statt. Dieser Mechanismus beruht darauf, dass 1,8-Cineol die Aktivität des antiviralen Transkriptionsfaktor (IRF 3) induzieren kann (6).

Es ist an der Zeit, 1,8-Cineol auch zur Therapie bei Patienten, die mit dem Coronavirus infiziert sind, insbesondere bei Risikopatienten und ältere Menschen zu nutzen, um einen schweren Krankheitsverlauf zu verhindern. Heute weiß man, dass 1,8-Cineol sowohl über antibakterielle als auch antivirale Eigenschaften verfügt; und die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen sind weitgehend aufgeklärt (3). Beide antimikrobiellen Wirkungen, ebenso die entzündungshemmenden, Schleim lösenden Effekte und die Aktivierung immunologischer Abwehrmechanismen, die 1,8-Cineol ausüben kann, sind erforderlich, um die Coronainfektion im Anfangsstadium zu blockieren.

SARS-CoV-2 und ebenso andere Coronaviren gelangen in den humanen Wirtsorganismus, in dem das relativ groß Spike-Glykoprotein an die Oberfläche des ACE-2-Rezeptors (Angiotensin Converting Enzym 2) der Epithelzellen bindet.

An der Oberfläche des Spikepartikels befinden sich außer dem an Epithelzellen bindenden Glykoprotein, ein weiteres Glykoprotein für die Entwicklungsmembran, ein Nucleocapsid Phosphoprotein, ein Replikationskomplex und 5 andere Proteine.

Einige Arten von Coronaviren bilden dagegen an ihrer Oberfläche nur einen kurzen Spikepartikel, der einen Hemagglutininester enthält.

Die Coronainfektionen erfolgen bevorzugt im Mund-Nasen-Rachenbereich. Die Epithelzellen dieser Schleimhäute, insbesondere die der Speicheldrüsen, verfügen über etwa 10-mal mehr ACE-2-Rezeptoren als Zellen anderer Körperoberflächen. Darüber hinaus bildet die Speicheldrüse für Coronaviren ein hervorragendes Kulturmedium.

Die ersten Symptome, die von infizierten Patienten wahrgenommen werden, sind Fieber, trockener Husten, Atemnot und Muskelschmerzen. Diese Symptome sind ein Anzeichen dafür, dass der Infektionsprozess mit einer Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen eingeleitet wurde und die große Gefahr besteht, dass der Entzündungsprozess immer schneller weiter fortschreitet (7, 8). Das trifft besonders zu für Patienten mit akuten oder chronischen bakteriell verursachten Begleitkrankheiten (Bronchitis, Asthma, Lungenemphysem, Lungenentzündung, Herzkrankheiten, Adipositas und für chronische Raucher), denn das Coronavirus kann auch bakterielle Herde aktivieren, wodurch der Entzündungsprozess weiter beschleunigt wird und sich schneller im gesamten Atmungstrakt einschließlich der Lunge ausbreitet und auf das Herz übergreift. In einem solchen Entwicklungsstadium der Infektion, nimmt die Überlebenschance drastisch ab. Daraus ergibt sich, dass der Zeitraum für eine effektive medikamentöse Therapie bei Coronapatienten nur für einen kurzen Zeitraum von weniger als 6 bis 7 Tage besteht. Deshalb sind auch prophylaktische Maßnahmen zu empfehlen, die bei einer Coronavirus-Infektion sofort wirksam werden können. Dafür ist 1,8-Cineol ebenfalls geeignet. Außerdem kann das Terpen über einen längeren Zeitraum auch in erhöhter Konzentration ohne toxische Nebenwirkungen aufgenommen werden.

Das Ziel dieser Prophylaxe besteht darin, die Aufnahme des Coronavirus in die Zellen des humanen Wirtsorganismus weitgehend zu verhindern und sie rasch unschädlich zu machen.

Folgende Maßnahmen sind bei der Coronavirus Pandemie/Epidemie zu empfehlen:

1. Tägliche orale Einnahme. Früh und abends je 1Kapsel eines 1,8-Cineol-Präparates (Tagesdosis 400mg) jeweils ca. 20 Minuten vor dem Essen. Bei einem positiven Coronatest sollte die Konzentration von 1,8-Cineol auf 600mg erhöht werden.
2. 2 bis 3 mal tägliche gründliche Mundspülung einschließlich Gurgeln mit einem 1,8-Cineol haltigen Spülmittel. Dadurch können die Coronaviren aus dem Mund- und Rachenraum entfernt werden.
3. Bei Schupfen, Bronchitis oder Asthmabronchiale sollte ergänzend eine Inhalation mit einem 1,8-Cineol-haltigen Spray durchgeführt werden.

Zur Unterstützung der Prophylaxe sind außer 1,8-Cineol auch die Zufuhr von Flavonoiden insbesondere von Rutin und Quercetinglukosiden zu empfehlen. Gute Quellen dafür sind: z.B. Buchweizen, Beerenfrüchte, Äpfel, Paprika. Das Aglykon Quercetin verfügt ebenfalls über Entzündungshemmende, antibakterielle und antivirale Eigenschaften. Sie zählen außerdem zu den essentiellen Nahrungsmitteln, die nur Pflanzen synthetisieren können (8). Auch durch eine Aufnahme von alpha-Terpenen, gamma-Terpenen oder alpha-Pinenen kann die Prophylaxe unterstützt werden.

1,8-Cineol wird in der Bundesrepublik Deutschland für die medizinische Anwendung industriell hergestellt. Es ist als lizenziertes medizinisches Produkt zugelassen und in Apotheken erhältlich als Kapseln (Solanum TM, SINOPLAN Forte), sowie als Mundspül- und als Inhalations-Mittel. Die Zulassung gilt für Erwachsene und für Jugendliche ab 12 Jahren. Es treten keine toxischen Nebenwirkungen auf; deshalb kann es auch für Langzeitbehandlungen und zur Prophylaxe eingesetzt werden. Zur Prophylaxe reicht eine Tagesdosis von 400mg, zur Therapie akuter Erkrankungen sollte sie bis zu 800mg erhöht werden. Die Einnahme sollte früh und am Abend jeweils 20 Minuten vor dem Essen erfolgen. Die Kapseln sind mit etwas kaltem Wasser am einfachsten oral aufzunehmen.

Einfluss von 1,8-Cineol auf die Reproduktionsrate des Coronavirus

Die Unterbindung der Reproduktion des positiven RNA-Einstrang Corona-Virus ist ein wichtiges Ziel der Behandlungsstrategie. Die Corona Hauptprotease (M^{PRO}/3cl) spielt eine entscheidende Rolle in der Genexpression und Replikation des Virus durch die proteolytische Prozessierung des Replikase Polyproteins. Es ist deshalb ein hervorragendes Ziel zum Einsatz von Inhibitoren, um die Replikation des Virus zu verhindern. Diese Hauptprotease ist somit essentiell für die Reproduktion des Virus;

denn die dafür benötigten spezifischen Enzyme werden zunächst als ein sehr großes Ausgangsprotein gebildet. Aus ihm spaltet dann die aktive Chymotrysin-ähnliche Hauptprotease die weiteren Enzyme, die für die Reproduktion benötigt werden, ab. Die Hemmung dieser Hauptprotease würde folglich eine Virusneubildung verhindern. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass in diesem essentiellen Enzym des Virus keine Mutationen auftreten. Die Struktur dieser Hauptprotease wurde bereits aufgeklärt (9). Das Enzym ist aus 3 verschiedenen strukturellen Domänen aufgebaut. Die Domäne 1 bilden die Aminosäuren 8 bis 101, Domäne 2 die Aminosäuren 102 bis 184. Diese 2 Domänen sind durch Beta Tonnen-Motive charakterisiert und enthalten den Chymotrypsin katalytischen Strukturbereich. Die Domäne 3 bilden die Aminosäuren 185 bis 200,

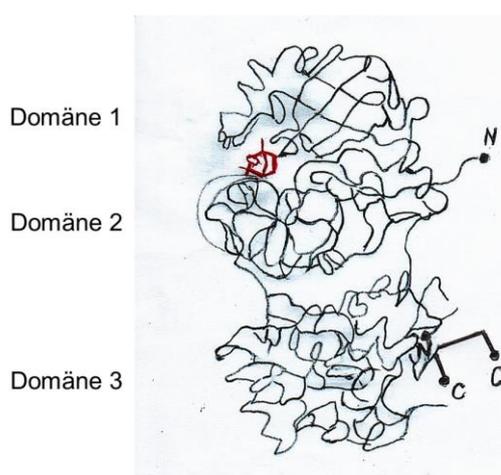


Abb. 2

Hauptprotease des Coronavirus mit eingelagerter 1,8-Cineol (rot)
Skizze: G. Jakobasch 2021

die eine typische helikale Struktur formen. Sie ist für die Komplexierung des Gesamtproteins und die katalytische Aktivität des Enzyms erforderlich. Unter Nutzung der vorliegenden Enzymstrukturdaten wurde nach geeigneten Hemmstoffen gesucht, mit denen eine Blockierung dieser Hauptprotease zu erreichen ist. Zwischen den Domänen 1 und 2 befindet sich das aktive Zentrum des Enzyms mit den Aminosäuren His 61 und PHe 138 in einer Vertiefung. Das ist die Position, die blockiert werden muss. Für eine Reihe bekannter antiviral wirkender Medikamente, aber auch für einige Flavonoide, für die antivirale Eigenschaften beschrieben wurden, sowie für einige Terpene und auch 1,8-Cineol wurden mit verschiedenen physikalischen Methoden und Computer Berechnungen ermittelt, welche dieser Chemikalien sich in den gewünschten Bereich des aktiven Zentrums des Enzyms einlagern und welche strukturellen Bindungen sie mit ihm eingehen (9, 10, 11, 12). Außerdem war es wichtig, Aussagen darüber machen zu können, an welche Aminosäuren des Enzyms sich der geprüfte Hemmstoff bindet und welche Konsequenzen sich daraus für die Proteinflexibilität und die katalytische Proteaseaktivität ergeben. Anhand der Befunde wurde 1,8-Cineol als ein potenter Hemmstoff eingeschätzt (**Abb. 2**) (10). Diese Ergebnisse müssen nun auf ihre Effektivität unter in vivo Bedingungen überprüft werden.

Literatur

- 1 L. Joy Juergens, H. Worth, U. R. Juergens; New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. *Adv. Ther.* **37**, 1737-1753 (2020)
- 2 U. R. Jurgens, U. Dethlelsen, G. Steinkamp et al: Ant-inflammatory activity of 1,8-Cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: A double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory* **97**, 250-256 (2003)
- 3 J. Müller, J. F. W. Greiner, M. Zeuner et al.: 1,8-Cineol potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and an ex vivo model of rhinosinusitis. *Clinical Science (London)* **130**, 1339-1352 (2016)
- 4 H. Sudhoff, C. Klenke, J. F. W. Greiner et al.: 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLoS One.* **10**, e0133040. (2015)
- 5 Y. Li, Y. Lai, Y. Wang et al.; 1,8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Infected Pneumonia in Mice. *Inflammation* **39**, 1582-1593 (2016)
- 6 J. F. W. Greiner, J. Müller, M.-T. Zeuner et al.: 1,8-Cineol inhibits nuclear translocation of NF-kappa B p65 and NF-kappa B-dependent transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* **183**, 2866-2878 (2013)
- 7 D. Panne, S. McWhirter, T. Maniatis et al.: Interferon regulatory factor 3 regulated by a dual phosphorylation-dependent switch. *J. Biol. Chem.* **282**, 22816-22822 (2007)
- 8 G. Jacobasch, J. Gross. G. Dongowski: Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen. UNI MED Verlag AG Bremen 2013
- 9 X. Xue, H. Yu, H. Yang et al.: Structures of Two Coronavirus Main Proteases: Implications for Substrate Binding and Antiviral Drug Design. *J. Virol.* **82**, 2515-2527 (2008)
- 10 X. Liu: Potent inhibitors against 2019-nCoV corona virus M protease from clinically approved medicines. *J. Genomics* **47**, 119-121 (2020)
- 11 K. Anand, J. Ziebuhr, P. Wadhvani et al.: Coronavirus Main Protease (3Clpro) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs. *Science* **300**, 1763-17612 (2003)
- 12 A. D. Sharma, I. Kaur: Eucalyptol (1,8 cineol) from eucalyptus essential oil a potent inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studies.doi:10.20944/preprints202003.0455.v1