



Thymuspeptide und Zink zum Schutz vor Virusinfektionen

Die hinter dem Brustbein gelegene Thymusdrüse ist die sogenannte „Schule“ der T-Zellen und Produzent wichtiger immunmodulierender Peptide, die begleitend in der Prophylaxe und Therapie des aktuell grassierenden Coronavirus SARS-CoV-2 eingesetzt werden können. Auch das immunmodulierende Spurenelement Zink kann zum Schutz vor Coronaviren beitragen.

Für eine gesunde Immunabwehr sind intakte physiologische Barrieren, also Haut und Schleimhäute, ausreichend funktionsfähige humorale und zelluläre Bestandteile sowie gesunde lymphatische Organe notwendig. Bestandteil der erworbenen Immunabwehr sind die T- und B-Lymphozyten, kurz T- und B-Zellen genannt. Jedoch werden erst in der Thymusdrüse T-Zellen zu hochspezialisierten Abwehrzellen ausgebildet, die krankhafte Veränderungen erkennen und schadhafte Zellen zerstören können. Regulatorische T-Zellen verhindern dabei überschießende Angriffe auf intakte Körperzellen [1–3].

Darüber hinaus produziert die Thymusdrüse verschiedene Peptide, wie Thymomodulin, Thymostimulin, Thymopentin, Thymulin und Thymosine (z. B. Thymosin α 1, Thymosin β 4), die immunmodulierende Eigenschaften aufweisen. So trägt Thymosin α 1 entscheidend zum Erhalt der Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen bei, indem das Peptid die Funktion der regulatorischen T-Zellen beeinflusst [4].



Der Thymus spielt für das menschliche Immunsystem eine bedeutende Rolle: es sorgt für die Proliferation und Reifung von T-Lymphozyten.

Allerdings bildet sich die Thymusdrüse im Erwachsenenalter stetig zurück. Im Alter von 50 Jahren liegt die Leistungsfähigkeit des lymphatischen Organs bei nur noch 20 %. Bei 70-Jährigen hat die Thymusdrüse die Funktion fast vollständig eingestellt. In Folge steigt das Risiko für Infektionen, Krebs sowie Allergien und Autoimmunerkrankungen. Die mit dem Alter abnehmende Immunfunktion wird als Immunoseneszenz bezeichnet [3].

Therapieoption Thymuspeptide

Ein Therapieansatz ist es, bei Immunschwäche Thymuspeptide zu verabreichen. Deren Anwendungsmöglichkeiten sind sehr vielfältig. So ist z. B. bei Anwendung des Peptids Thymosin α 1 bei Krebspatienten ein Trend für ein reduziertes Mortalitätsrisiko und ein

verbessertes krankheitsfreies Überleben erkennbar [5]. Zahlreiche Studien zeigen zudem die immunstimulierenden Effekte des Peptids und sein Potenzial in der Behandlung von Immunschwächezuständen wie akuten oder chronischen Infektionen [6,7]. Bereits 2002 wurden Patienten mit dem Severe acute respiratory syndrome (SARS) mit Thymosin α 1 behandelt. Das Peptid trug zur effektiven Reduktion der Krankheitsausbreitung bei. Zudem reduziert Thymosin α 1 den Glukokortikoid-induzierten Zelltod von Vorläuferzellen der T-Zellen, den Thymozyten. Glukokortikoide wie Methylprednisolon werden in der Therapie schwerer COVID-19-Verläufe eingesetzt. Der Abbau von Thymozyten kann durch die vorherige Gabe von Thymosin α 1 verhindert werden [8].

Demzufolge spielen Thymuspeptide bei Infektionen eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Thymus selbst Zielorgan verschiedenster Infektionen ist. Durch den Befall mit Viren, Bakterien oder Pilzen wird die Reifung der T-Zellen im Thymus deutlich eingeschränkt [9]. Bereits während der Influenzapandemie 2009/10 – auch bekannt als Schweinegrippe – wurde beobachtet, dass H1N1-Viren nicht nur die Lunge, sondern auch Thymusgewebe befallen, dessen Funktion beeinträchtigen und so das Immunsystem herunterregulieren [10]. Thymusgerichtete Therapien stellen damit einen Ansatz bei schweren Infektionen dar [9]. Darüber

hinaus zeigen Thymuspeptide Vorteile als Adjuvanz von Impfstoffen. So gibt es Hinweise aus mehreren Studien, dass Thymosin $\alpha 1$ begleitend zur Grippeimpfung die Schutzwirkung des Vakzins bei Älteren und in Risikogruppen verbessern kann [11].

Thymuspeptide und Coronaviren

Vermutlich übt das derzeit grassierende SARS-CoV-2 seine pathogenen Effekte hauptsächlich über Lymphozyten – vor allem T-Zellen – aus, da die SARS-auslösenden Coronaviren ebenfalls so wirken und eine Ähnlichkeit zu COVID-19-auslösenden Coronaviren von über 80 % aufweisen. Mit dem Alter nimmt die Anzahl an funktionsfähigen, resistenten T-Zellen bedingt durch die Thymusdegeneration jedoch ab. Diese Tatsache ist eine mögliche Ursache für die Beobachtung, dass Kinder weniger empfänglich für SARS-CoV-2 sind und ein weiteres Argument für thymusgerichtete Therapien. So könnte Thymosin hilfreich für Patienten mit SARS-CoV-2-bedingten Pneumonien sein [12].

Thymosin $\alpha 1$ wird seit Jahren in der Therapie viraler Infektionen zur Modifikation der

Immunantwort eingesetzt. Daher wurde das Thymuspeptid auch in der COVID-19-Therapie getestet. In einer retrospektiven Studie wurden insgesamt 76 Patienten aus zwei Kliniken in Wuhan, China, mit schwerem COVID-19 untersucht. Patienten, die mit Thymosin $\alpha 1$ behandelt wurden, wiesen eine signifikant reduzierte Mortalität auf. Die Anzahl der T-Zellen konnten durch das Thymuspeptid bei Patienten mit schwerer Lymphozytopenie gesteigert werden. Diese Patienten profitierten besonders von der Therapie [13]. Eine retrospektive Multicenter-Studie mit 334 COVID-19-Patienten stützt diese Ergebnisse. Patienten, die mindestens fünf Tage mit Thymosin $\alpha 1$ behandelt wurden, wiesen eine geringere Mortalität im Vergleich zu Patienten auf, die keine Thymuspeptide erhielten. Bei kritischen Patienten konnte durch Thymosin $\alpha 1$ die Schädigung des Lungengewebes verringert werden [14].

Die Thymusdrüse und die von ihr gebildeten Thymuspeptide spielen demzufolge eine bedeutende Rolle für die Immunfunktion [3]. Zu ihrer Stärkung eignet sich z. B. Thymus-Köhler®. Eine Kapsel des Produktes enthält 200 mg Thymusextrakt und Mikronährstoffe für ein gesundes Immunsystem.

Die Vitamine C und D3 unterstützen den Körper bei der Hemmung von Entzündungsreaktionen und die enthaltenen Spurenelemente Selen und Zink fördern zusätzlich eine gesunde Immunfunktion.

Antivirales Zink

Zink, das für viele biologische Prozesse notwendig ist, spielt eine regulative Rolle bei der Aufrechterhaltung der Immunfunktionen, u. a. erhält Zink die Bildung und Entwicklung von Immunzellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Zudem schützt das essenzielle Spurenelement aufgrund seiner antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften vor Infektionen. Zinkmangelzustände führen folglich zu einer höheren Infektanfälligkeit [8,15]. Ein Defizit kann sich relativ rasch ausbilden (z. B. durch eine unausgewogene Ernährung), denn der menschliche Körper kann Zinkreserven nicht langfristig speichern. Leichte Mangelzustände mit erhöhter Infektanfälligkeit sind daher relativ häufig. Dann stellt eine Supplementierung und optimale Aufnahme von Zink die normale Immunantwort wieder her und reduziert das Risiko für Infektionen [16].

Ein guter Zinkstatus erschwert das Eindringen von Viren in die Schleimhäute der Atemwege und hemmt die Vermehrung der Viren. Diese direkte antivirale Wirksamkeit gegen Viren wurde in diversen Studien nachgewiesen, z. T. konnten die Mechanismen beschrieben werden. Bei humanen Rhinoviren, den häufigsten Auslösern für Erkältungen und grippale Infekte, konnte z. B. der protektive Effekt von Zink gezeigt werden. Die Viren binden an das Oberflächenprotein ICAM-1 (Intracellular adhesion molecule-1) in der Nasenschleimhaut. Bei ausreichender Zinkversorgung sind diese Moleküle mit Zinkionen besetzt. Folglich können Rhinoviren nicht an ICAM-1 binden und über die Nasenschleimhaut in den Körper eindringen [17,18].

Zink und Coronaviren

Wird die Konzentration des essenziellen Spurenelements in Zellen mit Ionophoren für Zink wie Pyrithion, also Molekülen die Ionen durch die Zellmembran transportieren, erhöht, kann die Replikation einer Reihe von RNA-Viren deutlich reduziert werden. Die Kombination von Zink mit Pyrithion in geringen Konzentration kann z. B. die Replikation von SARS-Coronaviren hemmen [13]. Zudem gibt es Hinweise, dass Zink die Aktivität des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2) verringern kann. Über dieses Enzym gelingt es SARS-CoV-2 in Zellen einzudringen. Befindet sich der ACE2-Rezeptor auf der Oberfläche von Zellen, kann das Coronavirus mit seinem Spikeprotein daran binden und mit Hilfe von weiteren Cofaktoren in die Zelle eindringen. Zudem hemmt Zink inflammatorische Signalkaskaden und moduliert die Funktionen regulatorischer T-Zellen, was dazu beitragen kann, den Zytokinsturm bei COVID-19-Patienten auszubremsen. Ein optimierter Zinkstatus kann auch bakterielle Coinfektionen vermeiden, indem Zink u.a. direkte Effekte gegen *S. pneumoniae* ausübt. Zink könnte demnach zur Prävention und zur Therapie von COVID-19 beitragen, denn das essenzielle Spurenelement wirkt zum einen direkt gegen SARS-CoV2 und kann auch COVID-19-Symptome wie Infektionen der unteren Atemwege und Diarrhö lindern [8,19,20].

Aufgrund der vielseitigen immunmodulierenden Effekte des essenziellen Spurenelements gibt es verschiedene zinkhaltige Präparate zur Stärkung der Immunfunktion. aminoplus® immun enthält neben Zink weitere immunstärkende Mineralstoffe (u. a. Selen und Magnesium) und Vitamine (Vita-

min C, E und B-Vitamine) sowie sieben Aminosäuren.

Unizink® Immun Plus ist eine ausgewogene Kombination aus immunmodulierenden Naturstoffen. Eine Kapsel enthält 8 mg Zink, 100 mg Beta-(1,3/1,6)Glucan, 20 mg Citrus-Bioflavonoide, 10 mg Lycopin, 300 mg Vitamin C, 45 mg Vitamin E sowie 100 µg Selen. Die enthaltenen Beta-Glucane sind interessante Naturstoffe, die ebenfalls immunmodulierende Eigenschaften besitzen. Sie werden in der onkologischen Begleittherapie, bei Autoimmunerkrankungen, akuten Virusinfekten sowie als Immun-Aktivierungs-Kur zur Vorbeugung und Rezidivprophylaxe bei akuten und chronisch rezidivierenden Infekten eingesetzt. Die Gabe von Beta-Glucanen könnte eine weitere Option sein, Immunantworten zu verstärken und COVID-19-Symptome zu lindern [21].

Dr. Miriam Neuenfeldt, Stralsund

Literatur:

- 1] Mignini F et al. Neuro-immune modulation of the thymus microenvironment (Review). *Internat J Mol Med* 2014;33:1392–1400.
- 2] Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO). *Thymustherapie*. <https://www.dgo.de/therapieverfahren/thymustherapie/> (zuletzt aufgerufen im August 2020).
- 3] Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr (GfBK). *Thymusextrakte und Peptide*. https://www.biokrebs.de/images/download/Therapie_Infos/Thymus.pdf (zuletzt aufgerufen im August 2020).
- 4] Moretti S et al. Thymosin α 1: burying secrets in the thymus. *Exp Opin Biol Ther* 2015;15:sup1,51–58.
- 5] Wolf E et al. Thymic peptides for treatment of cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD003993.
- 6] King R et al. Immune Modulation with Thymosin Alpha 1 Treatment. *Vitam Horm*. 2016;102:151–78.
- 7] Tuthill CW et al. Thymosin Alpha 1 – A Peptide Immune Modulator with a Broad Range of Clinical Applications. *Clin Exp Pharmacol* 2013;3: 133.
- 8] Zhang L et al. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92:479–490.
- 9] Savino W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2006;2(6): e62.
- 10] Vogel AB et al. Highly pathogenic influenza virus infection of the thymus interferes with T lymphocyte development. *J Immunol* 2010;185: 4824–4834.
- 11] Panatto D et al. Utility of thymosin alpha-1 (Zadaxin) as a co-adjuvant in influenza vaccines: a

- review. *J Prev Med Hyg*. 2011;52(3):111–115.
- 12] Zhu L et al. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res*. 2020;88(3):342.
 - 13] Liu Y et al. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe coronavirus disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16): 2150–2157.
 - 14] Wu M et al. Thymosin α 1 therapy in critically ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106873.
 - 15] Mousavi SM et al. The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:10–16.
 - 16] Skrajnowska D et al. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*. 2019;11(10):2273.
 - 17] Read SA et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*. 2019;10(4):696–710.
 - 18] Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2004;44(5):594–603.
 - 19] Skalny AV et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17–26.
 - 20] Razzaque MS. COVID-19 pandemic: Can boosting immune responses by maintaining adequate nutritional balance reduce viral insults? *Adv Human Biol* 2020;10(3):99–102.
 - 21] Geller A et al. Could the induction of trained immunity by β -glucan serve as a defense against COVID-19? *Front Immunol*. 2020;11:1782.

Keywords: Thymuspeptide, Zink, Virusinfektionen, Immunmodulation, COVID-19



Die Autorin:

Dr. Miriam Neuenfeldt studierte Chemie und schrieb ihre Diplom-Arbeit für Sanofi-Aventis in Frankfurt am Main.

Anschließend promovierte sie in Frankfurt an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in der Pharmazeutischen Chemie. Nach mehreren Jahren als Medical Manager in der pharmazeutischen Industrie ist sie nun als freiberufliche wissenschaftliche Autorin und Referentin tätig. Sie hat sich auf die Onkologie, Endokrinologie und Gynäkologie spezialisiert.