



Josef Penninger

Jahrgang 1964. 1982–1990 Medizinstudium und Dissertation in Immunology, Universität Innsbruck. 1990–1994 Postdoctoral Fellow am Ontario Cancer Institute, Toronto. 1994–2002 Principle Investigator am Amgen Research Institute, Toronto. Seit 2002 Wissenschaftlicher Leiter

von IMBA in Wien und Full Professor of Immunology und Medical Biophysics, University of Toronto. Seit 2003 Professor für Genetik, Universität Wien. Seit 2004 Honorarprofessor der Chinese Academy of Medical Sciences/PMUC, Beijing.

■ Im Jahr 2003 erschreckte eine neue Erkrankung die Welt. Leute hatten Angst zu reisen, die Wirtschaft von Ländern und Städten wurde stark betroffen, und die Medien waren voll mit Schreckensmeldungen. Die Krankheit war SARS (*severe acute respiratory syndrome*). Sehr schnell war klar, dass ein neues Virus, das SARS Coronavirus, für diese schwere Lungenerkrankung verantwortlich war^[1].

Mike Crackower und Liyong Zhang in meiner Forschungsgruppe, damals noch in Toronto, hatten die Idee, Fruchtfliegen zu verwenden, um eventuell neue Gene für Herzentwicklung zu finden. Unter der Liste der assoziierten Gene befand sich zu unserer Überraschung auch ein Gen, welches mit ACE (*angiotensin converting enzyme*), einem Hauptenzym der Blutdruckregulation und des so genannten Renin-Angiotensin-Systems (RAS), eng verwandt war. Erstaunlich war, dass *Drosophila* zwei dieser Gene hatte, aber bei Menschen bisher aber nur eines bekannt war. Wir klonierten daher das zweite ACE-Gen mit dem Namen ACE2. Ich muss erwähnen, dass zwei andere Gruppen die Sequenz des ACE2-Gens vor uns publiziert haben^[2,3]. ACE2 kodiert für eine membran-assoziierte Carboxypeptidase. Wir hatten zwar das Gen, wollten aber zeigen, was ACE2 wirklich bewirkt. Mike Crackower züchtete daher die erste ACE2 Knock-out-Maus^[4]. In unseren Arbeiten stellte sich heraus, dass ACE2 der molekulare Gegenspieler von ACE im Renin-Angiotensin-System ist: Während ACE zum Beispiel Herzversagen und Nierenversagen bei Diabetikern „fördert“, schützt ACE2-Expression vor Herzversagen oder diabetischer Nephropathie^[4-7].

Sehr schnell nach der Entdeckung des SARS-Virus wurden potenzielle SARS-Rezeptoren beschrieben. Einer dieser Kandidaten wurde von Mike Farzan beschrieben und war – ACE2^[8]. Um zu klären, ob ACE2 der *in vivo* SARS-Rezeptor ist, infizierten wir daher

Ernst Jung-Preis 2007 und Descartes-Preis 2007

ACE2 und SARS-Infektionen

JOSEF PENNINGER, IMBA, WIEN, ÖSTERREICH

gemeinsam mit unserer Kollegin Chengyu Cheng in Beijing unsere Mäuse mit dem SARS-Virus. In normalen Mäusen vermehrt es sich in der Lunge, ACE2-Knock-out-Mäuse waren geschützt. Damit hatten wir den Beweis erbracht, dass ACE2 der essenzielle SARS-Rezeptor ist^[9].

Gleichzeitig arbeiteten in meinem Labor zwei Postdocs, Yumiko Imai und Keiji Kuba, an einem Mausmodell für Akutes Lungenversagen (*acute lung injury*, ALI). Die Idee war, in diesem Modell akutes Lungenversagen „genetisch zu sezieren“. Da wir ACE2-Knock-out-Mäuse hätten, versuchten die beiden es mit ACE2. ALI verlief in ACE2-Knock-out-Mäusen viel schwerer. Die beiden „sezieren“ daraufhin die gesamte Erkrankungskaskade und entdeckten damit eine neue Funktion des Renin-Angiotensin-Systems. ACE2 schützt vor akutem Lungenversagen^[10]. Wir fanden auch, dass SARS-Virus-Infektionen und andere Auslöser von ALI die Expression des ACE2-Proteins reduzieren. Damit hatten wir eine potenzielle molekulare Erklärung, warum aus dem SARS-Virus ein „Killervirus“ wurde^[9].

Akutes Lungenversagen ist eine Pathologie vieler Erkrankungen, etwa bei Anthrax, Lungenpest, Sepsis, Spanischer Grippe oder der Vogelgrippe. Die Sterberate liegt bei 30–50 % der Patienten. Könnten wir von SARS etwas „lernen“? Wenn SARS-Viren ACE2 abschalten und dies zu ALI beiträgt, könnte man dann nicht ACE2 als Medikament verwenden? Bei Mäusen konnten wir mit rekombinantem ACE2 die Pathologie von ALI in der Tat mildern^[10]. Diese Therapie ist jetzt in präklinischer Entwicklung für Menschen. Damit hat uns SARS einen möglichen Weg gezeigt, um eine bisher „unbehandelbare“ Erkrankung hoffentlich eines Tages behandeln zu können. Da die Pathologie des Akuten Lungenversagen bei vielen Ursachen ähnlich ist, etwa bei Vogelgrippe und wahrscheinlich auch bei bisher noch ungekannten Lungenpathogenen, stellt sich natürlich die Frage, ob uns SARS nicht auch eine zukünftige Therapie für diese Erkrankungen aufgezeigt hat.

Vor kurzem entdeckten wir, dass das ACE2-Homologe Collectrin eine essenzielle Rolle bei der polaren Expression renaler Amino-

säuretransporter spielt^[11]. Ob auch ACE2 eine solche Funktion hat, versuchen wir nun zu erforschen. ■

Literatur

- [1] Peiris, J. S., Guan, Y., Yuen, K. Y. (2004): Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.* 10: S88–97.
- [2] Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., Acton, S. (2000): A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ. Res.* 87: 523–525.
- [3] Tipnis, S. R., Hooper, N. M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., Turner, A. J. (2000): A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 275: 33238–33243.
- [4] Crackower, M. A., Sarao, R., Oudit, G. Y., Yagil, C., Koziarzki, I., Scanga, S. E., Oliveira-dos-Santos, A. J., da Costa, J., Zhang, L., Pei, Y., Scholey, J., Ferrario, C. M., Manoukian, A. S., Chappell, M. C., Backx, P. H., Yagil, Y., Penninger, J. M. (2002): Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 417: 822–828.
- [5] Oudit, G. Y., Herzenberg, A. M., Kassiri, Z., Wong, D., Reich, H., Khokha, R., Crackower M. A., Backx P. H., Penninger, J. M., Scholey, W. (2006): Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am. J. Pathol.* 168: 1808–1820.
- [6] Wysocki, J., Ye, M., Soler, M. J., Gurley, S. B., Xiao, H. D., Bernstein, K. E., Coffman, T. M., Chen, S., Battle, D. (2006): ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes* 55: 2132–2139.
- [7] Oudit, G. Y., Kassiri, Z., Patel, M. P., Chappell, M., Butany, J., Backx, P. H., Tsushima, R. G., Scholey, J. W., Khokha, R., Penninger, J. M. (2007): Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc. Res.* 75: 29–39.
- [8] Li, W., Moore, M. J., Vasileva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaram, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., Farzan, M. (2003): Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426: 450–454.
- [9] Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., Slutsky, A. S., Liu, D., Qin, C., Jiang, C., Penninger, J. M. (2005): A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 11: 875–9.
- [10] Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Crackower, M. A., Fukamizu, A., Hui, C. C., Hein, L., Uhlir, S., Slutsky, A. S., Jiang, C., Penninger, J. M. (2005): Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436: 112–116.
- [11] Danilczyk, U., Sarao, R., Remy, C., Benabbas, C., Stange, G., Richter, A., Arya, S., Pospisilik, J. A., Singer, D., Camargo, S. M. R., Makrides, V., Ramadan, T., Verrey, F., Wagner, C. A., Penninger, J. M. (2006): Essential role for Collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 444: 1088–1091.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Josef Penninger
IMBA, Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences
Dr. Bohr-Gasse 3
A-1030 Wien
Tel.: +43-(1)79044-4700
Fax: +43-(1)79044-110
josef.penninger@imba.oeaw.ac.at
www.imba.oeaw.ac.at