CM & NH Cellular Medicine & Natural Health JOURNAL

Journal of Cellular Medicine and Natural Health
15. Januar 2021 **A. Niedzwiecki**

Wissenschaftliche Basis der Anwendung von Mikronährstoffen als wirksame, nebenwirkungsfreie und erschwingliche weltweite Gesundheits-Strategie als Beitrag zur Kontrolle der Coronavirus-Pandemie

Dr. Aleksandra Niedzwiecki und Dr. Matthias Rath
Dr. Rath Forschungsinstitut, San Jose, Kalifornien

Globale Auswirkungen der COVID-19-Pandemie

Bis Mitte Dezember 2020 waren weltweit über 70 Millionen Fälle von COVID-19 bestätigt worden, und die Krankheit hatte mehr als 1,6 Millionen Menschenleben gefordert. Laut einer gemeinsamen Erklärung internationaler UN-Organisationen (ILO, FAO, IFAD, WHO) vom 13. Oktober 2020 „hat die COVID-19-Pandemie weltweit zu einem dramatischen Verlust an Menschenleben geführt und stellt eine beispiellose Herausforderung für die öffentliche Gesundheit, die Ernährungssysteme und die Arbeitswelt dar. Die durch die Pandemie verursachten wirtschaftlichen und sozialen Verwerfungen sind verheerend: Millionen Menschen sind gefährdet, in extreme Armut abzurutschen, während die Zahl der unterernährten Menschen, die derzeit auf fast 690 Millionen geschätzt wird, bis zum Ende des Jahres auf über 800 Millionen ansteigen könnte."[1]

Darüber hinaus bedrohen die weitreichenden sozioökonomischen Auswirkungen dieser Pandemie die Nachhaltigkeit aller Bereiche der Gesellschaft auf der ganzen Welt und wirken sich unter anderem auf die psychische Gesundheit, die Lebensmittelversorgung, die medizinische Versorgung, das Bildungswesen und die Energieversorgung aus.[2] Diese Aussage unterstreicht die wichtige, aber oft übersehene Tatsache, dass eine gesunde Ernährung, die das gesamte Spektrum an Mikronährstoffen liefert und die Grundlage für ein funktionsfähiges Immunsystems ist, durch die COVID-19-Pandemie zusätzlich gefährdet wird.

Korrespondenz an:
Dr. Aleksandra Niedzwiecki,
Dr. Rath Research Institute,
5941 Optical Court,
San Jose, Ca 95138,
USA.

E-Mail: author@jcmnh.org

© Dr. Rath Research Institute | 2021

Zelluläre Mechanismen der SARS-CoV-2-Infektion

Das als Ursache der COVID-19-Pandemie identifizierte Virus ist eine Variante des Coronavirus, die als SARS-CoV-2 bezeichnet wird (siehe Abbildung 1). Bei infizierten Menschen verursacht es eine schwere Atemwegserkrankung, die als Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (SARS) bezeichnet wird und tödliche Folgen haben kann.

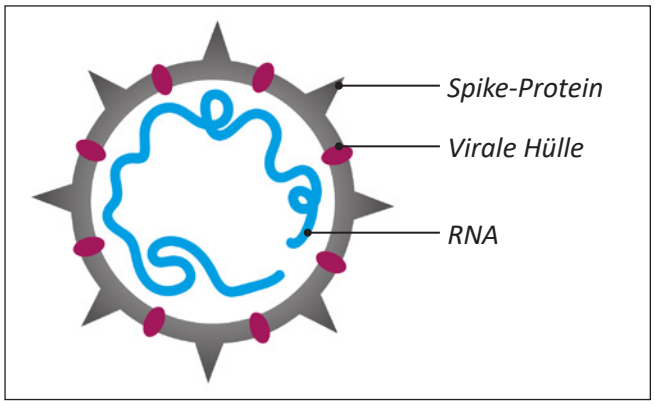

Abbildung 1: *Struktur des Coronavirus*

Der Eintritt des SARS-CoV-2-Virus in die Zelle erfolgt durch die Bindung eines viralen Oberflächen-Eiweißes (Spike-Glykoproteins) an seinen Rezeptor auf der Oberfläche von Körperzellen, der ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) genannt wird (siehe Abbildung 2).[3]

Die ACE2-Rezeptoren sind auf vielen Zelltypen im gesamten menschlichen Körper vorhanden, mit besonders starker Ausprägung in den Zellsystemen der Lunge (Alveolar-Epithelzellen), der Nase (nasale Epithelzellen), des Herzens, der Blutgefäße (Endothelzellen) sowie anderen Organen.[4,5]

Kürzlich wurde ein weiterer Rezeptor für das SARS-CoV-2-Virus auf der Oberfläche von Zellen identifiziert, der als Neuropilin-1 (NRP-1) bekannt ist.[6] Dieser Rezeptor findet sich vor allem in Endothel- und Epithelzellen der Atmungsorgane und ist ebenfalls am Infektionsprozess durch Coronaviren beteiligt.[7]

Die Bindung des Virus an zelluläre Rezeptoren erfolgt über eine spezifische Sequenz auf dem Spike-Oberflächen-Protein des Coronavirus, bekannt als die Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD), die die Aggressivität (Infektiosität) des Virus bestimmt und derzeit das Hauptziel für therapeutische Interventionen und Impfungen (siehe Abbildung 3) ist. Die RBD, die auf der S1-Untereinheit des viralen Spikes ist, erkennt den ACE2-Rezeptor aufgrund einer bestimmten komplementären Struktur (Schlüssel-Schloss-Prinzip).[8]

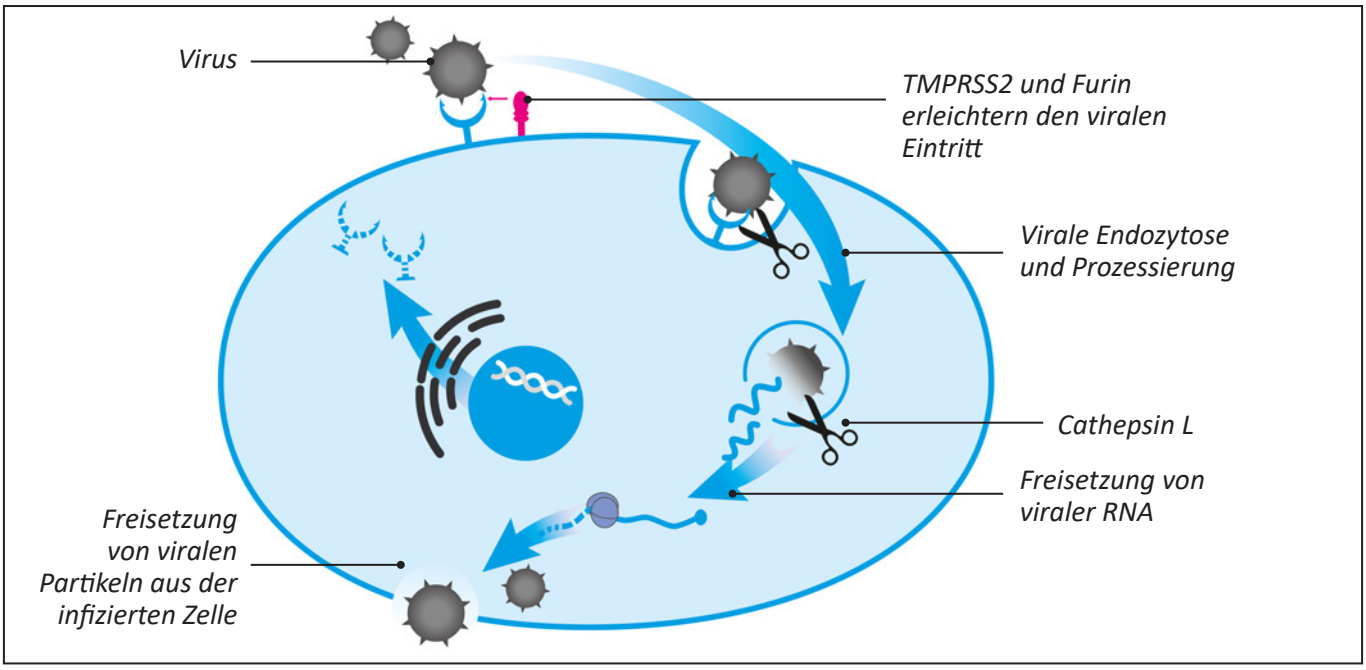

Abbildung 2: *Schlüsselstadien der SARS-CoV-2-Infektion von menschlichen Zellen*

© Dr. Rath Research Institute | 2021

Die RBD richtet sich auf und hält die S1-Proteindomäne in einem „offenen" Zustand, um die Bindung des Virus an den menschlichen ACE2-Rezeptor zu ermöglichen. Diese Konformationsänderung der RBD führt zur Verschmelzung mit der Wirtszellmembran durch eine zweite Untereinheit des Spike-Proteins, die S2 genannt wird. Die S2-Untereinheit hilft, das Virus in einem bestimmten Konfirmationszustand zu halten, was – nach Einschleusung (Endozytose) des Virus in die Zelle – für die Verschmelzung (Fusion) des Virus mit Strukturbestandteilen der Zelle von Bedeutung ist. [9,10]

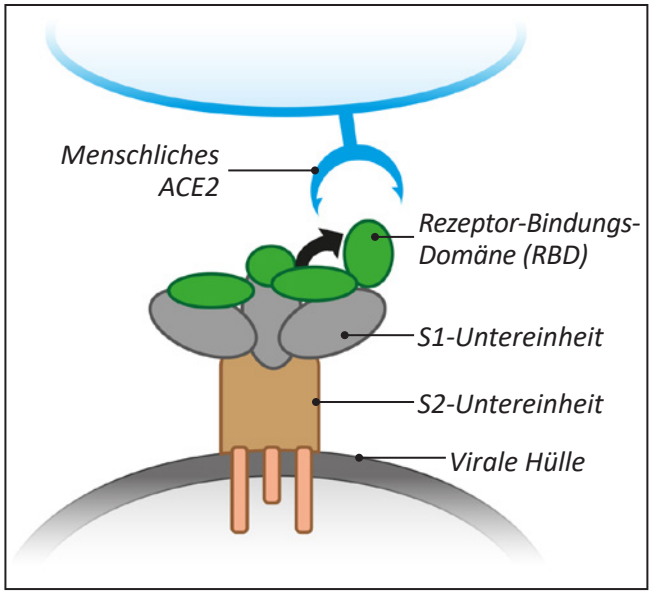

Abbildung 3: *Merkmale der Bindung von SARS-CoV-2 an ACE2-Rezeptoren*

Wie in Abbildung 2 dargestellt, sind sowohl an der Bindung des Virus an die Zelloberfläche als auch beim Vermehrungsprozess des Virus innerhalb der Zellen verschiedene eiweißspaltende Enzyme (Proteasen) beteiligt, wie z. B. die Typ-II-Transmembran-Serin-Protease (TMPRSS2), Furin, Cathepsin L und andere.[11,12]

Einmal in der Zelle, benutzt SARS-CoV-2 seine RNA-abhängige Polymerase (RdRp) zur Übertragung seines genetischen Materials (RNA), eine Voraussetzung für die Vermehrung (Replikation) der viralen Erbsubstanz (Genom) innerhalb der Körperzellen.[13]

Aktuelle Ansätze zur COVID-19-Pandemie

Trotz vieler Fortschritte in Medizin, Wissenschaft und Technologie verlassen wir uns bisher immer noch maßgeblich auf Maßnahmen der sozialen Distanzierung und Isolationsmethoden, um die Verbreitung des Virus zu begrenzen. Medizinische Interventionen und Behandlungen haben unterschiedliche Ergebnisse gebracht, mit bisher nur wenigen Verbesserungen in einigen Ländern.

Eine weitere Strategie zur Bekämpfung der COVID-19-Pandemie stützt sich auf Impfstoffe, die mit experimentellen RNA- und DNA-basierten Technologien entwickelt wurden. Diese Impfstoffe unterscheiden sich von herkömmlichen Impfstoffen, die abgeschwächte oder abgetötete Viren enthalten, dadurch, dass sie einen genetischen Bauplan (RNA oder DNA) des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 enthalten.

Die DNA-basierten Impfstoffe verwenden virale DNA verpackt in einen anderen Virustyp – in der Regel Adenoviren – mit dem Ziel, das virale Gen-Fragment in den menschlichen Körper einzubringen, um die Produktion des viralen Proteins zu initiieren und eine Immunantwort auszulösen.

Bei RNA-basierten Impfstoffen wird die mRNA, die das virale Spike-Protein kodiert, in Lipid-Nanopartikel verpackt, um in die Zelle zu gelangen, wo sie von den zellulären Produktionsstätten (Ribosomen) in das virale Protein übersetzt wird. Dieses Protein wird in der Zelle weiterverarbeitet. Auf diese Weise wird eine spezifische Immunreaktion (T-Zell-Immunität) sowie die Produktion von Antikörpern ausgelöst.

Seit der Einführung von mRNA-Impfstoffen gibt es Berichte über meist leichte, vorübergehende Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerzen etc. Bei einigen Patienten wurde jedoch eine schwere allergische Reaktion unmittelbar nach der Injektion dokumentiert, wie Lähmungen des Gesichtsnervs und Entzündungen der Wirbelsäule.[14]

© Dr. Rath Research Institute | 2021

Die langfristige immunologische Wirksamkeit und die Nebenwirkungen dieser Impfung sind nicht bekannt. All dies trägt zur öffentlichen Skepsis und zum Widerstand gegen die Akzeptanz der Impfung bei.

Der Bedarf an sicheren und effektiven Strategien zur Kontrolle und Prävention der Coronavirus-Pandemie

Eine geschwächte Immunität ist ein Hauptrisikofaktor für die Infektion mit und durch Coronaviren. Ältere Menschen und Personen mit Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, Krebs und Fettleibigkeit sind stärker von COVID-19 betroffen. Bei diesen Risikogruppen treten auch häufiger gesundheitliche Komplikationen auf.[15-17]

Bezeichnenderweise sind all diese Risikofaktoren mit einem Mikronährstoffmangel verbunden, verursacht durch eine unausgewogene Ernährung bzw. genetische Veranlagung, die mit einem erhöhten Mikronährstoff-Bedarf einhergeht, sowie durch die Einnahme verschiedener Pharmapräparate, durch Rauchen, Umweltverschmutzung und andere externe Faktoren. In ihrer Gesamtheit tragen all diese Faktoren zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der betroffenen Personen bei, vor allem jedoch zu einer Schwächung des Immunsystems.

Zu Beginn der COVID-19-Pandemie wurde eine Korrelation zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln, Zinkmangel und einem Infektionsrisiko festgestellt.[18] Eine Unterversorgung mit Zink beeinträchtigt so bedeutende Immunfunktionen wie die Beseitigung (Phagozytose) von Erregern, die Aktivität der sogenannten „natürlichen Killerzellen“ und andere.[19] Die Kombination mit Vitamin C zeigte darüber hinaus einen immunverstärkenden Effekt.[20]

Vitamin D hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf verschiedene Aspekte des Immunsystems. Es beeinflusst das zelluläre Immunsystem, indem es die Überproduktion von Zytokinen hemmt, die durch virale Infektionen ausgelöst werden, einschließlich des für COVID-19 verantwortlichen Coronavirus. Vitamin D kann auch Gewebeschäden verringern, die durch eine Explosion der biologischen Signalstoffe (Zytokine) im Rahmen einer Infektion stattfindet, ein Vorgang, der im Englischen auch als „cytokine storm“ bezeichnet wird.[21]

Die Kombination von Vitamin C mit bestimmten Aminosäuren, Grüntee-Extrakt und anderen Mikronährstoffen zeigte besondere Vorteile. Diese Kombination war in der Lage, die Ausprägung (Expression) der zellulären ACE2-Rezeptoren – der Eintrittspforte des Coronavirus – in Lungenzellen zu hemmen, ein Effekt, der besonders ausgeprägt war im Rahmen von Entzündungsprozessen (pro-inflammatorischen Bedingungen).[22,23]

Vitamin C hat eine starke antivirale Wirkung und wirkt sich hemmend auf Entzündungsprozesse aus, die bekanntermaßen bei Coronavirus-Infektionen eine besonders wichtige Rolle spielen und zu dem beschriebenen, lebensbedrohlichen „cytokine storm“ führen können.[24,25]

Vitamin C wirkt auch synergistisch mit Vitamin D und Zink beim Schutz der Zellschichten des Körpers, die als sogenannte „Barrieren“ bezeichnet werden und die entscheidende Schwelle beim Eindringen von Krankheitserregern in den Körper darstellen. Auch auf die Zellen des Immunsystems hat diese Mikronährstoff-Kombination einen positiven Effekt.[26]

Auch die Gruppe der B-Vitamine ist essenziell für eine optimale Funktion des Immunsystems bei der Abwehr viraler Infekte und der Antikörperproduktion.[27] Vitamin-B6-Mangel beeinträchtigt beide „Säulen“ der Immunabwehr – die humorale und zellvermittelte Immunität. Sowohl die Neubildung der Lymphozyten, deren Reifung (Differenzierung) sowie die Antikörperproduktion werden durch einen Mangel dieses Vitamins beeinträchtigt.[28,29] Vor allem ältere Menschen sind besonders anfällig für Vitamin-B12- und Folsäuremangel, die ihre Immunität negativ beeinflussen.[30,31]

© Dr. Rath Research Institute | 2021

Verschiedene Pflanzenextrakte haben ebenfalls positive Auswirkungen auf das Immunsystem.[32] Unter diesen Substanzen hat zum Beispiel Fucoidan, ein schwefelreiches (sulfatiertes) komplexes Zuckermolekül aus Braunalgen, einen umfassenden positiven Einfluss auf das Immunsystem, insbesondere bei der Abwehr viraler Infektionen. Es optimiert die Funktion verschiedener Zellsysteme, die an der Immunabwehr beteiligt sind, einschließlich der Fresszellen (Makrophagen) und sogenannten „NK-Zellen" (natural killer cells). Auch die bereits besprochenen Signalstoffe, die Zytokine, werden durch diese Pflanzeninhaltsstoffe in positiver Weise beeinflusst.[33,34]

Neben diesen speziellen Pflanzeninhaltsstoffen haben allgemein Polyphenol- und Vitamin-C-reiche Früchte und Gemüsearten – Sauerkirschen, Litschi-Früchte, Ingwerwurzel und andere – ebenfalls stark entzündungshemmende und antioxidative Wirkungen in zahlreichen Studien gezeigt.[35]

Der Einsatz von Mikronährstoffen gegen Coronaviren

Seit dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie besteht ein wachsendes Interesse an der Anwendung sicherer und effektiver natürlicher Ansätze, die die Funktion des Immunsystems unterstützen und direkte antivirale Effekte auf das Coronavirus haben.

Allgemein gilt: Mikronährstoffe, insbesondere wenn sie in Kombinationen angewendet werden, spielen bei der Abwehr infektiöser Erreger und bei der Optimierung der Immunsystem-Funktion eine wichtige Rolle und unterstützen damit die Abwehr von Viren und anderen Krankheitserregern.

Bezogen auf die Coronaviren ist festzuhalten, dass diese Mikronährstoff-Kombinationen nicht nur gegen eine Coronavirus-Variante wirksam sind, sondern auch gegenüber mutierten Coronaviren. Darüber hinaus sind Mikronährstoffe ganz generell als sicher und frei von Nebenwirkungen zu betrachten.

Seit dem Auftreten von COVID-19 haben verschiedene Studien nach einzelnen Naturstoffen gesucht, die den ersten Schritt der Infektion – die Bindung des Spike-Proteins auf der Virusoberfläche an seinen natürlichen Rezeptor auf der Oberfläche von Körperzellen – hemmen. Viele dieser Studien verwendeten molekulare Modellierungsmethoden, indem sie versuchten, die Struktur des viralen Spike-Proteins („Schlüssel") an die Struktur des ACE2-Zell-Rezeptors („Schloss") anzupassen.[17] Auch wurden eine Vielzahl theoretischer Auswertungen durchgeführt, bei denen Mikronährstoffe, die bereits bei anderen Erregern erfolgreich getestet worden waren, jetzt auf Coronaviren angesetzt wurden.[36] In einigen Studien wurden bestimmte Mikronährstoffe daraufhin getestet, inwieweit sie die Bindung des COVID-Spike-Proteins an seinen spezifischen ACE2-Rezeptor auf der Zelloberfläche hemmen können.[37,38]

Klinische Anwendungen von Mikronährstoffen gegen Coronaviren

Viele Studien empfehlen die Einnahme von Vitamin C zur Kontrolle von Infektionen der unteren Atemwege. Vitamin-C-Supplementierung stellt eine der überzeugendsten therapeutischen Interventionen gegen Coronaviren dar.[39-42]

Eine klinische Studie in den USA berichtete, dass intravenöse (i.v.) Dosen von Vitamin C das durch eine Blutvergiftung (Sepsis) verursachte Risiko eines Akuten Atemnot-Syndroms (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) senken. ARDS ist eine lebensbedrohliche Lungenschädigung, bei der durch die infizierte – und damit „undicht" gewordene – Epithel-Zellschicht vermehrt Gewebewasser in die Lunge eindringt, was die Atmung beeinträchtigt und zu einer Unterversorgung des Körpers mit Sauerstoff führt. Die Entwicklung von ARDS bei Patienten mit COVID-19 ist eine lebensbedrohliche Komplikation.[43]

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Interventionsstudie wurde darüber hinaus doku-

© Dr. Rath Research Institute | 2021

mentiert, dass hochdosiertes Vitamin C die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien von COVID-19 fast um die Hälfte reduzieren kann.[44] Diese multizentrische klinische Studie, koordiniert von der Universitätsklinik von Wuhan, dem Ort des Ausbruchs der aktuellen Pandemie, schloss COVID-19-Patienten ein, die auf Intensivstationen beatmet werden mussten. Diesen schwer erkrankten Patienten wurden täglich 24 Gramm Vitamin C intravenös verabreicht. Im Vergleich zu Patienten, die nur ein Placebo erhielten, konnte durch die Gabe von hochdosiertem Vitamin C das Leben jedes zweiten Patienten gerettet werden.

Die Patienten, die diese hochdosierte Vitamin-C-Behandlung erhielten, hatten auch eine signifikant bessere Sauerstoffversorgung des Blutes, was darauf hindeutet, dass der Sauerstoff durch die Luft-Blutbarriere (Epithelzellschicht der Lunge) besser zu den roten Blutkörperchen gelangen kann. Das wiederum spricht dafür, dass das Lungengewebe weniger entzündet ist, eine Tatsache, die in dieser Studie durch deutlich niedrigere Werte von Entzündungsmarkern (Interleukin-6) bei den Vitamin-C-Patienten bestätigt wird.

Die Überlebenschancen von COVID-19-Patienten in dieser Vitamin-C-Studie waren unverhältnismäßig besser als in einer weiteren klinischen Studie, bei der ein Pharma-Präparat (Remdesivir) eingesetzt wurde, das durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Behandlung von COVID-19-Patienten weltweit empfohlen worden war.

Kurze Zeit später wurde diese Bewertung durch die WHO relativiert: in einer offiziellen Stellungnahme vom November 2020 erklärte dieselbe Organisation, dass es derzeit keine Beweise gebe, dass Remdesivir ebenso wenig wie andere getestete Pharma-Präparate das Überleben von COVID-19-Patienten signifikant verbessern kann.[45]

Es bleibt festzuhalten, dass hochdosierte Vitamin-C-Gaben bis heute der einzig klinisch bewiesene Ansatz zur erfolgreichen, lebensverlängernden Behandlung von COVID-19-Patienten ist.

Seit dem Auftreten der COVID-19-Pandemie sind in verschiedenen Ländern mehrere klinische Studien mit den Vitaminen C, D, A, B3 und Zink initiiert worden, wie dem Register der WHO zu entnehmen ist.[46]

Bemerkenswert ist, dass die klinischen Studien, die den Nachweis für die Wirksamkeit von Vitamin C bei der Behandlung von COVID-19-Patienten erbringen, kaum oder gar nicht auf die spezifischen bzw. zellulären Mechanismen eingehen, die diese wichtige klinische Beobachtung erklären können. Eine allgemein bekannte Wirkung ist der Nutzen von Vitamin C für das Immunsystem sowie seine stark antioxidativen Eigenschaften. Auch seine Bedeutung als Co-Faktor für zahlreiche Bio-Katalysatoren (Enzyme), die an Regulationsprozessen des Zellstoffwechsels bzw. von Erbmolekülen (DNS) beteiligt sind, und seine entscheidende Funktion bei der Kollagensynthese – und damit für die Stabilität der sogenannten Barriere-Zellschichten – sind für den gesundheitlichen Nutzen dieses Vitamins entscheidend.

Verschiedene Untersuchungen unseres eigenen Forschungsinstituts zeigen, dass Vitamin C auch gezielt mehrere Schlüsselmechanismen hemmt, die Coronaviren bei ihrer Infektion des Körpers nutzen. Dazu gehört vor allem auch die Hemmung der Produktion (Expression) der ACE2-Rezeptoren auf der Oberfläche der menschlichen Körperzellen.[22] Besonders bedeutsam war jedoch, dass wir zeigen konnten, dass durch die Kombination von Vitamin C mit bestimmten anderen Mikronährstoffen diese Hemmung der Schlüsselmechanismen der Coronavirus-Infektion deutlich verstärkt werden kann.[23]

© Dr. Rath Research Institute | 2021

Mikronährstoff-Kombinationen zur natürlichen Kontrolle der Coronavirus-Pandemie

Die antivirale Wirksamkeit einzelner Mikronährstoffe, die an unterschiedlichen Stellen des Zellstoffwechsels ansetzt, kann durch eine Kombination ausgewählter Naturstoffe deutlich erhöht werden.

Ein weiterer Vorteil eines solchen Ansatzes von Mikronährstoff-Kombinationen ist, dass dadurch eine Vielzahl von zellulären Prozessen, die für die Abwehr von Erregern erforderlich sind, gleichzeitig beeinflusst werden kann. Darüber hinaus haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass durch die Kombination spezifischer Mikronährstoffe die Wirkstoffe in deutlich geringerer Menge wirksam sind, als wenn diese einzeln eingesetzt werden. Dieses Prinzip der Nährstoffsynergie – d. h. die wechselseitig positive Beeinflussung der einzelnen Mikronährstoff-Komponenten untereinander – bildet seit über zwei Jahrzehnten den Schwerpunkt unserer wissenschaftlichen Forschung zu Infektionen – ebenso wie zu anderen Krankheiten.[47-49]

In einer im Rahmen unserer Coronavirus-Forschung durchgeführten Studie haben wir die Auswirkungen einer Kombination aus Pflanzenextrakten, die Curcumin, Resveratrol, Grüntee-Extrakt, Kreuzblütler-Pflanzenextrakte und Quercetin enthalten, untersucht. Unser Interesse galt der Frage, inwiefern diese Mikronährstoff-Kombination in der Lage ist, die entscheidenden zellulären Schlüsselmechanismen zu hemmen, die für die hohe Aggressivität (Infektiosität) des COVID-19-verursachenden Coronavirus (SARS-CoV-2) verantwortlich sind (Abbildung 4).

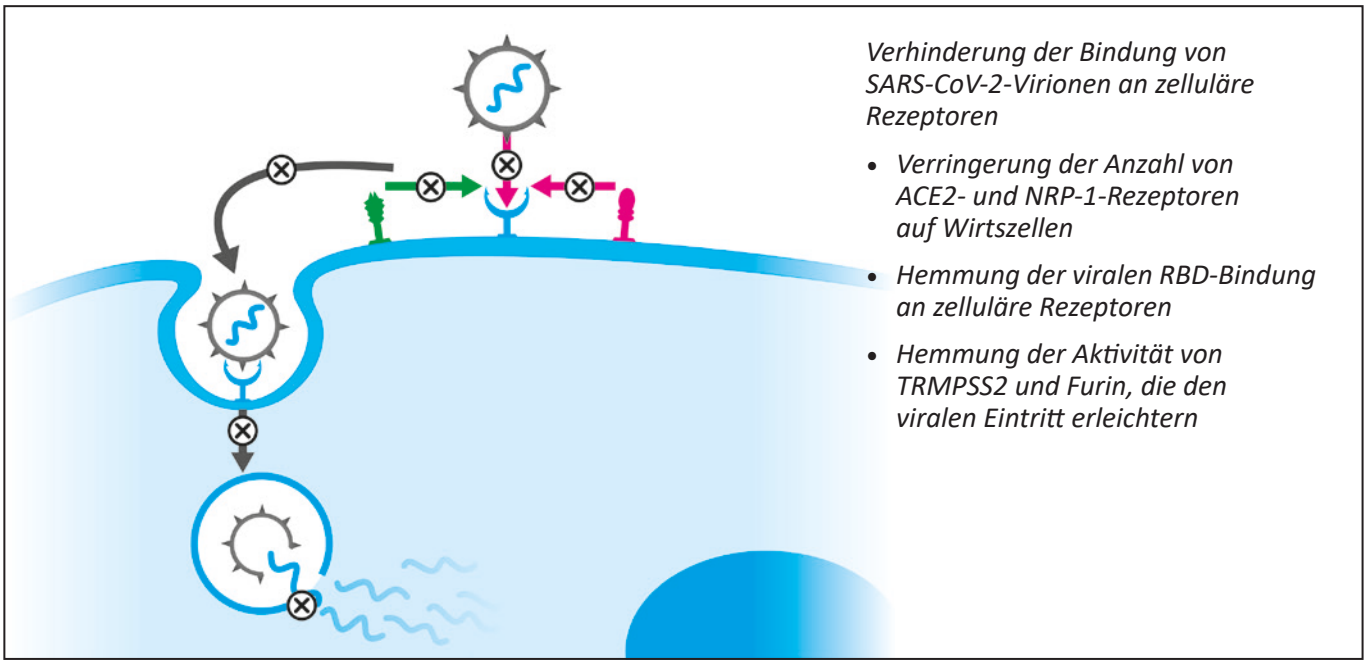

Abbildung 4: *Mikronährstoffe beeinflussen Schlüsselmechanismen, die an der SARS-CoV-2-Infektion von menschlichen Zellen beteiligt sind*

A: Mikronährstoffe bei der Verringerung von ACE2- und NRP-1-Rezeptoren

Die Verringerung von ACE2- und Neuropilin(NRP-1)-Rezeptoren – den beiden bislang bekannten Andockstellen des für COVID-19 verantwortlichen Coronavirus (SARS-CoV-2) – stellt ein wichtiges therapeutisches Ziel zur Abnahme der Aggressivität/Infektiosität dieser Viren dar.

Unsere früheren Studien konnten zeigen, dass eine spezifische Kombination von Mikronährstoffen die Expression von ACE2-Rezeptoren auf menschlichen Lun-

© Dr. Rath Research Institute | 2021

genzellen (Alveolar-Epithelzellen) um 90 % hemmen kann.[22,23] In einer neueren Untersuchung zeigten wir, dass diese Mikronährstoffe auch die Expression von NRP-1-Rezeptoren hemmen kann.[38]

Wir haben festgestellt, dass Vitamin C (Ascorbinsäure) in hohen Konzentrationen (bis zu 10 mM) die ACE2-Produktion sowohl auf der genetischen (RNA) als auch auf der Protein-Ebene signifikant verringern kann. Darüber hinaus ist Vitamin C in der Lage, die hemmende Wirkung anderer natürlicher Verbindungen (Grüntee-Extrakte/EGCG, Baicalein, Curcumin etc.) auf die Produktion (Expression) der zellulären ACE2-Rezeptoren zu steigern (Ivanov et al., zur Veröffentlichung eingereicht).

Was die hemmende Wirkung des Spurenelements Zink auf die SARS-CoV-2/ACE2-Interaktion[50] betrifft, so zeigten unsere Untersuchungen, dass dieser Effekt durch die Kombination mit Vitamin C deutlich verstärkt werden kann. So führt Zink-Aspartat in einer Konzentration von 33 µM zu einer Hemmung von ACE2 um 22 %. In Kombination mit Ascorbat wird diese hemmende Wirkung mehr als verdoppelt und führt zu einer 62%igen ACE2-Hemmung.[23]

Im September 2020 wurde an der Mayo Clinic (USA) eine randomisierte klinische Studie mit 4500 Teilnehmern initiiert, um die Rolle von Zink gegenüber Multivitamin-Supplementierung zur Unterstützung des Immunsystems im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie zu testen. Die Ergebnisse werden im September 2021 erwartet.[51]

B: Mikronährstoffe hemmen die RBD-Bindung an zelluläre ACE2-Rezeptoren

Wie oben ausgeführt, liefert die Interaktion der Rezeptorbindungsstelle (RBD), ein Bestandteil des Virus-Oberflächen-Eiweißes (Spike-Proteins), mit seiner Bindungsstelle auf der Oberfläche von Körperzellen (ACE2-Rezeptoren) den Rahmen für die Entwicklung von „Blockern“ (Inhibitoren), die den Eintritt des Virus und damit Infektionen potenziell verhindern können.

Unsere Studien zeigen auch, dass verschiedene Natursubstanzen wie Vitamine und Fettsäuren die Bindung von Viren an die Zelloberfläche, d. h. die Interaktion zwischen der viralen RBD und den zellulären ACE2-Rezeptoren, direkt stören können.[38] Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass eine spezifische Kombination von pflanzlichen Verbindungen das Andocken von SARS-CoV-2-Pseudoviren an die ACE2-Rezeptoren hemmen können. Besonders bemerkenswert dabei ist, dass diese Mikronährstoff-Kombinationen ihre hemmende Wirkung sowohl vor als auch nach dem Eindringen des Virus in die Zellen entfaltet.[38] Diese Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit von Mikronährstoffen bei der Hemmung der Virusvermehrung in bereits infizierten Zellen – und damit bei der Verhinderung der Ausbreitung dieser viralen Infektion.

C: Mikronährstoffe bei der Hemmung von TMPRSS2-, Furin- und Cathepsin-L-Aktivitäten

Sowohl für das Eindringen des Virus in die Körperzellen als auch für dessen Vermehrung sind eine Reihe von Bio Katalysatoren (Enzymen) erforderlich. Cathepsin L, ein Eiweiß-spaltendes Enzym (endosomale Protease), das Zellmembran-verbundene Enzym (membrane-associated Serinprotease TMPRSS2) sowie das Enzym Furin ermöglichen das Eindringen des Coronavirus (SARS-CoV-2) in die Körperzellen sowie dessen Vermehrung.[52]

Daher ist eine Hemmung der Aktivität dieser Enzyme für eine wirksame Verminderung des Infektionsrisikos unerlässlich. Neben der Rolle bei der SARS-CoV-2 (COVID-19)-Infektion ist die Bindung zwischen dem Spike-Protein, Furin und dem ACE2-Rezeptor auch im Zusammenhang mit dem Auftreten unerwünschter Herz-Kreislauf-Komplikationen von Bedeutung.[53]

Unsere Studien zeigten, dass natürliche Verbindungen die Aktivität all dieser Enzyme gleichzeitig hemmen können.[38]

© Dr. Rath Research Institute | 2021

D: Mikronährstoffe bei der Hemmung der RdRp-Polymerase

In-vitro-Experimente zeigen, dass Zink eine antivirale Aktivität durch Hemmung der SARS-CoV-RNA-Polymerase besitzt. Zink-Kationen (Zn^{2+}) – insbesondere in Kombination mit dem Zinkionophor Pyrithion – hemmen das für die Virusvermehrung entscheidende Enzym (RNA-Polymerase RdRp) des SARS-Coronavirus, indem sie die Replikation hemmen.[54]

Unsere Studien zeigten, dass die von uns getestete Kombination spezifischer Mikronährstoffe die RdRp-Aktivität zu 100 % hemmen konnte, also eine vollständige Blockade dieses für die Virusvermehrung entscheidenden Enzyms erzielte.[38]

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zusammenfassend zeigen diese Erkenntnisse das bedeutende Potenzial von Mikronährstoffen, insbesondere in einer spezifischen Kombination, als neue therapeutische Strategie bei der Bekämpfung der COVID-19-Pandemie. Durch die Tatsache, dass sie die entscheidenden Mechanismen der Coronavirus(SARS-CoV-2)-Infektion gleichzeitig hemmen, ist dieser neue Forschungsansatz auch anderen derzeit angewandten Maßnahmen zur Kontrolle der COVID-19-Pandemie überlegen. Ein weiterer entscheidender Vorteil ist die Tatsache, dass diese Naturstoffe faktisch ohne Nebenwirkungen weltweit eingesetzt werden können.

Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse sind vor allem auch Gesundheitsberufe angehalten, Mikronährstoffdefizite als einen Schlüsselfaktor bei der Beurteilung von Patienten mit COVID-19-Erkrankungen in Erwägung zu ziehen und eine gezielte Mikronährstoff-Supplementierung als Bestandteil einer Strategie zur Eindämmung der Coronavirus-Pandemie in Betracht zu ziehen.

REFERENZEN

1. Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems. Word Health Organization Website. *https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems* Published October 13, 2020. Accessed January 13, 2021.

2. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijsu.2020.04.018

3. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613-620. doi:10.1038/s41423-020-0400-4

4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6

5. Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020;175:93-98. doi:10.1016/j.biochi.2020.05.012

6. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. doi:10.1126/science.abd3072

7. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-860. doi:10.1126/science.abd2985

© Dr. Rath Research Institute | 2021

8. Lin L, Ting S, Yufei H, Wendong L, Yubo F, Jing Z. Epitope-based peptide vaccines predicted against novel coronavirus disease caused by SARS-CoV-2. *Virus Res.* 2020;288:198082. doi:10.1016/j.virusres.2020.198082

9. Laha S, Chakraborty J, Das S, Manna SK, Biswas S, Chatterjee R. Characterizations of SARS-CoV-2 mutational profile, spike protein stability and viral transmission. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104445. doi:10.1016/j.meegid.2020.104445

10. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117

11. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013;100(3):605-614. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.028

12. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003

13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1

14. Allen A, Kaiser LS. NIH 'Very concerned' about serious side effect in Coronavirus vaccine trial. *Scientific American.* September 15, 2020. *https://www.scientificamerican.com/article/nih-very-concerned-about-serious-side-effect-in-coronavirus-vaccine-trial/* Accessed January 13, 2021.

15. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371

16. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014

17. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):766-788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008

18. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019722. Published 2020 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722

19. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1712. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01712

20. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):85-94. doi:10.1159/000090495

21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

22. Ivanov V, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M, Effective and safe global public health strategy to fight the COVID19 pandemic: Specific micronutrient composition inhibits Coronavirus cell-entry receptor (ACE2) expression, *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.

23. Ivanov V, Goc A, Ivanova S, Niedzwiecki A, M. Rath. Inhibition of coronavirus receptor ACE2 expression by ascorbic acid alone and in combinations with other natural compounds. 2020. Submitted.

24. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition.* 2020;12:100190. doi:10.1016/j.phanu.2020.100190

25. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(5):1147-1159. doi:10.1042/BST20180169

26. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr.* 2020;7:606398. Published 2020 Dec 7. doi:10.3389/fnut.2020.606398

27. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:693-732.

© Dr. Rath Research Institute | 2021

28. Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;585:404-423. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28073.x

29. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev.* 1993;51(8):217-225. doi:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x

30. Gross RL, Reid JV, Newberne PM, Burgess B, Marston R, Hift W. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(3):225-232. doi:10.1093/ajcn/28.3.225

31. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitaş M, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract.* 2008;17(2):131-135. doi:10.1159/000112967

32. Sumera W, Goc A, Niedzwiecki A, Rath M. The micronutrient combination with immune-enhancing effects. *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.

33. Maruyama H, Tamauchi H, Iizuka M, Nakano T. The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from Undaria pinnatifida sporophylls (Mekabu). *Planta Med.* 2006;72(15):1415-1417. doi:10.1055/s-2006-951703

34. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules.* 2008;13(8):1671-1695. Published 2008 Aug 12. doi:10.3390/molecules13081671

35. Kelley DS, Adkins Y, Laugero KD. A Review of the Health Benefits of Cherries. *Nutrients.* 2018;10(3):368. Published 2018 Mar 17. doi:10.3390/nu10030368

36. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, Llopis J, Battino M, Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19?. *Environ Res.* 2020;191:110053. doi:10.1016/j.envres.2020.110053

37. Goc A, Sumera W, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M. Micronutrient combination inhibits two keys steps of coronavirus (SARS_CoV-2) infection: vital binding to ACE2 receptor and its cellular receptor, *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.

38. Goc A, Ivanov V, Ivanova S, Chatterjee M, Rath M, Niedzwiecki A. Simultaneous inhibition of key mechanisms of SARS- CoV-2 infection by a specific combination of plant-derived compounds. 2020 (submitted).

39. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):433-434. doi:10.1016/S2213-2600(20)30127-2

40. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020;87:59-73. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.046

41. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2020.01451

42. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(7):e039519. Published 2020 Jul 8. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519

43. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2020 Jan 28;323(4):379]. *JAMA.* 2019;322(13):1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825

44. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):5. Published 2021 Jan 9. doi:10.1186/s13613-020-00792-3

45. WHO recommends against the use of remdesivir in covid-19 patients. World Health Organization. *https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients*. Published January, 2021.

46. COVID-19 studies from the world health organization database. *https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table*

47. Goc A, Gehring G, Baltin H, Niedzwiecki A, Rath M. Specific composition of polyphenolic compounds with fatty acids as an approach in helping to reduce spirochete burden in Lyme disease: in vivo and human observational study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320922005. Published 2020 May 24. doi:10.1177/2040622320922005

48. Jariwalla RJ, Niedzwiecki A, Rath M. The essentiality of nutritional supplementation in HIV infection and AIDS: Review of clinical studies and results from a community health micronutrient program. Bioactive Foods in Promoting Health. 323-342. 10.1016/B978-0-12-374628-3.00022-0.

© Dr. Rath Research Institute | 2021

49. Turchenko LV, Voloshchuk EO, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Clinical improvement of active tuberculosis patients with complex treatment and nutritional supplementation. *The Open Natural Products Journal.* 2008;1: 20-26.

50. Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J.* 2014; 28(Suppl 1): 1067.42014.

51. Zinc versus multivitamin micronutrient supplementation in the setting of COVID-19 (ZNCOVID-19). *ClinicalTrials.gov* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551339 Published September 16, 2020. Updated January 5, 2021. Accessed January 13, 2021.

52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

53. Ming Y, Qiang L. Involvement of Spike Protein, Furin, and ACE2 in SARS-CoV-2-Related Cardiovascular Complications [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-6. doi:10.1007/s42399-020-00400-2

54. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176. Published 2010 Nov 4. doi:10.1371/journal.ppat.1001176

© Dr. Rath Research Institute | 2021