



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Die unterschiedliche Pathogenität der Coronaviren

Irene Görzer

Mit dem Auftreten des neuen pandemischen SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) kennt man nun 7 humanpathogene Coronaviren, die den Menschen infizieren können. Die 7 humanen Coronaviren (CoV) teilen sich in 2 Gruppen: (i) zur einen Gruppe gehören die 4 Coronaviren HKU1, NL63, OC43, 229E, die relativ milde Symptome verursachen, aber dennoch für 15-29% aller respiratorischen Infekte im Menschen verantwortlich sind; (ii) zur anderen Gruppe zählen die 3 Coronaviren, SARS-CoV, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus) und SARS-CoV-2, und diese 3 Vertreter können leider sehr schwere Erkrankungen auslösen. SARS-CoV bedingte Krankheitsausbrüche gab es in den Jahren 2002 bis 2004 mit über 700 Todesfällen, dieses Coronavirus wurde danach aber nicht mehr im Menschen nachgewiesen. Zehn Jahre nach dem erstmaligen Auftreten von SARS-CoV wurde das hochpathogene Coronavirus MERS-CoV erstmals bei Patienten auf der arabischen Halbinsel beschrieben. Alle weiteren MERS-CoV Erkrankungen waren direkt oder indirekt mit den Ländern des mittleren Ostens in Verbindung gebracht und führten bisher zu mehr als 580 Todesfällen. Bedingt durch das pandemische Ausbreiten von SARS-CoV-2 seit dem Spätherbst 2019 zählt man mittlerweile mehr als 500.000 Tote weltweit (<https://covid19.who.int/>).

Wie hoch die Letalität einer Infektionskrankheit ist, wird mit der statistischen Maßzahl, dem Fall-Verstorbenen-Anteil (engl. Case fatality rate) angegeben und sagt aus, wie wahrscheinlich es ist, in Folge der Erkrankung zu versterben. Die

Schätzungen zum Fall-Verstorbenen-Anteil für SARS-CoV beträgt 9%, für MERS-CoV 36% (Su et al., Trends in Microbiology, 2016) und für SARS-CoV-2 wird der offizielle Fall-Verstorbenen-Anteil für Deutschland (<https://www.rki.de>) und Österreich auf etwas mehr als 4% geschätzt, es wird jedoch angenommen, dass der tatsächliche Wert auf Grund der Dunkelziffer von asymptomatisch Infizierten um einiges niedriger ist. Für die Gruppe der schwächer pathogenen Coronaviren gibt es keine Angaben zum Fall-Verstorbenen-Anteil, diese Zahl kann daher als sehr niedrig angenommen werden.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat eine Forschungsgruppe versucht herauszufinden, welche genomischen Merkmale und molekulare Mechanismen dazu beitragen, dass eine Gruppe der Coronaviren hochpathogen ist, die andere aber nicht (Gussow et al., 2020; PNAS). Für diese Untersuchung haben die WissenschaftlerInnen die in der Datenbank vorhandenen Genomsequenzen dieser 7 Coronaviren hergenommen, in 2 Gruppen eingeteilt (1. Coronaviren mit einem hohen Fall-Verstorbenen-Anteil; 2. Coronaviren mit einem niedrigen Fall-Verstorbenen-Anteil) und die Sequenzen miteinander verglichen. Man kann die Genome der unterschiedlichen Coronaviren deshalb gut vergleichen, weil alle Coronaviren ein ähnlich großes RNA Genom bestehend aus ungefähr 30.000 Basen besitzen, und 6 Proteine kommen in allen Coronaviren vor. In einem ersten Sequenzvergleich haben die StudienautorInnen gesehen, dass Insertionen (zusätzliche Sequenzbereiche) und Deletionen (fehlende Sequenzbereiche) im RNA-Genom, sogenannte Indels, in den beiden Gruppen unterschiedlich sind. Um solche Bereiche in den Genomsequenzen genau herauszufinden, haben sie sich des maschinellen Lernens bedient, und zwar indem sie ein mathematisches Verfahren zur Mustererkennung etabliert haben, das mittels eigener Computerprogramme umgesetzt wurde. Dadurch war es möglich, jeden kleinen Abschnitt des Genoms schrittweise auf mögliche Sequenzunterschiede abzusuchen. Im eindeutigsten Fall wäre ein bestimmtes Sequenzmerkmal in der einen Gruppe der Coronaviren immer und in der anderen Gruppe nie vorhanden. Mit dieser Analysemethode wurden schließlich 11 Bereiche im Coronavirus Genom identifiziert, die nur in der Gruppe mit einem hohen Fall-Verstorbenen-Anteil vorkommen. Auffallenderweise kommen

diese Sequenzmerkmale signifikant häufiger in 2 Proteinen vor, dem Nukleokapsidprotein (N Protein) und dem Spike Glykoprotein (Spike Protein). Diese Regionen wurden deshalb genauer analysiert.

Das Coronavirus N Protein, das mit dem RNA Genom einen Komplex bildet, ist für mehrere Funktionen wichtig, die bewirken, dass schnell möglichst viele neue Viren in der infizierten Zelle gebildet werden. Die Genommerkmale, die nur in der hochpathogenen Coronavirus-Gruppe vorkommen, scheinen dazu beizutragen, dass sich das N Protein in bestimmten Bereichen der Zelle anhäuft und dies könnte die Pathogenität der Coronaviren wesentlich beeinflussen.

Die Spike Proteine unterschiedlicher Coronaviren wurden bereits intensiv beforscht. Sie sind in die Virushülle eingelagert, ragen als charakteristische Zacken heraus und jedes Spike Protein kann in mehrere funktionelle Domänen unterteilt werden. Eine Domäne ist für die Bindung des Virus an die Wirtszelle (Rezeptorbindungsdomäne), eine andere für das nachfolgende Verschmelzen der Virushülle mit der Zellmembran (Fusionsdomäne) erforderlich. Man kennt die Struktur des Spike Proteins und teilweise auch deren Formveränderung während der Bindung an und Fusion mit der Wirtszelle. Die Analysen dieser Studie haben gezeigt, dass eine Insertion von 4 Aminosäuren in der Fusionsdomäne des Spike Proteins in allen 3 Vertretern mit einem hohen Fall-Verstorbenen-Anteil vorkommt, aber nie in der anderen Gruppe. Da der Fusionsprozess die Voraussetzung dafür ist, dass das virale RNA Genom in das Zytoplasma der Zelle gelangt und in der Folge neue Viren gebildet werden können, ist es sehr wahrscheinlich, dass so eine Insertion die Pathogenität der Coronaviren beeinflusst.

In einem weiteren Schritt wurden die Genomsequenzen der 7 bekannten humanpathogenen Coronaviren zusätzlich noch mit den Genomsequenzen der am nächsten verwandten nicht humanen Coronaviren verglichen. Mit diesem Sequenzvergleich wollten sie herausfinden, welche Merkmale im Genom für eine Zoonose, also das Überwinden der Tier-Mensch Barriere, wichtig sind. Tatsächlich fanden sie auch hier bestimmte Insertion(en), eine oder zwei, in der Rezeptorbindungsdomäne des Spike Proteins, die nur in der hochpathogenen

Coronavirus-Gruppe und deren nächsten verwandten Tier Coronaviren vorkommen. Basierend auf der Struktur des Spike Proteins wird vermutet, dass durch diese Insertion(en) die Rezeptorbindungsdomäne flexibler und verformbarer wird, und dadurch leichter und/oder stärker an menschliche Zellen binden kann. Interessanterweise sind Sequenz, Position und Anzahl der Insertionen bei den 3 hochpathogenen humanen Coronaviren unterschiedlich. Das weist darauf hin, dass diese Genommerkmale nicht auf einen gemeinsamen Coronavirusvorfahren zurückzuführen sind, sondern im Lauf der Coronavirusevolution wiederholte Male unabhängig voneinander entstanden sind. Solche Indels im Coronavirus Genom können entstehen, wenn eine Wirtszelle mit zwei oder mehreren unterschiedlichen Coronaviren infiziert wird. Während der Genomvervielfachung können Teile des einen Coronavirusgenoms durch Teile des anderen Genoms ersetzt werden, wobei Sequenzabschnitte dazukommen oder verloren gehen können. Wenn man bedenkt, dass zum Beispiel in den Fledermäusen weit mehr als 30 unterschiedliche Coronaviren vorkommen (von 30 Coronaviren kennt man die vollständige Genomsequenz), ist die Wahrscheinlichkeit relativ groß, dass immer wieder neuartige Coronaviren entstehen, im ungünstigsten Fall auf den Menschen überspringen und anschließend von Mensch zu Mensch weiter übertragen werden.

Obwohl experimentelle Beweise noch ausständig sind, wurden in dieser Studie Genommerkmale identifiziert, die sowohl zur Pathogenität der Coronaviren als auch zum Überwinden der Artenbarriere beitragen können. Zusammenfassend sind dies kurze Sequenzbereiche, die im N Protein die Virusvervielfachung verstärken und im Spike Protein das Anhaften und Eindringen in die menschliche Zelle verbessern, wichtige Voraussetzungen für ein hochpathogenes humanes Coronavirus. Dieses Wissen trägt dazu bei, die Pathogenität neu auftretender Coronaviren viel schneller zu erkennen und ermöglicht es, Wirkstoffe zu entwickeln, die gezielt gegen diese Sequenzbereiche gerichtet sind.