



## Neue SARS-CoV-2 Varianten

### Elisabeth Puchhammer-Stöckl

Wir alle haben in den letzten Wochen des alten Jahres beobachtet wie sich SARS-CoV-2 Varianten mit zahlreichen neuen Mutationen in einzelnen Ländern verbreitet haben. Im Fokus des Interesses stehen die Virusvarianten B.1.1.7 (VOC202012/01) und B.1.351 (501Y.V2), die sich in Großbritannien beziehungsweise in Südafrika stark verbreitet haben.

An sich sind Mutationen bei Viren, die als Erbinformation RNA tragen, etwas durchaus Übliches. Damit die Virus-RNA in der Zelle vermehrt werden kann, wird ein spezielles Enzym des Virus benötigt, die RNA Polymerase. Bei der Vermehrung der RNA mittels dieses Enzyms kommen Fehler vor, die zur falschen Ablesung und zum Austausch einzelner Nukleotide führen. Das kann folgenlos bleiben, wenn diese Austausche nur auf der genetischen Ebene sichtbar sind, aber keinen Effekt auf die Proteinstruktur haben, oder wenn sie auf Proteinebene keinerlei funktionelle Vorteile oder Nachteile für das Virus bieten. Diese Mutationen tragen dann vor allem dazu bei, dass man bei genetischen Analysen verschiedene Virusstämme unterscheiden kann, haben aber keine klinische Relevanz. In der Vergangenheit gab es etliche solcher Austausche im Genom des SARS-CoV-2, und sie sind auch die Basis um Übertragungscluster zu erkennen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Popa et al., (Popa et al. Sci Transl Med. 2020 Dec 9;12(573)) die das Forschungszentrum für Molekulare Medizin (CEMM) in Kooperation mit der AGES, unserem Zentrum und vielen weiteren österreichischen Zentren

durchgeführt hat, wurden entsprechend zahlreiche Virussequenzen aus Österreich analysiert und Cluster definiert.

Von großer Bedeutung sind aber die Mutationen, die dem Virus einen Vorteil in der Übertragbarkeit oder in seiner Interaktion mit dem menschlichem Immunsystem bringen. Das scheint bei dem britischen Stamm B.1.1.7 der Fall zu sein. Das Virus weist 17 Mutationen auf. Mehrere davon (z.B. die Mutation N501Y und die Deletion 69/70) befinden sich im Spikeprotein, und können daher sowohl auf das Andocken an die Zellen als auch auf die Immunabwehr gegen das Virus Auswirkungen haben. Laut derzeitiger Information ist diese Virusvariante nicht mit einer höheren Letalität oder mit schwereren Krankheitsverläufen assoziiert, aber einiges spricht dafür, dass diese Mutante infektiöser ist und die vorhergehenden Stämme verdrängt hat. Eine andere Variante, die derzeit im Fokus der Aufmerksamkeit steht, ist die sich in Südafrika rapide ausbreitende Variante 501Y.V2, die ebenso wie die britische Variante die Mutation N501Y im Spikeprotein aufweist, sowie die Mutation E484K, und etliche weitere Mutationen, deren Bedeutung teilweise noch geklärt werden muss. Auch hier steht im Raum, dass diese Variante infektiöser ist als vorhergehende Stämme. Ebenso wird in Japan gerade eine weitere Variante analysiert, die aus Brasilien nach Japan kam. Sie weist einige Mutationen im Spikeprotein auf, darunter offenbar auch die N501Y- und die E484K-Mutation.

Die Frage steht natürlich im Raum, wie Varianten mit so zahlreichen Mutationen entstehen. Man nimmt an, dass sich solche Varianten entwickeln können, wenn es zu einer langdauernden Auseinandersetzung zwischen dem Virus und den (eigenen oder durch Immunglobulingabe verabreichten) Antikörpern kommt, etwa bei schwer immunsupprimierten Patienten, die dann zu einem Anpassungsprozess des Virus führt. In einem aktuellen Preprint aus der Gruppe von Rino Rappuoli (Andreano et al., bioRxiv 2020 Dec 28;2020.12.28.424451) wurde gezeigt, wie sich Viren in Zellkultur in der Gegenwart von neutralisierendem Plasma von SARS-CoV-2 infizierten Personen über die Zeit hinweg ändern. Während die im Plasma enthaltenen Antikörper die Viren in den ersten Wochen effizient neutralisieren konnten, entwickelten sich

über Monate hinweg Virusmutationen, die letztendlich sogar zu einer neutralisationsresistenten Variante führten. Die Ergebnisse im Zellkulturmodell legen nahe, dass SARS-CoV-2 Varianten mit zahlreichen relevanten Mutationen nicht rasch entstehen, sondern vor allem wenn das Virus sich über lange Zeit hinweg unter immunologischem Druck vermehren kann.