



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

## Gedanken zur weiteren Entwicklung von SARS-CoV-2

F.X. Heinz

Wir wissen nicht einmal **woher** das neue Virus gekommen ist, wie sollen wir dann wissen **wohin** es sich entwickeln wird? Tatsächlich ist die Zukunft des SARS-CoV-2 als Krankheitserreger des Menschen nicht wirklich vorhersehbar, angesichts des komplexen Zusammenspiels von Virusevolution, zunehmender Populationsimmunität durch Infektion und Impfung sowie anderer Faktoren, die das Übertragungsgeschehen und das Ausmaß der Zirkulation in verschiedenen Regionen der Welt beeinflussen können. Dennoch haben wir in der kurzen Zeit seit seinem Auftauchen unglaublich viel über die Eigenschaften von SARS-CoV-2 gelernt, sodass mögliche Szenarien für die Zukunft – unter anderem im Vergleich zu den Erfahrungen mit Influenza - entwickelt und diskutiert werden können (siehe auch Telenti A. et al., Nature 2021).

Coronaviren haben zwar eine geringere genetische Mutationsfrequenz als Inflenzaviren, dennoch ist in der kurzen Zeit der Geschichte von SARS-CoV-2 im Menschen bereits eine Vielzahl von Varianten entstanden, von denen sich einige zu ‚Variants of Concern‘ (VOCs) entwickelt haben. Auf Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden diese nun nicht mehr nach den Ländern benannt, wo sie sich erstmals bemerkbar gemacht haben, sondern als Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Variante bezeichnet (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>). Eine hochansteckende Lambda-Variante hat sich in Peru durchgesetzt und verursacht

dort schon mehr als 90% aller Infektionen. Diese Variante wird derzeit von der WHO als ‚Variant of Interest‘ (VOI) klassifiziert. Den VOCs gemeinsam ist die Eigenschaft, effizienter von Mensch zu Mensch übertragen zu werden und die Fähigkeit, innerhalb kürzester Zeit andere lokal zirkulierende Virusvarianten zu verdrängen, auch wenn noch kein Selektionsdruck durch Immunität vorliegt. Worauf diese verbesserte Transmission genau beruht, ist unvollständig aufgeklärt. Es gibt Hinweise, dass Mutationen, die eine stärkere Rezeptorbindung ermöglichen, eine Rolle spielen, aber auch Veränderungen in sogenannten akzessorischen Genen, mit denen das Virus Funktionen des angeborenen Immunsystems ausschaltet, können zu einer größeren Viruslast im oberen Respirationstrakt und damit zu effizienterer Übertragung führen sowie ‚Superspreading events‘ begünstigen. So wurde vor kurzem aus China berichtet, dass Infektionen mit der Delta-Variante nicht nur eine kürzere Inkubationszeit haben, sondern auch zu wesentlich höheren Virusmengen in der ersten positiven Probe aus dem Nasen- Rachenraum führen als Infektionen mit dem ursprünglichen Virus am Beginn der Pandemie (Li et al., medRxiv preprint 2021).

Unabhängig von den genauen Mechanismen, die zu erhöhter Transmission führen, steht die Frage im Raum, in welchem Ausmaß sich die VOCs einer Immunität durch Infektion oder Impfung entziehen können und ob das Phänomen eines solchen ‚Immune Escape‘ in der Zukunft eine treibende Rolle bei der Entstehung neuer VOCs spielen wird. Tatsächlich zeigen Ergebnisse von Neutralisationstests, dass VOCs durch Seren von Geimpften je nach Variante 2- bis 8-mal schlechter neutralisiert werden als das ursprüngliche Virus, das als Basis für die Herstellung aller derzeitigen Impfstoffe verwendet wurde. Dies ist insofern beunruhigend, als der Neutralisationstest das beste Korrelat für Schutz vor Infektion und Erkrankung ist. Dennoch kann auch in dieser Situation mit einem sehr guten Schutz durch die Impfungen gegen schwere Erkrankung und Tod gerechnet werden (zumindest bei Infektionen mit der Delta-Variante), wie eine rezente Studie aus dem Vereinigten Königreich zeigt (Bernal et al., N.Engl.J.Med. 2021). Vorläufige, kontroversiell diskutierte und noch zu bestätigende Erfahrungen mit der Delta-Variante in Israel weisen allerdings

darauf hin, dass dieser ‚Kreuzschutz‘ möglicherweise früher an Wirksamkeit verliert und Infektionen trotz Impfung mit der Zeit häufiger werden. Diese Problematik wird jedenfalls in Strategien für Auffrischungsimpfungen einfließen und zu Überlegungen führen, die Impfstoffe ab einer gewissen noch zu definierenden Veränderung des Virus anzupassen. Bei den Influenza-Impfstoffen geschieht das regelmäßig, wenn der Titer-Abfall von Seren gegen zirkulierende Stämme mehr als 8- bis 10-fach beträgt, also in einer Größenordnung, der wir uns bei SARS-CoV-2 jetzt schon annähern.

Der Vergleich mit dem Influenzavirus könnte suggerieren, dass SARS-CoV-2 in der Zukunft einer ähnlichen, durch Populations-Immunität getriebenen kontinuierlichen Antigendrift unterliegen wird. Die Entwicklung muss aber nicht notwendigerweise deckungsgleich sein. Bis jetzt entstand in den SARS-CoV-2-Virusvarianten ein relativ limitierter Satz von Mutationen im Spike-Protein (das für die Induktion der neutralisierenden Antikörper verantwortlich ist), was darauf hindeutet, dass das Virus eventuell nur eingeschränkte Freiräume für Veränderungen seiner Antigenstruktur hat. Als mögliche Konsequenz könnten wir es in der Zukunft mit einer begrenzten Zahl von ko-zirkulierenden Varianten zu tun bekommen oder gar nur mit einer Variante, die allen anderen in Bezug auf Übertragung überlegen ist. Ungewiss ist auch, ob die steigende Immunität in der Bevölkerung die Evolution des SARS-CoV-2 beschleunigen wird (durch die Entstehung von ‚Immune Escape‘-Varianten) oder ob durch die Eindämmung der Viruszirkulation auch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von neuen Varianten reduziert wird.

Ein wenig beachteter Aspekt des SARS-CoV-2 ist seine Fähigkeit, neben dem Menschen verschiedenste Tiere zu infizieren. Dazu zählen neben Fledermäusen (aus denen unser jetziges Virus mit großer Wahrscheinlichkeit stammt) auch Nerze, Katzen, Hunde, Frettchen, Hamster, Otter und verschiedene nichthumane Primaten. Bei Infektionen kann es in diesen Tieren zu adaptierenden Mutationen kommen, die sowohl die Übertragbarkeit als auch die Virulenz verändern können. Reinfektionen von Menschen durch engen Kontakt mit infizierten Tieren können nicht ausgeschlossen werden und sind z.B. schon

in Dänemark passiert. In diesem Fall kam das Virus über einen infizierten Menschen in eine Nerzzucht, wo die sogenannte ‚Nerzvariante‘ mit einer spezifischen Mutation im Spike-Protein entstand und dann wieder auf Menschen übertragen wurde.

Noch drastischere Veränderungen als durch Punktmutationen können durch genetische Rekombination zwischen verwandten Coronaviren passieren, wenn sie sich gleichzeitig in derselben Zelle eines Individuums im Zuge einer Ko-Infektion vermehren. Obwohl sich der Mechanismus der RNA-Rekombination von jenem der Neusortierung der Gene bei Influenzaviren („genetic reassortment“) unterscheidet, ist der Effekt ähnlich. Es entsteht ein neues Hybrid-Virus, das nicht nur eine stark veränderte Antigenstruktur sondern auch völlig andere biologische Eigenschaften haben kann. Man sieht also, dass das potentielle Entstehen neuer tierischer Reservoirs auch große Bedeutung für den Menschen besitzt und das Geschehen in diesem Bereich daher sehr genau verfolgt werden muss.

Derzeit kann noch nicht gesagt werden, ob sich COVID-19 zu einer Wintersaisonalen Erkrankung ähnlich Influenza und anderen respiratorischen Infektionen entwickeln wird. Auch beim Auftreten der Spanischen Grippe war das anfangs nicht der Fall, und die verheerendste Welle fand damals im Herbst statt, also außerhalb der jetzt typischen Influenza-Saison. Wie die Beispiele der Sommer-Ausbrüche in Brasilien, Indien, Südafrika und auch der derzeitige starke Anstieg der Infektionen in verschiedenen Ländern Europas zeigen, unterliegt SARS-CoV-2 noch keiner für respiratorische Viren typischen Saisonalität. Insgesamt ist also das komplexe System der Etablierung eines neuen Virus des Menschen, wie wir es nun seit fast zwei Jahren bei SARS-CoV-2 erleben, weiterhin in dynamischer Bewegung, und mit nicht voraussehbaren unerwarteten Entwicklungen kann weiter gerechnet werden.