



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
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

Neuer Abwehrmechanismus bei SARS-CoV-2 Infektionen entdeckt

F.X. Heinz

Die auf den Funktionen von B- und T-Lymphozyten beruhende adaptive Immunantwort ist hochspezifisch für den jeweiligen Erreger und durch ein immunologisches Gedächtnis ausgezeichnet. Allerdings setzt seine Wirkung erst mit einer gewissen Verzögerung ein, da der Prozess der Stimulierung und die nachfolgende Expansion von entsprechenden Effektor -Zellen mehrere Tage bis Wochen in Anspruch nimmt. Die Zeitspanne bis zur spezifischen Immunantwort wird durch die sogenannte ‚angeborene Immunität‘ (innate immunity) überbrückt, die wesentlich rascher einsetzt und bei der verschiedene spezialisierte Zellen, wie z.B. Natural Killer (NK) Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen beteiligt sind. Eine wesentliche Rolle spielen dabei Immunsensoren (Pattern Recognition Receptors – PRRs), die zwar nicht Antigen-spezifisch sind, aber bestimmte molekulare Muster (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs; z.B. virale Nukleinsäuren) unmittelbar bei einer Infektion erkennen. Durch die Stimulierung dieser Sensoren werden Signalübertragungskaskaden ausgelöst, die zu inflammatorischen Reaktionen führen und auch den programmierten Zelltod begünstigen. Eine Schlüsselfunktion bei diesen Prozessen nehmen die Interferone ein, deren Bildung durch die Aktivierung der PRRs stimuliert wird und die Produktion hunderter antiviral wirkender Proteine induziert, die die

Virusvermehrung limitieren und eine Eliminierung des Virus bewirken können. Eine exzessive Immunaktivierung kann jedoch zu systemischen und überschießenden Entzündungsreaktionen führen, die auch als ‚cytokine storm‘ bezeichnet werden und zu den lebensbedrohenden Krankheitsbildern bei COVID-19 beitragen.

Interessanterweise gibt es noch eine weitere Art von Abwehrfaktoren, die das Virus schon vor Einsetzen der klassischen ‚innate immunity‘ behindern können, weil sie in Zellen konstitutiv exprimiert werden und daher keine Aktivierungsschritte benötigen. Es handelt sich um sogenannte Restriktionsfaktoren, die von unserer DNA kodiert werden und eine intrinsische, prä-existierende Immunität vermitteln. Vor kurzem wurde nachgewiesen, dass ein solcher Restriktionsfaktor (Serinincorporator 5 - SERINC5) auch die Vermehrung von SARS-CoV-2 wirksam hemmt, indem er das Eindringen des Virus in Zellen behindert (Timilsina et al., Nature Communications 2022). Wie die Autoren der Studie zeigten, wird SERINC5 im Lungengewebe und insbesondere in Pneumozyten exprimiert, die natürliche Zielzellen des Virus sind. Sein Wirkmechanismus besteht darin, dass es als zelluläres Protein während der Virusvermehrung in die neu gebildeten Viruspartikel eingebaut wird und dadurch das Eindringen des Virus in noch nicht befallene Zellen hemmt, weil es die dafür erforderliche Fusion der Virusmembran mit zellulären Membranen blockiert.

SERINC5 ist kein Unbekannter, sondern bereits als Restriktionsfaktor von HIV und anderen Retroviren beschrieben, bei denen es seine Wirkung auf ähnliche Weise wie bei SARS-CoV-2 entfaltet, nämlich durch Einbau in das Virus und Interferenz mit der für den Infektionsprozess nötigen Fusion der Virusmembran mit zellulären Membranen. Durch ihre starke antivirale Aktivität und die teils breite Wirksamkeit über unterschiedlichste Virusfamilien hinweg stellen Restriktionsfaktoren ein großes Problem für Viren dar. Ihr Überleben wurde nicht zuletzt durch die Evolution von Gegenmechanismen gesichert, mit denen sie sich der Hemmung durch

Restriktionsfaktoren entziehen können. Bei HIV war das Überspringen der Speziesbarriere von Schimpansen auf den Menschen nur durch die Entwicklung virus-spezifischer Faktoren möglich, die die im Menschen vorhandenen Restriktionsfaktoren gegen das Schimpansen Virus ausschalten konnten. In der oben zitierten Arbeit wurde nun auch bei SARS-CoV-2 ein viruseigenes Protein identifiziert (als ORF7a bezeichnet), das dem antiviralen Effekt von SERINC5 entgegenwirkt. Es ist Teil jener sogenannten akzessorischen Proteine, die SARS-CoV-2 nicht unbedingt zu seiner Vermehrung benötigt, die ihm aber das Überleben in seinen natürlichen Wirten, somit jetzt auch dem Menschen, ermöglichen. Die Bedeutung dieser akzessorischen Proteine geht schon allein daraus hervor, dass ein wesentlicher Teil der genetischen Information des Virus dafür aufgewendet wird, diese Faktoren in den virusinfizierten Zellen zu produzieren. Einige davon sind auch Antagonisten des Interferon Systems und hemmen zum Vorteil des Virus diesen Schlüsselfaktor der ‚innate immunity‘.

Wie sind Restriktionsfaktoren entstanden? Sie sind das Ergebnis eines Millionen Jahre währenden Prozesses der Ko-Evolution von Viren mit ihren Wirten, der auch als ‚Arms race‘, also als Wettrüsten der beiden Partner auf molekularer Ebene bezeichnet wird. Die heute in unseren Zellen vorhandenen Restriktionsfaktoren sind unter dem Selektionsdruck von Virusinfektionen in lange zurückliegender Vorzeit entstanden und tragen – zumindest teilweise – aufgrund ihrer sehr breiten Wirkmechanismen zum Schutz gegen heute zirkulierende Viren bei.

Wie auch andere genetische Faktoren können Restriktionsfaktoren einen Polymorphismus aufweisen und daher individuellen Variationen unterliegen. Dieser überaus interessante Aspekt genetischer Diversität ist Gegenstand von intensiver Forschungsaktivität und könnte zur Erklärung individueller Empfänglichkeit oder Resistenz gegen bestimmte Virusinfektionen beitragen. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie unter der Projektleitung von Prof. Elisabeth Puchhammer an unserem Institut

weist einen solchen Einfluss auf schwere Verlaufsformen von COVID-19 durch genetische Varianten von NK-Zellen als Teil des angeborenen Immunsystems nach (Vietzen H. et al., Genet Med. 2022).