

Bernd Kaina, Mainz

Woher kommt SARS-CoV-2?

Bekanntes, Unbekanntes und Überlegungen zur Herkunft des Virus

Gegenwärtig befinden wir uns in einer schnell ablaufenden, von der Stadt Wuhan in Zentralchina ausgehenden und inzwischen die gesamte Welt umspannenden Pandemie des Virus SARS-CoV-2, das die Krankheit COVID-19 sowie surreal anmutende sozio-ökonomische Folgeerscheinungen verursacht. Es gilt als gesichert, dass das Virus tierischen Ursprungs ist und in einem zoonotischen Ereignis sehr wahrscheinlich von Fledermäusen, möglicherweise mit Hilfe eines Zwischenwirts, auf den Menschen übergang. Die Herkunft des Virus lässt sich aus seinem Genom rekonstruieren. Wie die Evolution des Virus und der Übergang auf den Menschen abgelaufen sein könnte, ist Gegenstand vieler Spekulationen. Mögliche Szenarien werden in diesem Beitrag diskutiert.

Die SARS-CoV-2-Infektionswelle ist nicht die erste durch ein Coronavirus verursachte Epidemie (Abb. 1a), wohl aber die schwerste, die schnell zu einer nahezu jeden Winkel der Erde erreichenden Pandemie wurde. Bereits im November 2002 war von Süd-China (der Stadt Shenzhen) eine Erkrankungswelle ausgegangen, die als Schweres Akutes Atemwegssyndrom (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) in die Geschichte eingehen sollte. Man vermutet, dass die ersten Erkrankten Bauern oder auf Wild spezialisierte Köche oder Küchenhilfen gewesen seien. Zurückverfolgen konnte man jedenfalls die Erkrankungswelle bis zu einem 33jährigen Koch. Dieser steckte in einer Klinik einen behandelnden Arzt – einen Lungenspezialisten – an, der die Infektion während eines Hotelaufenthalts in Hongkong anlässlich einer Hochzeit an in- und ausländische Hotelgäste weitergab. Diese trugen das Virus in alle Welt und der Arzt, der in die Geschichte als „Super-spreader“ einging, verstarb an der Infektion. Glücklicherweise kam die Infektionskette nach einem Jahr zum Erliegen und nach einem weiteren Jahr (im Mai 2004) wurde sie durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) offiziell als beendet erklärt. Mit 8 096 Infizierten und 774 registrierten Toten (das entspricht einer Mortalitätsrate von 9,7%) lief die Infektionskette glimpflich ab. Auslöser war ein Virus aus der weit verbreiteten Familie der Coronaviren (lat. *corona* = Krone, nach der Form der Virushülle, vgl. Abb. 1b). Wegen der gravierenden, die Atemwege betreffenden Symptomatik erhielt es den Namen SARS-CoV (CoV = Corona-Virus). Als natürliche Wirte dieser Coronaviren (es ist die Familie der Betacoronaviren) gelten Fledermäuse, die eine Vielzahl von Coronaviren beherbergen. Aus den Tieren wurden Viren isoliert, die mit SARS-CoV eine hohe Übereinstimmung in der Nucleinsäuresequenz aufweisen. Man geht davon aus, dass Fledermäuse nicht direkt den Menschen infizierten, sondern

dass es für SARS-CoV einen Zwischenwirt gab, den asiatischen Fleckenmusang (*Paradoxurus hermaphroditus*) aus der Subfamilie der Palmenroller – eine nachtaktive, auf Bäumen lebende Schleichkatze, die zum Verzehr bejagt und auch zum Zweck der Fermentation von Kaffeebohnen (gefressener Bohnen durch Verdauungsenzyme des Tiers) gehalten wird [1].

Eine weitere Erkrankungswelle begann im Jahr 2012, ausgehend wahrscheinlich von Saudi-Arabien und wiederum verursacht durch ein Virus aus der Familie der Betacoronaviren, allerdings aus einer anderen Subgruppe. Die Erkrankung verlief jeweils schwer, gekennzeichnet durch Fieber, Husten, Atemnot (respiratorisches Syndrom), und war mit Lungenentzündung, Nierenversagen und schließlich Multiorganversagen verbunden. Das verursachende Virus bekam die Bezeichnung MERS-CoV (MERS = *Middle East Respiratory Syndrome*). Mit MERS-CoV infizierte, schwer erkrankte Patienten wurden bis 2018 registriert, wobei die Infektion nicht nur auf der arabischen Halbinsel, sondern auch in Südkorea und in China auftrat (in Krankenhäusern, wahrscheinlich durch Reisende). Schwerpunkt des Auftretens war allerdings die arabische Halbinsel, wo es immer wieder zu lokalen Ausbrüchen kam. Bis zum Januar 2018 registrierte die WHO 2143 Erkrankte, von denen 750 verstarben. Bis zum Februar 2020 wurden 2519 Erkrankungen registriert, von denen 866 tödlich ausgingen (dies entspricht einer Mortalitätsrate von etwa 35%). Man nimmt auch in diesem Fall an, dass es ein tierisches Erreger-Reservoir gibt, und da Coronaviren bei Fledermäusen weit verbreitet sind, sieht man auch hier als primären natürlichen Wirt Fledermäuse an. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass in arabischen Ländern, in denen Fledermäuse nicht zum Zweck des Verzehrs gefangen werden, die Infektion direkt von diesen auf den Menschen übergang. Deshalb wird hier ebenfalls ein Zwischenwirt ange-

nommen, nämlich Dromedare und Kamele. Bei diesen finden sich MERS-Viren und Antikörper dagegen (bis zu 74% der untersuchten Dromedare waren Serum-positiv). Akut erkrankten an MERS-CoV insbesondere junge Dromedare, bei Kamelen verläuft die Infektion mild. Die Tatsache, dass Dromedare als Zwischenwirt fungieren, erklärt das geclusterte Auftreten der Infektion im arabischen Raum. Es erklärt auch das Interesse an einer Impfung der Tiere [1, 2].

Die COVID-19-Pandemie

Angesichts des wiederholten Auftretens von Epidemien, die von Zoonosen ausgehen, hatte die WHO im Jahr 2018 vor einer unbekanntenen neuen Infektionswelle gewarnt und eine Erkrankung X postuliert [Link 1], die sich bald als COVID-19

herausstellen sollte. Diese Epidemie nahm in der chinesischen Großstadt Wuhan (etwa 8 Mio. Einwohner) in der Provinz Hubei im Dezember vergangenen Jahres ihren Anfang (Abb. 2) und wurde in Windeseile eine die ganze Welt umspannende Pandemie. Über erste Erkrankungsfälle in Wuhan wurde Anfang Dezember 2019 berichtet, und der erste Fall, ein an Lungenentzündung erkrankter Patient aus Wuhan, wurde schließlich der WHO durch chinesische Behörden am 31. Dezember 2019 gemeldet. Weitere Fälle folgten. Als Ausgangspunkt wurde ein Fisch- und Wildtiermarkt in Wuhan, der Huanan seafood and wildlife market (im Folgenden kurz Huanan-Fischmarkt genannt), verantwortlich gemacht, denn etwa zwei Drittel der zuerst berichteten Fälle arbeiteten dort oder lebten in der Nähe des Marktes [3]. Die ersten 99 untersuchten Patienten waren

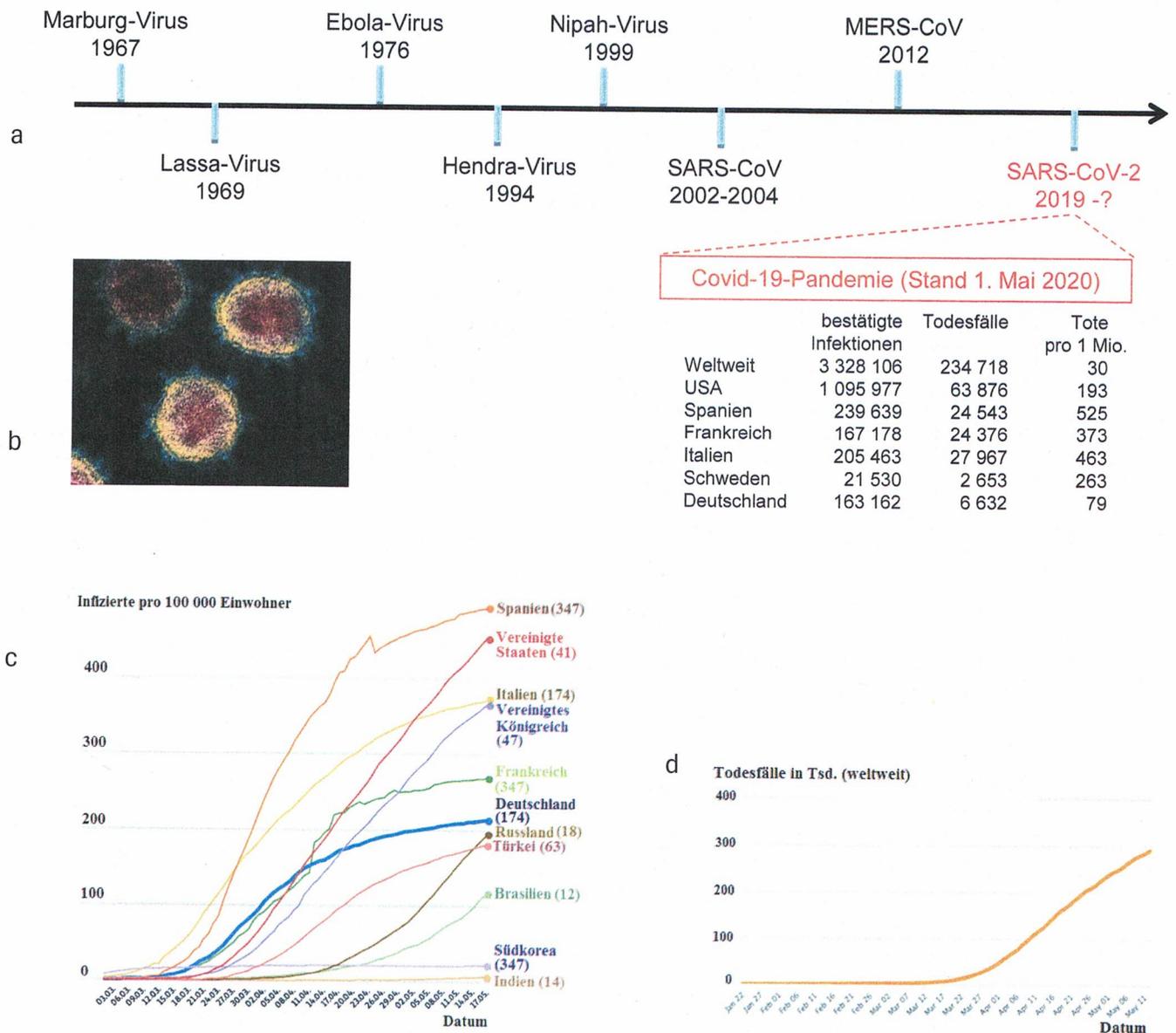


Abb. 1. Zoonosebedingte Virus-Epidemien. – **a.** Zeitpunkt des ersten Ausbruchs bekannter Zoonosen. Wahrscheinliche Ursprungsspezies sind Affe (Marburg-Virus), Maus (Lassa-Virus), Fledermäuse (Ebola-Virus, Nipah-Virus, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) und Pferd (Hendra-Virus). – **b.** Das SARS-CoV-2 Virus im elektronenmikroskopischen Bild (koloriert). Deutlich zu erkennen sind die Spikes, die als Andockstelle an den ACE2-Rezeptor fungieren. – **c.** Zunahme der Infektionen in ausgewählten Ländern. Aufgeführt sind bestätigte COVID-19-Infektionen pro 100 000 Einwohner. In Klammern: Verdoppelungszeit in Tagen (Mittelwert der letzten 5 Tage), Stichtag 18. Mai 2020. [Quelle Johns Hopkins CSSE] – **d.** Zunahme der Todesfälle weltweit (bis 11. Mai 2020).

mit durchschnittlich 56 Jahren nicht alt, zwei Drittel von ihnen waren Männer, und die Hälfte von ihnen litt unter chronischen Erkrankungen [3]. Der Beginn der Epidemie wird bei der Erstbeschreibung des Virus mit dem 12. Dezember 2019 in Wuhan angegeben [4]. Der Huanan-Fischmarkt ist am 1. Januar 2020 geschlossen und dekontaminiert worden. Bereits am 8. Januar 2020 wurde vom Zentrum für Krankheitskontrolle und Prävention in Wuhan verlautbart, dass ein neues Coronavirus aus einem Patienten mit Lungenentzündung isoliert worden sei und schon 2 Tage später, am 10. Januar 2020, wurde die erste Genomsequenz des neuartigen Virus veröffentlicht. Diese wurden am 11. Januar 2020 durch fünf zusätzliche Genom-Analysen (online veröffentlicht) vom Wuhan-Institut für Virologie der Chinesischen Akademie der Wissenschaften bestätigt [5]. Dieser zeitliche Ablauf zeigt, wie schnell die Ursache der zunächst mysteriösen Lungenerkrankungen in Wuhan durch Wissenschaftler und Ärzte in Wuhan gefunden und sogar das verursachende Virus molekularbiologisch identifiziert wurde. Die Ergebnisse wurden bald darauf, etwa sechs Wochen nach der Registrierung des ersten Patienten mit zunächst nicht zuordnungsfähigen Symptomen, von Wissenschaftlern aus dem Wuhan Institut für Virologie unter Mitwirkung von Wissenschaftlern aus Shanghai und Peking in angesehenen Fachzeitschriften publiziert [4, 6].

Die WHO benannte die Erkrankung „*coronavirus disease 2019*“ (COVID-19) (Abb. 2). Verursacher der COVID-19-Pandemie ist, wie bei SARS-1 und MERS, ein Coronavirus [7], das zur selben Gattung wie SARS-CoV gehört und zunächst 2019-nCoV genannt und dann in SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) umbenannt wurde [8]. Das Virus ist also eng verwandt mit SARS-CoV, welches die anfangs erwähnte Epidemie in den Jahren 2002–2004 auslöste. Am 24. Februar 2020 waren 79331 Fälle und 2618 Tote noch überwiegend in China registriert worden. Dann aber breitete sich die Infektion schnell global aus. Derzeit (25. Mai 2020) sind es weltweit mehr als 5 Millionen bestätigte Fälle, davon die meisten (1,6 Mio.) in den USA, und über 345000 Tote (der Stand zum 1. Mai 2020 siehe Abb. 1a).

Anders als bei anderen Infektionskrankheiten sind bei COVID-19 junge Menschen weit weniger betroffen als alte. Infizierte unter 19 Jahre stellen nur 2,4% aller Fälle. Unklar ist, ob und wie stark Kinder und Jugendliche, in denen sich das Virus möglicherweise nur schwach vermehrt, auch symptomlos Überträger sind. Im Durchschnitt verlaufen bei den Infizierten

aller Altersklassen die meisten Fälle mild oder gar symptomlos, was einige Zahlen aus China (Stand Anfang März 2020) deutlich machen: 81% der Infektionen verliefen mild (wie leichte Grippe oder ohne Symptome), 14% schwer, 5% kritisch, 2,3% tödlich. Schwere und kritische Verläufe wurden bei 0,2% der infizierten Kinder und Erwachsenen bis zum Alter von 40 Jahren beobachtet und nehmen dann kontinuierlich zu bis auf 14,8% bei den über 80jährigen. Die Zahlen variieren stark, wie wir aus den Statistiken im Ländervergleich wissen [Link 2]. Sicher ist, dass asymptomatische Fälle sehr häufig sind (unter Infizierten eines Kreuzfahrtschiffes zeigten 80% überhaupt keine Symptome) und alte Menschen, insbesondere jene mit Vorerkrankungen und Übergewicht, ein hohes Mortalitäts-Risiko haben und durch symptomlose Träger angesteckt werden können, was Infektionswellen z.B. in Alters- und Pflegeheimen erklärt. Die Infektiosität kann bereits 2 bis 3 Tage vor den ersten Symptomen (Husten, Fieber) vorliegen. Das erklärt, zusätzlich zu den unsymptomatischen Fällen, die rasche Ausbreitung des Virus über Tröpfcheninfektion und eingeatmete Aerosole, was auch beim Sprechen in geschlossenen Räumen möglich ist [9]. Die Tatsache, dass Kinder und Jugendliche relativ geschützt sind und Infekte meist symptomlos verlaufen, ist möglicherweise auf den Mechanismus der Infektion über den komplexen Spike-ACE2-Andockmechanismus zurückzuführen (s. u.).

Bei den hoch-kritischen Fällen der SARS-CoV-2-Infektionen mit tödlichem Ausgang (49% der kritischen Fälle) handelt es sich vornehmlich um Patienten mit Vorerkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes, chronische Atemwegserkrankungen und Krebs. Aber auch bei jungen Patienten ohne Vorerkrankungen wird von tödlichen Krankheitsverläufen berichtet. Obwohl der Anteil an sehr schweren Fällen bei COVID-19 geringer ist als bei der SARS-CoV-Epidemie von 2002/2003 und die meisten Fälle einen symptomlosen oder milden Verlauf zeigen, so ist doch die Mensch-zu-Mensch-Übertragungsrates, also die Infektiosität des Virus, außerordentlich hoch. Dies bewirkt die hohe Ausbreitungsgeschwindigkeit des Virus und damit die hohe Gesamtzahl an Infizierten und Erkrankten und mithin die hohe Gesamtzahl der Todesopfer.

In der Anfangsphase der Pandemie hat man sich darüber gestritten, ob dieses Virus „schlimmer“ ist als die bekannten Influenzaviren, welche viele Tausend Tote pro Jahr (assoziiert mit Lungenentzündung) hervorrufen. Dabei gab es Stimmen, die sagten, eine Coronavirus-Infektion ist weniger gefährlich

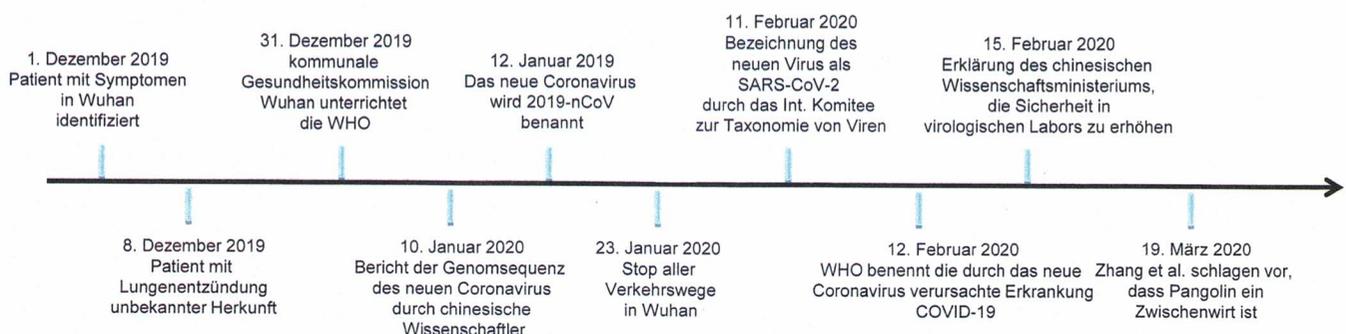


Abb. 2. Zeitablauf der Ereignisse in der frühen Phase der COVID-19-Pandemie.

als die Influenza. Die Ereignisse in Italien und Spanien haben aber schnell zu einem Umdenken geführt. SARS-CoV-2 hat ein ziemlich hohes Ansteckungspotential, kann symptomlos weitergegeben werden und ist mit einer Letalität (Todesfälle unter den nachweislich Infizierten) in China von etwa 5%, in Spanien von 9%, in Italien von etwa 14%, in Brasilien von 6%, in Mexiko von 12%, in Japan von 5%, in Schweden von 11%, in den USA von 6% und in Deutschland von derzeit 4,7% (Stand 4. Juni 2020) aggressiver als die Influenza [Link 3]. Es bedarf zudem mehr intensivmedizinischer Betreuung.

Woher kommt das Virus, das inzwischen als Coronavirus weltbekannt wurde? Um auf diese Frage eine Antwort zu finden, muss man das Virus und seine Eigenschaften verstehen. Daher wird zunächst auf das Virus selbst und das Infektionsgeschehen insbesondere auf zellulärer Ebene eingegangen.

SARS-CoV-2, ein RNA-Virus

Das SARS-Virus ist kugelförmig (Abb. 1b) und misst 125 Nanometer im Durchmesser, ist also viel kleiner als eine Körperzelle (zwischen 1 und 30 Mikrometer). Es besteht aus Nucleinsäure (etwa 30 000 Nucleotide) mit einigen wenigen Genen, die seiner Vermehrung und Verbreitung dienen, und einer Hülle aus Lipiden und Proteinen [1]. Viren können sich selbst nicht vermehren, sie sind also keine echten Lebewesen. Sie brauchen einen Wirt, der ihnen alles zur Verfügung stellt, was sie zur Vermehrung ihres Erbguts brauchen. Das Erbgut besteht wie bei anderen Coronaviren sowie den Influenza-Viren (Grippe-Erreger) und den Rhinoviren (Schnupfen-Erreger) nicht, wie wir es von unseren Körperzellen und von Bakterien gewohnt sind, aus Desoxyribonucleinsäure (DNA), sondern aus Ribonucleinsäure (RNA), also der Form der Nucleinsäure, die auch in unseren Zellen beim Ablesen der DNA durch RNA-Polymerasen hergestellt wird und Ausgangspunkt für die Synthese von Enzymen und anderen Proteinen in der Zelle ist. Verglichen mit anderen RNA-Viren wie HIV, Hepatitis C- und Influenza-Viren ist das Genom der Coronaviren relativ groß. Die RNA ist sehr empfindlich und kann durch spezifische Enzyme, die Ribonucleasen, abgebaut werden. Weil diese Enzyme allgegenwärtig sind, so auch im Schweiß der Hände, sind RNA-Viren trotz ihrer Lipid-Virushülle keine sehr robusten Gebilde. Sie haben nur eine Chance zu überleben, indem sie sich an Orten einnisten, wo sie geschützt sind (wie in der Lunge) und indem sie in sehr großer Zahl auftreten. Außerhalb unseres Körpers, im Trockenen und an der Sonne, die besonders schädlich für Nucleinsäuren ist (RNA hat ein Absorptionsmaximum im ultravioletten Licht bei 260 nm, wobei die absorbierte Energie die Purin- und Pyrimidin-Basen oxidiert und vernetzt), haben RNA-Viren ein kurzes Dasein. Der Hauptübertragungsweg ist daher von Mensch zu Mensch. Dies erfolgt vornehmlich durch Tröpfchen und Aerosole, die beim Sprechen, Husten, Niesen, Singen usw. abgegeben und wiederum eingeatmet werden [9].

Die Frage, wie lange SARS-CoV-2-Viren auf Oberflächen und im feuchten Milieu bei Raumtemperatur überleben, d.h. noch infektiös sind (lediglich der Nachweis der Virus-RNA reicht nicht aus [10]), und welche eingeatmete Virusmenge zur einer Infektion und Erkrankung führt, wird derzeit stark diskutiert.

Man kann davon ausgehen, dass die Zellen des angeborenen Immunsystems, insbesondere Makrophagen und Granulocten, eingeatmete Viren als Fremdkörper erkennen und beseitigen, so dass eine kritische Menge an Viren zur Infektion erforderlich ist. Bei Menschen, die eine Infektion bereits durchgemacht haben, haben sich außerdem Antikörper gegen das Virus gebildet, die dieses beim Eindringen in das Gewebe neutralisieren. Diese erworbene Immunabwehr ist so lange wirksam, bis das Virus durch Mutation andere Oberflächenepitope (Antikörper-Erkennungsstellen) erworben hat. Dies kennen wir von der Influenza-Grippe. Das Influenza-Virus mutiert allerdings bis zu dreimal häufiger als Coronaviren. Grund für diesen Unterschied ist ein Korrektur-Mechanismus der Coronaviren, das sogenannte Proofreading: Ihre RNA-Polymerase kontrolliert die während der Virusvermehrung hergestellte RNA auf Fehler und korrigiert diese. Dadurch akkumulieren in Coronaviren weniger Mutationen. Dafür neigen sie dazu, durch Rekombinationsvorgänge neue genetische Information aufzunehmen, was Implikationen für die Virusevolution hat [11].

Wie erfolgt die Infektion?

Ein Virus muss in eine Zelle eindringen, um sich, d.h. sein Erbgut, zu vermehren und neue Viruspartikel zu bilden. Das aber ist gar nicht so einfach. Die Viren brauchen zunächst einen Anker, einen Andockmechanismus, mit dem sie sich an die Wirtszelle anheften, um in diese eingeschleust zu werden. Dieser Anheftungsmechanismus erklärt, weshalb Viren so wirtsspezifisch und auch organspezifisch sind (Tropismus) und sich auf eine bestimmte Tierart oder den Menschen beschränken. Im Fall des SARS-CoV-2 hat man den Anker, den das Virus zum Andocken benutzt, ausfindig gemacht: Es ist das ACE2-Protein, das auf der Oberfläche von Lungenzellen vorkommt, aber auch auf Zellen anderer Organe wie der Niere, des Herzens, des Darmepithels und des Gefäßendothels zu finden ist [1]. Jüngste Screening-Studien (Human Cell Atlas) zeigen, dass auch schleimbildende Becherzellen und das Flimmerepithel in der Nase das ACE2-Protein aufweisen, so dass es naheliegt zu schlussfolgern, dass die primäre Infektion und Virusvermehrung in der Nase erfolgt. Möglicherweise erfolgt auch eine Infektion von Nervenzellen, was die Einschränkungen des Geruchs- und Geschmacksinns erklären würde. Es liegt zudem nahe anzunehmen, dass beim Einatmen geringer Virusmengen diese durch die schützende Schleimschicht und das Flimmerepithel der Nase abgefangen werden, so dass symptomlose Verläufe resultieren, während erst bei der Inhalation größerer Virusmengen diese bis in die unteren Bereiche der Lunge, die Alveolen, vordringen können und diese infizieren, mit den bekannten schweren Verläufen.

Einmal tief eingeatmet oder über die Zwischenstation Nase heftet sich das Virus in den Alveolen der Lunge mit einem auf seiner Virushülle befindlichen Spike-Glycoprotein (S-Protein) an das ACE2-Protein auf der Oberfläche der für den Gasaustausch verantwortlichen Lungenzellen an und wird anschließend internalisiert [12]. Wie dieser Prozess im Detail abläuft, ist noch nicht vollständig geklärt. Gesichert ist, dass die Bindung des S-Proteins an das ACE2-Protein (auch als ACE2-Rezeptor

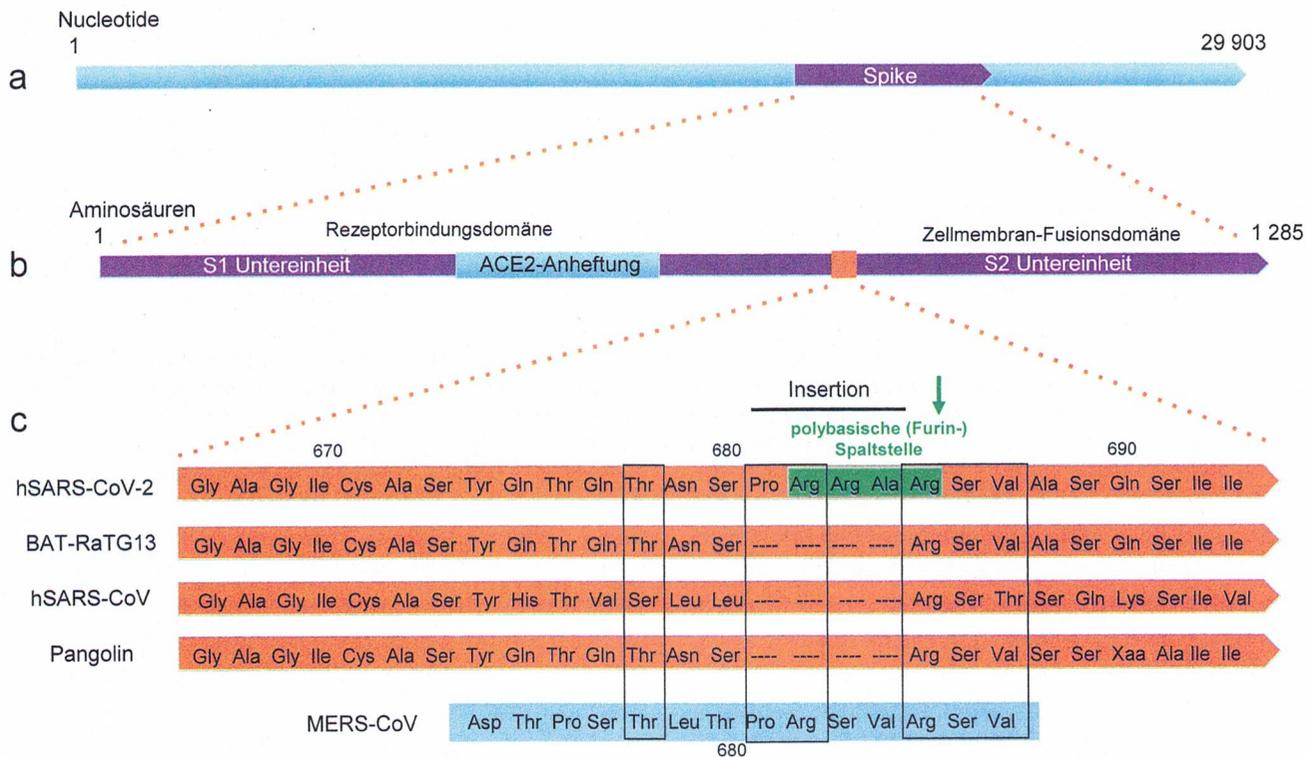


Abb. 3. Sequenzvergleich des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 mit anderen Coronaviren, deren Genom dem von SARS-CoV-2 (**a**) stark ähnelt (96,2% Identität zu dem aus der Hufeisennasen-Fledermaus isolierten Stamm Bat-CoV RaTG13; 79,5% Identität zu SARS-CoV und 91,0% Identität zum aus dem Pangolin isolierten Virus [25]). – **b.** Das Spike-Protein wird nach der Bindung an den ACE2-Rezeptor in die S1- und S2-Untereinheiten aufgespalten. Die S1-Untereinheit vermittelt die Bindung an ACE2, die S2-Untereinheit den effizienten Eintritt in die Zelle durch Membranfusion. Man nimmt an, dass nach Bindung des S-Proteins an den ACE2-Rezeptor für den effizienten Eintritt in die Zelle zwei (oder sogar drei) Spaltereignisse notwendig sind: Eines wird durch die Protease TMPRSS2 katalysiert, das zweite durch Furin. – **c.** Die Furin-Spaltstelle am Ende des Tetrapeptids Arg-Arg-Ala-Arg ist mit einem Pfeil markiert. Die Nucleotid-Sequenz, die die polybasische (Furin-)Spaltstelle codiert (siehe Text), findet sich als Insertion nur bei dem humanpathogenen SARS-CoV-2 (hSARS-CoV-2). Eine ähnliche Insertion ist allerdings bei MERS-CoV zu finden. Die Aminosäuresequenz ist im Schema angegeben. Die durch Rahmen hervorgehobenen Aminosäuren sind bei SARS-CoV-2 und MERS-CoV, z.T. auch bei den anderen SARS-Viren, identisch. Modifiziert nach [34] und [14].

bezeichnet) für die Infektion nicht ausreicht, sondern ein weiteres zelluläres Protein benötigt wird. Dieses ist ein Proteinspaltendes Enzym, eine Protease, die das an den ACE2-Rezeptor gebundene S-Protein spaltet, ein Vorgang, der als „Priming“ bezeichnet wurde. Die beteiligte Protease ist identifiziert worden, es ist eine Serin-Protease namens Transmembran-Serinprotease 2 (*transmembrane protease serine subtype 2*, TMPRSS2) [13]. Eine Hemmung dieser Protease unterbindet allerdings den Viruseintritt nicht vollständig, daher wurde eine weitere Protease vermutet, die zusätzlich erforderlich ist oder ersatzweise das Priming übernehmen kann. Diese hat sich als die Protease Furin herausgestellt, die das S-Protein von SARS-CoV-2 spaltet, jedoch nicht das von SARS-CoV, welches die Infektionswelle 2002/2003 verursachte [14]. Tatsächlich weist das S-Protein von SARS-CoV-2 eine Furin-Spaltstelle auf (Abb. 3), die dem von SARS-CoV fehlt [14]. Dabei handelt es sich um einen Abschnitt im Protein mit der Aminosäuresequenz Prolin-Arginin-Arginin-Alanin, der nach dem Einbuchstaben-Code als PRRA-Motiv oder als polybasische Spaltstelle (*polybasic cleavage site*, PCS) bezeichnet wird (im Folgenden auch Furin-Spaltstelle genannt, Abb. 3c). Man geht davon aus, dass der Zugewinn dieser Sequenz mit der benachbarten Furin-Spaltstelle für die hohe Infektiosität von SARS-CoV-2 verantwortlich ist, denn SARS-CoV bindet wie SARS-CoV-2 an den ACE2-Rezeptor, ist aber

weniger infektiös. Die Protease Furin ist membrangebunden, es wurde aber auch über eine sezernierte Form berichtet [15]. Diese könnte das Priming des Spike-Proteins auf der Virushülle bei befallenen Zellen bewirken, die selbst keine Furin-Protease exprimieren, und damit das Infektionsgeschehen verstärken.

Erwähnt sei an dieser Stelle, dass das MERS-Virus (MERS-CoV) nicht an ACE2 bindet, es benötigt einen anderen Rezeptor, nämlich das auf der Oberfläche von Lungenzellen befindliche DPP4-Protein (DPP = Dipeptidyl-Peptidase) [16]. Interessant ist auch, dass MERS-CoV die Deletion von 12 Nucleotiden (entsprechend 4 Aminosäuren in der Position 681-684), die andere SARS-CoV ähnliche Viren haben, nicht aufweist. Das MERS-CoV-Protein besitzt an der Insertionsstelle ein Motiv aus vier Aminosäuren, das dem von SARS-CoV-2 ähnlich ist (siehe Abb. 3c). Zwei von diesen in der Insertion sind identisch.

Das Szenario der Infektion auf zellulärer Ebene sieht zusammengefasst wie folgt aus: SARS-CoV-2 bindet mit dem Spike (S)-Protein auf seiner Oberfläche an Zellen, die den ACE2-Rezeptor aufweisen, anschließend wird das S-Protein durch TMPRSS2 und/oder Furin gespalten. Dadurch verstärkt sich die Bindung des S-Proteins an ACE2 und/oder die Virushülle bekommt besseren Kontakt zur Zelloberfläche, so dass das Virus mit der Zellmembran fusionieren kann. Das Spike-Protein ist ein Glycoprotein, trägt also verzweigte Zuckerreste, die möglicherweise

das Auffinden und die Bindung an den Rezeptor erleichtern. Unabhängig davon, wie das Modell im Einzelnen aussehen mag, als gesichert gilt, dass durch die S2-Fusionsdomäne, die sich im C-terminalen Teil des S-Proteins befindet, das Eindringen in die Zelle (möglicherweise durch Endocytose) erfolgt und dass dieser Prozess durch Spaltung des Spikes durch Furin (und andere Proteasen) verstärkt wird. Die Aminosäuren in der poly-basischen Spaltstelle (siehe Abb. 3) geben dem S-Protein eine besondere Konformation und sind für diesen Prozess essentiell.

Wenn der Rezeptor ACE2 und die Proteasen TMPRSS2 und Furin notwendig für die effiziente Infektion auf zellulärer Ebene sind, so ergibt sich die Frage, in welchen Geweben und Zelltypen diese Proteine zu finden sind. Wie schon erwähnt, wird ACE2 vor allem im Respirationstrakt (einschließlich dem Epithel der Nase), aber auch in der Niere, im Darm und dem Gefäßendothel exprimiert. Kürzlich publizierte Untersuchungen zeigten, dass die Co-Faktoren TMPRSS2 wie auch Furin ebenso in Zellen der Lunge und in Bronchien exprimiert werden [17]. Interessant ist, dass es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Expression gibt, was sich damit deckt, dass (bei größeren Kohortenstudien) keine signifikanten Unterschiede in den Infektionsraten bei Mann und Frau gefunden wurden [18]. Wohl aber wurde ein Trend zu einem Anstieg der Expression von ACE2 mit dem Alter beobachtet; das Expressionsniveau war bei Patienten im Alter von unter 50 Jahren niedriger als bei über 70jährigen. Es bestand kein Unterschied in der ACE2-Expression zwischen Rauchern und Nichtrauchern. ACE2 wird also nicht durch Tabakrauch induziert. Das Expressionsniveau von ACE2 ist generell im Vergleich zu anderen Proteinen nicht hoch; unter den exprimierenden Zellen des Respirationstraktes war es bei den in das Lumen der Alveolen hineinragenden Pneumocyten am höchsten [17]. Die Expression in Bronchien und in der Schleimhaut der Nase mag frühe Krankheitssymptome erklären, die Expression in einem Teil des Dünndarms, dem Ileum, im Dickdarm und in der Niere multiple Symptome, falls diese Organe befallen werden. Die Expression dieser Proteine in Kindern ist unklar; es ist jedoch wahrscheinlich, dass sie auch im kindlichen Gewebe exprimiert werden, da die Infektionsraten von Kindern vergleichbar zu denen von Erwachsenen sind, auch wenn die Infektion klinisch ohne Symptome verläuft [19].

TMPRSS2 kommt, wie ACE2, auch in Zellen der Nasenschleimhaut vor, was die Annahme unterstützt, dass die Nase als Eintrittspforte auch primärer Infektionsort ist [20]. ACE2 und TMPRSS2 finden sich auch in den Hornhaut-Zellen des Auges, was die häufig geäußerte Vermutung unterstützt, dass die Infektion auch über das Auge erfolgen kann. Hochinteressant ist zudem die Beobachtung, dass auch Pericyten der Blutgefäße das ACE2-Protein exprimieren [20] und damit eine Andockstelle für SARS-CoV-2 bieten. Pericyten liegen außen den Endothelzellen der Blutgefäße an und sind in Organen mit hoher Durchblutung wie dem Herzen zu finden. Eine Schädigung der Pericyten wie auch der Endothelzellen würde zwangsläufig zu Nekrosen und damit zu Gefäßschäden führen, mit der Folge von Thrombosen und Embolien. Genau das aber ist häufig bei schweren Verläufen der Infektion zu beobachten.

Der Replikationszyklus der RNA-Viren in der Zelle benötigt

Enzyme, die die RNA des Virus zur Proteinherstellung ablesen und diese im Anschluss replizieren. Es würde diese Darstellung sprengen, wollte man hier auf die Details eingehen, die allerdings für die Entwicklung von Virustatika von immenser Wichtigkeit sind. Allgemein kann festgehalten werden, dass das Virus den Stoffwechsel der Zelle auf seine ganz eigenen Bedürfnisse umstellt, bis die Zelle mit Viruspartikeln gefüllt ist, die Viren freigesetzt werden und weitere Zellen infizieren. Dieser Kreislauf kann sich wiederholen, bis das befallene Gewebe, insbesondere das Lungengewebe, zerstört ist, durch Flüssigkeitsansammlung Ödeme entstehen und es zur „inneren Erstickung“ kommt. Aber auch viele andere Gewebe, die ACE2, Furin und TMPRSS2 exprimieren, können betroffen sein, was das mitunter komplexe Krankheitsbild erklärt. Hinzu kommt die komplexe Reaktion des Immunsystems, wobei durch übermäßige Cytokin-Ausschüttung („Cytokinsturm“) eine unkontrollierte Gefäßerweiterung, Blutdruckabfall und Multiorganversagen auftreten können. Das Eindringen des Virus in den Körper über die Atemwege und der Mechanismus der Anheftung an den ACE2-Rezeptor sowie die Prozessierung durch die Proteasen TMPRSS2 und Furin erklärt, warum SARS-CoV-2 primär ein Lungenpathogen ist, warum Patienten bei schwerem Krankheitsverlauf beatmet werden müssen und selbst nach überstandener Krankheit Lungenschäden (wie eine gefährliche Lungenfibrose) davontragen können.

Nicht unerwähnt sei, dass die Reifung des Virus und das Entlassen aus der Zelle ein komplexer Prozess ist. Nach der Verpackung wird das Virus an die Zelloberfläche transportiert und durch Exocytose freigesetzt. Es ist aber auch beobachtet worden, dass das Virus nach seiner Vermehrung eine Fusion der beherbergenden Zelle mit den Nachbarzellen bewirkt und direkt in diese, ohne freigesetzt zu werden, übertritt. Dadurch bilden sich mehrkernige Zellaggregate (Syncytien). Auch hierbei ist das Spike-Protein maßgeblich beteiligt [21]. Der Vorgang begünstigt sehr wahrscheinlich die Virusausbreitung im Körper, da Antikörper keinen Zugang zu den infektiösen Partikeln haben und auf diese Weise die Immunabwehr ausgeschaltet würde.

Die primäre Funktion von ACE2

An dieser Stelle mag sich der Leser fragen, was denn die natürliche Funktion des ACE2-Proteins ist. Dieses interessante Protein ist verwandt mit dem vielen Bluthochdruck-Patienten bekannten ACE-Protein (ACE = *angiotensin converting enzyme*), dem Enzym, das Angiotensin I – ein Peptid, das aus der Niere ins Blut abgegeben wird – spaltet. Dabei entsteht Angiotensin II, das durch Bindung an den Angiotensin 1 (AT1)-Rezeptor im Endothel eine Vasokonstriktion und damit Blutdruckerhöhung bewirkt. Medikamente, die das Enzym ACE hemmen, reduzieren die verfügbare Menge an Angiotensin II und bewirken eine Gefäßerweiterung und damit ein Absenken des Blutdrucks. Das membranständige ACE2-Protein hat im Gegensatz zum im Blut befindlichen ACE Rezeptoreigenschaften (daher ACE2-Rezeptor): Es bindet Angiotensin II und spaltet dieses. Dadurch wird die Menge an aktivem Angiotensin II im Blut reduziert und folglich der Blutdruck auf natürliche Weise reguliert [22]. Wenn das Virus an ACE2 bindet und mit diesem in die Zelle hineinwan-

dert oder dessen Wirkung blockiert, so wird diese Schutzfunktion von ACE2 eingeschränkt [23]. Man vermutet, dass dadurch Lungenschäden bis hin zu Lungenödemen verstärkt werden.

Woher kommt das SARS-CoV-2-Virus?

Dies ist eine höchst spannende Frage, deren Beantwortung wichtig ist, um zukünftigen Pandemien entgegenzuwirken. Als gesichert gilt, dass es sich um eine Zoonose handelt, d. h. ein Krankheitserreger, der eigentlich auf eine bestimmte Tierart beschränkt ist, springt auf den Menschen über. Das ist gut vorstellbar, wenn wir uns an den oben geschilderten Mechanismus des Eindringens des Virus in menschliche Zellen erinnern. Man kann davon ausgehen, dass auch im Tier das Virus den ACE2-Rezeptor benutzt, um in die Zelle zu gelangen und sich zu vermehren. Nur hat dieses Rezeptorprotein eine geringfügig andere Form als das menschliche Protein, so dass die Infektion auf das Tier beschränkt bleibt. Wenn aber durch Mutationen in der Virus-RNA eine Veränderung in der Virushülle, insbesondere im oben erwähnten Spike-Protein erfolgt, so kann dies dazu führen, dass das Virus auch Zellen anderer Spezies befällt. Solche Mutationen kommen sehr wahrscheinlich immer wieder vor; sie sind Teil der Virus-Evolution.

Aus der Abfolge der Nucleinsäure-Basen im Virengenom kann man ziemlich genau auf die Abstammung und Verbreitung des Virus SARS-CoV-2 schließen. Es ist bekannt, dass SARS-CoV-2-ähnliche Viren bei Huftisennasen-Fledermäusen natürlicherweise vorkommen [24]. So sind in Fledermäusen 61 Virenstämme gefunden worden, und einige Spezies beherbergen bis zu 12 unterschiedliche Stämme [11]. Die Tiere sind gegenüber Coronaviren offenbar geschützt. Huftisennasen-Fledermäuse kommen weit entfernt von Wuhan in Höhlen vor, in denen sie ihre Schlafplätze haben. Die offene Frage ist folglich, wie gelangte das Virus aus den Fledermäusen in den Menschen? Wo fand das entscheidende zoonotische Ereignis statt? Etwa zwei Drittel der ersten nachweislich Erkrankten schienen Kontakt zu dem eingangs erwähnten Huanan-Fischmarkt in Wuhan zu haben, auf dem auch lebende Wildtiere angeboten und geschlachtet wurden. Den Presseberichten zufolge wurden auf diesem Markt jedoch keine (lebenden) Fledermäuse angeboten. Da eine Coronavirus-Variante mit großer Ähnlichkeit zu SARS-CoV-2 auch bei einem Schuppentier, dem Pangolin, gefunden wurde, meinen chinesische Forscher, dass dieses Gürteltier ein Zwischenwirt sein könnte [25]. Doch wie soll aus den Fledermäusen, die ihre Nahrung – Insekten und Spinnen – nachts im Flug fangen, das Virus ins Schuppentier, dessen natürliche Heimat Malaysia ist, gelangt sein und von dort aus in die Lunge des Menschen? Die Erklärung sieht wie eine hilflose Schuldzuweisung aus. Schauen wir uns die Sache etwas genauer an.

Die Suche nach dem Vorgänger von SARS-CoV-2

Die SARS-CoV-Pandemie der Jahre 2002/2003 und die MERS-CoV-Pandemie ausgehend vom Jahr 2012 (Abb. 1) haben gezeigt, dass Coronaviren eine bedeutende gesundheitliche Bedrohung für den Menschen darstellen. Man lernte aus der Untersuchung der SARS und MERS verursachenden Coronaviren, dass diese ein Zell-Oberflächenprotein als Rezeptor benötigen (ACE2 oder

DPP4) und dass die Rezeptorbindung das entscheidende Nadelöhr für die Transmission über Speziesgrenzen hinweg ist (*cross-species transmissibility*). Man wusste auch, dass das S-Protein von SARS-CoV direkt an der Bindung des ACE2-Rezeptors beteiligt ist [26], ja man identifizierte sogar das Proteinfragment, das für die Bindung notwendig ist [27]. Jedoch hatte man bis zu diesem Zeitpunkt (bis 2013) keine SARS-ähnlichen Coronaviren in Fledermäusen gefunden, die an den menschlichen ACE2-Rezeptor andocken können.

Das änderte sich in den Jahren 2011/2012, als Wissenschaftler des Wuhan-Institut für Virologie unter Leitung von Frau Prof. Zheng-Li Shi Sammelreisen unternahmen. Frau Shi leitet am Wuhan Institut für Virologie das Zentrum für neu auftretende Infektionskrankheiten und ist eine Virologin, die sich ganz den Fledermaus-Coronaviren verschrieben hat (ihr Spitzname war/ist „Fledermausfrau - Bat Woman“). In einer Huftisennasen-Fledermaus Kolonie (der Art *Rhinolophus sinicus*) in einer Höhle in Kunming (in der Provinz Yunnan, etwa 1500 km von Wuhan entfernt) sammelte sie mit ihrer Arbeitsgruppe 117 Rachenabstriche und Kotproben. In diesen Proben wurden die Virologen um Frau Shi fündig, als sie die Virus-RNA durch RT-nested PCR (ein Verfahren zur hochspezifischen Vervielfältigung der viralen RNA) amplifizierten und sequenzierten) 27 der 117 Proben waren Virus-positiv, d. h. sie enthielten Virus-Material, und die meisten Viren waren vom SARS-ähnlichen Typ. In den Proben fanden sich auch zwei neue Virussequenzen (eine bezeichnet als HCO14 mit etwa 29 000 Nucleotiden), die als neue Coronavirus-Stämme in die Literatur gingen und die mehr als 95% Sequenzübereinstimmung auf Genomebene mit dem Virus aufwiesen, das die frühere SARS-CoV-Pandemie verursacht hatte. Damit wurden erstmals SARS-ähnliche Coronaviren, die den ACE2-Rezeptor benötigen, beschrieben. Diese Sammelreise brachte Zheng-Li Shi eine Publikation in *Nature* ein [28]. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Kotproben der Fledermäuse auch Viren enthielten, die sich direkt in Vero E6-Zellen (eine Affen-Zelllinie mit ACE2-Rezeptor) und menschlichen Zellen vermehren ließen. Diese Viren waren zu 99,9% identisch mit einem aus den Proben isolierten Virusklon (RS3367) und verwenden den ACE2-Rezeptor vom Menschen, Affen (Vero E6-Zellen) und der Huftisennasen-Fledermaus für den Zelleintritt [28]. Das aus Abstrichen und dem Kot von Fledermäusen direkt isolierte Virus weist folglich eine relativ breite Wirtsspezifität auf, was die Forscher bereits im Jahre 2013 zur Schlussfolgerung führte, dass chinesische Huftisennasen-Fledermäuse ein natürliches Reservoir von SARS-CoV darstellen und dass ein Zwischenwirt nicht notwendig ist, um eine Infektion des Menschen zu bewirken (Zitat: „... *intermediate hosts may not be necessary for direct human infection by some bat SL-CoVs*“) [28]. Mit anderen Worten: Die Viren aus Abstrichen und Kotproben von Fledermäusen können direkt menschliche Zellen infizieren und sich in diesen vermehren (SL-CoVs = SARS-like coronaviruses). Ob sie auch den Menschen selbst infizieren können, ist natürlich nicht untersucht worden. Es ist aber nicht auszuschließen, dass dies (mit geringer Effizienz) der Fall ist. Die von der Sammelreise mitgebrachten potentiell humanpathogenen Viren wurden weiter im Labor von Prof.

Zheng-Li Shi mit Hilfe von Vero E6-Zellen oder anderen Zellkulturen, die ACE2 exprimieren, vermehrt. Durch die Vermehrung des Virus gehen die infizierten Zellen zugrunde und entlassen die Viruspartikel in das Zellkulturmedium. Aus diesem können nun die Viren gewonnen, in der Menge bestimmt und weiter untersucht und vermehrt werden. Dies sind ganz gewöhnliche experimentelle Arbeitsschritte, die gemäß den Richtlinien für Biologische Sicherheit für Coronaviren unter der Sicherheitsstufe S2, und bei SARS-CoV unter der Sicherheitsstufe S3 (in Deutschland) durchzuführen sind.

In Wuhan und anderen Einrichtungen weltweit wurde in der Folge intensiv an den neu entdeckten Viren geforscht. Zusammen mit US-amerikanischen Wissenschaftlern (die hier federführend waren) berichtete die Gruppe um Zheng-Li Shi bereits zwei Jahre später, 2015, über ein chimäres gentechnisch hergestelltes Virus, welches das Spike-Protein aus einem der oben beschriebenen Viren aus der Fledermaus in einer nicht-pathogenen Maus-adaptierten SARS-Coronavirus-Sequenz enthielt. Dieses chimäre Virus erwies sich als hoch-pathogen: Es vermehrte sich in menschlichen Lungenzellen in der Zellkultur ebenso wie in der Maus-Lunge mit der entsprechenden Pathogenese am Tier [29]. Wurde das rekombinante Virus nach der Infektion reisoliert, war es weiter in der Zellkultur und im Tier vermehrungsfähig. Verfügbare Medikamente wie eine im Labor verfügbare Vakzine gegen das chimäre Virus versagten im Experiment, eine Heilung der infizierten Mäuse war nicht möglich. Aus diesen Experimenten haben die Autoren wiederum die Schlussfolgerung gezogen, dass eine Zoonose möglich sei und die SARS-CoV-Epidemie von 2002/2003 sich durch Viren, die in den Fledermaus-Populationen zirkulieren, wiederholen könnte [29].

Es folgten weitere ähnlich gelagerte Untersuchungen im Wuhan-Institut für Virologie, wobei noch weitere Virus-Stämme aus Abstrich- und Kotproben von *Rhinolophus sinicus* und anderen Fledermaus-Arten isoliert worden sind. Obwohl die neu isolierten Stämme leicht abweichende Nucleotid-Sequenzen aufwiesen, so haben sie doch alle das Gen für das Spike-Protein, das für die Infektion menschlicher Zellen (und auch die der Fledermaus) erforderlich ist. Dies wurde sogar an einer weit verbreiteten menschlichen Tumor-Zelllinie gezeigt, den HeLa Zellen, die das menschliche ACE2 nach Transfektion exprimieren [24]. Aus dem Vergleich der isolierten Virus-Sequenzen konnte geschlossen werden, dass in der Fledermaus-Population Coronaviren genetische Veränderungen erfahren, die auch das Spike-Gen betreffen. Die Tatsache, dass noch Jahre nach der Sammelaktion in den Jahren 2011/2012 neue Viren aus den eingelagerten Kotproben isoliert werden konnten, kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass weitere bislang unentdeckte Substämme in den Proben im Wuhan-Institut für Virologie lagern, möglicherweise auch solche, die eine noch stärkere Sequenzähnlichkeit mit SARS-CoV-2 haben als die bereits analysierten.

Das Institut in Wuhan befasste sich auch mit Coronaviren, die aus Fledermäusen stammen und Erkrankungen bei Schweinen verursachen. Beispielsweise kam es 2016 in der Provinz Guangdong in China, nur etwa 100 km von der Ausbruchsstelle der SARS-Epidemie 2002/2003 entfernt, auf einer Schweine-

farm zu einem massiven Schweinesterben (insgesamt verendeten 24000 Tiere), wobei das Virus eine Darmkrankheit (das *Severe Acute Diarrhoea Syndrome*, SADS) verursachte. Das Genom dieses Virus ist zu 98,48% identisch mit der Nucleotid-Sequenz eines Virus, das die Forscher 2016 in Proben aus einer Höhle nahe der Schweinefarm identifiziert hatten und wie das SARS-CoV und SARS-CoV-2 aus Fledermäusen (der Spezies *Rhinolophus sinicus*) stammte [30]. Das Beispiel der Infektionswelle an Schweinen zeigt, dass die SARS-CoV- und SARS-CoV-2-Epidemien nicht die einzigen zoonotischen Ereignisse sind, die sich in China in Verbindung mit Fledermaus-Populationen ereigneten. Ob die Forscher um Zheng-Li Shi oder andere Wissenschaftler auch versuchten, die in ihrem Institut aus Fledermäusen isolierten, potentiell humanpathogenen Coronaviren in Schweinen zur Vermehrung zu bringen, wie in den Medien mitunter spekuliert wird, ist dem Autor nicht bekannt. Publikationen hierzu liegen ihm nicht vor.

Worin unterscheidet sich das humane SARS-CoV-2 von den in Fledermäusen gefundenen SARS-Coronaviren?

Die erste Arbeit, in der die Nucleotid-Sequenz von SARS-CoV-2 beschrieben und mit der von anderen Viren verglichen wurde, wurde sehr bald nach Ausbruch der Infektionswelle in Wuhan (die Autoren geben in dieser Arbeit den 12. Dezember 2019 an) von Zheng-Li Shi als federführende Autorin bei *Nature* am 20. Januar 2020 eingereicht; sie erschien online am 3. Februar und wurde offiziell am 12. März 2020 publiziert [4]. In dieser Arbeit wird mitgeteilt, dass dem Labor Proben von sieben Patienten (sechs von ihnen waren auf dem Fischmarkt beschäftigt) aus einem Krankenhaus in Wuhan zugeschickt worden sind. In diesen haben die Autoren Coronaviren nachgewiesen, die eine hohe Homologie zu SARS-CoV aufweisen (80% Identität auf Nucleotid-Ebene und 94% auf Aminosäureebene für einige Gene). Ein Abgleich mit weiteren Coronaviren aus der Sammlung des Instituts zeigte sodann, dass die aus den Patienten isolierten Viren (nun benannt 2019-nCoV) in der Sequenz am stärksten mit einem Virusstamm übereinstimmten, der vorhergehend aus einer Fledermaus, der Java-Hufeisennase (*Rhinolophus affinis*), aus der Yunnan-Provinz isoliert worden war. Dieser Stamm mit der Bezeichnung BatCoV-RaTG13 erwies sich zu 96,2% identisch (bezogen auf das Gesamtgenom) mit 2019-nCoV alias SARS-CoV-2. Die Autoren schlussfolgerten, dass RaTG13 aus ihrer Corona-Sammlung der engste Verwandte von SARS-CoV-2 ist und dass sich diese Viren von anderen SARS-CoVs in ihrer Phylogenie absetzen [4].

Nach dem Bekanntwerden der ersten Infektionen in Wuhan und der Identifizierung des Virus SARS-CoV-2 durch Zhou und Mitarbeiter als wahrscheinlichem Verursacher der Erkrankung wird – nicht ohne den Gedanken einer Schuldzuweisung – die Frage diskutiert, wie und wo das Virus von der in Asien weit verbreiteten Java-Hufeisennase auf den Menschen übergehen konnte. Dass ein Zwischenwirt nicht notwendigerweise involviert sein muss, haben bereits die früheren Arbeiten von Zheng-Li Shi an Coronaviren aus Hufeisennasen-Fledermäusen, die sich in menschlichen Zellkulturen vermehren ließen, nahegelegt [24, 28]. Dennoch verbreiteten, unterstützt durch

eine wissenschaftliche Publikation [25], chinesische Medien die Hypothese, dass ein Zwischenwirt der mögliche Überträger ist und der Huanan-Fischmarkt in Wuhan der Ort, an dem dies geschehen sei. Als Zwischenwirt wurde ein Schuppentier, das Malayische Pangolin, postuliert, da in der Lunge eines toten Pangolins im Jahr des Ausbruchs der Pandemie 2019 ein SARS-CoV-2-ähnliches Virus gefunden wurde [31]. Dieses weist aber eine weit geringere Übereinstimmung in der Sequenz (91% Identität) zu SARS-CoV-2 auf als RaTG13 [32], so dass die enge phylogenetische Verwandtschaft von RaTG13 mit SARS-CoV-2 nahelegt zu schlussfolgern, dass das Fledermaus-Virus RaTG13 der unmittelbare Vorgänger von SARS-CoV-2 ist. Das Genom von SARS-CoV-2 zeichnen neben Basenaustauschmutationen einige wenige Insertionen aus, u.a. auch die bereits erwähnte und funktionell sehr wichtige in der ACE2-Rezeptorbindungsstelle, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Das Spike-Protein von SARS-CoV-2 ist etwa 20 bis 40 nm lang und bildet eine trimere Struktur aus, welche als Andockstelle des Virus an den ACE2-Rezeptor dient. Das Spike-Protein ist folglich für die Spezifität und den Organ-Tropismus ganz entscheidend. Das Spike-Protein aus SARS-CoV-2 ist in der Aminosäuresequenz zu 93% identisch mit dem von BATCoV (Stamm RaTG13) und zu 97% mit dem von Pangolin-CoV [33].

Die ACE2-Bindungsdomäne des Spike-Proteins wird von einem Sequenzbereich codiert, der als Hotspot für Mutationen gilt [32]. Vergleicht man nun die Nucleotid- bzw. Aminosäuresequenzen des Spike-Proteins und in diesem die der ACE2-Rezeptorbindungsdomäne verschiedener SARS-Coronaviren, so wird deutlich, dass sich das menschliche SARS-CoV-2 in einem kleinen Sequenzabschnitt deutlich von anderen SARS-CoVs unterscheidet (siehe Abb. 3). Es ist die bereits genannte polybasische Spaltstelle (PCS) oder Furin-Spaltstelle, die im Spike-Protein aus vier Aminosäuren (in Abb. 3c grün hervorgehoben) besteht. Diese beruht offenbar auf einer Insertion eines kurzen Genabschnitts mit der Sequenz CCT CGG CGG GCA in das Progenitor-SARS-CoV-2-Genom und codiert die vier Aminosäuren Pro-Arg-Arg-Ala [34]. Dies ergibt die Furin-Spaltstelle (eine Aminosäure danach gelegen, siehe Abb. 3c), die für die effiziente Infektion menschlicher Zellen durch das Virus essentiell ist, da dadurch das Priming des Virus nach der Rezeptorbindung erfolgen kann (s.o.). In Fledermäusen, in denen das Andocken ebenfalls über den ACE2-Rezeptor erfolgt, ist diese Spaltstelle dagegen nicht vonnöten. Offenbar hat das menschliche SARS-CoV-2 diese Sequenz aus unbekannter Quelle, durch Rekombination mit zellulärer oder viraler RNA oder durch multiple spontane Nucleotid-Insertionen und Substitutionen erhalten, denn sie ist bei keinen der bisher bekannten SARS-Coronaviren zu finden, auch nicht beim Pangolin (Abb. 3c). Es liegt nahe anzunehmen, dass der Erwerb der PCS/Furin-Sequenz eng mit dem primären zoonotischen Ereignis verbunden ist.

Furin-Spaltstellen kommen allerdings bei Anheftungsproteinen anderen Viren vor, so auch bei HIV, wo die Protease beim Eintreten in die Zelle eine Rolle spielt. Interessant ist zudem, dass bei MERS-CoV, das an den DPP4-Rezeptor andockt, ein ähnliches Insert aus vier Aminosäuren mit der daneben liegenden Furin-Spaltstelle vorhanden ist. Zwei der Aminosäuren im

Insert sind sogar identisch. Weitere identische Aminosäuren finden sich in unmittelbarer Nähe zur Insertion (Abb. 3c), was auf die funktionelle Bedeutung hinweist.

Es sei an dieser Stelle eine kürzlich publizierte Untersuchung erwähnt, die zeigte, dass selbst eine Behandlung mit Trypsin eine Infektion menschlicher Zellen mit MERS-ähnlichen Viren erlaubt, wobei die Autoren schlussfolgern, dass die proteolytische Spaltung der Spike-Proteine und nicht die Rezeptor-Bindung selbst ausschlaggebend für die Wirtsspezifität ist [35]. Interessanterweise bindet das SARS-CoV-2 Spike-Protein nicht wesentlich stärker als das Spike-Protein von SARS-CoV an den ACE2-Rezeptor, doch die Furin-Spaltung des Spike-Proteins führt zu einem effizienteren Eintritt in die Zelle (einschließlich in Lungen-Fibroblasten), was die hohe Infektiosität des Virus unter Umgehung der Immunabwehr erklären könnte [36]. Offenbar kommt der Präaktivierung des Spike-Proteins durch die Furin-Protease eine besondere Bedeutung im Infektionsgeschehen zu. Und damit steht die Frage, wie die Insertion der Sequenz CCT CGG CGG GCA zustande kam, im Zentrum des Interesses.

Welche Szenarien sind für die Zoonose denkbar?

Zoonosen können sich im natürlichen Umfeld in verschiedenen Szenarien entwickeln. Zunächst ließe sich spekulieren, dass das Virus mit der vollständigen Sequenz von SARS-CoV-2 (inklusive der Furin-Spaltstelle) auch in Fledermäusen vorkommt, bislang jedoch nicht entdeckt worden ist. Es ist auch denkbar, dass RaTG13 oder ein anderes Virus mit hoher Ähnlichkeit zu SARS-CoV-2 den Menschen direkt infiziert hat, der Erreger jedoch eine sehr schwache Virulenz aufwies und daher die Infektion zunächst unbemerkt ablief. Intensiv wird allerdings diskutiert, dass es eine Virus-Evolution vor der Zoonose gab, d.h. eine natürliche Selektion in einem anderen Tier, das ein dem des Menschen ähnliches ACE2-Protein aufweist. Die Selektion in diesem Zwischenwirt führte dazu, dass ein Spike-Protein mit einer Rezeptorbindungsdomäne und Protease-Präaktivierungsstellen entstand, das effizient an das menschliche ACE2-Protein binden und anschließend prozessiert werden kann. Da bekannt war, dass der Malayische Pangolin (*Manis javanica*), der illegal nach China importiert worden war und wohl auch auf dem Huanan-Fischmarkt in Wuhan angeboten wurde, Coronaviren beherbergt, die hSARS-CoV-2 sehr ähnlich sind, wurde die Hypothese vorgebracht, dass der Pangolin ein Zwischenwirt war, von dem aus das Virus auf den Menschen übersprang [31]. Das im Pangolin gefundene Coronavirus weist jedoch nicht die polybasische Spaltstelle auf, die für das humanpathogene hSARS-CoV-2 typisch ist (Abb. 3), und es gibt keine Erklärung, weshalb in Pangolinen auf ein Virus mit polybasischer Spaltstelle selektioniert werden sollte, obwohl Insertionen und Deletionen natürlicherweise in der Coronavirus-Evolution vorkommen [37]. Um einen entsprechend hohen Selektionsdruck zu haben, kommt als Zwischenwirt am wahrscheinlichsten eine Spezies in Frage, deren ACE2-Gen dem des Menschen weitestgehend ähnlich ist. Zudem muss man annehmen, dass es eine Spezies ist, die eine hohe Populationsdichte aufweist, um eine natürliche Selektion durch häufige Weitergabe des Virus effizient zu machen, und die häufig Kontakt zum

Menschen hat. Pangoline haben eine geringe Vermehrungsrate, und diese dürfte vermutlich auf dem Huanan-Fischmarkt in Wuhan, wenn sie denn dort angeboten worden sind, Null gewesen sein. Als Selektionsmedium in Richtung Adaptation auf den Menschen dürften Pangoline daher für das Virus keine besonders gute Wahl darstellen.

Pangoline sind faszinierende nachtaktive Tiere, die sich vornehmlich von Ameisen ernähren und normalerweise keinen Kontakt zu Fledermäusen haben. Ihr einziger Feind ist der Mensch. In Asien gelten sie als Delikatesse, und die Schuppen werden als Arzneimittel verwendet. Es brauchte diese Pandemie, bis die chinesische Regierung den Handel und das Schlachten von Wildtieren auf den Märkten im Februar 2020 untersagte.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass 14 von 41 der ersten Fälle weder Verbindung zum Huanan-Fischmarkt hatten noch untereinander in Verbindung standen und dass der erste bekannte Patient (Patient Null) nicht in der Nähe des Marktes wohnte [32]. Angesichts dessen ist eine vom Markt ausgehende Infektion unwahrscheinlich, oder die Übertragung erfolgte entlang einer Lieferkette infizierter Tiere.

Man könnte auch spekulieren, dass Hauskatzen aus Familien von symptomlos Infizierten der Zwischenwirt waren, was sogar wahrscheinlicher wäre, da Katzen ein dem Menschen sehr ähnliches ACE2-Protein aufweisen [38], Hauskatzen (wie auch Großkatzen im Zoo) sich mit SARS-CoV-2 infizieren können, das Virus folglich vom Menschen auf die Katze übergehen kann, und das Virus sogar unter Katzen selbst weitergegeben wird [39]. Sollte der Nachweis erbracht werden, dass Hauskatzen auch den Menschen infizieren können, so läge es nahe, anzunehmen, dass die räumliche Nähe zwischen Hauskatze und Mensch eine Virus-Evolution begünstigt haben könnte.

Eine weitere Möglichkeit ist die, dass es keinen tierischen Zwischenwirt gab, sondern die natürliche Selektion im Menschen selbst stattfand. Der Vorgänger von hSARS-CoV-2 wäre demnach von der Fledermaus direkt auf den Menschen übersprungen (z. B. durch Einatmen von Staub aus dem Fledermauskot, aus dem ja auch die SARS-CoV-2-ähnlichen Viren isoliert worden waren, oder bei der Zubereitung der Tiere zum Verzehr) und es hätte zunächst eine unerkannte Mensch-zu-Mensch-Transmission gegeben. Die Virulenz war anfangs sehr gering, erhöhte sich aber im Laufe der Zeit durch Zugewinn der Furin-Spaltstelle und anderer Mutationen. Die Selektion würde bei diesem Szenario also im Menschen stattfinden, bis die Insertion der Furin-Spaltstelle perfekt ist, das Virus effizient im Menschen propagiert wird und sich Cluster der Infektion durch hohe Infektiosität bilden, die das Virus evolutiv überleben lassen. Dieses Szenario geht davon aus, dass es eine Periode unerkannter Infektionen und Übertragungen gab, noch bevor die Furin-Spaltstelle in das Virusgenom inkorporiert worden war. Von MERS-CoV hat man gelernt, dass Erkrankungen des Menschen durch Überspringen des Virus vom Dromedar auf den Menschen möglich sind, jedoch erfolgte dies ohne dass sich das Virus derartig adaptierte, dass es zu einer dauerhaften Transmission und Vermehrung beim Menschen gekommen wäre [40]. Das geschilderte Szenario beantwortet allerdings nicht die Frage nach der Herkunft der Furin-Spaltstelle.

Es soll nicht verschwiegen werden, dass in öffentlichen Medien wie auch in Fachzeitschriften die Vermutung diskutiert wird, dass SARS-CoV-2 „menschgemacht“ sei. Hierbei wird gemutmaßt, dass das Virus aus dem Wuhan-Institut für Virologie (etwa 15 km entfernt) oder dem in unmittelbarer Nachbarschaft des Huanan-Fischmarkts (250 m entfernt) befindlichen Städtischen Instituts für Seuchenbekämpfung stamme. An diesem seien, so wurde von chinesischen Whistleblowern berichtet, in großer Zahl Fledermäuse zu experimentellen Zwecken gehalten worden.

Die Spekulation „menschgemacht“ hat drei Aspekte: (a) den der bewussten gentechnischen Manipulation, (b) den der zielgerichteten Selektion im Labor auf hohe Infektiosität *in vitro* und im Versuchstier und (c) den der unbewussten, nicht zielgerichteten Evolution des Virus im Labor. Wie oben dargestellt, wurden zwar SARS-Coronaviren in mehreren Labors gentechnisch manipuliert und chimäre Viren hergestellt, die Nucleotid-Sequenzen aus unterschiedlichen Coronavirus-Stämmen enthielten. Doch das humanpathogene SARS-CoV-2 (hSARS-CoV-2) zeigt keine Hinweise dieser genetischen Manipulationen, es ist kein Hybrid-Virus [34]. Ob die Möglichkeiten (b) oder (c) zutreffen, ist schwieriger zu beurteilen. Diese Szenarien postulieren eine Mitwirkung des Menschen und basieren auf der Tatsache, dass am Ursprungsort der Pandemie, in Wuhan, in einem Forschungsinstitut intensiv an SARS-CoV gearbeitet wurde (und wird), was die Vermehrung der Viren in der Zellkultur, die Aufreinigung großer Virusmengen und das Experimentieren mit diesen einschließt. Wie bereits erwähnt, erfolgt die für das experimentelle Arbeiten notwendige Virusvermehrung in der Regel in kultivierten menschlichen Zellen, wobei u. a. primäre Epithel-Zellen der Lunge, primäre Zellen der Niere und mit ACE2 transfizierte etablierte Linien (Huh7, HCT18, HeLa) verwendet wurden. Beliebte sind auch die aus der Grünen Meerkatze stammende Linie Vero-E6. Unter diesen Bedingungen der *in vitro*-Propagation, so die Vermutung, hatte das Virus aus Fledermäusen genügend Zeit, sich an den menschlichen ACE2-Rezeptor und an optimale Vermehrungsbedingungen in menschlichen Zellen anzupassen. Denkbar ist, dass die hSARS-CoV-2-spezifische Furin-Spaltstelle während der Virusvermehrung in der Zellkultur erworben wurde; denn auch menschliche Proteine weisen Furin-Spaltstellen auf, die diese codierende mRNA könnte ein natürliches Reservoir der Insertionssequenz bilden.

Auch wäre es denkbar, dass bei Coinfektion von Zellen in der Kultur mit dem Vorgänger von SARS-CoV-2 und einem anderen Virusstamm, der die Furin-Sequenz enthält, durch Rekombinationsereignisse die Sequenz in den SARS-CoV-2 Vorgänger übergegangen ist (etliche Coronaviren enthalten Furin-spezifische Spaltstellen; die von MERS-CoV ist sogar der von SARS-CoV-2 sehr ähnlich, siehe Abb. 3c). Dies könnte unbeabsichtigt erfolgt sein, z. B. nach Einbringen unterschiedlicher Viren in eine Zelle, um zu sehen, ob sie sich funktionell („*in trans*“) ergänzen, oder aber auch – hypothetisch – zielgerichtet im Rahmen von Funktionsgewinn (*gain-of-function*)-Experimenten. Das Beispiel des chimären SARS-Virus, das durch genetische Manipulationen neue pathogene Eigenschaften erhielt [29], ist zu Anfang erwähnt worden. Ob *gain-of-function*-Experimente auch mit anderen SARS-CoV-2-ähnlichen Viren nach 2015 in Wuhan durchgeführt worden sind, ist dem Autor nicht bekannt. Derartige *gain-of-func-*

tion-Experimente, bei denen durch genetische Manipulationen die Pathogenität eines Organismus erhöht wird, sind unter Wissenschaftlern nicht unumstritten. Sie sind nicht verboten, werden aber gerade im Hinblick auf das Gefährdungspotential kontrovers diskutiert [41] und angesichts potentieller Risiken und im Hinblick auf unkontrollierte Ausbreitung der neu geschaffenen Viren durchaus skeptisch gesehen (siehe [41]).

Denkbar ist weiter, dass eine primäre Zoonose bereits während des Arbeitens mit Zellkulturen und Zellkulturüberständen, die Coronaviren enthielten, erfolgte (z. B. durch Einatmen von Aerosolen oder durch Schmierinfektionen z. B. bei der unsachgemäßen Beseitigung von Bioabfällen). Die für die hohe Infektiosität erforderliche Selektion könnte nach kryptischer Infektion des Vorgängervirus im Menschen selbst erfolgt sein. Wie bereits erwähnt, müssen Arbeiten mit Coronaviren im Labor unter S2-Bedingungen durchgeführt werden, mit SARS-Coronaviren unter S3-Bedingungen. Unter welchen Bedingungen die Sammlungen in den Höhlen der Fledermäuse und die Aufarbeitung der ursprünglichen Proben aus den Jahren 2011/2012 erfolgt sind, ist dem Autor nicht bekannt. Das Wuhan-Institut für Virologie besitzt zwar ein P4-Labor, die höchste Sicherheitsstufe und das einzige Labor dieser Art in China. Dieses wurde allerdings erst 2015 in Betrieb genommen. Auch ist die Sicherheitsstufe 4 für ein Arbeiten mit SARS-Viren nicht zwingend vorgeschrieben. Eine Kontamination während des Arbeitens oder während der Entsorgung des Bioabfalls kann folglich nicht vollständig ausgeschlossen werden, zumal die primären Infektionen mit Viren ohne perfekte polybasische Spaltstelle latent und ohne Anzeichen einer Erkrankung erfolgt sein könnten. Dieses hier geschilderte Szenario läuft letztendlich darauf hinaus, dass kryptische Infektionen während des experimentellen Arbeitens unbemerkt auftraten. Hierzu braucht es nicht die Annahme eines „Laborunfalls“, wie wir es auch nicht als Unfall ansehen, wenn sich ein Arzt am Krankenbett mit dem Virus infiziert. Eine gezielte Manipulation des Vorgängervirus, z. B. durch gezieltes Einbringen der Furin-Spaltstelle und anderer Insertionen und Basenaustausch-Mutationen, wird jedoch als unwahrscheinlich angesehen [34], wenngleich dies auch technisch möglich ist.

Der Mutmaßung, das Virus könnte aus dem Wuhan-Institut für Virologie durch unsachgemäße Handhabung oder einen Unfall in die Umwelt entlassen worden sein, begegneten Mitarbeiter des Instituts mit einer dementierenden Stellungnahme und die chinesischen Behörden mit einer Verschärfung der Sicherheitsvorkehrungen an diesem Institut. Die Mehrzahl der Autoren geht davon aus, dass es sich sehr wahrscheinlich um ein spontanes zoonotisches Ereignis handelt, was jedoch lange Zeit benötigen würde, da viele Mutationen und die Insertionen, u. a. die mit der Furin-Spaltstelle, erworben wurden. Einem Kriminalisten allerdings dürfte die Koinzidenz der Ereignisse schlaflose Nächte bereiten, und er würde sich fragen, weshalb ausgerechnet in einer Stadt, in der mit SARS-Viren wie an keinem anderen Ort in China gearbeitet wird (das Wuhan-Institut für Virologie beherbergt die größte Virusbank Asiens mit etwa 1500 Stämmen), die SARS-CoV-Infektionswelle zum Ausbruch kam, zumal es vergleichbare Fisch- bzw. Tiermärkte in jeder größeren Stadt in China und anderen asiatischen Ländern gibt.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die gegenwärtige, durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte Pandemie COVID-19 (auch Corona-Pandemie genannt) hat bereits unermessliches Leid und ökonomischen Schaden angerichtet, und ihre langfristigen sozioökonomischen Auswirkungen können noch gar nicht abgeschätzt werden. Noch nie hat ein Ereignis bzw. das damit verbundene Krisenmanagement den Handel, den Flug- und Schiffsverkehr, das Reisen und selbst familiäre Kontakte zum Erliegen bringen können wie dieses. Daher ist es wichtig zu wissen, wie es zu dieser Pandemie kommen konnte und wann das primäre zoonotische Ereignis stattfand, um weiteren zoonotischen Ereignissen dieser Art vorbeugen zu können. Glaubte man anfangs, das Virus sei nicht von Mensch zu Mensch übertragbar, so stellte sich bald das Gegenteil heraus. Die Infektionswelle wird in seiner Heftigkeit begünstigt durch die hohe Infektiosität des Virus, durch symptomfreie Träger und, bei symptomatisch verlaufenden Fällen, durch eine mehrere Tage andauernde symptomfreie Periode. Es gilt als gesichert, dass SARS-CoV-2 tierischen Ursprungs ist und dass es einen Funktionszugewinn durch Insertionen und Punktmutationen und somit eine Adaptation des Vorgängervirus an menschliche Zellen mit ACE2-Rezeptor gegeben haben muss. Die Adaptation könnte im ursprünglichen Wirt, in einem Zwischenwirt, in Zellkulturen und Tieren während des experimentellen Arbeitens oder aber im Menschen selbst nach kryptischer Infektion erfolgt sein. Es liegt auf der Hand, dass ein symptomloser Verlauf der Infektion eine Weitergabe des Virus von Mensch zu Mensch und damit eine Virus-Evolution begünstigt. Kryptische, lokal begrenzte Infektionen könnten schon lange vor dem Sichtbarwerden der Infektionswelle im Dezember 2019 erfolgt sein.

SARS-CoV-2 weist die größte Ähnlichkeit in der Nucleinsäure- und Aminosäuresequenz zu Viren auf, die am Institut für Virologie in Wuhan aus Proben (Abstriche und Kot) von Fledermäusen isoliert und in der Zellkultur vermehrt worden sind. Obgleich man davon ausgehen kann, dass Hufeisennasen Fledermäuse der natürliche Wirt des Vorgängers von SARS-CoV-2 sind, so bleibt die Frage nach der Herkunft spezifischer Sequenzen, die bei den SARS-Viren nur das Genom von SARS-CoV-2 aufweist und die im Infektionsgeschehen eine wichtige Rolle spielen, unbeantwortet. Diese Sequenzen, insbesondere die Insertion eines zwölf Nucleotide umfassenden Abschnitts in der polybasischen Spaltstelle (Furin-Spaltstelle) könnten natürlicherweise, z. B. durch Rekombinationsereignisse, erworben worden sein. Ob dafür allerdings der Selektionsdruck in der Fledermaus oder einem tierischen Zwischenwirt wie dem Pangolin, dessen SARS-Virus diese Sequenz nicht aufweist, ausreicht, ist fraglich. Nicht unwahrscheinlich erscheint ein Szenario, nach dem in Zellkulturen oder im Menschen selbst nach kryptischer Infektion, die wiederholt entweder im Labor oder durch direkten Kontakt mit Fledermäusen stattgefunden haben könnte, die Selektion auf einen pathogenen Erreger erfolgte. Die kryptische Verbreitung von SARS-CoV-2 bzw. seines Vorgängers könnte sich theoretisch bereits lange vor dem Dezember 2019 zugetragen haben. Der Erwerb der Furin-Spaltstelle stellt genetisch gesehen einen Funktionserwerb (*gain of function*) dar. Dieser könnte als Schlüsselereignis angesehen werden, durch das die Virulenz verstärkt und

das Auftreten von Infektionen mit Erkrankung und die anschließende epidemiologische Ausbreitung gefördert wurde. Die Koinzidenz von Ausbruch der Erkrankung COVID-19 in Wuhan und laufende Arbeiten an einem dort ansässigen Forschungsinstitut mit einem aus Fledermäusen isolierten Virus (RaTG13), das die höchste Ähnlichkeit aller bekannten Coronaviren mit SARS-CoV-2 aufweist, hat die Diskussion angeregt, ob *gain-of-function*-Experimente und unbeabsichtigte, kryptische Infektionen von Mitarbeitern Ausgangspunkt der Pandemie waren. Dieses Szenario kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die wiederholt geäußerten Zweifel können nur durch entsprechende Expertenkommissionen und Überprüfen der Experimente aufgeklärt werden.

Die berechnete Annahme, dass COVID-19 auf einer Zoonose beruht, muss zudem zu einem Umdenken im Umgang mit Wildtieren führen. Die Exposition gegenüber tierischen Pathogenen sollte so weit wie möglich reduziert werden. Die Entscheidung der chinesischen Regierung zur Eindämmung des Wildtierhandels, einschließlich des Anbietens und Schlachten von Wildtieren auf Märkten, geht in diese Richtung. Ein Verbot des kommerziellen Wildtierhandels nicht nur in China, sondern weltweit, wäre die wirkungsvollste Prophylaxe, um zoonotische Ereignisse in der Zukunft zu unterbinden.

Literatur

- [1] E. de Wit et al.: SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 523 (2016). – [2] A. M. Zaki et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1814 (2012). – [3] N. Chen et al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507 (2020). – [4] P. Zhou et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270 (2020). – [5] L. E. Gralinski, V. D. Menachery: Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* **12**: 135 (2020). – [6] S. Jiang, Z. L. Shi: The First Disease X is Caused by a Highly Transmissible Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Virol. Sin.* doi: 10.1007/s12250-020-00206-5 (2020). – [7] N. Zhu et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727 (2020). – [8] P. Simmonds et al.: Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses *Arch. Virol.* **165**, 793 (2020). – [9] V. Stadnytskyi et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **117**, 11877 (2020). – [10] N. van Doremalen et al.: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1564 (2020). – [11] D. Cyranoski: Profile of a Killer Virus. Scientists are quickly piecing together how the new coronavirus operates, where it came from and what it might do next – but pressing questions remain. *Nature* **581**, 22 (2020). – [12] T. M. Gallagher, M. J. Buchmeier Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology* **279**, 371 (2001). – [13] M. Hoffmann et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**: 271.e8 (2020). – [14] B. Coutard et al.: The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* **176**, 104742 (2020). – [15] G. Vidricaire et al.: Characterization of a secreted form of human furin endoprotease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **195**, 1011 (1993). – [16] V. S. Raj et al.: Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* **495**, 251 (2013). – [17] S. Lukassen et al.: SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* **39**: e105114 (2020). – [18] H. Brüssow: The Novel Coronavirus - A Snapshot of Current Knowledge. *Microb. Biotechnol.* **13**, 607 (2020). – [19] Q. Bi et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5 (2020). – [20] W. Sungnak et al.: SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* **26**, 681 (2020). – [21] A. R. Fehr, S. Perlman, *Methods Mol. Biol.* **1282**, 1 (2015). – [22] G. Y. Oudit et al.: The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc. Med.* **13**, 93 (2003). – [23] K. Kuba et al.: A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* **11**, 875 (2005). – [24] X. L. Yang et al.: Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Virol.* **90**, 3253 (2015). – [25] T. Zhang et al.: Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.* **30**, 1578 (2020). – [26] W. Li et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **426**, 450 (2003). – [27] S. K. Wong et al.: A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.* **279**, 3197 (2004). – [28] X. Y. Ge et al.: Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* **503**, 535 (2013). – [29] V. D. Menachery et al.: A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* **21**, 1508 (2015). – [30] P. Zhou et al.: Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* **556**, 255 (2018). – [31] P. Liu et al.: Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*) *Viruses* **11**, 979 (2019). – [32] Y. Z. Zhang, E. C. Holmes: A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell* **181**, 223 (2020). – [33] T. S. Pillay: Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J. Clin. Pathol.* doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658 (2020). – [34] K. G. Andersen et al.: The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* **26**, 450 (2020). – [35] V. D. Menachery et al.: Trypsin Treatment Unlocks Barrier for Zoonotic Bat Coronavirus Infection. *J. Virol.* **94**:e01774-19 (2020). – [36] J. Shang et al.: Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **117**, 11727 (2020). – [37] Y. Yamada, D. X. Liu: Proteolytic activation of the spike protein at a novel RRRR/S motif is implicated in furin-dependent entry, syncytium formation, and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cultured cells. *J. Virol.* **83**, 8744 (2009). – [38] Y. Wan et al.: Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* **94**:e00127-20 (2020). – [39] P. J. Halfmann et al.: Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *N. Engl. J. Med.* doi: 10.1056/NEJMc2013400 (2020). – [40] G. Dudas et al.: MERS-CoV spillover at the camel-human interface. *Elife* **7**:e31257 (2018). – [41] W. P. Duprex et al.: Gain-of-function experiments: time for a real debate. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 58 (2015). – [42] D. Butler: Engineered bat virus stirs debate over risky research. *Nature News* **12**. Nov. 2015, doi:10.1038/nature.2015.18787 (2015).

Weblinks

- [1] WHO: Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts; <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>. – [2] Johns Hopkins University: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. – [3] <https://www.worldometers.info/coronavirus>

Bernd Kaina (geb. 1950 in Drewitz, Niederlausitz) studierte Biologie und Genetik in Halle, promovierte dort zum Dr. rer. nat. und arbeitete als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Genetik und Kulturpflanzenforschung in Gatersleben, als EU-Stipendiat am Laboratory of Molecular Genetics in Leiden, dem Krebsforschungszentrum in Heidelberg, als Heisenberg-Stipendiat der DFG am Institut für Genetik am Kernforschungszentrum in Karlsruhe, bevor er 1993 zum Professor für Molekulare und angewandte Toxikologie an der Universität Mainz berufen wurde. Von 2004 bis 2018 war er Direktor des Instituts für Toxikologie in Mainz. Seit 2018 ist er pensioniert und als Senior-Professor am Institut tätig.
Institut für Toxikologie, Universitätsmedizin, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz, E-Mail: kaina@uni-mainz.de