

Aktivierung des SARS-Coronavirus 2 aufgeklärt

Infektionsforscher vom Deutschen Primatenzentrum zeigen Ansatzpunkte für Impfstoffentwicklung und Therapie

Das SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infiziert Lungenzellen und ist für die COVID-19-Pandemie verantwortlich. Das sogenannte Spike-[Protein](#) dient dem [Virus](#) als Schlüssel zur Wirtszelle und trägt eine ungewöhnliche Aktivierungssequenz. Die Abteilung Infektionsbiologie des Deutschen Primatenzentrums (DPZ) – Leibniz-Institut für Primatenforschung hat jetzt gezeigt, dass diese Sequenz durch das zelluläre Enzym Furin gespalten wird und dass die Spaltung für die [Infektion](#) von Lungenzellen wichtig ist. Diese Ergebnisse definieren neue Ansatzpunkte für Therapie und Impfstoffforschung. Außerdem geben sie Hinweise darauf, wie sich Coronaviren von Tieren verändern müssen, um sich in der menschlichen Bevölkerung ausbreiten zu können (Molecular Cell).

Das neue Coronavirus SARS-CoV-2 wurde von Tieren auf den Menschen übertragen und breitet sich weltweit aus. Es verursacht die neue Lungenkrankheit COVID-19, an der schon über 200.000 Menschen gestorben sind. Das Spike-[Protein](#) auf der Virusoberfläche dient dem [Virus](#) als Schlüssel zur Wirtszelle. Es erlaubt dem Virus, sich an Zellen anzuheften und anschließend mit den Zellen zu verschmelzen, um so seine Erbinformation für die virale Vermehrung in die Zellen einzuschleusen. Dazu müssen Aktivierungssequenzen des Spike-Proteins durch [Enzyme](#) der Zellen, sogenannte Proteasen, gespalten werden. Das Spike-Protein von SARS-CoV-2 trägt eine Aktivierungssequenz an der sogenannten S1/S2-Spaltstelle, die man von hochpathogenen Vogelgrippe-Viren kennt, aber in SARS-CoV-2 eng verwandten Viren bislang nicht finden konnte. Die Bedeutung dieser Sequenz für das Virus war bisher unbekannt.

Die Infektionsbiologen des Deutschen Primatenzentrums um Markus Hoffmann und Stefan Pöhlmann konnten in ihrer aktuellen Studie zeigen, dass die S1/S2-Aktivierungssequenz des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 durch die zelluläre Protease Furin gespalten wird. Diese Spaltung ist für die [Infektion](#) von Lungenzellen unverzichtbar. Außerdem ist sie für die Verschmelzung von infizierten Zellen mit nicht-infizierten Zellen wichtig, ein weiterer Weg, wie sich das Virus im Körper ausbreiten könnte, ohne die Wirtszelle zu verlassen.

„Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hemmung von Furin die SARS-CoV-2-Ausbreitung in der Lunge blockieren sollte“, sagt Stefan Pöhlmann, Leiter der Abteilung Infektionsbiologie am DPZ. „Außerdem demonstrieren sie, zusammen mit unseren vorangegangenen Arbeiten, dass das Virus einen zweistufigen Aktivierungsmechanismus nutzt: In infizierten Zellen muss das Spike-Protein durch die Protease Furin gespalten werden, damit neu gebildete Viren anschließend die Protease TMPRSS2 für eine weitere Spaltung des Spike-Proteins nutzen können, die für das Eindringen in Lungenzellen wichtig ist.“

Entwicklung von Lebendimpfstoffen

Damit ein Lebendimpfstoff eine starke Immunantwort auslöst, muss er sich in begrenztem Maße im Körper vermehren können, beispielsweise lokal am Ort der [Injektion](#). „SARS-CoV-2-Varianten, bei denen die Aktivierungssequenz für Furin entfernt wurde, könnten als Basis für die Entwicklung von solchen Lebendimpfstoffen genutzt werden, da die fehlende Spaltung des Spike-Proteins die Virus-

Ausbreitung im Körper stark einschränken sollte. Ein hinreichend abgeschwächtes Virus würde nicht mehr in der Lage sein, Krankheitssymptome auszulösen, dem [Immunsystem](#) aber dennoch ermöglichen, auf den Erreger zu reagieren und beispielsweise neutralisierende [Antikörper](#) zu bilden“, sagt Markus Hoffmann, Erstautor der Studie.

Risikoeinschätzung

In Wildtieren, insbesondere Fledermäusen, wurde in den vergangenen 20 Jahren eine Vielzahl von Coronaviren entdeckt, die eine enge Verwandtschaft zum SARS-CoV und SARS-CoV-2 besitzen. Allerdings wurde bislang nur bei SARS-CoV-2 eine S1/S2-Aktivierungssequenz beobachtet, die von Furin gespalten werden kann. „Die Beprobung von Wildtieren und die gezielte Suche nach Coronaviren mit einem Fokus auf die S1/S2-Aktivierungssequenz ist notwendig, um solche Viren zu identifizieren, für die das Risiko besteht, dass sie den Menschen infizieren und effizient verbreitet werden können. Außerdem sollte man bei eventuellen zukünftigen Coronavirus-Ausbrüchen spezifisch die Sequenz der S1/S2-Spaltstelle analysieren, da sie als Marker für Übertragbarkeit dienen könnte“, sagt Markus Hoffmann.

Originalveröffentlichung

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S (2020): A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Molecular Cell* 78, 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>

Die Deutsches Primatenzentrum GmbH (DPZ) – Leibniz-Institut für Primatenforschung betreibt biologische und biomedizinische Forschung über und mit Primaten auf den Gebieten der Infektionsforschung, der Neurowissenschaften und der Primatenbiologie. Das DPZ unterhält außerdem vier Freilandstationen in den Tropen und ist Referenz- und Servicezentrum für alle Belange der Primatenforschung. Das DPZ ist eine der 96 Forschungs- und Infrastruktureinrichtungen der Leibniz-Gemeinschaft.

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“