

Schalter für Wirksamkeit von Adenovirus-Impfstoffen gegen Covid-19 entdeckt

Adenoviren besitzen ein [Protein](#), das ihr Erbmateriale schützt, bis es zum Zellkern der infizierten [Zelle](#) gelangt. Dort streift das [Virus](#) seine Hülle ab und das schützende [Protein](#) löst sich von der [Virus-DNA](#). Erst dann wird diese in den Zellkern importiert - die Voraussetzung für die Bildung neuer Viren. Dieser von Forschenden der Universität Zürich entschlüsselte Prozess ist zentral für diverse Covid-19-Impfstoffe.

Adenoviren sind typische Erkältungsviren, die bei Menschen vor allem zu Erkrankungen der Atemwege führen. Seit vielen Jahren werden die Viren auch als sogenannte Vektor-Impfstoffe eingesetzt. So basieren mehrere Covid-19-Impfstoffe auf Adenoviren, die genetisch so verändert wurden, dass sie sich nicht mehr vermehren können: jener von AstraZeneca, Johnson & Johnson und der chinesischen CanSino Biologics sowie der russische Impfstoff Sputnik V.

Stützprotein stabilisiert Viruspartikel

Die Forschung macht sich dabei zentrale Eigenschaften der Adenoviren zunutze: Ihre Fähigkeit, menschliche Zellen zu infizieren und fremde [DNA](#) in den Zellkern zu schleusen. Eine neue Studie unter der Leitung von Urs Greber, Professor am Institut für Molekulare Biologie der Universität Zürich (UZH) zeigt nun, dass eine ausgeklügelte Maschinerie dazu erforderlich ist. «Eine Schlüsselfunktion hat das virale Protein V. Es verbindet die DNA mit der Eiweißhülle, die das Erbmateriale umgibt. Das Protein V erhöht so die Stabilität des Viruspartikels sowohl ausserhalb der [Zelle](#) wie auch innerhalb einer infizierten Zelle», so Greber.

Die Eiweißhülle verhindert auch, dass die Zelle die fremde, eingedrungene DNA erkennt und das zelluläre Alarmsystem aktiviert. Sobald das Viruspartikel zum Kernporenkomplex - der Eintrittspforte in den Zellkern - gelangt, wird die DNA in den Zellkern befördert. Dort wird die Erbinformation von der Zellmaschinerie abgelesen und die entsprechenden Proteine werden hergestellt. Bei den Covid-19-Impfstoffen bilden die Zellen das Spikeprotein, das sich auf der Oberfläche des Coronavirus befindet. Sobald die menschlichen Zellen das Virusprotein gegen aussen präsentieren, wird die Immunreaktion dagegen ausgelöst.

Vorzeitige DNA-Freisetzung löst Alarm aus

Die UZH-Forschenden zeigen nun, dass ein Adenovirus, dem das Protein V fehlt, nicht nur weniger stabil ist als normale Adenoviren, sondern auch seine DNA vorzeitig freisetzt, bevor es den Kernporenkomplex erreicht. «Das verringert die [Infektion](#) und löst den zellulären Alarm aus, indem die Zelle Signalstoffe aussendet, die das [Immunsystem](#) aktiviert», so Greber. Im Unterschied zu den Vektor-Impfstoffen ist bei den mRNA-Impfstoffen gegen das Coronavirus genau diese Zellaktivierung erforderlich, um eine starke Immunreaktion hervorzurufen.

Bei den Vektor-Impfstoffen hingegen gelangt das Viruspartikel dank der Schutzhülle bis zum Kernporenkomplex, wo die Virus-DNA freigesetzt wird. Diese «Enthüllung» ist für den Import des viralen Erbmateriale in den Zellkern unerlässlich, da das Virus-Partikel zu gross ist, um durch die

Poren zu gelangen. «Wir konnten nachweisen, dass das Protein V ein zelluläres Enzym namens Mind bomb 1 aktiviert, das die Eigenschaften des Proteins V verändert. In der Folge wird die Eiweißhülle zerstört. Das Enzym leitet so den Import der Virus-DNA in den Zellkern ein», sagt Greber.

Virusinfektionen stoppen und Gentherapien verbessern

Um diese Schlüsselfunktion des Enzyms zu bestimmen, verwendeten die Forschenden normale Adenoviren, mit denen sie im Labor menschliche Zellen infizierten, denen Mind bomb 1 fehlt, sowie eine Virusmutante mit einem Protein V, das vom Enzym nicht verändert werden kann. In beiden Fällen funktioniert das Abstreifen der Virus-DNA-Hülle nicht und die Viruspartikel reichern sich am Kernporenkomplex an. Kurz: Die Virusinfektion wird gestoppt.

«Unsere Ergebnisse eröffnen nicht nur die Entwicklung neuer antiviraler Strategien, sondern auch die Verbesserung von Methoden, um Gene in kranke, genetisch defekte Zellen einzuführen», erklärt Urs Greber. Denn Adenoviren werden vielfältig eingesetzt: als Basis für Impfstoffe, als sogenannte «DNA-Taxis» für Gentherapien oder als Therapeutika in der Krebsmedizin.

Literatur:

Michael Bauer, Alfonso Gomez-Gonzalez, Maarit Suomalainen, Nicolas Schilling, Silvio Hemmi, Urs F. Greber. A viral ubiquitination switch attenuates innate immunity and triggers nuclear import of virion DNA and infection. Science Advances. December 17, 2021. DOI: [10.1126/sciadv.abl7150](https://doi.org/10.1126/sciadv.abl7150)

Finanzierung

Die Studie wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) finanziell unterstützt.

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“