

Wie helfen Tests in der Corona-Pandemie?

Karin Moelling

Institut für Medizinische Virologie der Universität Zürich, Zürich

(Ausschnitt aus:

Viren - Supermacht des Lebens

mit freundlicher Genehmigung des Verlags C.H. BECK, München 2020)

Tests helfen!

Nicht jeder, der es wünscht, wird in Deutschland auf das neue CoV-2 getestet. Dazu muss der Kandidat in den letzten 14 Tagen Kontakt mit einem nachgewiesenen Infizierten gehabt haben oder in einem Risikogebiet gewesen sein. Ärzte und Krankenhauspersonal sollte engmaschig zum Testen zugelassen sein.

Der Test beruht auf der **Polymerase-Kettenreaktion, der PCR**, einem Standardverfahren in der gesamten Medizin zum Nachweis von genetischen Sequenzen bei Infektionen und Tumoren (ausführlich siehe dazu Box XX).

Das Ganze dauert kaum länger als einige Stunden, aber die Proben müssen auch transportiert werden. **So vergehen meistens ein bis zwei Tage – viel zu lange!** Die Maschinen sind zu ausgelastet und Reagenzien fehlen. Das Verfahren kann voll automatisiert werden und wird dadurch unabhängig von Bedienungsfehlern.

Der PCR-Test ist sicher, aber seine Ergebnisse hängen davon ab, wann und wo der Abstrich in Rachen oder Nase genommen und zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung der Test durchgeführt wurde. Das PCR-Verfahren weist zwar ein Stück des Erbguts des Virus nach, sagt aber nichts darüber aus, ob sich das Virus vermehren kann.

Bei Rachenabstrichen kann man aber wohl von der Vermehrbarkeit ausgehen. Der Test erlaubt keine Feststellung, ob das nachgewiesene Virusfragment vom WC oder vom Einkaufswagen von einem vermehrungsfähigen Virus stammt. Das zu messen ist mühsam. Es erfordert Zellkulturen im Labor zum Anzüchten des Virus in menschlichen Lungenzellen. Das ist nicht so ungefährlich wie die PCR und nur in Speziallabors möglich.

Die Todesraten in den verschiedenen Ländern sind nicht ohne weiteres vergleichbar, denn sie beziehen sich auf die als positiv Getesteten. Deren Zahl aber ist mit großer Unsicherheit behaftet und entsprechend unsicher sind deshalb auch die Todesraten, die sich darauf beziehen. Sie reichen von 11% in Italien bis 0,6% in Deutschland. Besonders die Alten zeigen die hohen Sterberaten und müssen besonders geschützt werden.

Was wir brauchen, sind nach meiner Ansicht Schnelltests, Sofort-Tests.

Dann weiß man, ob jemand nicht ansteckt – obwohl sich das ja schnell unbemerkt wieder ändern kann. Das ist jedenfalls besser als kein Test und man könnte wieder ins Flugzeug steigen oder in den Zug. Auch ließen sich damit Infektionsketten aufzeigen. Es gibt sehr schnelle Testverfahren mit Papierstreifen wie Schwangerschaftstests.

Sie sind zwar oft weniger genau, doch sie sind schnell und werden gebraucht. Solche Tests zum Nachweis von Viren gibt es für Influenza und HIV. Sie haben große Wirkung auf die Ausbreitung von HIV und AIDS gehabt. Man wusste so, ob man sich schützen musste vor engeren Kontakten.

Antikörper

Laufend wird über die zunehmende Zahl der Genesenen berichtet. Diese müssen Antikörper gebildet haben gegen das Virus. Es gibt jetzt Tests auf **Antikörper**.

Erst damit kann man sofort sagen, ob einer genesen, also geheilt ist, nach überstandener Erkrankung. Es dauert etwa zwei Wochen, bis Antikörper nachweisbar sind. Man geht davon aus, dass diese Antikörper immun machen, also schützen gegen erneute Infektion. Das ist die Hoffnung...

Es wurde oft darauf hingewiesen, dass das neue CoV-2 auf eine immunologisch völlig unvorbereitete Menschheit trifft, und es deshalb so um sich greifen kann, wie wir es erleben. Die Coronaviren der normalen Wintergrippe sind jedoch dem neuen Virus nicht völlig unverwandt, und eigentlich müsste durch sie eine gewisse Immunität vorhanden sein.

Tests auf Antikörper gegen das neue CoV-2 erlauben noch keine eindeutige Aussage, ob die Antikörper, die man neuerdings bei etwa 15% -20% der Bevölkerung in einigen Regionen nachweisen kann, nicht auch die älteren saisonalen Coronaviren erkennen. Gibt es deshalb manche, die gar nicht krank werden, weil sie schon Antikörper haben aus früheren Zeiten. Alles offene Fragen.

Könnten die gebildeten Antikörper auch zu schwach sein oder zu kurzlebig?

Es gibt auch umgekehrte Reaktionen bei einigen Viren, bei denen die Antikörper nicht schützen, sondern eine erneute Infektion steigern, die **Antikörper-abhängige Verstärkung (ADE)**. Tritt diese auf und wie oft?

Mit schützenden Antikörpern können die Genesenen sich wieder in die Gesellschaft integrieren, Flüge oder Züge benutzen und Kinder unterrichten, etc.

Die vorhandenen Antikörper-Tests für Influenza zeigen durch Striche auf Papierstreifen an, ob man Antikörper hat. Auch diese Streifen-Tests sind meist nicht so genau.

In so kritischen Situationen wie der heute muss man abwägen: Wie viele „Falsch-Positive“ könnte es geben? Wie groß sind die Risiken gegenüber den möglichen Vorteilen?

Von den Genesenen kann man Antikörper aus dem Blut entnehmen und damit Kranke immunisieren, eine **Passive Immunisierung**, oft auch Serumbehandlung genannt. Das wird versucht, doch reicht das nicht für die ganze Welt! Hochrechnungen kommen zu dem Schluss, dass etwa 66% der Menschen schützende Antikörper entwickeln müssten, damit die Epidemie zum Stillstand kommt. Die jungen Leute die meist nicht so schwer erkranken, könnten dabei helfen, die Durchimmunisierung der Bevölkerung zu steigern. Mit den sozialen Isolationsverfahren ist diese Zahl in vielen Jahren nicht erreichbar. **Dazu brauchen wir Impfungen.**

Impfung und Medikamente

Die **Ausrottung von Viren** ist bisher nur in einigen Fällen und mit hohem Aufwand gelungen. Dazu waren Impfungen nötig. Ein Beispiel dafür ist die **Polio-Impfung**, also gegen Kinderlähmung, die ein gewaltiger Erfolg war. Ein Weltimpftag wurde eingeführt, der sogar zur Unterbrechung von Kriegen aufrief. Doch auch Polio-Erkrankungen flackern manchmal auf.

Die **Pockenimpfung** war ebenfalls ein großer Erfolg; die Pocken wurden mit gewaltigem Aufwand ausgerottet. Nur die Älteren unter uns haben von der Impfung noch die zwei großen Pockennarben auf dem Oberarm.

Es gibt Impfstoff gegen die Masernviren, der zur Verpflichtung werden sollte.

Impfungen stoßen oft auf Widerstand in der Bevölkerung. Auch die sogenannte Grippe-Impfung gegen Influenza wird jährlich insbesondere für Ältere und Gefährdete angeboten, aber nicht immer angenommen. Sie richtet sich gegen mehreren Influenzaviren, wobei weltweite Überwachungssysteme helfen, die richtigen Viren als Impfstoff für die nächste Saison vorauszusagen. Die Wirksamkeit der Impfung wird oft angezweifelt, denn sie trifft nicht immer die richtigen Viren der kommenden Saison. Doch sie mildert die Verläufe. Gegen HIV gibt es bis heute keine Impfung, trotz gewaltiger Anstrengungen, das Virus ändert sich zu rasch.

Es ist ein riesiger Aufwand nötig, um ausreichende Mengen an Impfstoff zu produzieren. Das dauert bei Influenza etwa ein halbes Jahr und dennoch kann es zu Lieferschwierigkeiten führen. Davor warnt einmal mehr Bill Gates. Man sollte sich schon längst auf eine solche Großproduktion einstellen, warnt er.

Es gibt Dutzende von Start-up-Firmen, die sich für eine Impfstoffherstellung engagieren. Das Spektrum des Möglichen ist breit: Da gibt es die Impfung, die aus viralen Fragmenten besteht. Man muss die **richtigen Teile des Virus injizieren als „Fertigprodukte“, Subunit-Vakzine** genannt.

Genetische Vakzine

Eine andere Art der Impfung sind Gene, Nukleinsäuren bestehend aus DNA oder RNA, dann stellt der Mensch erst den Impfstoff (Proteine) und dann die Antikörper selbst her.

An der Entwicklung einer **DNA Vakzine** gegen HIV war ich als Mitarbeiterin einer US Biotechfirma vor 30 Jahren tätig und habe die dann zugelassene Impfung in Zürich an HIV-Infizierten getestet. Dieses genetischen Vakzine hat alle nötigen Vortests für die Anwendung beim Menschen überstanden.

Eine weitere genetische Impfung entwickelten wir selber in Zürich an der Universität gegen **Krebs**. Dieser Ansatz ist sicher, lang anhaltend, aber nicht sehr effizient gewesen und musste öfter wiederholt werden. Einige Tumore sind dann verschwunden.

Dazu analog gibt es jetzt die RNA Vakzine von der Firma Moderna, in deren Namen schon RNA steckt. Auch die Firma BioNtech versucht diesen Ansatz. Der Weg von der RNA zum Protein ist einen Schritt kürzer als der von der DNA und somit hoffentlich effektiver. Auch gibt es Tricks, um die RNA zu vermehren zur stärkeren Impfwirkung. Es fehlen jedoch bisher

Patientendaten für RNA Impfungen. Die notwendigen Kontrolluntersuchungen laufen parallel, statt wie im Regelfall vorher.

Die Hoffnung auf einen Impfstoff ist groß, da sich Corona Viren nicht so stark ändern.

Sie verfügen über große Genome mit 30 000 Basen. Damit sind sie etwa dreimal so groß wie das Erbgut von HIV. Viren wie HIV sind berüchtigt für ihre hohe Mutationsrate. Sie beruht auf der Fehlerrate des Vermehrungsenzyms, bei HIV ist das die Reverse Transkriptase. Fehler sind nützlich für ein Virus, denn sie erlauben Veränderungen und somit ein Ausweichen oder Davonlaufen vor dem Immunsystems des Wirtes.

“Tipp-ex” bei Corona-Viren

Coronaviren haben einen Korrekturmechanismus, der eigentlich einmalig ist in der Welt der Viren. Das ist eine Art Tipp-ex, dabei wird ein falscher Baustein nicht eingebaut sondern wieder entfernt. Drum verändern sie sich nicht so stark. Sonst wären sie längst zugrunde gegangen; zu viele Fehler bringen sie um.

Die Stabilität des neuen Coronavirus bietet also den Impfstoffentwicklern große Chancen.

Auch kann man so eine der besten Eigenschaften der Viren ausnutzen: ihre

Baukastenstruktur. Man setzt mehrere Gene aus ganz verschiedenen Viren zu neuen Viren zusammen: Auf diese Weise entstehen neue Impfviren. Selbst Viren wie uralte Pockenviren, das Modified-Vaccinia-Ankara (MVA) Virus, lassen sich in Impfstoffe gegen das SARS-Coronavirus umwandeln, indem man sie mit Coronavirus-spezifischen Bausteinen ergänzt, die sich auf deren Oberfläche setzen. Das sind die Spikes- oder die Zacken in der Krone! Antikörper gegen diese Spikes verhindern die Virusinfektion, auch Neutralisation genannt. Man versucht händeringend solche neutralisierenden Antikörper herzustellen. **Solche Impfstoffe sind oft chimäre Viren; sie sind harmlos und groß genug für eine gute Immunantwort.**

Ein anderes Virus ist das **Vesicular Stomatitis Virus (VSV)**. Es sieht im Elektronenmikroskop aus wie ein Geschoss. Auf seiner Außenseite bringt man die Oberflächenmoleküle der Coronaviren an. Dagegen sollen dann im Menschen die Antikörper entstehen, die das Virus neutralisieren, es von außen zudecken und ihm damit den Zugang zur Zelle blockieren, so dass es sich darin nicht mehr vermehren kann. Auch Adeno-Assoziiertes Virus, AAV, wird so zum Impfvirus. Diese Trägerviren wurden für die Gentherapie entwickelt.

Ein anderer Ansatz wurde bei früheren Untersuchungen mit **Ebolaviren** durchgeführt. Sie haben gezeigt, dass man **genesenen Überlebenden Blut abnehmen und daraus die Antikörper isolieren** kann. Werden diese einem Kranken gespritzt, ist er höchst wahrscheinlich geschützt.

Hier tun sich Tummelwelten für Virologen, Molekularbiologen, Biochemiker, Gentechniker, Drug Designer und Bioinformatiker auf – das wird spannend.

Die Start-up Firmen sind meist extrem innovativ. Hunderte sollen sich schon an die Arbeit gemacht haben. Schließlich kommen die großen pharmazeutischen Unternehmen und kaufen die kleinen Kaderschmieden auf. Sie selbst forschen nicht mehr viel! Doch die Testverfahren und die Großproduktionen bis zur Anwendung übersteigen die kleinen, hoch innovativen Start-ups. Wir werden wohl eine Arbeitsteilung erleben – hoffentlich bald.

Nur, schnell geht das nicht. Wir brauchen eine Zwischenlösung!

Medikamente gegen Viren?

Medikamente sind in der Vergangenheit nicht immer erfolgreich gegen Viren eingesetzt worden. Bei Influenza klappt das nicht sehr gut. Es gibt nur ein sehr enges Fenster von wenigen Stunden zu Beginn einer Infektion, in denen das Medikament Tamiflu nützt. HIV ist da eine phantastische Ausnahme, es gibt mehr als dreißig Medikamente und von ihnen sind **Dreierkombinationen, die sogenannte Triple Therapie**, außerordentlich erfolgreich, noch immer.

Bei SARS-Coronaviren brauchen wir wohl auch mehrere Medikamente, um die Resistenzbildung zu reduzieren, aber auch hier ist die geringe Mutationsfreudigkeit von Coronaviren für die Therapieentwicklung vermutlich von Vorteil. Gegen SARS-Corona-1 wurde ein **Protease-Hemmstoff** entwickelt.

Alle Viren haben ihre eigenen Proteasen: Schneideenzyme für ihre Proteine, die getrimmt werden müssen, denn sie werden anfangs in der Regel als zu große Proteine hergestellt. Die Proteasen müssen spezifisch sein für jedes Virus. Sonst entsteht in der Zelle ein Durcheinander. Die hohe Virus-Spezifität ist dabei ein Vorteil, man hemmt das Virus, ohne die Zelle zu schädigen. Das ist auch bei HIV gelungen.

Schließlich gibt es noch den Versuch, die Bausteine für das Erbgut der Nachkommen der Viren durch **Analoge zu den RNA-Bausteinen** zu beeinflussen. Sie sollen zum Kettenabbruch und zum Stillstand der Vermehrung führen. So sah schon der erste Durchbruch gegen HIV aus.

161 Medikamente sollen bereits in der Erprobung sein. Sind sie früher bereits getestet worden, geht es viel schneller, sie in die Klinik zu bringen. Man darf gespannt sein.

Die globale Bedeutung der Viren

Wie ist die Bedeutung der Viren für unsere Welt, unsere Umgebung, unsere Evolution, um ihren Beitrag zu Innovation bis hinein in unser Erbgut?

Normalerweise besteht ein Gleichgewicht, eine Balance zwischen Mikroorganismen und Mensch, Tier und Pflanzen. Wir bilden eine Einheit, ein Ökosystem.

Die Mikroorganismen sind um vieles länger auf unserer Erde als wir. Sie sind für unsere Existenz notwendig, so helfen sie in unserem Darm bei der Verdauung, in der Umwelt und in den Meeren. Dort führen sie zum Rezyklieren von Nahrungsketten.

Wir kamen spät auf unsere Erde und müssen immer noch lernen, mit der Welt zu kooperieren. Das Gleichgewicht dieses komplexen Ökosystems kann entgleisen – und die Ursachen sind oft von uns Menschen verursacht, meistens durch Kriege, oft durch Armut, Hunger, fehlende Hygiene, Rücksichtslosigkeit gegenüber unserer Welt. Letztlich lassen sich alle diese Ereignisse auf zwei Probleme zurückführen: auf Bevölkerungsdichten und Mobilität. Das werden wir erst einmal nicht ändern können oder wollen.

6 Karin moelling , SARS-corona-virus-2 25/26.4 15.4. ex13.4.2020
moelling@molgen.mpg.de 0172 3274306

Doch es hat seinen Preis. Und den zahlen wir gerade.

Karin Moelling Berlin/Zürich den 26.5.2020