

Biologischer Hintergrund

Mit denen, in den letzten Jahren neu aufgetauchten Coronaviren hat sich das Forschungsinteresse an ihnen weltweit deutlich verstärkt. Speziell ist das bereits 2019 entdeckte und 2020 nachgewiesene Coronavirus SARS-CoV-2 zu nennen, welches Auslöser einer weltweiten Pandemie, einer Ausbreitung eines Erregers auf verschiedenen Kontinenten, ist. Gleichzeitig ist es eng verwandt mit dem 2002/2003 aufgetretenen Coronavirus SARS-CoV.

SARS steht dabei für den Erreger des "schweren akuten respiratorischen Syndroms". Bereits nach der durch SARS-CoV zu Beginn dieses Jahrhunderts ausgelösten Epidemie wurden viele molekulare Mechanismen der Coronaviren erforscht, wovon im Rahmen der Covid-19-Pandemie profitiert werden konnte. Nur so war eine schnelle Reaktion, auch im Hinblick auf die Produktion von Impfstoffen, gegen SARS-CoV-2 überhaupt möglich.

Dieser Text widmet sich im ersten Schritt den Viren, beschreibt deren grundlegenden Eigenschaften und fokussiert sich dann auf die Coronaviren als spezielle Virusgruppe. Daran anschließend werden die eng mit SARS-CoV-2 verwandten Coronaviren MERS-CoV und SARS-CoV genauer thematisiert, um Zusammenhänge zum Hauptteil herstellen zu können. Dieser befasst sich mit SARS-CoV-2, dem Erreger der Krankheit Covid-19: angefangen bei der Entdeckung dieses Virus, über dessen systematische Einordnung, bis hin zu seinem molekularen Aufbau, seinen charakteristischen Proteinen und dem typischen und unverwechselbaren Replikationszyklus. Am Ende dieses Kapitels wird ein Exkurs zu SARS-CoV-2 und der im Rahmen der Pandemie stattgefundenen Impfstoffentwicklung behandelt.

1 Viren allgemein

Viren sind an bestimmte Organismen angepasste infektiöse Einheiten, die sich über viele Millionen Jahren adaptieren konnten. Sie gehören nicht zu den Lebewesen, da sie nicht alle Kennzeichen des Lebendigen erfüllen, beispielsweise fehlt ihnen ein eigener Stoffwechsel oder die Fähigkeit sich selbstständig zu vermehren. Grundlegend sind sie aus verschiedenen Proteinen aufgebaut, die bei einigen Virustypen zusätzlich noch von einer Lipidmembran umgeben sind (diese wird oft auch als Envelope oder Hülle bezeichnet). Im Gegensatz zu Bakterien vermehren sich Viren durch Übernahme der Stoffwechselsysteme von potenziellen Wirtszellen und replizieren sich anschließend innerhalb dieser Zellen (Modrow et al., 2010, S. 13). Infolgedessen werden sie auch oft als intrazelluläre Parasiten - was sie strenggenommen gar nicht sein können, da sie keine Lebewesen sind - bezeichnet, die sich den Stoffwechsel ihrer

Wirtszellen zu eigen machen und diesen für ihre eigenen Zwecke modifizieren (Modrow et al., 2010, S. 23). Als genetische Grundlage für die Vermehrung dient entweder DNA oder RNA, die als Doppel- oder Einzelstrang vorliegen können und ähnlich wie menschliche DNA durch Proteine zum Nucleocapsid kondensiert sind (Modrow et al., 2010, S. 13–14).

Innerhalb einer Wirtszelle verfolgen Viren unterschiedliche Strategien: Während sich einige aktiv in der Zelle replizieren und viele weitere Viruspartikel bilden (replikationsaktiv), gehen andere nach der Infektion der Wirtszelle in einen sogenannten Latenzzustand über. Sie integrieren ihre Erbinformation in das Genom der Wirtszelle, die sich nach ihrem normalen Zellzyklus vermehrt. Insgesamt steigt so die Anzahl der Zellen mit viralem Genom. Durch bestimmte zelluläre Prozesse oder äußere Einflüsse können die Viren reaktiviert werden und in den infektiösen Zustand übergehen (Modrow et al., 2010, S. 13).

2 Taxonomische Einordnung der Viren

Die taxonomische Einordnung von Viren kann anhand verschiedener Hauptkriterien erfolgen. Eine entscheidende Rolle übernimmt dabei die Struktur des viralen Genoms. Wie bereits erwähnt, kann es sich dabei um einzelsträngige/doppelsträngige RNA oder DNA handeln, wobei im Falle der RNA zusätzlich die Polarität betrachtet werden kann. Sofern diese die gleiche Orientierung besitzt wie die während der Proteinbiosynthese eingesetzte mRNA des Menschen (messenger RNA läuft von 5' zu 3' – Ende, wobei sich am 3'-Ende eine freie OH-Gruppe und am 5'-Ende ein Phosphatrest befindet), wird sie als positivsträngig bezeichnet und kann direkt an den Ribosomen ohne Zwischenschritt translatiert werden. Weitere Unterscheidungsmerkmale sind unter anderem die Symmetrie des Kapsids (Proteinstruktur, die das Virusgenom schützt), das Vorhandensein einer Membranhülle, die Größe des Viruspartikels und der Ort der Virusvermehrung. Durch molekulare Methoden ist es heutzutage möglich, weitere Unterteilungen anhand serologischer oder genetischer Ähnlichkeiten vorzunehmen (Modrow et al., 2010, S. 13–14, 2010, S. 17).

3 Coronaviren

Coronaviren zählen zu den umhüllten, einzelsträngigen RNA-Viren mit positiver Polarität. Sie besitzen unter allen bis dato bekannten RNA-Viren das größte Genom und einen ungefähren Durchmesser von 80-160 nm. Die Coronaviridae gehören zur Ordnung der Nidovirales und wurden erstmals beim Menschen im Jahr 1965 von David Tyrell und Mitarbeitern aufgrund der morphologischen Unterschiede zu allen bereits bekannten Viren identifiziert. Charakteristisch und zugleich Anlass für diese neue Einordnung waren die namensgebenden, keulenförmig von

der Oberfläche des Viruspartikels abstehenden Spike-Proteine, die in mikroskopischen Aufnahmen Ähnlichkeiten zu einem Strahlenkranz aufwiesen (lt. *corona* für Kranz, Krone). Neben dem unverwechselbaren Erscheinungsbild haben sie für die Viren eine besondere Bedeutung bei der Anheftung und der Aufnahme in die Wirtszelle. Zugleich aktivieren sie das menschliche Immunsystem besonders gut, weshalb sie die Grundlage vieler Impfstoffansätze bilden (Ciotti et al., 2020, S. 365; Maier et al., 2015, S. 1; Masters, 2006, S. 194; Modrow et al., 2010, S. 244–245; Park, 2020, S. 120; Vogel, 2020, S. 6–7).

Coronaviren sind unter den Säugetieren weit verbreitet, beim Menschen konnten bis heute insgesamt sieben Arten entdeckt werden. Ihre Übertragung erfolgt hauptsächlich über die Atemwege, wobei vier der sieben Coronaviren für ca. 15 Prozent aller (zumeist harmlos) verlaufenden Erkältungskrankheiten in der kalten Jahreszeit verantwortlich sind. Nichtsdestotrotz sind die Symptome und Infektionen sehr artspezifisch, weshalb beispielsweise SARS-CoV, MERS-CoV oder SARS-CoV-2 (hier geordnet nach ihrem zeitlichen Auftreten) schwere Infektionen im gesamten Respirationstrakt hervorrufen können. Resultat dessen sind höhere Infektions- und Letalitätsraten, die der Auslöser von Epidemien und Pandemien in der Vergangenheit waren (Ciotti et al., 2020, S. 365; Maier et al., 2015, S. 1; Masters, 2006, S. 194; Modrow et al., 2010, S. 244–245; Park, 2020, S. 120; Vogel, 2020, S. 6–7).

4 SARS-CoV und MERS-CoV

Während sich SARS-CoV-2 zum Erreger einer weltweiten Pandemie (Covid-19-Pandemie) entwickelte, die globale Auswirkungen auf verschiedenste Bereiche hat(te), wurden bereits in den beiden vorangegangenen Jahrzehnten zwei Coronaviren als sogenannte Zoonosen vom Tier auf den Menschen übertragen. Beide Erreger, sowohl SARS-CoV als auch MERS-CoV verbreiteten sich im Vergleich zu SARS-CoV-2 aufgrund verschiedenster Ursachen weniger stark und schnell (Park, 2020, S. 119).

So führte SARS-CoV in den Jahren 2002/2003 ausgehend von Südchina zu einer Verbreitung in 25 Ländern mit mehr als 8000 nachgewiesenen Infektionen und knapp 770 Todesfällen. MERS-CoV dagegen wurde 2012 erstmals identifiziert und hat bis zum aktuellen Zeitpunkt mehr als 2300 Infektionen in 27 Ländern verursacht (Pruijssers & Denison, 2019, S. 57).

Im Rahmen des SARS-CoV Ausbruchs wurde aufgrund der großen genetischen Unterschiede zu allen bis dato bekannten Coronaviren die Hypothese aufgestellt, dass das (damals) neuartige Virus von Wildtieren stammen könnte. Diese Vermutung ließ sich durch spezifische Untersuchungen von Wildtiermärkten in den betroffenen Regionen Südchinas stützen. Nur

durch schnelle Reaktion, enge internationale Zusammenarbeit und die im Vergleich zu SARS-CoV-2 niedrigere Infektionsrate (Gründe dafür werden später genauer erläutert) war es möglich, die großflächige Ausbreitung damals zu verhindern (Groneberg et al., 2005, S. 2; Smith & Wang, 2013, S. 89).

Spätestens ab diesem Zeitpunkt und auch infolge des identifizierten Mutationspotentials war die zuvor noch geltende Annahme, dass Coronaviren keine potenzielle Gefahr darstellen und von ihnen nur die bis zu diesem Zeitpunkt bekannten leichten Atemwegsinfektionen ausgehen würden, hinfällig (Maier et al., 2015, S. 12).

Trotz der Etablierung eines weltweiten Labornetzes zur Untersuchung der molekularen Mechanismen blieben viele Fragen bis zu diesem Zeitpunkt noch ungeklärt. Beispielsweise, ob der Sprung vom Tier auf den Menschen lediglich ein Unfall war oder ob dies in Zukunft häufiger vorkommen könnte. Auch Forschungsaktivitäten an potentiellen Impfstoffen wurden vielfach eingestellt, sodass zu Beginn der Covid-19-Pandemie keine Impfstoffe oder antiviralen Präparate zur Prävention zugelassen oder eingesetzt wurden (Groneberg et al., 2005, S. 2, 2005, S. 12; Pruijssers & Denison, 2019, S. 57).

Trotzdem konnte die Zugehörigkeit von SARS-CoV-2 durch Verwandtschaftsanalysen schnell ermittelt werden. Viele der bereits bei SARS-CoV gefundenen Proteine wurden ebenfalls bei SARS-CoV-2 nachgewiesen. Durch Homologiemodelle konnten diese allgemeine Strukturen und Proteine schnell untersucht werden, wodurch die Verständnisgrundlage in kürzester Zeit entsprechend hoch war. Dies bildete die Basis für eine schnelle Reaktion, die sich vor allem in der Entwicklung von Impfstoffen und antiviralen Medikamenten äußerte (Coronaviridae Study Group, 2020, S. 536; Yoshimoto, 2020, S. 213).

5 SARS-CoV-2

Die durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelöste Atemwegserkrankung Covid-19 bestimmt seit inzwischen mehr als zwei Jahren das globale Geschehen. Verbunden mit nie dagewesenen Einschränkungen und spürbaren Auswirkungen auf verschiedenste Bereiche (Wirtschaft, Medizin, Gesellschaft etc.) beherrscht sie das weltweite (Infektions-)Geschehen.

Durch Genomanalysen konnte SARS-CoV-2 erstmals am 31.12.2019 nachgewiesen und gemeldet werden. Angetrieben durch die globalisierten Strukturen war es SARS-CoV-2 innerhalb weniger Wochen möglich, sich interkontinental aus dem Epizentrum in der Provinz Hubei in China auszubreiten. Aufgrund der effektiven Mensch-zu-Mensch Übertragung und

der (zu diesem Zeitpunkt nur vermuteten) Weitergabe durch asymptomatische Träger und Aerosole wurde schon im Januar 2020 durch die WHO ein globaler Gesundheitsnotstand ausgerufen.

Trotz zahlreicher Eindämmungsversuche weitete sich dieser in Folge steigender Fallzahlen in Ländern außerhalb Chinas und der Verbreitung auf allen Kontinenten zur Pandemie aus und gipfelte schließlich in mehreren Infektionswellen (Ciotti et al., 2020, S. 365; Lai et al., 2020, S. 2; Park, 2020, S. 119; Rengeling, 2020, S. 211–212; Velavan & Meyer, 2020, S. 278; Yoshimoto, 2020, S. 198).

5.1 Systematische Einordnung von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 gehört zur Gattung der Betacoronaviren in der Familie der Coronaviridae (vgl. Abbildung 1). Diese zeichnen sich durch einzelsträngige RNA mit positiver Polarität, eine Hülle und einen oftmals zoonotischen Ursprung aus. Trotz der genetischen Ähnlichkeit zwischen SARS-CoV-2 und SARS-CoV (Sequenzanalysen sprechen von einer genomischen Übereinstimmung über 80 Prozent), stand seit Beginn der Pandemie fest, dass SARS-CoV-2 kein Nachkomme dieses Virus sein kann und die Übertragung auf den Menschen durch vollkommen andere Faktoren begünstigt wurde (Coronaviridae Study Group, 2020, S. 542; Lai et al., 2020; Yoshimoto, 2020, S. 198).

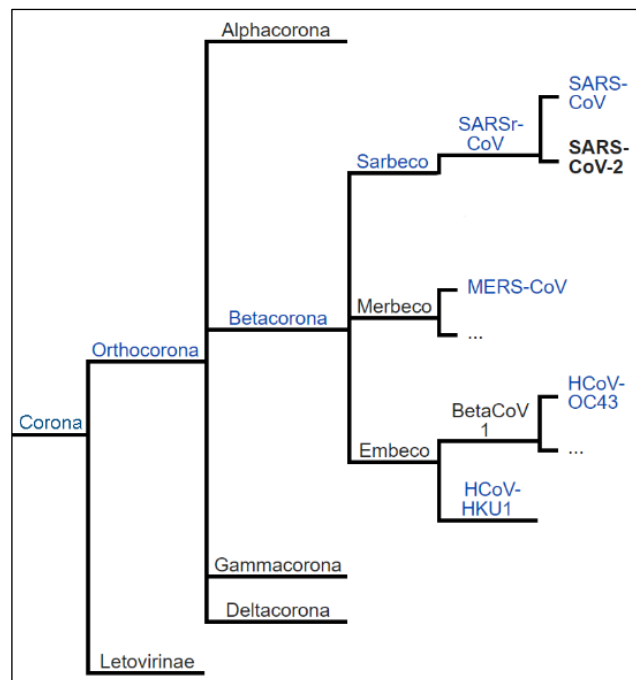


Abbildung 1: Taxonomie von SARS-CoV-2 (Treck08 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Systematik_Coronaviridae_SARS-CoV-2.png), <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>)

Phylogenetische Analysen, welche der Klärung von Verwandtschaftsverhältnissen eingesetzt werden, kamen zu den Schlussfolgerungen, dass SARS-CoV und SARS-CoV-2 ursprünglich von Fledermäusen auf einen Zwischenwirt übertragen wurden. Die Tatsache, dass das gesamte Genom von SARS-CoV-2 zu mehr als 90 Prozent mit dem Genom eines aus Fledermäusen stammenden Coronavirus übereinstimmt, bestätigt diese Hypothese (Damas et al., 2020, S. 22311; Lai et al., 2020, S. 2; Velavan & Meyer, 2020, S. 278). Im nachfolgenden Abschnitt

wird der Ursprung von SARS-CoV-2 genauer betrachtet und die Rolle der Fledermäuse auch für zukünftige Zoonosen geklärt.

5.2 Ursprung von SARS-CoV-2

Bis heute (Zeitpunkt des Verfassens dieses Texts im Jahr 2022) ist noch nicht vollständig geklärt, wie SARS-CoV-2 entstanden ist. Die wahrscheinlichste Theorie geht davon aus, dass es auf einem Meeresfrüchtemarkt in der Stadt Wuhan (Provinz Hubei in China) in Form einer Zoonose vom Tier auf den Menschen übertragen wurde. Die Frage nach einem potenziellen Zwischenwirt konnte jedoch bis dato noch nicht geklärt werden. Andere Spekulationen gehen von einer Labormanipulation aus, die im „Institut für Virologie Wuhan“ durchgeführt wurde. Da einerseits genetische Daten diese Behauptung nicht stützen und die wissenschaftliche Mehrheit sich gegen diese Aussage stellt, wird nur die erstaufgeführte Hypothese betrachtet (Ciotti et al., 2020, S. 366; Velavan & Meyer, 2020, S. 278).

Bereits im Rahmen der Ausführungen über SARS-CoV und MERS-CoV wurde deren zoonotischer Ursprung angedeutet. Zoonosen sind Krankheiten, die von Tieren (Haus- oder Wildtieren) auf den Menschen übertragen werden. Viele neue Krankheitserreger lassen sich hier als Beispiele aufführen (HIV, Ebola etc.). Die Viren entstehen dabei in der Tierwelt, werden über domestizierte Tiere auf den Menschen übertragen und initiieren lokale bis globale Ausbreitungen. Begünstigt wird diese Entstehung durch verschiedenste anthropogene Störungen, die zu erhöhtem Kontakt zwischen Mensch und Tier führen können (mehr dazu in Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) (Decouttere et al., 2021, S. 2; Heidrich, 2021, S. 2; Thoradeniya & Jayasinghe, 2021, S. 60–62).

Die zuvor angesprochene genomische Ähnlichkeit mit den bei Fledermäusen vorhandenen, SARS-ähnlichen Coronaviren lässt die Vermutung zu, dass diese das ursprüngliche Reservoir von SARS-CoV-2 darstellen. Thoradeniya und Jayasinghe (2021, S. 60–62) geben als möglichen ursprünglichen Wirt die Fledermausart *Rhinolophus affinis* an. Generell geht aber aus den entsprechenden Analysen ebenfalls hervor, dass Fledermäuse eine Vielzahl an Viren in sich tragen und noch einmal mehr als potenzielles Reservoir möglicher Zoonoseviren in den Fokus der Überwachung gerückt wurden. Nur durch solche gezielten Maßnahmen wird es in Zukunft möglich sein, frühzeitig auf Erreger reagieren zu können (Kreienbrock et al., 2012, S. 10; Park, 2020, S. 120; Smith & Wang, 2013, S. 84). Es existieren jedoch mehrere Hinweise, dass wie schon bei SARS-CoV und MERS-CoV ein anderes Tier als Zwischenwirt fungiert haben muss und die Fledermäuse nur das ursprüngliche Reservoir darstellen. So hielten zum

Zeitpunkt der Erstinfektionen viele Fledermäuse ihren Winterschlaf und auf dem Huanan-Meeresfrüchtemarkt wurden keine Fledermäuse verkauft. Die Sequenzähnlichkeit liefert auch Hinweise darauf, dass noch eine Anpassung in einem Zwischenwirt stattgefunden haben muss. Welche Tiere hier jedoch konkret in Frage kommen könnten, ist bis dato unklar (Lu et al., 2020, S. 573).

Anthropogene Veränderungen und die Tatsache, dass insgesamt knapp 75 Prozent aller neu auftretenden Infektionskrankheiten zoonotischen Ursprungs sind, deuten ganz stark darauf hin, dass die Rate des Auftretens zoonotischer Viren in Zukunft steigen wird. Aus diesem Grund ist es notwendig, ein besseres Verständnis der Infektionsdynamik und der Auswirkungen von Umweltfaktoren in Zukunft zu etablieren.

5.3 Übertragung & Symptome von SARS-CoV-2

Bereits zuvor wurde angedeutet, dass SARS-CoV-2 sich im Gegensatz zu SARS-CoV und MERS-CoV deutlich schneller und einfacher verbreiten konnte. SARS-CoV-2 stellt in diesem Zusammenhang eines der besten Beispiele für einen Virus dar, welches sich über viele unterschiedliche Übertragungswege verbreiten kann. Entsprechend ist SARS-CoV-2 sowohl an die indirekte Mensch-zu-Mensch als auch die direkte Weitergabe in Form von Tröpfcheninfektion oder Aerosole angepasst (Heidrich, 2021, S. 2). War es 2002/2003 noch möglich, abgesehen von einigen Superspreading Events, die Ausbreitung durch Quarantänemaßnahmen weitestgehend einzudämmen, war dieses Vorgehen im vorliegenden Fall der Covid-19-Pandemie bei Weitem nicht mehr ausreichend (Maier et al., 2015, S. 13). Darüber hinaus kann diese Praktik erst unmittelbar nach Ausbruch der Krankheit und damit auch dem Auftreten spezifischer Symptome durchgeführt werden. Da SARS-CoV-2 jedoch schon vor Auftreten erster Symptome asymptomatisch weitergegeben werden kann, wurde die Eindämmung zusätzlich noch erschwert (Park, 2020, S. 121).

Zu den klassischen Symptomen von Covid-19 zählen unter anderem Fieber, Atemwegssymptome wie trockener Husten und Müdigkeit, die in den meisten Fällen drei bis sieben Tage nach Virusexposition auftreten. Das Krankheitsspektrum unterschied sich jedoch in seiner Breite und Übertragungseffizienz stark von allen Symptomatiken, die bis dato mit Coronaviren in Verbindung gebracht wurden (Ciotti et al., 2020, S. 366; Coronaviridae Study Group, 2020, S. 539; Park, 2020, S. 121).

Meist werden schwere Verläufe in Form von Lungenentzündungen, die oft auch mit Krankenhauseinweisungen einhergehen, von Fieber und Husten begleitet. Tomographische

Aufnahmen der Lunge zeigen dort andersartige Färbungen, die auf Flüssigkeit (Eiter) oder die Bildung von großkernigen Zellen, sogenannten Synzytien, hinweisen (Lai et al., 2020, S. 1).

SARS-CoV-2 gelangt in die Zelle über Spike-Protein-vermittelte Endocytose (auf diesen Prozess wird im Folgenden noch genauer eingegangen) und initiiert dort die Apoptose (also den programmierten Zelltod). Im Rahmen dieser werden zelluläre Strukturen kontrolliert abgebaut, eine Entzündungsreaktion (Nekrose), bei der der Zellinhalt unkontrolliert freigesetzt würde, bleibt jedoch aus. Infolgedessen kann davon ausgegangen werden, dass dies ein Mechanismus zur Umgehung des Immunsystems ist (Ciotti et al., 2020, S. 373).

Trotz der zuvor angedeuteten ursprünglichen Übertragung von Wildtieren auf den Menschen ist SARS-CoV-2 sehr gut (noch besser als bereits SARS-CoV) an den menschlichen Organismus angepasst. Die Basisreproduktionszahl des Wildtyps wird zwischen 2,8 und 3,8 geschätzt. Das würde bedeuten, dass eine infizierte Person im Durchschnitt zwischen 2,8 und 3,8 weitere Personen ansteckt (Ciotti et al., 2020, S. 367; Groneberg et al., 2005, S. 3; Priesemann et al., 2021, S. 1059–1060).

Möglicherweise sind es auch die Mutationen, die eine Veränderung des Spike-Proteins (im Vergleich zu SARS-CoV) initiiert haben, die die Ausbreitung zusätzlich begünstigen. So weist Ciotti et al. (2020, S. 366) darauf hin, dass die Affinität zu den ACE-2-Rezeptoren (Angiotensin Converting Enzyme 2), die durch Kontakt mit dem Spike-Protein die rezeptorvermittelte Endocytose einleiten (darauf wird an anderer Stelle noch genauer eingegangen), deutlich höher ist.

5.4 Grundlegender Aufbau von SARS-CoV-2

Der grundlegende Aufbau von SARS-CoV-2 orientiert sich stark an den bereits bekannten Coronaviren. Dieses neuartige Virus gehört somit ebenfalls zu den membranumhüllten, einzelsträngigen RNA-Viren. Das RNA-Genom hat eine positive Polarität und ist durch die sogenannten N-Proteine (spezielle Proteine, mit ähnlicher Funktion wie die menschlichen Histone) zum Nucleocapsid kondensiert. Über die in der Membran eingelagerten M-Proteine kann das Nucleocapsid mit der Innenseite der Membran in Wechselwirkung treten. Zusätzlich sind noch zwei weitere virale Proteine in die Hüllmembran der Coronaviren eingelagert. Dazu zählt einerseits das bereits angesprochene Spike-Protein, welches sich von der Membranoberfläche abhebt und andererseits das E-Protein, d.h. kürzere Strukturen, welche der Hülle ebenfalls aufgesetzt sind (Masters, 2006, S. 198–199; Modrow et al., 2010, S. 245).

Das Genom von SARS-CoV-2 entspricht durch seine Positivstrangorientierung, verbunden mit der speziellen Cap-Struktur am 5'-Ende, welche der mRNA im Zellkern des Menschen zum Schutz vor Abbau aufgesetzt wird und dem Poly-A-Schwanz am 3'-Ende, welcher einerseits die Translation erleichtern soll und vor dem Abbau in der Zelle schützt, exakt dem Aufbau menschlicher mRNA. Durch die Größe des Genoms von mehr als 30000 Basenpaaren zählt es zu den RNA-Viren mit dem größten bekannten Genom und ist damit auch deutlich größer als die kurzen mRNA-Abschnitte, die während der Proteinbiosynthese bei Eukaryoten translatiert werden (Maier et al., 2015, S. 2; Modrow et al., 2010, S. 246–247). Aufgrund seiner Struktur fungiert es jedoch direkt als Translationsgrundlage und wird zur Bildung der Replikase Polyproteine, der fünf essenziellen Strukturproteine (die noch detailliert behandelt werden) und der akzessorischen Proteine genutzt. Dabei sieht die Anordnung der codierenden Abschnitte für diese Proteine bei allen Coronaviren auf dem RNA-Genom folgendermaßen aus: 5' *Polyproteine* - *S* (*Spike-Protein*) - *E* (*Hüllprotein*) - *M* (*Membranprotein*)-*N* (*Nucleocapsid-Protein*) - 3' *Poly-A-Schwanz* mit akzessorischen Genen, die innerhalb der Strukturgene am 3'-Ende des Genoms eingestreut sind. Das bedeutet, während der Translation werden zunächst erstgenannte Proteine abgelesen. Letztgenannte übernehmen zwar keine wichtige Funktion beim Replikationszyklus, spielen jedoch eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese, also der Krankheitsentwicklung bzw. dem -verlauf. (Maier et al., 2015, S. 2; Masters, 2006, S. 210).

Neben dem einzigartigen Genomaufbau bedienen sich Coronaviren während der Translation an einer eigenen Methode dem sogenannten "*frame-shifting*" beim Ablesen der mRNA. Er kennzeichnet sich durch eine Verschiebung des ribosomalen Leserasters aus. Letztlich führt er zur Bildung zweier unterschiedlicher Polyproteine, die durch zusätzlich gebildete Proteasen (Enzyme, die Proteine spalten können) in insgesamt bis zu 16 sogenannte Nichtstrukturproteine (NSP) gespalten werden. Bei SARS-CoV sind diese Aktivitäten (anders als bei vielen anderen Coronaviren) aufgrund der hohen Brisanz gut untersucht. Die mitunter wichtigsten Proteine, die dabei synthetisiert werden, sind eine RNA-abhängige RNA-Polymerase zur Produktion weiterer RNA und eine RNA-Helicase aus NSP12 und NSP13. Beide unterstützen den Replikationszyklus maßgeblich. Darüber hinaus gibt es hier solche Nichtstrukturproteine, die in wichtige Funktionen des Zellstoffwechsels eingreifen und den Abbau der zellulären mRNA bewirken (Modrow et al., 2010, S. 246–247).

5.5 Strukturproteine von SARS-CoV-2

Das RNA-Genom codiert neben den Polyproteinen für vier zur Vermehrung essenzielle, sogenannte Strukturproteine (vgl. Abbildung 2). Das Nucleocapsid (N) wickelt das RNA-Genom zu einer röhrenförmigen, gewundenen Struktur auf, kondensiert und schützt diese so. Das Matrix- oder Membranprotein zählt zu den am häufigsten vorkommenden Bestandteilen der Coronaviren. Es umgibt den Viruspartikel, verleiht ihm seine Form und stabilisiert die Hülle, die durch das sogenannte E-Protein (oder Envelope-Protein) gebildet wird. Das oben genannte Spike-Protein spielt eine zentrale Rolle bei der Aufnahme in die Wirtszelle und ist zugleich, aufgrund der exponierten Lage und seiner hochvariablen Struktur, das Ziel der durch das Immunsystem produzierten, neutralisierenden Antikörper (Masters, 2006, S. 203–204, 2006, S. 206–207; Park, 2020, S. 120).

Das Spike-Protein

Kennzeichnend für SARS-Viren ist die Spaltung des Spike-Proteins durch Wirtsproteasen in zwei etwa gleich große Untereinheiten. Dies führt einerseits zu erhöhter Infektiosität, andererseits wird die Membranfusion und damit die Aufnahme in die Zelle dadurch eingeleitet. Die beiden Polypeptide, die bei der Spaltung entstehen, werden als S1 und S2-Region bezeichnet (vgl. Abbildung 2). Die Spaltstelle wird auch Furin-Spaltstelle genannt und nimmt eine wichtige Rolle bei der Infektiosität und der Reichweite des Wirtes ein. Während die S1-Domäne die Region mit der größten Variation innerhalb des gesamten Moleküls ist und sich sogar bei derselben Spezies stark voneinander unterschieden kann, ist der S2-Teil der hochkonservierteste Teil des Moleküls (Groneberg et al., 2005, S. 5; Masters, 2006, S. 202–

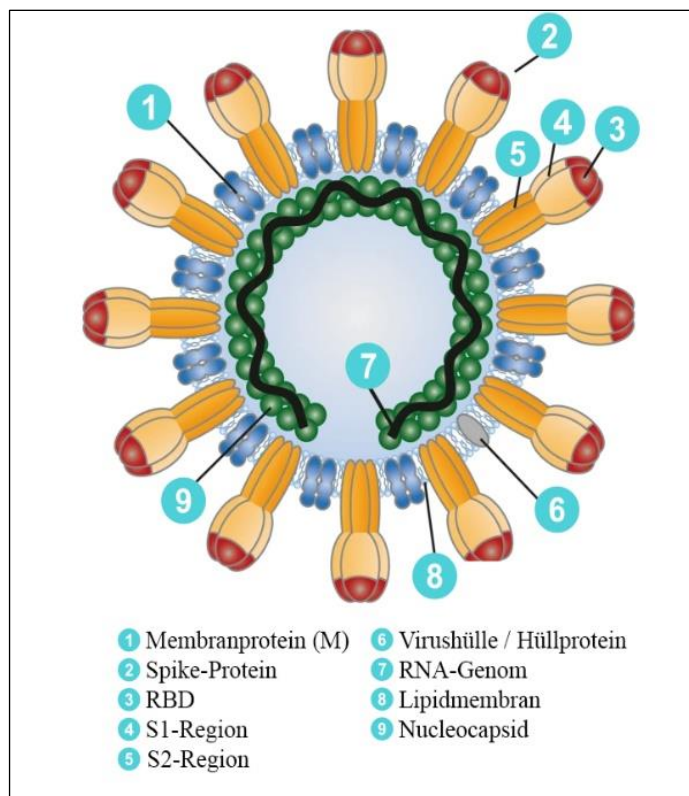


Abbildung 2: Aufbau von SARS-CoV-2 (Franz X. Heinz and Karin Stiasny(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:508_2020_1763_Fig_3_HTML_A.png), Beschriftungen verändert von Henrik Ossadnik, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>)

203). Wichtig für die Bindung an die Rezeptoren der Zielzelle ist außerdem die N-terminale Region der S1-Untereinheit. Dabei sind es sechs Aminosäure innerhalb dieser, als Rezeptorbindedomäne (RBD) bezeichneten Region, die entscheidend für die Bindung am zuvor schon genannten ACE2-Rezeptor sind (Ciotti et al., 2020, S. 372). Im Vergleich zu SARS-CoV unterscheiden sich hier fünf der sechs Aminosäuren, wodurch sich die höhere Affinität zu den menschlichen ACE2-Rezeptoren erklären lässt (Ciotti et al., 2020, S. 372).

Der ACE2-Rezeptor ist maßgeblich an der Regulierung der Herzfunktion beteiligt. Diese katalytische Aktivität ist für die Funktion als Rezeptor für SARS-CoV und SARS-CoV-2 jedoch unerheblich. Auch Hemmstoffe, die im aktiven Zentrum des Enzyms eine Konformationsänderung hervorrufen, beeinträchtigen nicht die Rezeptorfunktion für SARS-Viren (Masters, 2006, S. 220–221).

ACE-2-Rezeptoren sind verstärkt in den Lungenalveolarzellen weit verbreitet, weshalb eine Infektion dort schwere Lungenschäden hervorrufen und den Gasaustausch maßgeblich negativ beeinflussen kann. Gleichzeitig führt die hohe Affinität und die weite Verbreitung der ACE-2-Rezeptoren in vielen unterschiedlichen Körperzellen dazu, dass auch Organe über die Lunge hinaus oft betroffen sind und (multiple) Organschäden durch eine Infektion hervorgerufen werden. In vielen schweren Verläufen ist auch das kardiovaskuläre System betroffen, wodurch der Körper mit Herzrhythmusstörungen oder sogar Herzversagen reagiert (Ciotti et al., 2020, S. 366).

Eine weitere Funktion des Spike-Proteins, die bereits bei SARS-CoV beobachtet werden konnte, ist eine Art "Verschmelzung" mit benachbarten Zellen. Diese führen zur Bildung sogenannter Synzytien und ermöglicht so eine zusätzliche Ausbreitung der Infektion, die in vielen Fällen auch der Immunüberwachung entgeht (Masters, 2006, S. 216–217; Theuerkauf et al., 2021, S. 6–8).

Die Bindung des S1-Teils an den ACE2-Rezeptor initiiert eine Konformationsänderung, sodass der S2-Teil die Membranfusion einleitet und insgesamt eine Kette von Ereignissen innerhalb der Wirtszelle ausgelöst wird (Masters, 2006, S. 224–225). Die Aufnahme in die Zelle wird durch das Andocken des Virus ausgelöst. Dabei dient das Genom des Virus als erste mRNA und führt zur Bildung von Replikase-Polyproteinen, die ihrerseits das RNA-Genom als Vorlage zur Synthese weiterer Stränge nutzen. Dieser Mechanismus der Replikation wird im nachfolgenden Abschnitt detaillierter dargestellt.

5.6 Replikations- / Vermehrungszyklus

Anheftung und Aufnahme über rezeptorvermittelte Endocytose an den Rezeptor durch das Spike-Protein

Wechselwirkungen zwischen dem Spike-Protein und dem ACE2-Rezeptor führen im ersten Schritt zu einer Anheftung des Virus an die potenzielle Wirtszelle. Die Rezeptorbindedomäne tritt hier in Kontakt mit einem spezifischen Rezeptor, der sich auf vielfältigen Zelltypen innerhalb des Wirtsorganismus finden lässt. Bei SARS-Viren konnte beobachtet werden, dass die Bindung mit einer konformationellen Änderung, also einer Änderung der räumlichen Anordnung von Atomen und Aminosäuren einhergeht. Dadurch kann die S2-Region des Spike-Proteins die Membranfusion initiieren. Die anschließende Aufnahme des Virus in die Zelle wird als Penetration bezeichnet. Dabei schnürt sich in das Innere der Zelle ein Vesikel, das sogenannte Endosom ab. Da normalerweise Partikel in die Zelle aufgenommen werden, die von ihr in ihre Grundbausteine aufgespalten werden, beinhaltet das Endosom viele Proteasen und andere Enzyme, die zu einer Zerstörung des Viruspartikels führen würden. Viren und speziell Coronaviren haben deshalb verschiedenste Mechanismen entwickelt, die sie vor dem Abbau schützen und eine schnelle Entlassung aus dem Endosom anregen (Maier et al., 2015, S. 4–10; Modrow et al., 2010, S. 252, 2010, S. 23–24). Der Prozess dieser Entlassung (auch als Uncoating bezeichnet) ist noch weitestgehend ungeklärt. Fest steht, dass bei RNA-Viren ein RNA-Komplex im Cytoplasma vorliegt, welcher als Vorlage dient (vgl. auch) (Modrow et al., 2010, S. 24).

Replikation der viralen RNA und Bildung der Virusbestandteile

Die positive Polarität, die Cap-Struktur und der Poly-A-Schwanz des RNA-Genoms der Coronaviren und damit auch speziell von SARS-CoV-2 hat zur Folge, dass das virale RNA-Genom an den Ribosomen direkt in etwaige Proteine übersetzt werden kann. Neben den Struktur- und akzessorischen Proteinen werden auch die bereits erwähnten Polyproteine unter Verwendung des „frameshiftings“ exprimiert und über mehrere Zwischenschritte in die Nichtstrukturproteine (NSP) aufgespalten. Besonders interessant sind hier bei Coronaviren die NSP12 - NSP15 (NSP12 - RNA-abhängige Polymerase, NSP13 - RNA-Helicase, NSP14 - Exoribonuclease und NSP15 - Endoribonuclease), da diese unter Verwendung der genomischen RNA als Matrize einen Gegenstrang synthetisieren, der in seiner wichtigsten Funktion als Vorlage für die Bildung weiterer Virusgenome fungiert und gleichzeitig auch eine höhere

Translationsrate gewährleistet. Auch an dieser Stelle sind noch viele der Mechanismen vollständig ungeklärt (Maier et al., 2015, S. 4–10; Modrow et al., 2010, S. 24–25, 2010, S. 252).

Der Terminus Replikation fasst den komplexen Vorgang der viralen Genexpression und Genomvermehrung zusammen. Am Ende jener liegen vielfache Kopien der viralen Strukturen in der infizierten Zelle vor. Die Abhängigkeit von der Stoffwechselfabrikation der Wirtszelle ist dabei besonders hervorzuheben (Modrow et al., 2010, S. 24–25).

Virusmorphogenese & Exocytose

Die während des Replikationsprozesses gebildeten Genomkopien und die viralen Strukturproteine werden im Zuge der Virusmorphogenese zueinander angeordnet und zu den Viruspartikeln zusammengesetzt. Dabei gelangen die Strukturproteine über das endoplasmatische Retikulum zum Golgi-Apparat - dieser Weg wird auch als sekretorischer Weg bezeichnet. Er ist in den Zellen für den Umbau spezieller Proteine und der anschließenden Exocytose in Form von Vesikeln verantwortlich (Maier et al., 2015, S. 4–10; Modrow et al., 2010, S. 26–27).

Der Zusammenbau der Coronaviren wird in der Literatur oft als „Self-Assembly“ bezeichnet, da er ohne den Einsatz von Enzymen oder anderen Aktivitäten stattfinden kann. Lediglich das Zusammenspiel der M- und E-Proteine koordiniert

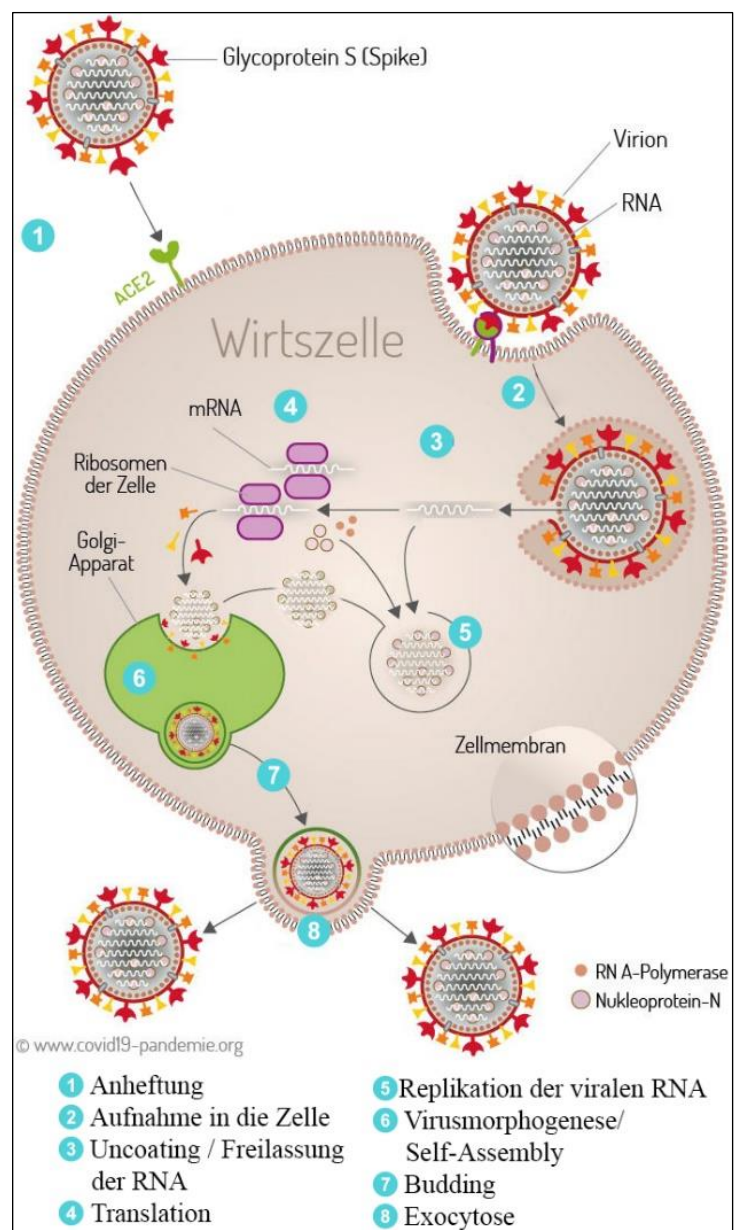


Abbildung 3: Replikationszyklus von SARS-CoV-2 covid19-pandemie.org (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SARS-CoV-2_Vermehrungszyklus.jpg), Beschriftungen verändert von Henrik Ossadnik, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>

die Morphogenese. Die Viruspartikel werden schlussendlich von der Membran der Wirtszelle umschlossen und per Exocytose nach außen abgegeben. Dabei befindet sich das zusammengesetzte Capsid an der Innenseite der Membran, welche den Virus umschließt und unter gleichzeitiger Einlagerung der Spike-Proteine in die Membran nach außen entlässt. Dieser Vorgang wird auch als Knospung (Budding) bezeichnet (Modrow et al., 2010, S. 26–27).

5.7 Impfstoffe und SARS-CoV-2

Bereits mit Beginn der Pandemie im März 2020 wurde postuliert, dass ein an SARS-CoV-2 angepasster Impfstoff das mit Abstand größte Potential besitzen würde, diese Pandemie zu beenden indem vor allem der Schutz vulnerabler Gruppen vor schweren Verläufen und Tod durch Covid-19 erhöht wird. Vogel (2020, S. 2-3) bezeichnet die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes sogar als wichtigsten Baustein zur Bekämpfung der Krankheit Covid-19, da diese sich schon in der Vergangenheit bei vergleichbaren Krankheiten als wirksamstes Element zur Überwindung und zur Kontrolle dieser Krankheiten erwiesen haben (Zeeb et al., 2021, S. 1081).

Wie wirkt eine Impfung?

Impfstoffe werden als sogenannte Präventionsmaßnahmen bezeichnet. Sie sorgen für einen (abgeschwächten) Erstkontakt mit dem jeweiligen Erreger und bieten bei einem möglichen Zweitkontakt mit dem Virus einen guten Schutz vor der Erkrankung.

Um diese Aussage vollständig zu verstehen, muss nun auf die Funktionsweise des menschlichen Immunsystems und damit auch auf die Begriffe angeborene und adaptive Immunantwort eingegangen werden. Während die angeborene Immunantwort unspezifisch ist, mit Eindringen des Krankheitserregers in den Körper aktiviert wird und oft nicht ausreichend Schutz bietet, erfolgt im Rahmen der adaptiven Immunantwort, welche für die Impfwirkung ausschlaggebend ist, eine spezifische Erkennung des Krankheitserregers. Diese löst die Bildung von Antikörpern, die als Direktschutz dienen, aus. Darüber hinaus werden T-Zellen, welche Viren und Bakterien unschädlich machen, durch sogenannte antigenpräsentierende Zellen aktiviert. Langzeitschutz wird durch die Vermehrung spezialisierter Gedächtniszellen, die im Falle einer Sekundärinfektion wirken und bei Erkennung spezieller Antigene, die Antikörperbildung induzieren, gewährleistet (Vogel, 2020, S. 10–11).

In Anbetracht dieses Vorwissens fällt die Einordnung der zentralen Immunisierungsstrategien deutlich einfacher. Unterschieden wird hier zwischen der passiven und aktiven Immunisierung. Die passive Immunisierung umfasst die Gabe bestimmter Präparate, die in der Lage sind, das

Virus zu neutralisieren (bspw. Antikörper) und werden meist erst nach nachgewiesenem Kontakt mit einem bestimmten Virus verabreicht. Dagegen erzeugt die aktive Immunisierung einen deutlich länger anhaltenden Schutz vor der Infektion, da sie in der Lage ist, die adaptive Immunantwort zu stimulieren. Bei der aktiven Immunisierung wurde bis 2020 hauptsächlich zwischen Lebend- und Totimpfstoffen unterschieden. Gerade im Rahmen der Corona-Pandemie konnten diese jedoch durch neue, innovative Ansätze ergänzt werden (bspw. mRNA-Impfstoffe) (Modrow et al., 2010, S. 107).

Impfstoffentwicklungen im Rahmen der Pandemie

Mit dem Ziel, die pandemische Lage möglichst schnell unter Kontrolle zu bringen, die Immunität der Bevölkerung gegen SARS-CoV-2 zu erhöhen und eine großflächige Ausbreitung zu stoppen, stehen wir nun - knapp zwei Jahre später - mit mehreren zugelassenen, nachgewiesen wirksamen, sicheren und vom Ansatz völlig verschiedenen Impfstoffen in der Pandemie. Vielfach wurden schon großflächige Impfkampagnen durchgeführt. Doch wie war es möglich, in so kurzer Zeit - oft dauern Impfstoffentwicklungen mehrere Jahre - ein marktreifes Produkt zu etablieren, ohne die Sicherheit bezüglich Langzeitfolgen außer Acht zu lassen? Mehrere Gründe dafür sollen nun im Folgenden genannt werden.

Ein wichtiger Aspekt, auf den sicherlich an dieser Stelle hingewiesen werden muss, ist folgender: Schon nach der SARS-CoV-Pandemie in den Jahren 2002/2003 wurde in mehreren, voneinander unabhängigen Studien, so auch in einer 2005 von Groneberg et al. veröffentlichten, die Mutationsfähigkeit des Vorgängers SARS-CoV betont und auch auf die Möglichkeit weiterer Ausbrüche verwiesen. Die logische Folge dessen war der Vorschlag, anpassbare Impfstoffe zu entwickeln und gleichzeitig auch die Forschung in Form experimenteller und klinischer Studien auszuweiten, um die Datenlage zu verbessern. Fokus war es, die Wechselwirkungen zwischen Virus und dem menschlichen Immunsystem besser zu verstehen (Groneberg et al., 2005, S. 1). Zwar kam es nie zu einer Zulassung, geschweige denn einer großflächigen Anwendung solcher Impfstoffkandidaten, jedoch konnte aufgrund der genetischen Ähnlichkeit der beiden Viren auf die Ergebnisse zurückgegriffen werden (Maier et al., 2015, S. 15–16; Vogel, 2020, S. 2–3).

Gleichzeitig wurden viele Impfstoffkandidaten nebeneinander entwickelt. Selbst wenn sich also einige der Kandidaten als „unbrauchbar“ erwiesen, gab es noch genug Impfstoffe, die dies kompensieren konnten. Entsprechend waren noch im Juli 2021 in etwa 184 Impfstoffkandidaten in der präklinischen - und 104 in der klinischen Phase zu finden. Darüber

hinaus waren zu diesem Zeitpunkt schon 18 Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen und wurden verimpft (Ndwandwe & Wiysonge, 2021, S. 111; Vogel, 2020, 2f.).

Da unter „normalen“ Umständen auch die einzelnen Testphasen deutlich länger durchlaufen werden, war es notwendig, auch die politischen Zulassungsverfahren zu beschleunigen, ohne dabei ein Sicherheitsrisiko einzugehen. Vogel (2020, S.2-3) merkte diesbezüglich (noch vor dem Start der ersten Zulassungen und Impfkampagnen) beispielsweise an, dass eine solche Beschleunigung aller Verfahren zu nicht abschätzbaren Risiken führen könnte. Er nannte eine große Anzahl von fehlgeschlagenen oder abgebrochenen Studien (aus verschiedensten Gründen) oder die möglichen Komplikationen, die trotz erfolgreicher Zulassung, im Vorhinein nicht abschätzbar seien. In der Folge könne dies laut seiner Aussagen verheerende medizinische Auswirkungen haben. Stand heute ist klar, dass sich diese Szenarien kaum bis gar nicht bewahrheitet haben und stattdessen verschiedene, wirksame Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 entwickelt werden konnten (Vogel, 2020, 2-3).

Dies gelang nicht zuletzt auch durch die starken internationalen Verflechtungen und Koordinierungen, die es ermöglichten, erstens Impfstoffe in sehr kurzer Zeit zu entwickeln und zweitens auch unmittelbar nach deren Zulassung flächendeckend und in ausreichender Menge zum Einsatz zur Verfügung zu stellen (Ciotti et al., 2020, S. 378).

Zukünftige Fragen

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Umstände der Covid-19-Pandemie zu einem schnellen Umdenken und Handeln führen mussten. Der rasante Fortschritt, der durch globale Zusammenarbeit und Interaktion in der Impfstoffentwicklung binnen kürzester Zeit erreicht wurde, war und ist möglicherweise die wichtigste Maßnahme der öffentlichen Gesundheit (Ndwandwe & Wiysonge, 2021, S. 113).

Trotzdem bleiben einige Fragen weiterhin offen, die jedoch nur durch den Praxiseinsatz geklärt werden können. So zeigt sich aktuell, dass die Immunität durch eine Impfung aufgrund eines sinkenden Antikörpertiters mit der Zeit abnimmt. Aus diesem Grund wurden bereits Auffrischungsimpfungen nach entsprechenden Zeitintervallen durchgeführt, da nur so über einen längeren Zeitraum eine Herdenimmunität aufrecht erhalten werden kann (Ciotti et al., 2020, S. 378; Zeeb et al., 2021, S. 1081).

Herdenimmunität ist nach dem Fachwörterbuch für Infektionsschutz des RKIs, der Effekt, dass alle Personen durch eine bestimmte Anzahl Geimpfter vor einem Krankheitserreger geschützt

sind, auch diejenigen, die ungeimpft sind. Die dafür erforderliche Impf-/Genesungsquote wird auf Grundlage des R_0 -Werts ermittelt. Für den Wildtyp von SARS-CoV-2 konnte diesbezüglich eine notwendige Immunisierungsquote von ca. 67 Prozent angegeben werden. Aufgrund jüngster Entwicklungen Ende 2021 und den neuen Virusvarianten, die sich immer weiter durchgesetzt haben, liegt diese nun bei mehr als 80 Prozent. Infektionen gehen also erst dann zurück, wenn ein entsprechender Teil der Bevölkerung immun ist (Ciotti et al., 2020, S. 378; Robert Koch-Institut, 2015).

Literaturverzeichnis

- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W.-C., Wang, C.-B. & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 365–388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
- Coronaviridae Study Group (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Damas, J., Hughes, G. M., Keough, K. C., Painter, C. A., Persky, N. S., Corbo, M., Hiller, M., Koepfli, K.-P., Pfenning, A. R., Zhao, H., Genereux, D. P., Swofford, R., Pol-lard, K. S., Ryder, O. A., Nweeia, M. T., Lindblad-Toh, K., Teeling, E. C., Karlsson, E. K. & Lewin, H. A. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(36), 22311–22322. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010146117>
- Decouttere, C., Boeck, K. de & Vandaele, N. (2021). Advancing sustainable development goals through immunization: a literature review. *Globalization and health*, 17(1), Artikel 95. <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00745-w>
- Heidrich, P. (2021). *Analysis and Numerical Simulations of Epidemic Models on the Example of COVID-19 and Dengue*. Universität Koblenz-Landau, Koblenz. <https://kola.opus.hbz-nrw.de/frontdoor/index/index/docId/2185>
- Groneberg, D. A., Hilgenfeld, R. & Zabel, P. (2005). Molecular mechanisms of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Respiratory research*, 6. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-8>
- Kreienbrock, L., Pigeot, I. & Ahrens, W. (2012). *Epidemiologische Methoden*. Spektrum Akademischer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2334-4>

- Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J. & Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 55(3). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., . . . Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Maier, H. J., Bickerton, E. & Britton, P. (2015). Preface. *Coronaviruses. Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1282, v. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>
- Masters, P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. In *Advances in Virus Research* (Bd. 66, S. 193–292). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Modrow, S., Falke, D., Truyen, U. & Schätzl, H. (2010). *Molekulare Virologie* (3. Aufl.). Spektrum Akad. Verl.
- Ndwandwe, D. & Wiysonge, C. S. (2021). COVID-19 vaccines. *Current opinion in immunology*, 71, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003>
- Park, S. E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and experimental pediatrics*, 63(4), 119–124. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
- Priesemann, V., Meyer-Hermann, M., Pigeot, I. & Schöbel, A. (2021). Der Beitrag von epidemiologischen Modellen zur Beschreibung des Ausbruchsgeschehens der COVID-19-Pandemie [The contribution of epidemiological models to the description of the outbreak of the COVID-19 pandemic]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 64(9), 1058–1066. <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03390-1>
- Pruijssers, A. J. & Denison, M. R. (2019). Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Current opinion in virology*, 35, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.04.002>
- Rengeling, D. (2020). Die Corona-Pandemie 2020 – über eine allumfassende Prävention hinaus [The 2020 Corona Pandemic-Beyond Omnipresent Prevention]. *NTM*, 28(2), 211–217. <https://doi.org/10.1007/s00048-020-00256-6>
- Robert Koch-Institut (Hrsg.). (2015). *Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie: Fachwörter - Definitionen - Interpretationen*. RKI.

- Smith, I. & Wang, L.-F. (2013). Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans. *Current opinion in virology*, 3(1), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.11.006>
- Theuerkauf, S. A., Michels, A., Riechert, V., Maier, T. J., Flory, E., Cichutek, K. & Buchholz, C. J. (2021). Quantitative assays reveal cell fusion at minimal levels of SARS-CoV-2 spike protein and fusion from without. *iScience*, 24(3), 102170. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102170>
- Thoradeniya, T. & Jayasinghe, S. (2021). COVID-19 and future pandemics: a global systems approach and relevance to SDGs. *Globalization and health*, 17(1), 59–69. <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00711-6>
- Velavan, T. P. & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 25(3), 278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- Vogel, P. U. B. (2020). COVID-19: Suche nach einem Impfstoff. Springer Fachmedien Wiesbaden. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-31340-1>
- Yoshimoto, F. K. (2020). The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *The protein journal*, 39(3), 198–216. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
- Zeeb, H., Ahrens, W., Haug, U., Grabenhenrich, L. & Pigeot, I. (2021). Epidemiologische Ansätze zur Klärung wichtiger Forschungsfragen zu COVID-19 – eine Übersicht [Epidemiological approaches to address key research questions on COVID-19-an overview].

