

## 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 Eiweisschülle, 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 Eiweisschülle 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.