

Wurzelbehandlung

Wie Forscher Konzepte der bakteriellen Virenabwehr gegen Covid-19 in Stellung bringen

Ein Team der Stanford University arbeitet an einer zukunftsweisenden Methode zur Bekämpfung der Covid-19-Krankheit. Das Verfahren zieht Aufmerksamkeit auf sich, weil es sich leicht zur Bekämpfung weiterer Viren abwandeln lässt, darunter das HIV und die Grippe-Viren.

Von Dušan Živadinović

Berechnungen zufolge kann das modifizierte CRISPR-Verfahren 90 Prozent aller bisher bekannten Corona-Viren an der Vermehrung hindern, auch den Verursacher der Covid-19-Krankheit, das SARS-CoV-2. Die theoretischen Grundlagen und erste Laboruntersuchungen hat das Team bereits im Mai im Fachblatt *Cell* veröffentlicht (siehe [ct.de/y9em](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015)). Nun hat die Gruppe weitere Belege für die Wirksamkeit vorgelegt.

Den Forschern entbehrt es nicht an Humor; auch lassen sie einen Bezug zu Computer-Spielen erkennen: Sie nennen ihre Methode „Prophylactic Antiviral CRISPR in human cells“ und verkürzen die Bezeichnung spielerisch zu „PAC-MAN“. Tatsächlich sind Ähnlichkeiten zum gleichnamigen Computerspiel vorhanden: So wie sich das Bildschirmmännchen klötzchenfressend seinen Weg durch ein

Labyrinth bahnt, so ähnlich darf man sich die Arbeitsweise des abgewandelten CRISPR-Systems vorstellen: Ein mit einer Sonde (guide, Führer) ausgerüstetes Protein patrouilliert durch die Zelle und zerschneidet alle zur Sonde passenden Gegenstücke, also virale Erbgutmoleküle.

In PAC-MAN kombinieren die Forscher molekulare Sonden mit dem Viruskiller-Protein Cas13d (cas-Nuklease), das normalerweise im Bakterium *Ruminococcus flavefaciens* zur Virenabwehr dient. Solche bakteriellen Abwehrsysteme laufen unter der Bezeichnung CRISPR/cas. Allgemeine Bekanntheit erlangte das System als Gen-Schere CRISPR. Sie wird im Kampf gegen Covid-19 bisher nur zur Diagnose genutzt. Neu ist, dass die Gen-Schere wie in Bakterien gegen Viren in Stellung gebracht werden soll, jedoch in höher entwickelten Organismen, und zwar nicht nur im Menschen, sondern auch in Wirten wie Kamelen oder Fledermäusen.

Kompass zum Schneiden

CRISPR/cas in Grundzügen: Die Sonden bestehen aus kurzen Erbgutstücken, die komplementär (spiegelverkehrt) zu bestimmten Teilen des feindlichen Erbguts sind. Deshalb haften sie spezifisch an genau ihren Gegenstücken. Das nutzen Bakterien, um Proteine aus der Klasse der Nukleasen gegen Erbgut von Eindringlingen zu dirigieren.

Denn Nukleasen schneiden Erbgut zwar effizient, aber damit sie das sinnvoll tun, müssen sie ihre Ziele überhaupt finden. Dazu benötigen cas-Nukleasen Fragmente des Virenerbguts, die Bakterien zuvor in ihrem eigenen Erbgut für späteren Gebrauch deponiert haben: Wenn ein solches Depot abgelesen wird, synthetisiert das Bakterium sowohl Nukleasen als auch Sonden, die zu Fragmenten des Virus-erbguts passen. Das Abwehrsystem ist komplett und scharf, sobald sich eine solche Sonde an die Nuklease anlagert. Dafür enthält die Nuklease passende Falten; der Vorgang läuft in Zellen selbstständig und ungehend ab.

Anschließend gehen solche Komplexe in der Zelle auf Streife. Treffen sie auf ein Gegenstück, schneiden sie das Erbgut an dieser Stelle durch. So taugt es kaum noch als Vorlage für weitere Kopien oder als Vorlage für Virenproteine – die Infektion wird gebannt. Die Bruchstücke können dann von unspezifischen Nukleasen weiter verdaut werden.

Ein solches Abwehrsystem ist in höheren Lebewesen nicht bekannt, aber Labore können derartige Sonden „mit links“ synthetisieren und auch an Nukleasen binden – fehlt bloß ein geeignetes Transportsystem, das die Waffe in die Körperzellen bringt.

Prinzipiell kommen mehrere infrage. Ab Mitte März, als die Grundlagenarbeit schon beim Magazin *Cell* eingereicht war, startete das Stanford-Team eine Kooperation mit der Berkeley Lab Molecular Foundry, die synthetische Kügelchen (Lipitoide) herstellt, um Erbgut in Zellen zu bringen. Nun melden die beiden Gruppen, dass Lipitoide, die mit PAC-MAN beladen werden, also mit Cas13d nebst passender Sonde, die Menge an SARS-CoV-2-Viren in Zellkulturen um mehr als 90 Prozent senken können. Als Nächstes sind Tierversuche geplant, unter anderem mit Kollegen der New York University und des Karolinska-Instituts in Schweden.

Prinzipiell lässt sich PAC-MAN mittels spezifischen Sonden auch gegen andere Viren richten. Sollte sich das Verfahren in klinischen Tests bewähren, könnte es nach der Quarantäne, Medikamenten und Impfungen, deren Erfindungen schon Jahrhunderte zurückliegen, einen komplett neuen Ansatz zur Virenabwehr bilden. (dz@ct.de) 

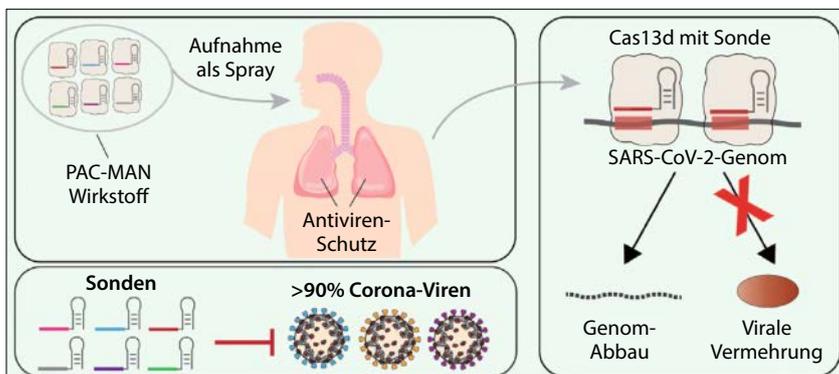


Bild: Uni Stanford

Das PAC-MAN-System der Stanford University lässt sich prinzipiell gegen mehr als 90 Prozent der bisher bekannten Corona-Viren einsetzen. Die Wirksamkeit der Methode ließ sich in Zellkulturen schon nachweisen.

PAC-MAN im Fachblatt *Cell*: [ct.de/y9em](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015)