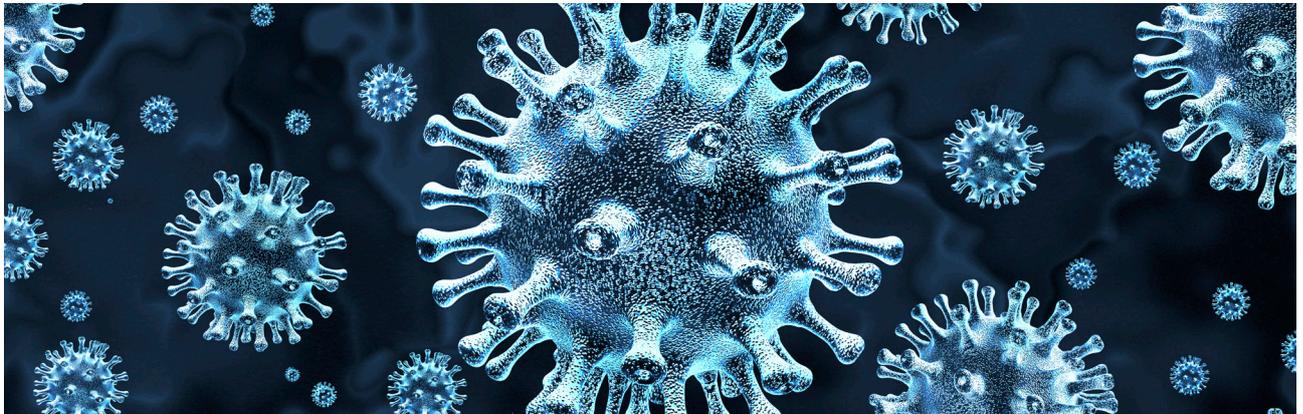




## Varianten und Mutationen von SARS-CoV-2: Wo stehen wir?



Alle Viren sind im Lauf der Zeit Mutationen, also zufälligen Veränderungen ihrer Gensequenz unterworfen. Manche Mutationen haben keinerlei Auswirkungen, andere führen zur Veränderung eines Virusproteins, ohne die Eigenschaften und das Verhalten des Virus zu beeinflussen. Doch von Zeit zu Zeit kommt es zu einer Mutation, die dem Virus Vorteile verschafft – zum Beispiel, indem sie ihm zu einer höheren Infektiosität verhilft oder ihn vor Angriffen durch das Immunsystem schützt.

Mit der Entwicklung der Gensequenz des SARS-CoV-2-Virus verhält es sich nicht anders: Sie durchläuft im Normalfall 1 bis 2 Mutationen pro Monat (das Grippevirus mutiert im Vergleich dazu doppelt so schnell). Derzeit sind mehr als 100 Varianten des als Ursprungsform angesehenen SARS-CoV-2-Typs „Wuhan 1“ bekannt. In der Mehrzahl kommt diesen Varianten keine besondere medizinische Bedeutung zu. Sie werden dennoch untersucht, um weitere Erkenntnisse zur Covid-19-Epidemiologie zu gewinnen, etwa durch Rückverfolgung der Übertragungswege des Virus. Vor kurzem sind jedoch drei Varianten aufgetaucht, die die Aufmerksamkeit von Medizinern ebenso wie die der Medien und der Öffentlichkeit auf sich gezogen haben.

### Variants of concern (VoC)

Die erste Variante, die Aufsehen erregt hat, ist die sogenannte „**britische Variante**“ mit der wissenschaftlichen Bezeichnung **B1.1.7**. Sie weist insgesamt 17 Mutationen auf, darunter zwei von besonderem Interesse: N501Y und 69-70del.

N501Y ist eine wichtige SARS-CoV-2-Mutation: Sie betrifft das für Protein S kodierende Gen und modifiziert dieses in einer Weise, die die Affinität des Virus für seine Rezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen ansteigen lässt, was ihm eine höhere Infektiosität im Vergleich zur Ursprungsform verschafft.

69-70del hat keine durchschlagenden Auswirkungen auf die Aktivität des Virus; wie es der Zufall will, ist sie jedoch durch einen

der von SYNLAB verwendeten PCR-Tests nachweisbar. Dank diesem Umstand konnten wir bereits im Dezember im Tessin Infektionen mit B1.1.7 nachweisen.

B1.1.7 ist wahrscheinlich im September 2020 in England aufgetreten. Aufgrund der durch die Mutation N501Y vermittelten höheren Infektiosität verbreitet sie sich schneller in der Bevölkerung. Ob Infektionen mit B1.1.7 schwerer verlaufen als solche mit anderen Varianten, ist noch nicht geklärt. B1.1.7 wurde bereits in mehr als 50 Ländern beobachtet und ist auf dem Weg, sich sozusagen durch „natürliche Selektion“ zur am weitesten verbreiteten Variante zu entwickeln.

Bei der zweiten variant of concern handelt es sich um die „**südafrikanische Variante**“ B1.351. Sie beherbergt ebenfalls die Mutation N501Y, während ihr 69-70del jedoch fehlt. **B1.351** zeichnet sich durch Vorhandensein zahlreicher weiterer Mutationen im S-Gen aus, darunter E484K und K417N. Wie B1.1.7 besitzt sie eine erhöhte Infektiosität, es ist aber auch möglich, dass die Mutationen E484K und K417N eine partielle Resistenz gegen das Immunsystem und/oder bestimmte monoklonale Antikörper verleihen. Erste vorläufige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bestimmte Impfstoffe gegen eine Infektion durch B1.351 weniger Schutz verleihen, die Geimpften aber immer noch vor einem schweren Covid-19-Verlauf geschützt sind.

Die „**brasilianische Variante**“ **P1** wurde erst im Januar entdeckt. Ihre Mutationssignatur ähnelt der von B1.351, ist aber davon unabhängig: N501Y, E484K, aber K417T (und nicht N). Wie wir heute wissen, war P1 an einem Wiederanstieg der Fallzahlen im Dezember in Manaus beteiligt, wo 75% der Bevölkerung bereits infiziert waren. Diese Beobachtung lässt es möglich erscheinen, dass P1 der Immunreaktion auch nach einer vorangegangenen Infektion durch einen Wildtyp Virus widersteht. Ebenso ist möglich, dass einige der gegenwärtig angebotenen Impfstoffe eine eingeschränkte

Protektion gegen dieses Virus induzieren könnten. P1 kommt bisher ausserhalb Brasiliens noch selten vor.

Gattungsname	Britisch	Südafrikanisch	Brasilianisch
Variante	B1.1.7	B1.351	P1
N501Y	✓	✓	✓
69-70del	✓		
E484K		✓	✓
K417N		✓	
K417T			✓

Die Mutationssignaturen ermöglichen es, die verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten voneinander zu unterscheiden.

### Mutationen, Varianten und Tests

Die wichtigste Frage lautet: Müssen wir damit rechnen, dass eine Variante sich dem Nachweis durch einen diagnostischen Test entziehen könnte? Die Antwort ist einfach: Nein, denn SYNLAB verwendet nur Tests, die mehrere verschiedene Regionen des Genoms von SARS-CoV-2 erkennen (Tests mit mehreren Zielsequenzen). Damit ist auch garantiert, dass selbst in dem Fall, dass ein Teil des Tests infolge einer Mutation ineffektiv wird, die anderen Teile immer noch den Nachweis einer Infektion und eine korrekte Diagnose ermöglichen.

### Wie können diese Mutationen und Varianten identifiziert werden?

Es stehen drei Typen von Techniken zur Verfügung. Zurzeit schreibt das BAG vor, dass der erste Test (gezielte PCR, siehe unten) umgehend durchgeführt wird. Breitere Sequenzierungstests können in Auftrag gegeben werden, sie werden im Moment jedoch nicht bei allen positiven Fällen durchgeführt.

- Die **gezielte PCR** stellt die einfachste und bei weitem schnellste Methode dar. Nach der Identifikation einer SARS-CoV-2-positiven Probe wird sofort ein Reflex-PCR-Test durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Probe positiv oder negativ in Bezug auf N501Y (welche in allen Varianten vorkommt) ist. Das Ergebnis wird dem BAG gemeldet, welches für die weitere Beobachtung und vor allem eine geeignete Rückverfolgung sorgt. Dieser Vorgang nimmt, wie die gewöhnliche PCR, einige Stunden in Anspruch.
- **Mit der Sanger-Sequenzierung** wird die Sequenz des Virusgenoms bestimmt, allerdings nur für eine kleine Region, in der sich die Schlüsselmutationen N501Y, E484K und K417N/T befinden. So gewinnt man spezifischen Aufschluss über die vorliegende Variante und hat darüber hinaus die Möglichkeit, in dieser so bedeutenden Region des Virusgenoms noch andere (eventuell neue) Mutationen zu entdecken.

- **Das NGS** (next generation sequencing) ermöglicht die Entschlüsselung des gesamten Virusgenoms (rund 30'000 RNA-Basen). Diese komplette und detaillierte Analyse ermöglicht eine sehr genaue Bestimmung der vorliegenden Variante (unter den heute mehr als 100 bekannten) und gestattet auch die Erkennung und Beschreibung zukünftiger neuer Varianten. Diese Analyse kann einige Tage dauern.

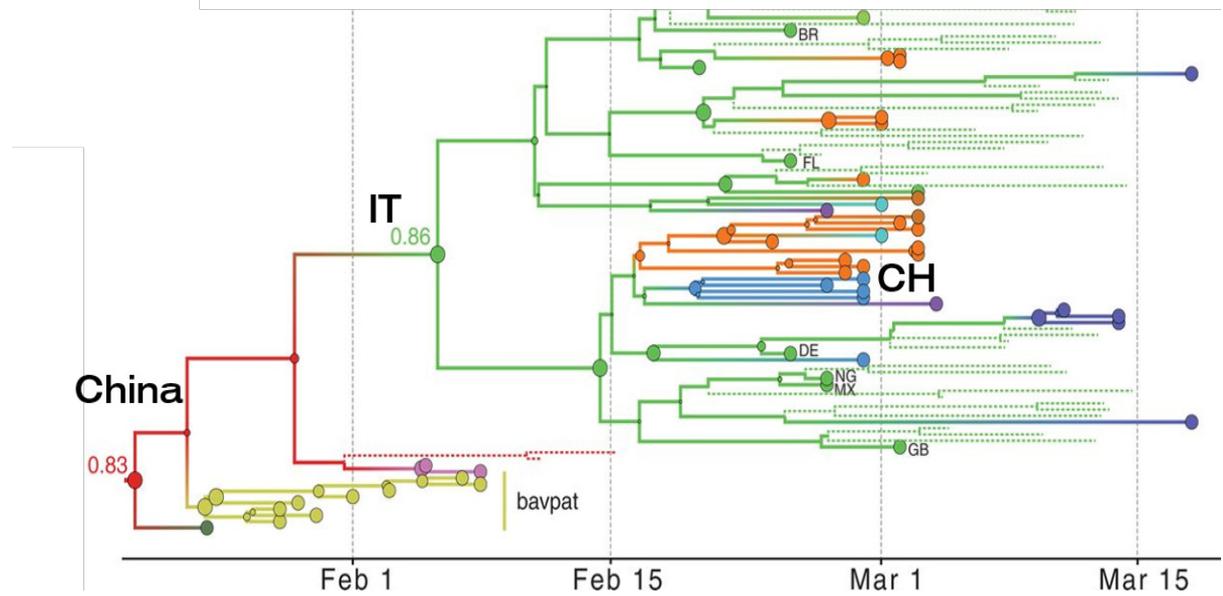
SYNLAB Schweiz stellt seine technischen Kapazitäten und seine Expertise im Bereich der PCR-Technik und Sequenzierung im Kampf gegen die SARS-CoV-2-Pandemie zur Verfügung:

- Mehrere Probenahmestellen in der ganzen Schweiz
- Testung mit Nasen-Rachen-Abstrich oder Speichelprobe möglich
- PCR-Tests auf SARS-CoV-2 werden in der französischen Schweiz, in der Deutschschweiz und im Tessin an 7 Tagen pro Woche durchgeführt
- Sofortiger PCR-Reflex-Test auf N501Y mit allen positiv getesteten Proben
- NGS auf Anfrage verfügbar.

Für die Kostenübernahme der PCR gelten die Beprobungskriterien des BAG. Die gezielte Reflex-PCR bei positiven Proben wird ebenfalls übernommen. Die am Schluss erwähnten Sequenzierungsmethoden werden bezahlt, wenn sie von Kantonsärzten in Auftrag gegeben werden.

Lausanne, den 16. Februar 2021

## Tree of SARS-CoV-2 entry into Europe



Michael Worobey et al. Science 2020;370:564-570

### Autor



Dr. D. Phil. Michael Morris, Direktor für Genetik  
SYNLAB Suisse, FAHM Medizinische Genetik

### Verantwortliche Personen SYNLAB Luzern



Prof. Dr. med. Reto Krapf, CMO SYNLAB Suisse, FMH  
Innere Medizin, FMH Nephrologie



Dominik Müller  
FAMH Mikrobiologie, Nebenfach Klinische Chemie