- Dem Adlermörder auf die Schliche gekommen
- Schützen Neandertaler-Allele vor schweren Corona-Infektionen?
- Remdesivir als Therapieoption gegen COVID-19?

DOI: 10.1007/s12268-021-1585-5
© Springer-Verlag GmbH 2021

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

Dem Adlermörder auf die Schliche gekommen

Zahlreiche Vogelarten, Amphibien, Reptilien und Fische, insbesondere im Südosten der USA, sterben an einer neurologischen Erkrankung, der Vakuoläre Myelinopathie (VM). Aufmerksamkeit erlangte die Krankheit Anfang der 90er-Jahre durch ein Massensterben von Weißkopfsaadlern, dem Wappentier der USA. Das Auftreten der VM wird seit geraumer Zeit mit dem zuvor nicht beschriebenen Cyanobakterium *Aetokthonos hydrillicola* in Verbindung gebracht, das auf invasiven Wasserpflanzen wächst. Dennoch rätselte die Fachwelt über 25 Jahre, wie genau die Erkrankung ausgelöst wird.

■ Nun gelang es den Forschungsteams um Timo Niedermeyer von der Universität Halle-Wittenberg und Susan Wilde von der University of Georgia, den Auslöser auf molekularer Ebene zu identifizieren (Breinlinger S et al., Science (2021) 371:eaax9050).

In wahrer Detektivarbeit bewiesen sie, dass *A. hydrillicola* ein starkes Neurotoxin produziert, das sie Aetokthonotoxin taufen (griechisch für „Gift, das Adler tötet“). Da es sich bei dem Toxin um ein mehrfach bromiertes Alkaloid handelt (**Abb.**), ist das Bakterium bei der Biosynthese auf Bromid angewiesen. Dieses wird scheinbar von der Wirtspflanze

Abb.: Cyanobakterien produzieren den Naturstoff Aetokthonotoxin, der als Auslöser der Vakuolären Myelinopathie identifiziert wurde und zu einem Massensterben von Vögeln wie dem Weißkopfsaadler führt.

Hydrilla verticillata angereichert und bereitgestellt. Über den Konsum der Pflanzen in Kombination mit den epiphytischen Cyanobakte-

rien verbreitet sich das Toxin erst in Wasservögeln, Fischen, Wasserschildkröten, Schnecken und Kaulquappen und später auch in Raubtieren, die Jagd auf diese Tiere machen. Dabei reichert es sich im Gewebe an, bis es seine tödliche Wirkung entfaltet.

→ Während die Studie auf eindrucksvolle Weise klärt, wie VM ausgelöst wird, stößt sie auch zahlreiche neue Fragen an. Nachdem gezeigt werden konnte, dass sich das Toxin im Laufe der Nahrungskette anreichert, stellt sich beispielsweise die Frage, ob auch Menschen und andere Säugetiere von dem Toxin bedroht sein könnten. Darüber hinaus drängt sich die Frage auf, welchen Anteil der Mensch an dieser Krise hat, wenn man bedenkt, dass es sich bei der Wirtspflanze um eine eingeschleppte, invasive Art handelt und die Biosynthese von Aetokthonotoxin maßgeblich von Bromid abhängt. Da dieses zu großen Teilen anthropogenen Ursprungs ist, könnte eine Reduktion des Bromideintrags in die betroffenen Gewässer ein effektiver Weg sein, um die Toxinbildung zukünftig besser zu kontrollieren. So besitzt beispielsweise ausgerechnet ein verbreitetes Herbizid zur Kontrolle der invasiven Wirtspflanze Bromid als Gegenion, weshalb dessen Einsatz in Zukunft überdacht sollte.

Martin Baunach, Potsdam ■

Gen in den Schlagzeilen

Schützen Neandertaler-Allele vor schweren Corona-Infektionen?

Bis vor etwa 40.000 Jahren lebten die Neandertaler parallel zu den anatomisch modernen Menschen in Eurasien. Durch Vermischung tragen heute lebende Europäer noch etwa zwei Prozent des Genoms der Neandertaler in sich. Da Unterschiede in den Regionen auf den Chromosomen 6, 12, 19 und 21 mit einem verminderten Risiko assoziiert sind, an schweren Formen von COVID-19 zu erkranken, untersuchten Hugo Zeberg und Svante Pääbo (Leipzig) die Frage, ob Allele des Neandertalers dazu einen Beitrag leisten (Zeberg H, Pääbo S, Proc Natl Acad Sci USA (2021), 118:e202630911).

■ Sie identifizierten zunächst auf dem Chromosom 12 einen Einzelnukleotid-Polymorphismus (*single nucleotide polymorphism*, SNP), der bei Neandertalern vorkommt, aber nicht bei Yoruba-Afrikanern, die keine Neandertaler-Gene besitzen. Dieser Leit-SNP (rs10735079) ist mit einem verminderten COVID-19-Erkrankungsrisiko assoziiert. Außerdem ist er bei

Europäern in einem Kopplungsungleichgewicht und bildet einen Haplotyp von ~75 kb. Das relative Risiko einer intensivmedizinischen Betreuung bei einer COVID-19-Erkrankung vermindert sich pro Kopie dieses Haplotyps um 22 Prozent (*odds ratio* = 0,78; Konfidenzintervall 95 %: 0,71–0,85). Innerhalb dieses Haplotyps liegt eine Gruppe von drei Genen, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3*, die für Oligoadenylat-Synthetasen codieren. Insbesondere das *OAS1*-Enzym des modernen Menschen zeigt eine geringere enzymatische Aktivität als das *OAS1*-Enzym des Neandertalers. Weitere Untersuchungen zeigen, dass der Neandertaler-Haplotyp mit einer Frequenz von etwa 50 Prozent in eurasischen Populationen vorkommt und offensichtlich einer positiven Selektion aufgrund vielfältiger Infektionen mit RNA-Viren unterliegt.

→ Die *OAS*-Enzyme werden durch Interferon induziert und durch doppelsträngige RNA (wie wir sie bei der Replikation des Coronavirus finden) aktiviert. Es ist bekannt, dass die gebil-

Abb.: Nachbildung eines älteren Neandertalers im Neanderthal-Museum in Mettmann. Neandertaler-Gene könnten im modernen Menschen schwere COVID-Infektionen verhindern.

deten kurzen Poly-A-Ketten die Ribonuklease L aktivieren, die wiederum doppelsträngige RNA-Moleküle abbaut und damit die Virusreplikation hemmt. Damit gibt es auch einen biochemischen Wirkungsmechanismus für den genetischen Schutzeffekt.

Jochen Graw, Unterschleißheim ■

Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

Remdesivir als Therapieoption gegen COVID-19?

Auch wenn die Verfügbarkeit der verschiedenen Impfstoffe mittlerweile deutlich besser geworden ist, sind wirksame und sichere Arzneistoffe zur Behandlung einer Coronavirusinfektion weiterhin von großer Bedeutung. Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach der Schwere der Erkrankung, wobei symptomatische Behandlungen bzw. supportive Maßnahmen eine wichtige Rolle spielen. Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören u. a. Flüssigkeitstherapie, Thromboseprophylaxe und Sauerstoffgabe. Von den kausalen Therapieansätzen wurde insbesondere Remdesivir bereits sehr früh im Verlauf der Pandemie als mögliche Behandlungsoption diskutiert.

■ Remdesivir ist ein Nukleosidanalogon, das als Virostatikum gegen Ebola- und Marburgfieber entwickelt wurde. Es ist ein Analogon des Adenosins und hemmt so die virale RNA-Polymerase, dadurch kommt es bei der Replikation zum Kettenabbruch. Dies führt in der Folge dazu, dass sich das Virus in den befallenen Zellen nicht weiter vermehren

kann. Die Überlegung, Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 einzusetzen, basierte ursprünglich auf *in vitro*-Befunden. Im Laufe der Pandemie wurden aber auch eine Reihe von klinischen Studien durchgeführt und publiziert. Eine der maßgeblichen Untersuchungen ist dabei die Solidarity-Studie der WHO (WHO Solidarity Trial Consortium, N Engl J Med (2021) 384:497–511). Hierbei wurden in einer groß angelegten multizentrischen Studie neben Remdesivir auch Hydroxychloroquin, Lopinavir und Interferon β 1a bezüglich ihrer Wirksamkeit gegen eine Coronavirusinfektion geprüft. Todesfälle traten in der Remdesivirgruppe bei 301 von 2.743 Patienten

auf, in der Kontrollgruppe waren es 303 von 2.708 Patienten, d. h. es bestand kein relevanter Unterschied. Auch für die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts konnten keine relevante Änderungen festgestellt werden.

→ Andere Studien berichteten teilweise eine Verkürzung der Zeit bis zur Besserung der Symptome, hierauf basiert letztlich auch die Zulassung in der Europäischen Union. Der Nutzen einer Remdesivirtherapie ist aber sehr begrenzt und es können eine Reihe unerwünschter Wirkungen auftreten. Der Einsatz könnte insgesamt also eher nachteilig sein. Folgerichtig hat sich die WHO gegen eine Anwendung von Remdesivir ausgesprochen. Auch wenn es von anderen Organisationen teilweise noch anderslautende Empfehlungen gibt, sollte der Einsatz daher nicht routinemäßig erfolgen, sondern auf die Verwendung im Rahmen von klinischen Studien beschränkt sein.

Henning Hintzsche,
Erlangen, Würzburg ■