

Bruno Canard und Étienne Decroly: Wuhan, ein neues Hiroshima ?

Der genaue Ursprung der Pandemie Covid-19 bleibt unbekannt, kein solider Nachweis erlaubt, die Hypothesen zu validieren. Viele Wissenschaftler verlangen eine unabhängige Untersuchung, befreit von den Widerständen der chinesischen Autoritäten. Denn die in Wuhan beobachteten Nachlässigkeiten stellen Fragen zu den genetischen Manipulationen, die in diesem Labor durchgeführt wurden, wie in aller Welt in solchen des gleichen Typs.

Uns gleich Meistern und Besitzern der Natur machen: Die Gattung Mensch scheint mit Verbissenheit das Programm umzusetzen, das René Descartes in seinem *Diskurs über die Methode* (1637) aufgestellt hat.¹ Ohne irgendetwas zu ändern an ihren zerstörerischen Gewohnheiten für die Lebensbereiche anderer Arten, startet die Menschheit Forschungsprogramme, um bis in die kleinsten molekularen Einzelheiten zu verstehen, wie ein tierisches Virus die Fähigkeit entwickeln kann, sie zu infizieren.

Seit etwa fünfzehn Jahren, hauptsächlich auf Initiative Europas, der Vereinigten Staaten und Chinas, stellen Wissenschaftler den Viren in der Natur nach. Oft finden sie nur genetische Spuren, aufgedeckt mit sehr leistungsfähigen Methoden der Sequenzierung. Manchmal sammeln sie Viren, die sie schaffen anzuzüchten. Wenn sie ein neues finden - z.B. bei den Fledermäusen -, versuchen sie zu verstehen, welche Mechanismen ihnen erlauben oder sie daran hindern, den Menschen anzustecken.

Die Barriere zwischen den Arten zu überwinden, ist etwas wie eine Tür zu öffnen und in einen neuen Raum einzudringen. Es geht darum, das sogenannte Paradigma "des Schlüssels im Schloß" aufzuklären. Auswuchs in Form einer Spitze an der Oberfläche des Virus, stellt das Protein S - wie Stachel (*spike* auf englisch) - den "Schlüssel" des Coronavirus dar. Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen, die sie infizieren werden, bilden ein "Schloß". Bei der Fledermaus, der Ratte, der Katze, dem Schwein, etlichen anderen Tieren und bei den Menschen ist dieser "Schloß"-Rezeptor für bestimmte Coronaviren das Angiotensin-Konversionsenzym 2 (im englischen angiotensin converting enzyme 2 oder ACE2)^{II}.

Die Forschungsprogramme wie *Predemics* und *Prepare* für die Europäische Union und *Preempt* und *Predict* für die Vereinigten Staaten sehen für den Fall, daß der "Schlüssel" eines Virus es nicht schafft, das "Schloß" einer menschlichen Zelle zu öffnen, vor, daß die Forscher ihm dabei helfen. Haben sie Erfolg, kann man besser verstehen, wie dergleichen geschehen könnte, und eine Antwort vorbereiten. Man kann vernünftigerweise denken, daß diese Operationen in der gesicherten Abschirmung einer Einrichtung stattfinden, die für diese Art Studien speziell ausgestattet ist: Ein gesichertes Labor für Pathogene [Krankheitserreger] der Klasse 4 (P4). In Wirklichkeit werden Proben von Viren der Fledermaus, mit unbestimmtem pandemischen Potential, oft eingebracht und studiert in P2 oder P3 klassifizierten Laboren, mit deutlich geringerer Sicherheit. Die Geschichte hat gezeigt, daß trotz Vorsicht Viren entweichen können. So hatte der letzte 1978 an Pocken Gestorbene sich in seinem Büro in der Nachbarschaft eines P2-Labors in Birmingham (Vereinigtes Königreich) infiziert. Nach der Epidemie des Schweren Atemwegs-Syndroms (SARS) 2002 und 2003 wurden spätere Fälle mit Laboren in Singapur, Taipei oder Peking in Verbindung gebracht.¹

Im Zeitalter der Synthese und der Sequenzierung der DNS für alle erlauben die Werkzeuge der gezielten Veränderung des Erbmaterials (...), den "Bart" des "Schlüssels" ein wenig zu modifizieren, auf daß er sich im "Schloß" ordentlich drehe, mit der Bereitschaft, ein Virus zu

schaffen, das potentiell in der Lage ist, sich zwischen Menschen einfach zu übertragen. Diese Versuche mit dem Ziel, genetisch modifizierte Viren zu fabrizieren, werden bezeichnet als "Funktionsgewinne", weil sie ihnen neue Eigenschaften und Funktionalitäten, gefährlich unkontrollierbar, verschaffen können.

Solche Erfahrungen haben schon einige Aufmerksamkeit erzielt, vor allem als das Virus der Vogelgrippe H5N1 - gefährlich, aber schwer übertragbar - in der Folge von Versuchen an Frettchen mit einem pandemischen Potential hatte ausgestattet werden können.² Zu Beginn der 2010er Jahre partizipierte die gegenwärtige Direktorin des virologischen Instituts von Wuhan, Zhengli Shi, mit der amerikanischen Gruppe von Ralph Baric an der Schaffung eines synthetischen Virus der SARS-CoV - Familie mit erweiterten pathogenen Eigenschaften.³

Wenn die Technologien zur Verfügung stehen und es eine ethische Regulierung nicht gibt, werden sie von den Forschern verwendet. In den Vereinigten Staaten durch ein Moratorium im Oktober 2014 ausgesetzt, konnten solche Untersuchungen ab 2017 wieder aufgenommen werden. Doch auch wenn Sicherheits-Schranken eingeführt werden, steigen manche beschwingt darüber hinweg, wie man an der Veränderung des Erbguts menschlicher Embryonen sieht, die von dem Genetiker He Jiankui im Geheimen durchgeführt wurden, um sie widerstandsfähig gegen das AIDS-Virus (VIH) zu machen.⁴ Wenn dieser Genetiker auch wegen "illegaler Ausübung der Medizin" zu drei Jahren Gefängnis verurteilt worden ist, die Reflektion und die gesellschaftliche Debatte scheinen nur wenig Gewicht zu haben gegen die Aussicht auf eine "große Entdeckung" oder die Publikation in einer Zeitschrift mit hohem Zitierungs-Index. Weiterhin müssen wir mit der explosionsartigen Ausbreitung von informellen oder unabhängigen Laboren rechnen, in denen die Untersuchungen ohne jede reale Kontrolle durchgeführt werden könnten. Der Einsatz lohnt: Wer ein Gegenmittel (Impfstoff, Medikament) besitzt gegen ein Virus, das nur er kennt und worüber er allein verfügen kann, hält eine fürchterliche biologische Waffe in der Hand ...

Die verschiedenen Teile des "Schlüssels" sind besonders aufmerksam studiert worden. Für einige Viren ist klar geworden, daß er eine Art "Sicherheitsbügel" besitzt - um die Metapher weiterzuspinnen. Einmal in die Nähe des "Schlosses" gelangt, muß diese Funktion entfernt werden, damit der "Schlüssel" eindringen und drehen kann. Dieser "Sicherheitsbügel" wird bereitgestellt von einem bemerkenswerten molekularen Detail, einige Aminosäuren lang und in der Mitte des Stachels angeordnet, eine "Schnittstelle", die als "Scheren" wirkenden Enzymen zugänglich ist: den Konvertasen von Pro-Proteinen.¹¹ Eine dieser Konvertasen, das Furin¹¹, schneidet den "Sicherheitsbügel" auf der Höhe der "Schnittstelle", und so kann der Schlüssel sich im Schloß drehen. Das Virus kann in die Zelle eindringen und beginnen, sich zu vermehren.

Vor der Identifizierung des SARS-CoV-2 Ende 2019 hatten die Viren der Familie SARS-CoV-1 (am Ursprung der SARS-Epidemie in 2002) einen "Sicherheitsbügel", den das Furin und die anderen Konvertasen schlecht erkannten, was die Ansteckungen begrenzte.

2012 erkrankten sechs Personen, nachdem sie in einer Grotte in der Region von Tongganzhen (Provinz Yunnan), 1.500 km südwestlich von Wuhan, den Kot von Fledermäusen gereinigt hatten. Drei von ihnen erlagen einer Infektion durch ein Coronavirus, verschieden vom SARS-CoV-1 und von Fledermäusen übertragen. Die Krankengeschichte ist in einer These beschrieben, die am Krankenhaus von Kunming, nahe Tongganzhen, realisiert und 2013 publiziert wurde⁵. Proben (aus Biopsien der kranken Minderjährigen¹¹¹ sowie Ausscheidungen und broncho-alveolären Spülungen¹¹ von bei mehrfachen Gelegenheiten in der Grotte eingesammelten Fledermäusen) werden in das Institut für Virologie in Wuhan verbracht, wo in Teilen die Sequenz eines neuen Coronavirus identifiziert und RaTG13 getauft wird, der nächste Cousin des SARS-CoV-2.

Acht Jahre später, am 12. Januar 2020, wird eine erste Sequenzierung des Erbguts von SARS-CoV-2, verantwortlich für Covid-19, vorgenommen. Wenig später veröffentlichen chinesische Wissenschaftler die Sequenz des Genoms inklusive des S-Proteins. Und am 3. Februar 2020 vergleichen Forscher des Instituts für Virologie von Wuhan das Genom von SARS-CoV-2 mit dem bis dahin bekannten nahestehendsten Coronavirus: dem RaTG13⁶. Kurioserweise erwähnen die Autoren weder die Grotte noch die sechs Kranken und die drei Toten, und auch nicht die Tatsache, daß sie bereits seinerzeit ein Teilstück des Genoms gefunden hatten, identisch mit dem des neuen SARS-CoV-2.

Das S-Protein des letzteren wird mit den Stacheln der nächsten Viren verglichen, eingeschlossen des RaTG13. Es ist klar unterschiedlich, wie man es in dem von den Autoren veröffentlichten Schema feststellen kann (*s. das auf unserer Seite ins Netz gestellte Bild: www.monde-diplomatique.fr/63519*).

Auf der linken Seite ist nur die Hälfte des S-Proteins dargestellt und analysiert (Aminosäuren von 1 bis 675). Die Sequenz enthält die Motive, die den Rezeptor erkennen. Die Autoren beschreiben im Detail vier Zonen mit Unterschieden, die sie im ersten Teil des S-Proteins im Vergleich zu anderen bisher bekannten Coronaviren beobachtet haben. Der letzte markierte Block ist der Verbindungsort zum Rezeptor. Veritabler "Bart" des "Schlüssels", erkennt er das "Schloß" ACE2. Der Vergleich der restlichen Aminosäuren (von 676 bis 1273) wird nicht gezeigt und nicht diskutiert.

Auf der rechten Seite haben wir die gleiche Analyse realisiert, aber dieses Mal mit der Gesamtheit der Sequenz des Stachels, von der ersten zur letzten Aminosäure 1273. Überraschung! Nur fünf Aminosäuren nach dem Ende der Analyse in dem publizierten Bild erscheint eine Einfügung von vier Aminosäuren, einzig im SARS-CoV-2, zwischen den Aminosäuren 680 und 685. Diese nur im SARS-CoV-2 gefundenen vier Aminosäuren sind nicht banal: Sie führen eine polybasische "Schnittstelle" ein, sehr effizient, und von der man nachweisen wird, daß sie vom Furin gut erkannt wird.

Ein "erweitertes" Virus

Eine außergewöhnliche Aufregung kennzeichnete die paar Tage nach der Veröffentlichung des ersten Genoms von SARS-CoV-2 am 12. Januar 2020. Der Professor Shan Gao und seine Kollegen hatten diesen "Sicherheitsbügel" entdeckt, der für das Furin empfänglich ist.⁷ Auf unabhängige Weise hatten auch wir diese einzigartige Einfügung aufgespürt und notiert, daß sie in keinem anderen Coronavirus dieser Unterfamilie der Sarbecoviren erscheint und daß sie eine potentiell funktionsfähige "Schnittstelle" einführte.⁸ Weder die Sequenz noch ihre Position sind belanglos: Die polybasischen "Schnittstellen" erlauben eine deutlich bessere Verbreitung des Virus, eine angehobene Pathogenität und einen ganzen Haufen erfreulicher Dinge zur kräftigen Erweiterung der viralen Gefährlichkeit.

Die erste künstliche Einfügung in ein SARS-CoV war 2006 realisiert worden⁹. Das Virus wurde tatsächlich "erweitert"¹⁰ durch einen besseren Übergang von Zelle zu Zelle. Das funktioniert auch sehr gut für das Grippevirus.

Diese vielfachen Auslassungen werfen Fragen auf und erklären die Mobilisierung mehrerer renommierter Wissenschaftler für eine in China zu führende vollständige Untersuchung zum Ursprung des für Covid-19 verantwortlichen Virus. Angesichts einer Pandemie, die mehrere Millionen Tote hervorgebracht und ihren Alltag über den Haufen geworfen hat, verdient die Menschheit den Grund zu kennen, warum diese Einfügung nicht erwähnt und also auch nicht diskutiert worden ist, und das in einem wegweisenden Artikel über die Entdeckung des

SARS-CoV-2, der immerhin 29 Autoren aufzählt, aus vier chinesischen Laboratorien "d'excellence".

Es bleibt erstaunlich festzustellen, wie weitgehend auch ein Teil der wissenschaftlichen Gemeinschaft es darauf anzulegen scheint, zu vergessen oder nicht zu wissen, und so den Verschwörungstheorien das Feld überlassen oder sie sogar alimentieren. Ein dem SARS-CoV-2 sehr nahes Virus mag sich in der Natur finden, auf einer anderen "Zwischenart", mit einer ähnlichen oder identischen "Schnittstelle". Das wird aber nicht erklären, wie es dahin gekommen ist. Die Fragen zu diesem Vergessen bleiben pertinent und werden es bleiben. Die Forscher haben alles Interesse, ihre Arbeit zu tun: Studieren und verstehen, um nicht Opfer einer Wiederkehr des Argwohns derer zu werden, die ihnen eine aufgeklärte und zugängliche Informationspflicht anvertrauen.

Für die Physiker, die an der Atomenergie und der Radioaktivität arbeiteten, gibt es ein vor und ein nach Hiroshima. Ähnlich wird die Virologie gedacht - und verbunden^V - werden müssen, ausgehend von Wuhan. Es bleibt nachzudenken, bevor man sie in todbringende Projekte wie diese famosen Versuche eines "Funktionsgewinns" einbringt. Es erscheint wesentlich, diese Art von Erfahrungen auf internationaler Ebene besser einzufassen, mit der Schaffung eines zwischenstaatlichen juristischen Rahmens und einem Kontrollmechanismus in der Art der internationalen Agentur für Atomenergie, die Kontrollmissionen vor Ort durchführen kann. Nachdem man die Viren, ihre Lebensräume und ihre tierischen Wirte katalogisiert, identifiziert und geschützt hat (ein lobenswerter Teil der Projekte One Health, EcoHealth Alliance etc.), wäre es nunmehr vielleicht besser, sie in Ruhe zu lassen.

Erstveröffentlichung in *Manière de voir* N° 179, Oktober / November 2021
(Die Autoren sind Forschungsdirektoren der CNRS, Labor Architektur und Funktion biologischer Makromoleküle, Universität Aix-Marseille.)
Übersetzung: Bernd Schrader

¹ Davis L. Heymann, Bruce Aylward und Christopher Wolff: *Dangerous pathogens in the laboratory: from smallpox to today's SARS Setbacks and tomorrow's polio-free world*, The Lancet N° 9421, London 15. Mai 2004

² Sander Herfst et al.: *Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets*, Science N° 336, Washington DC 22. Juni 2012

³ Vineet D. Menachery et al.: *A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence*, Nature Medicine N° 25, London 9. November 2015

⁴ David Cyranoski und Heidi Ledford: *Genome-edited baby claim provokes international outcry*, Nature, London 26. November 2018

⁵ Li Xu: *The analysis of six patients with severe pneumonia caused by unknown viruses*, Master-These in klinischer Medizin an der Medizin-Universität von Kunming, 28. Mai 2013

⁶ Zheng-Li Shi et al.: *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*, Nature N° 579, London 3. Februar 2020

⁷ Shan Gao et al.: *A furin cleavage site was discovered in the S-Protein of the 2019 novel coronavirus*, Chinese Journal of Bioinformatics N°18 (in chinesisches), 24. Januar 2020

⁸ Bruno Coutard et al.: *The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade*, Antiviral research N° 176, Amsterdam April 2020

⁹ Kathryn E. Follis et al.: *Furin cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein enhances cell-cell fusion but does not affect virion entry*, Virology N° 350, 5. Juli 2006

Anmerkungen des Übersetzers:

^I ist der Hinweis erforderlich, daß Descartes in einer solchen Formulierung einen Platz für den "göttlichen Vorbehalt" (das alles auch anders sein könnte) bewahrt ?

^{II} Ich habe keine deutsche Entsprechung gefunden.

^{III} mineurs: ob Minderjährige oder Bergleute, kann ich aus dem Kontext nicht entscheiden.

^{IV} "augmenté" wird hier ebenso verwendet wie in der "humanité augmenté", der "verbesserten Menschheit", der Sarkasmus als Zugabe.

^V pensée et pansée: gedacht und verbunden wie eine Wunde.