

Thema **SARS-CoV-2-Varianten**

# Evolution im Zeitraffer

Für den Fortgang des pandemischen Geschehens spielen Fragen zu Eigenschaften, Verbreitung und Bedeutung mutierter Varianten von SARS-CoV-2 eine große Rolle. Die molekulare Surveillance erfolgt am Robert Koch-Institut unter anderem mittels Gesamtgenomsequenzierungen.

**D**as Betacoronavirus SARS-CoV-2 gelangte höchstwahrscheinlich als zoonotischer Erreger gegen Ende 2019 in die menschliche Bevölkerung, vermutlich in Form einer einzelnen Transmission (monophyletischer Ursprung) aus einem noch immer unbekanntem Tierreservoir (1, 2). Ebenso wie zum Beispiel bei Influenzaviren und HIV handelt es sich bei SARS-CoV-2 um ein RNA-Virus, dessen Genom durch eine viral kodierte RNA-abhängige RNA-Polymerase repliziert wird. Trotz der Korrekturaktivität der viralen Exonuklease nsp14 verläuft die Replikation des viralen Genoms nicht fehlerfrei. Dies begünstigt Kopierfehler und damit den Erwerb von Mutationen im viralen Genom.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Mutationen hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, insbesondere der Fehlerrate der viralen RNA-Polymerase und der Gesamtgröße der viralen Population. Ausgehend von einem monophyletischen Ursprung wurde die genetische Diversifizierung von SARS-CoV-2 begünstigt durch die explosi-

onsartige weltweite Verbreitung. Basierend auf den genomischen Unterschieden sind weltweit mittlerweile mindestens 9 verschiedene Kladen bestehend aus 1 021 verschiedenen Viruslinien beziehungsweise -varianten definiert (3). Diese unterscheiden sich in definierten Positionen der viralen Erbinformation, die mit Veränderungen der kodierten Virusproteine und damit besonderen Eigenschaften der jeweiligen Viruslinie einhergehen können.

## Eindeutige Identifikation

Die Zuordnung zu bekannten oder neuen Viruslinien kann zweifelsfrei nur über eine Sequenzierung des vollständigen Virusgenoms erfolgen. Von den 3 parallel verwendeten Nomenklatorsystemen hat jedes bestimmte Stärken, zur Feindifferenzierung wird derzeit sehr häufig die phylogenetische PANGOLIN-Klassifizierung nach Rambaut verwendet, da sie regelmäßig aktualisiert wird und einfach in ihrer Anwendung ist (4, 5).

Zu einem gewissen Teil ist die genetische Fluktuation von RNA-Viren immer zufallsbedingt. Im Rah-

men sogenannter Superspread-Ereignisse kann es beispielsweise zur weitreichenden Ausbreitung eines Virustyps kommen, der anschließend die Viruspopulation dominiert; in geografisch abgegrenzten Gebieten können „founder effects“ zum Tragen kommen, bei denen die regionale Viruspopulation von wenigen „Gründerviren“ abstammt und sich in ihrer Zusammensetzung erheblich von den Viruspopulationen in anderen Regionen unterscheiden kann (6). Viele der beobachteten Mutationen wirken sich nicht erkennbar auf die Viruseigenschaften aus. Mitunter führen die Mutationen jedoch zu Änderungen in viralen Proteinen (z. B. des Spike-Rezeptorbindeproteins), die sich auf die biologischen Erregereigenschaften (z. B. gesteigerte Infektiosität durch erhöhte Rezeptorbindeaffinität) oder auf die Erkennung durch das menschliche Immunsystem (z. B. durch die Veränderung eines Antikörperepitops) auswirken können.

Inwieweit bestimmte Mutationen die Fitness des Virus beeinflussen und ihm so eine erfolgreiche Anpassung an den Selektionsdruck in

Foto: freshidea/stock.adobe.com

der menschlichen Population ermöglichen, wird seit Beginn der Pandemie intensiv erforscht. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Veränderungen des Spike-Rezeptorbindepoteins. Hierbei handelt es sich um ein 1 273 Aminosäuren umfassendes Protein, das aus 2 Untereinheiten besteht, die durch proteolytische Spaltung eines linearen Vorläufers entstehen (*Grafik 1A*).

Das Spike-Protein ist für die Vermehrungsfähigkeit des Virus essenziell, da es den Eintritt in die menschliche Wirtszelle vermittelt, wo die eigentliche Replikation des Virus stattfindet. Die S1-Untereinheit trägt die N-terminale Domäne (NTD) und die rezeptorbindende Domäne (RBD), welche die Bindung an das zelluläre ACE2-Rezeptorprotein vermittelt (*Grafik 1B*); anschließend erfolgt über die S2-Untereinheit die Fusion mit der Wirtszellmembran.

Das Spike-Protein ist gleichzeitig die Zielstruktur neutralisierender (protektiver) Antikörper, die insbesondere auf Regionen der RBD und der NTD abzielen (7, 8).

Änderungen im Spike-Protein können sich deshalb auf die Infektiosität des Virus sowie auf die Antikörperneutralisation auswirken (3).

Ein erstes Beispiel einer im Sinne der Virusverbreitung erfolgreichen Mutation innerhalb des Spike-Proteins ist der Aminosäureaustausch D614G, welcher während der ersten Pandemiewelle im Frühjahr 2020 erworben wurde. Aufgrund einer Konformationsänderung des Spike-Proteintrimers sind Viren des 614G-Genotyps infektiöser als der D614-Ursprungsgenotyp (9–11). Der 614G-Genotyp geht mit höherer Viruslast und stärkerer Übertragbarkeit einher. Er herrscht mittlerweile weltweit vor, während Viren des ursprünglichen Genotyps D614 fast gar nicht mehr zirkulieren (12).

### Besorgniserregende Varianten

Molekulare Surveillance ermöglicht die Beobachtung und Feindifferenzierung zirkulierender SARS-CoV-2-Varianten. Besondere Aufmerksamkeit gebührt hierbei neuen Varianten mit Mutationen, die sich auf die Übertragbarkeit, Immunkontrolle, Virulenz oder Nachweis-

barkeit des Erregers auswirken. Je nachdem, wie deutlich die Hinweise auf derart veränderte Erreger-eigenschaften sind, werden solche Varianten als Variante unter Beobachtung (variant under investigation, VUI) oder besorgniserregende Variante (variant of concern, VOC) bezeichnet. Die WHO listet derzeit 3 VOCs: B.1.1.7, B.1.351 und P.1 (*Tabelle*).

#### B.1.1.7 [501Y.V1; VOC 202012/01]

Im Dezember 2020 wurde aus Großbritannien über die zunehmende Ausbreitung der neuartigen SARS-CoV-2-Linie B.1.1.7 (auch: 20I/501Y.V1) mit besorgniserregenden Eigenschaften hinsichtlich Infektiosität und Ausbreitung berichtet (5, 13). Viren der Linie B.1.1.7 weisen 23 Polymorphismen auf, von denen 17 in Aminosäureänderungen der Virusproteine resultieren, die vorwiegend das Spike-Protein betreffen (*Grafik 1*). Eine charakteristische Deletion im Spike-kodierenden S-Gen (S del 69/70) verursachte falsch-negative Nachweise des viralen S-Gens mittels bestimmter Multiplex-PCR-Systeme. Dieser S-Gen-Ausfall war es, der initial die Aufmerksamkeit auf die Virusvariante lenkte und so die frühe Erkennung dieser neuartigen Viruslinie in Großbritannien sowie zeitnahe Analysen zu ihrer Verbreitung anhand von klinisch-diagnostischen Labordaten ermöglichte.

Die B.1.1.7-Variante hat sich mittlerweile zur vorherrschenden Variante in Großbritannien entwickelt und wurde bislang (Stand 17. Februar 2021) in 88 Ländern nachgewiesen, einschließlich der Bundesrepublik Deutschland. Auch in anderen Ländern wird eine rasche Verbreitung mit Entwicklung hin zur Prädominanz beobachtet (14, 15).

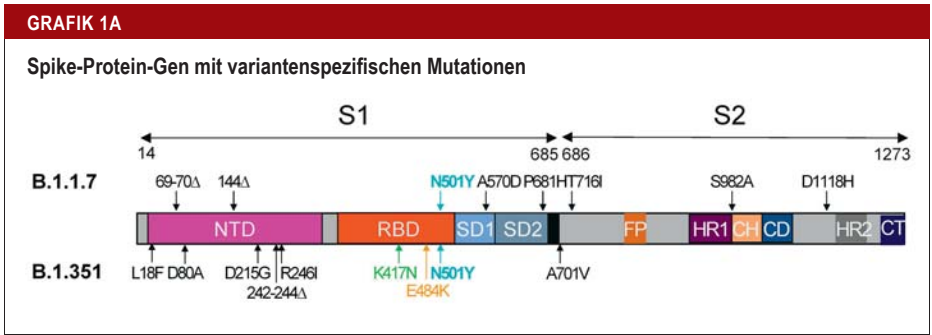
Ursächlich für die erfolgreiche Verbreitung von B.1.1.7 scheint eine im Vergleich zu anderen SARS-CoV-2-Varianten leichtere Übertragbarkeit zu sein: Die Zahl von COVID-19-Fällen, bei denen im Rahmen der PCR-Diagnostik ein S-Gen-Ausfall berichtet wurde (als proxy für diese Variante), stieg rascher an als die von Fällen ohne

TABELLE

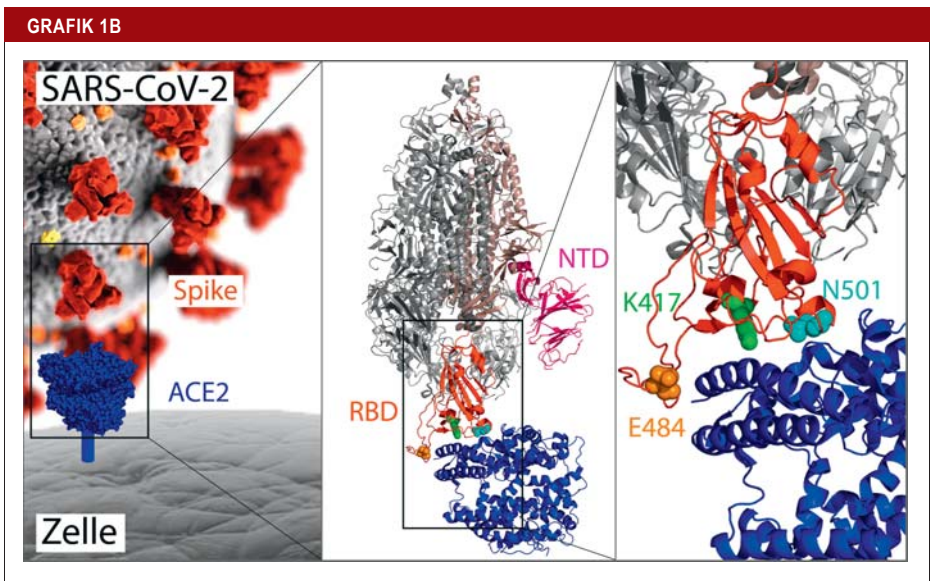
#### Variants of Concern von SARS-CoV-2

	B.1.1.7 20I/501Y.V1 VOC 202012/01	B.1.351 20H/501Y.V2 VOC 202012/02	P.1 20J/501Y.V3 VOC 202101/03
Region des ersten Nachweises	Großbritannien	Südafrika	Brasilien
Mutationen im Spike-Protein (RBD)	ΔH69/ΔV70, ΔY144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H	L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I, V1176F
Transmissibilität	↑	↑	ungeklärt
Rt (effektive Reproduktionszahl)	↑ (16,18)	(↑) (36)	ungeklärt
Secondary Attack Rate	↑ (17)	ungeklärt	ungeklärt
In vitro Daten	501Y: ↑ ACE2 Rezeptoraffinität (23, 24)	501Y & 484K: ↑↑ ACE2 Rezeptoraffinität (23)	501Y & 484K: ↑↑ ACE2 Rezeptoraffinität (22)
Immune escape	Ausreichende Neutralisation durch Plasma von Genesenen und Geimpften (26, 37)	↓ Suszeptibilität gegen Geimpften-/Konvaleszentenplasma (25, 38, 39) ↓↓ Suszeptibilität (Resistenz) in vitro gegen bestimmte monoklonale Antikörper (25) Hinweise auf ↓ Impfstoffeffektivität (28)	↓ Suszeptibilität erwartet, da ähnliche Mutationen vorliegen wie in B.1.351
Virulenz	↑ Fallsterblichkeit (20, 21)	ungeklärt	ungeklärt





Im für das Spike-Protein kodierenden Abschnitt des SARS-CoV-2-Genoms zeigen die Varianten B.1.1.7 (oben) und B.1.351 (unten) charakteristische Mutationen. NTD: N-terminale Domäne; RBD: rezeptorbindende Domäne; SD1/2: Subdomäne 1/2; FP: Fusionspeptid; HR1/2: Heptadenmuster 1/2; CH: Zentrale Helix; CD: Verbindungsdomäne; CT: zytoplasmatische Domäne.



Lokalisation der B.1.1.7- bzw. B.1.351-typischen RBD-Mutationen im SARS-CoV-2-Spike-Protein.

S-Gen-Ausfall (16). Kontaktnachverfolgungsdaten demonstrierten unter den Kontaktpersonen von mit B.1.1.7 Infizierten eine höhere Secondary Attack Rate (1361 Infizierte pro 9228 Kontaktpersonen [15 %]) im Vergleich zu Kontaktpersonen, die mit anderen Viruslinien infiziert waren (1244 pro 11269 [11 %]) (17). Darüber hinaus deuten unterschiedliche Modellierungsrechnungen auf eine um das rund 1,5-fach erhöhte Reproduktionszahl der B.1.1.7-Variante hin (15, 16, 18). Während für B.1.1.7-Infektionen initial eine unveränderte Klinik angenommen wurde, deuten bei begrenzter Studienlage erste Daten auf eine erhöhte Fallsterblichkeit hin (19–21). Die Erfahrungen aus Großbritannien, wo die

B.1.1.7-Variante zum Anstieg der Fallzahl beigetragen hat, zeigen die möglicherweise weitreichenden Folgen der Ausbreitung einer hochtransmissiblen Variante von SARS-CoV-2 auf. Gerade weil von einer noch höheren Transmissibilität ausgegangen werden muss, sind die Maßnahmen zur Viruseindämmung (Containment) wichtig. Dies betont die hohe Bedeutung einer engmaschigen Surveillance zur frühzeitigen Detektion und molekularen Charakterisierung bekannter sowie auch neuartiger Viruslinien.

**B.1.351 [501Y.V2]**

Nahezu zeitgleich mit Berichten über die neue Variante aus Großbritannien wurde im Dezember 2020 über die Ausbreitung einer weiteren

VOC in Südafrika berichtet, ausgehend von der Provinz Ostkap (22). Auch diese Linie, B.1.351 (auch 20H/501Y.V2), entwickelte sich rasch zur lokal vorherrschenden Variante, weshalb eine erhöhte Transmissibilität vermutet wird.

Sie ist durch 9 Aminosäureänderungen gekennzeichnet, von denen 8 das Spike-Protein betreffen (*Grafik 1*); hierzu gehört die von B.1.1.7 bekannte, jedoch unabhängig erworbene N501Y-Mutation, die für eine erleichterte Bindung an menschliche Wirtszellen verantwortlich gemacht wird (23, 24). Zusätzlich zum N501Y-Polymorphismus finden sich weitere Mutationen in der RBD (K417N und E484K) und zahlreiche Polymorphismen in der NTD des Spike-Proteins. Beide Domänen tragen Epitope für neutralisierende Antikörper, weshalb sie entscheidende Strukturen sowohl für die Immunantwort als auch die Vakzinierung und Antikörpertherapie darstellen. Für den Aminosäureaustausch E484K ist bekannt, dass er Resistenz gegen bestimmte monoklonale Antikörper vermittelt (25–27).

Vorab veröffentlichte In-vitro-Studien implizierten zudem eine verringerte Aktivität von Rekonvaleszenten- beziehungsweise Geimpftenplasma gegen Viren, die diese 3 Mutationen tragen. Darüber hinaus gibt es Meldungen, nach denen in Impfstoffstudien der Phase III in Südafrika eine verringerte Effektivität der Vakzine gefunden wurde, was auf die dortige Zirkulation der B.1.351-Linie zurückgeführt wird (28, 29). Es ist also möglich, dass sich die B.1.351-Linie so rasch ausgebreitet hat, weil sie über eine intrinsisch höhere Transmissibilität als der ursprüngliche Genotyp verfügt (23, 24) und/oder weil sie partiell Mechanismen der menschlichen Immunantwort entkommen kann. Sie könnte daher eine Grundlage für die Entstehung sogenannter Immune-Escape-Varianten darstellen.

**P.1 [501Y.V3]**

Im brasilianischen Bundesstaat Amazonas nehmen derzeit Infektionen mit einer weiteren SARS-CoV-2-Variante rasch zu, die als P.1 bzw.

(adaptiert von Wang et al. [23] mit Erlaubnis der Autoren)

Erstellt unter Verwendung der PyMOL 3D-Grafiksoftware (pymol.org)

501Y.V.3 bezeichnet wird. Sie weist ebenfalls eine Reihe von Spike-Protein-Polymorphismen auf, darunter auch 3 RBD-Mutationen an Positionen, die auch in der B.1.351-Linie verändert sind (K417, E484, N501). Aufgrund des Genotyps wird auch für diese Variante eine erhöhte Transmissibilität beziehungsweise verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper diskutiert (30).

Die Mechanismen, die VOCs eine überdurchschnittliche Übertragbarkeit verleihen, sind derzeit nur im Ansatz verstanden. Sie scheinen jedoch durch gemeinsame Polymorphismen im viralen S-Protein wie N501Y getrieben zu sein. Diese verstärken die Bindung an das ACE2-Rezeptorprotein und geben einen Hinweis auf konvergente Anpassungsmechanismen des ursprünglich zoonotischen Virus (23, 24). Denkbar ist, dass die spezifisch in VOCs gefundenen Aminosäureaustausche zu einer Verringerung der minimalen Infektionsdosis führen und die infektiöse Form des Virus stabilisieren, den zellulären Tropismus beeinflussen oder die virale Fitness in anderer Form erhöhen.

Die zellulären und virologischen Determinanten, die einen VOC-Phänotyp bestimmen, herauszuarbeiten, ist Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen. Neben vergleichenden Analysen in Zellkultur-, Organoid- und Tiermodellen stehen hierfür klinische Beobachtungen (z. B. Manifestationsformen, Dauer, Menge der Virusausscheidung), syndrombasierte und integrierte Molekulare Surveillance zur Erfassung der Prävalenz und Verbreitung von Varianten sowie der Schwere der Infektion und pathologische Untersuchungen zur Erkennung von Unterschieden in der klinisch-pathologischen Manifestation zur Verfügung.

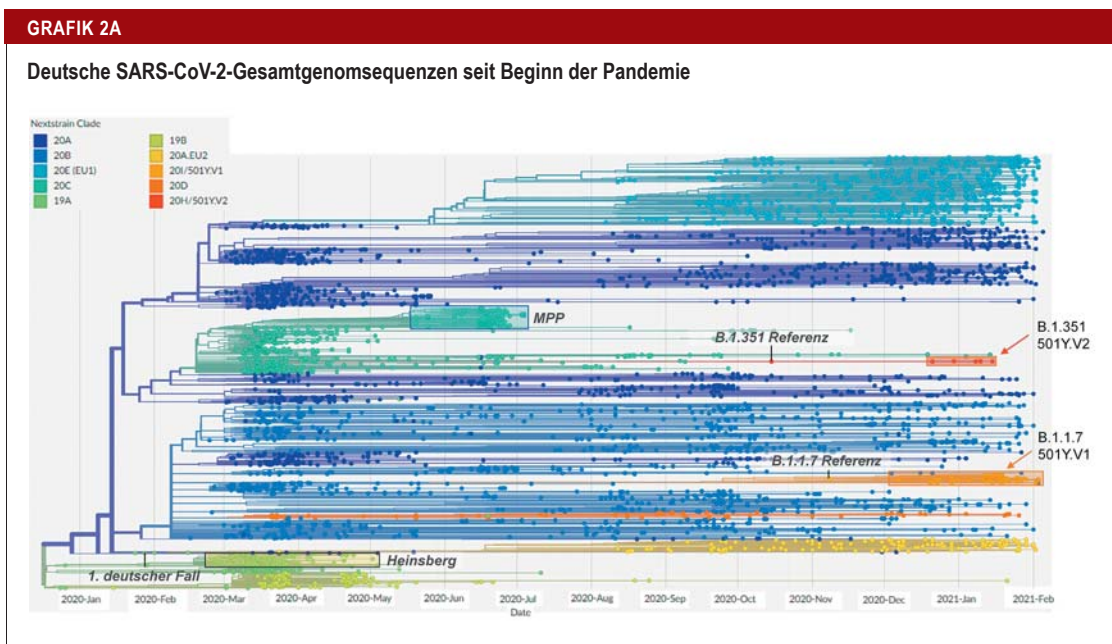
### Aktuelle Situation in Deutschland

Das Robert Koch-Institut (RKI) und das Konsiliarlabor für Coronaviren der Charité – Universitätsmedizin Berlin führen seit Beginn der Pandemie Genomsequenzierungen von SARS-CoV-2 durch, unter anderem im Rahmen der Integrierten Molekularen Surveillance (IMS) für SARS-CoV-2. Die besondere Bedeutung der IMS liegt in der Tatsache, dass die Informationen über

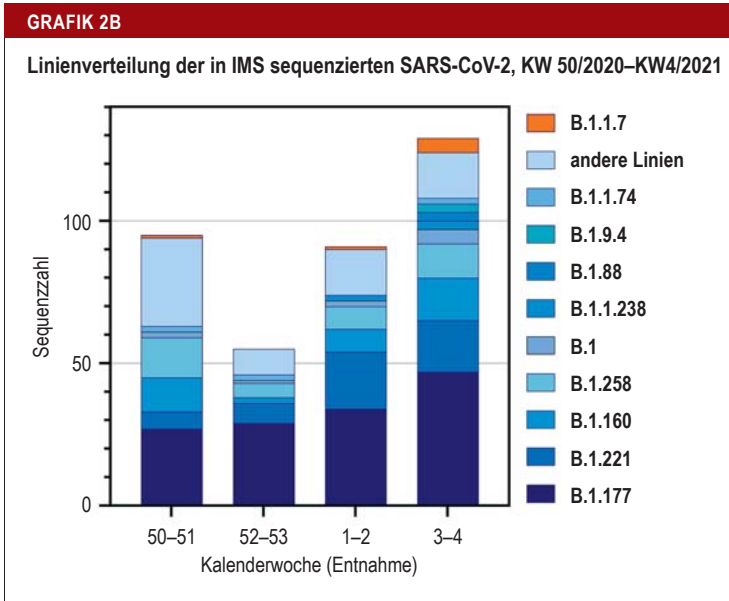
das Genom der jeweiligen SARS-CoV-2-Variante zusammen mit den klinisch-epidemiologischen Informationen der jeweiligen Fälle ausgewertet werden. Somit können in kurzer Zeit Zusammenhänge von Viruslinien mit Krankheitsverläufen erkannt werden.

Basierend auf den erhobenen Genomdaten und Daten, die in Repositorien wie GISAID eingestellt werden, liegen derzeit (Stand: 11. Februar 2021) Informationen zu insgesamt 5 875 deutschen (2020: 4 552; 2021: 1 323) SARS-CoV-2-Gesamtgenomsequenzen vor. *Grafik 2A* gibt einen Gesamtüberblick über die Verwandtschaft der in Deutschland seit Beginn der Pandemie sequenzierten SARS-CoV-2-Genome. Es wird ersichtlich, dass eine Diversifikation erfolgt ist und im Zeitverlauf die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Kladen variiert.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die sequenzierten Viren keine repräsentative Auswahl aller in Deutschland zirkulierenden Viren darstellen: Aufwendige Laboruntersuchungen wie die Gesamtgenomsequenzierung kommen vor allem in besonderen Situationen zum Einsatz, etwa bei Aus-



Die berücksichtigten Genomsequenzen sind als Punkte in Relation zum Entnahmezeitpunkt der entsprechenden Probe (x-Achse) hervorgehoben, während die entsprechende Kladenzuordnung gemäß Nextstrain-Nomenklatur farbkodiert ist. Die Position der SARS-CoV-2-Sequenz des ersten deutschen COVID-19-Falls und Sequenzen aus großen Ausbrüchen sind durch Pfeile gekennzeichnet, ebenso wie die Cluster der VOC-Linien B.1.1.7 und B.1.351 (20I/501Y.V1 und 20H/501Y.V2 gemäß Nextstrain-Nomenklatur). Aus Datenschutzgründen sind nicht alle verfügbaren Sequenzen dargestellt (MPP: fleischerarbeitender Betrieb).



Im Gegensatz zum in 2A dargestellten Datensatz basieren die hier erhobenen und ausgewerteten Sequenzdaten auf einer Zufallsstichprobe, für die eine geringere Verzerrung (z. B. im Sinne der Überrepräsentation von VOCs) anzunehmen ist. Dargestellt ist die Anzahl der 10 am häufigsten nachgewiesenen SARS-CoV-2-Linien an allen sequenzierten SARS-CoV-2-positiven Proben aus dem IMS-SC2-Labornetzwerk.

bruchsgeschehen, bei schweren klinischen Verläufen oder dem Verdacht auf das Vorliegen einer VOC. Daher unterliegen viele der in Sequenzdatenbanken wie GISAID hinterlegten Datensätze einer Verzerrung, in der sehr homogene Datensätze aus einzelnen Untersuchungen beziehungsweise mittlerweile auch VOC-Sequenzen überrepräsentiert sind.

**Molekulare Surveillance**

Das Projekt „Integrierte Molekulare Surveillance für SARS-CoV-2 (IMS-SC2)“ an RKI und Charité wurde etabliert, um (i) die genetische Variabilität und Evolution von SARS-CoV-2 in Deutschland kontinuierlich zu überwachen, (ii) einen differenzierten, durch molekulargenetische Analysen unterstützten Einblick in das Auftreten sowie die Ausbreitungs- und die Transmissionsdynamiken des Virus zu gewinnen, und (iii) einen Zusammenhang zwischen Infektionen mit bestimmten Virusvarianten und klinisch-epidemiologischen Erscheinungsbildern zu erkennen.

Dementsprechend wird ein großer Anteil der Sequenzen anhand von zufällig ausgewählten SARS-CoV-2-positiven Proben aus der geografi-

schon Breite Deutschlands erhoben. Daraus resultiert ein Datensatz, der das Infektionsgeschehen mit geringeren Verzerrungen hinsichtlich der Probenauswahl repräsentiert, als es bei Proben der Fall ist, die aus diagnostischen Zwecken zur Sequenzierung ausgewählt wurden.

Zum Zweck der Surveillance senden derzeit (Stand 17. Februar 2021) 17 über Deutschland verteilte Diagnostiklabore wöchentlich zufällig ausgewählte Proben zur Gesamtgenomsequenzierung an das RKI. Darüber hinaus erfolgen fokussierte Untersuchungen auf Veranlassung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, ebenfalls breit über Deutschland verteilt. Seit Dezember 2020 sind so im Rahmen des IMS-SC2-Projektes am RKI 658 SARS-CoV-2-Genome sequenziert worden, darunter 440 im Rahmen der Surveillance von zufällig ausgewählten Proben.

Grafik 2A zeigt für die Kalenderwochen (KW) 50/2020 bis 4/2021 die Verteilung dieser Zufallsstichprobe auf die unterschiedlichen SARS-CoV-2-Linien im Zeitverlauf. Derzeit entfällt der größte Teil der zirkulierenden Viren auf die Linie B.1.177, die sich im Sommer

2020 ausgehend von Urlaubsrückkehrern aus Spanien ausbreitete und seitdem in ganz Europa vorherrscht. Es gibt bislang keine publizierten Hinweise darauf, dass sich B.1.177-Viren in ihren biologischen Eigenschaften beziehungsweise ihrer Transmissibilität von anderen SARS-CoV-2-Linien unterscheiden (31).

Eine ebenfalls hohe Prävalenz zeigen Viren der in ganz Europa weitverbreiteten Linien B.1.221 und B.1.160. Der Anteil der besorgniserregenden Variante B.1.1.7 an der Gesamtzahl der Sequenzen der zufällig ausgewählten IMS-SC2-Proben lag im Erhebungszeitraum noch auf niedrigem Niveau, zeigte jedoch einen deutlichen Aufwärtstrend mit einem relativen Anteil von 3,9 % in KW 3–4.

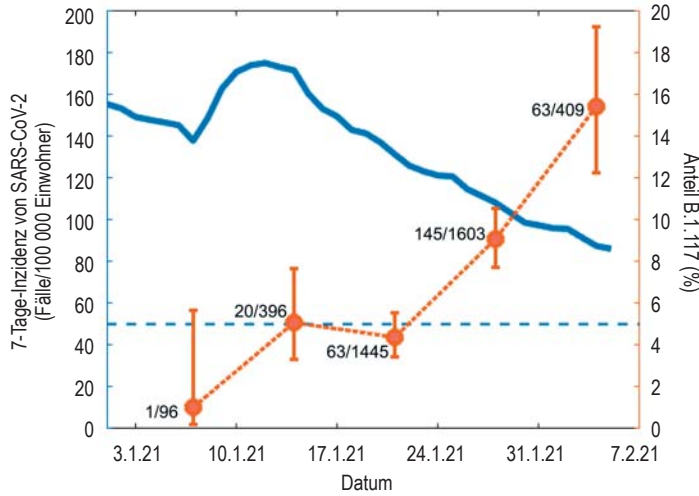
Damit stehen die IMS-SC2-Surveillance-Ergebnisse im Einklang mit anderen Erhebungen des RKI: Eine Ad-hoc-Analyse fand in KW 4 einen Anteil B.1.1.7-positiver PCR-Ergebnisse von 5,6 %, der anschließend rapide auf 22 % anstieg (32, 33). Die Testzahlerfassung des RKI demonstrierte ebenfalls einen VOC-Anteil von 5 % in KW 4, der in KW 5 auf 12 % und in KW 6 auf 22,8 % anstieg. Es handelt sich aber nicht um eine zufällige Stichprobe (32, 33).

Seit Januar 2021 ist der Deutsche Elektronische Sequenzdaten-Hub (DESH) aktiv, über den sequenzierende Labore SARS-CoV-2-Sequenzdaten an das RKI übermitteln (34). Diese technische Plattform, welche im Rahmen der Corona-Surveillanceverordnung realisiert wurde und die Grundlage und Modell auch für die IMS anderer Erreger sein kann, ermöglicht die deutschlandweite Zusammenführung von Sequenzdaten und wird kontinuierlich weiterentwickelt. Eine Analyse der an DESH übermittelten Daten von Zufallsstichproben aus sequenzierenden Laboren in ganz Deutschland sowie der IMS-SC2-Sequenzdaten zufällig selektierter SARS-CoV-2-Proben demonstrierte in KW 3 einen Anteil von 4,4 % für B.1.1.7-Sequenzen an den in Deutschland sequenzierten SARS-CoV-2-Genomen, der in



GRAFIK 2C

Anteil der VOC B.1.1.7 an sequenzierten SARS-CoV-2-Genomen



Linke Y-Achse: deutschlandweite 7-Tage-Inzidenz (gemeldete SARS-CoV-2-Neuinfektionen/100 000 Einwohner/7 Tage); rechte Y-Achse: prozentualer B.1.1.7-Anteil unter 3 949 zufällig ausgewählten SARS-CoV-2-Proben (DESH oder IMS-SC2); für diese sind auch absolute Zahlen (Anzahl B.1.1.7 Sequenzen/Gesamtzahl SARS-CoV-2-Sequenzen) gezeigt (33, 34).

KW 4 auf 9,0 % und in KW 5 auf 15,4 % angestiegen ist (33).

Grafik 2C zeigt für die Kalenderwochen 1–5/2021 den steigenden B.1.1.7-Anteil an den Gesamtgenomsequenzen in DESH bei insgesamt noch sinkender 7-Tage-Neuinzidenz (Summe aller Varianten).

Viren der Linie B.1.351 werden mit einem Anteil von 1,23 % (Stand 17. Februar 2021) in Sequenzdaten gefunden, die via DESH an das RKI übermittelt werden. Viren der Linie P.1 wurden bislang weder in der IMS-SC2 noch in den via DESH übermittelten Daten detektiert, sind in Deutschland aber bereits zumindest einmal nachgewiesen worden (33).

**Zusammenfassende Bewertung**

Mit zunehmender Verbreitung und Populationsgröße von SARS-CoV-2 steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens phänotypisch-relevanter Mutationen im Virusgenom. Die daraus resultierende hohe genetische Diversität ermöglicht eine Selektion angepasster Virusvarianten, deren Fitness zum Beispiel aufgrund leichterer Übertragbarkeit oder geringerer Suszeptibilität gegen die menschliche Immunantwort erhöht ist. Das unabhängige Auftreten von VOCs mit ähnlichen oder gar denselben Mutationen (S-N501Y; K417N/T; E484K) in

3 unterschiedlichen Weltregionen ist ein Indiz für konvergente Evolution.

Anlass zur Besorgnis stellt derzeit die um rund 50 % leichter übertragbare Linie B.1.1.7 dar (16,18). Daten aus der Integrierten Molekularen Surveillance von RKI und Konsiliarlabor für Coronaviren an der Charité sowie aus groß angelegten multizentrischen Ad-hoc-Analysen demonstrieren, dass der Anteil der durch B.1.1.7 verursachten Neuinfektionen Ende Januar 2021 bei knapp 6 % und 2 Wochen später bei geografischer Diversität durchschnittlich bereits bei 22 % lag (32, 33).

Somit dominiert diese Variante das Infektionsgeschehen in Deutschland noch nicht komplett, aber eine weitere Ausbreitung und ein Einfluss auf die Transmission muss erwartet werden. Die Ad-hoc-Analysen werden in den kommenden Wochen wiederholt werden, um den zeitlichen Verlauf des VOC-Anteils in Deutschland zu verfolgen. Wie effektiv die derzeitigen Maßnahmen die Ausbreitung der VOCs begrenzen, wird sich aus den Surveillance-ergebnissen der nächsten Tage und Wochen ablesen lassen.

Sicher ist aber, dass aufgrund der höheren Transmission die Eindämmung der VOC B.1.1.7 schwieriger ist als die der bisher dominierenden SARS-CoV-2-Varianten. Das Auf-

treten von Virusvarianten, die partiell oder komplett resistent gegen neutralisierende Antikörper oder Rekonvaleszenten sind, deutet darauf hin, dass sich SARS-CoV-2 an den herrschenden Immenselektionsdruck anpassen kann. Eine solche Antigendrift könnte die Wirksamkeit von Impfstoffen negativ beeinflussen und würde unter Umständen eine Anpassung der Impfstoffkomposition erfordern, ähnlich wie dies für Influenza schon der Fall ist (35). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Evolution von SARS-CoV-2. Die Coronavirus-Surveillanceverordnung (CorSurV) vom 19. Januar 2021 unterstützt zu diesem Zweck eine erhebliche Steigerung der SARS-CoV-2-Gesamtgenomsequenzierungen mit dem Ziel der Sequenzierung von 5–10 % aller SARS-CoV-2-positiven Proben in Deutschland (je nach Inzidenz).

Quantitative und longitudinale Analysen auf Basis der in DESH erfassten Genomsequenzen erlauben die Etablierung eines Frühwarnsystems zur Erkennung von sich überproportional ausbreitenden bekannten, aber auch neuen Varianten, die dann gezielt beobachtet und analysiert werden können. Diese Surveillance leistet somit einen wertvollen Informationszugewinn für die Pandemiekontrolle. Unabhängig von SARS-CoV-2 ist die jetzt etablierte IMS ein Modell, das künftig auch für weitere Infektionserreger etabliert und genutzt werden sollte, um den Gesundheitsschutz in Deutschland weiter zu verbessern.

**RKI-Autorengruppe „SARS-CoV-2 Integrierte Molekulare Surveillance“**

Korrespondenz: PD Dr. rer. nat. Thorsten Wolff Robert Koch-Institut, Fachgebiet 17: Influzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, E-Mail: wolfft@rki.de

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Der Beitrag unterlag keinem Peer-Review-Verfahren.

Eine vollständige Liste der Autoren: <http://daebl.de/PC74>

Literatur im Internet: [www.aerzteblatt.de/lit0921](http://www.aerzteblatt.de/lit0921) oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 9/2021, zu:

SARS-CoV-2-Varianten

# Evolution im Zeitraffer

Für den Fortgang des pandemischen Geschehens spielen Fragen zu Eigenschaften, Verbreitung und Bedeutung mutierter Varianten von SARS-CoV-2 eine große Rolle. Die molekulare Surveillance erfolgt am Robert Koch-Institut unter anderem mittels Gesamtgenomsequenzierungen.

Literatur

1. Cui J, Li F, Shi ZL: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181–92.
2. Mallapaty S, Maxmen A, Callaway E: „Major stones unturned“: COVID origin search must continue after WHO report, say scientists. *Nature* 10. Februar 2021.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536–44.
4. Alm, E, Broberg EK, Connor T, et al.: Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill* 2020; 25 (32): 2001410.
5. Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al.: Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *Virological* 2020; <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> (last accessed on 26 January 2021).
6. Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC: The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 52–61.
7. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, et al.: Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol* 1995; Biol 380: 197–211.
8. Liu L, Wang P, Nair MS, et al.: Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 2020; 584: 450–6.
9. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al.: Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell* 2020; 183: 739–51.
10. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al.: SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science* 2020; 370: 1464–8.
11. Plante JA, et al.: Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 26 Oktober 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2895-3.
12. Korber, B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al.: Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020; 182: 812–27.
13. Public Health England: Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. PHE Technical Briefing 2020; <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201> (last accessed on 26 January 2021).
14. Borges, V, Sousa C, Menezes L, et al.: Tracking SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (lineage B.1.1.7) dissemination in Portugal: insights from nationwide RT-PCR Spike gene drop out data. *Virological.org* 2021; <https://virological.org/t/tracking-sars-cov-2-voc-202012-01-lineage-b-1-1-7-dissemination-in-portugal-insights-from-nationwide-rt-pcr-spike-gene-drop-out-data/600> (last accessed on 26 January 2021).
15. Statens Serum Institut: Nyt kontakttal for virusvariant B.1.1.7. 2021; <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2021/nyt-kontakttal-for-virusvariant-b117> (last accessed on 26 January 2021).
16. Volz E, Mishra S, Chand M, et al.: Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*, 4. Januar 2020; doi: 10.1101/2020.12.30.20249034.
17. Public Health England: Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 3 2021; [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/959360/Variant\\_of\\_Concern\\_VOC\\_202012\\_01\\_Technical\\_Briefing\\_3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959360/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf).
18. Vöhringer H, Sinnott M, Amato R, et al.: Lineage-specific growth of SARS-CoV-2 B.1.1.7 during the English national lockdown. *Virological.org* 3. Dezember 2020; <https://virological.org/t/lineage-specific-growth-of-sars-cov-2-b-1-1-7-during-the-english-national-lockdown/575>.
19. European Centre for Disease Prevention and Control: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom 20. Dezember 2020; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>.
20. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, et al.: Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01. *medRxiv* 3. Februar 2021; doi: 10.1101/2021.02.01.21250959.
21. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group: Update note on B.1.1.7 severity 11. Februar 2021; <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-update-note-on-b117-severity-11-february-2021>.
22. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al.: Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 22. Dezember 2020; doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
23. Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, et al.: SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor. *bioRxiv* 8. Januar 2021; doi: 10.1101/2021.01.06.425392.
24. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al.: Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell* 2020; 182: 1295–310.
25. Wang P, Liu L, Iketani S, et al.: Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *bioRxiv* 26. Januar 2021; doi: 10.1101/2021.01.25.428137.
26. Wu K, Werner AP, Moliva JI, et al.: mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 25. Januar 2021; doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
27. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al.: Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv* 4. Januar 2020; 10.1101/2020.12.31.425021.
28. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv* 12. Februar 2021; doi: 10.1101/2021.02.10.21251247.
29. Novavax-Impfstoff: Vor allem die südafrikanische Variante mindert die Schutzwirkung gegen COVID-19. *aerzteblatt.de* 29. Januar 2021; <http://daebl.de/PE17>.
30. Faria NR, Claro IM, Candido D, et al.: Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *virological.org* 13. Januar 2021; <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586> (last accessed on 26 January 2021).
31. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, et al.: Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *medRxiv* 27. November 2020; doi: 10.1101/2020.10.25.20219063.
32. Robert Koch-Institut: Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, insbesondere zur Variant of Concern (VOC) B.1.1.7. 2021; [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/DESH/Berichte-VOC-tab.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Berichte-VOC-tab.html) (last accessed on 26 January 2021).
33. Robert Koch-Institut: 2. Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, insbesondere zur Variant of Concern (VOC) B.1.1.7. 2021; [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/)

- DESH/DESH.html (last accessed on 26 January 2021).
34. Robert Koch-Institut: Deutscher Elektronischer Sequenzdaten-Hub (DESH) 2020.
  35. Bieniasz, P: The case against delaying SARS-CoV-2 mRNA vaccine boosting doses. *Clin Infect Dis* 27. Januar 2021; doi: 10.1093/cid/ciab070.
  36. Pearson CA, Russell TW, Davies NG, et al.: Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. 2021; [https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021\\_01\\_11\\_Transmissibility\\_and\\_severity\\_of\\_501Y\\_V2\\_in\\_SA.pdf](https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf) (last accessed on 26 January 2021).
  37. Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al.: Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv* 19. Januar 2021; doi: 10.1101/2021.01.18.426984.
  38. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al.: SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv* 19. Januar 2021; doi: 10.1101/2021.01.18.427166.
  39. Cele S, Gazy I, Jackson L, et al.: Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. *medRxiv* 26. Januar 2021; doi: 10.1101/2021.01.26.21250224.
  40. Hadfield J, Megill N, Bell SM, et al.: Next-strain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics* 2018; 34: 4121–3.
  41. Huddleston J, Hadfield J, Sibley TR, et al.: Augur: a bioinformatics toolkit for phylogenetic analyses of human pathogens. *Journal of Open Source Software* 2021; 6 (57): 2906.



Zusatzmaterial Heft 9/2021, zu:

SARS-CoV-2-Varianten

# Evolution im Zeitraffer

Für den Fortgang des pandemischen Geschehens spielen Fragen zu Eigenschaften, Verbreitung und Bedeutung mutierter Varianten von SARS-CoV-2 eine große Rolle. Die molekulare Surveillance erfolgt am Robert-Koch-Institut unter anderem mittels Gesamtgenomsequenzierungen.

## Autoren

*Dr. med. Djin-Ye Oh M.Sc*<sup>1\*</sup>,  
*Dr. rer. nat. Stefan Kröger*<sup>2\*</sup>,  
*Dr. rer. nat. Marianne Wedde*<sup>1</sup>,  
*Felix Hartkopf*<sup>3</sup>,  
*Dr. rer. nat. Matthias Budt*<sup>1</sup>,  
*Dr. rer. nat. Janna Seifried*<sup>2</sup>,  
*Dr. rer. nat. Aleksandar Radonić*<sup>3</sup>,  
*Essia Belarbi PhD*<sup>4</sup>,  
*Dr. rer. nat. Martin Hölzer*<sup>3</sup>,  
*Dr. rer. nat. Sindy Böttcher*<sup>1</sup>,  
*Dr. rer. nat. Grit Schubert*<sup>4</sup>,  
*Sandra Kaiser M.Sc*<sup>3</sup>,  
*Teresa Domaszewska PhD*<sup>2</sup>,  
*Andreas Sachse*<sup>4</sup>,  
*Dr. rer. nat. Oliver Drechsel*<sup>3</sup>,  
*Romina Grajcar*<sup>2</sup>,  
*Dr. rer. nat. Matthew Huska*<sup>3</sup>,  
*Lanxin Zhang M.Sc*<sup>5</sup>,  
*Dr. rer. nat. Annika Brinkmann*<sup>6</sup>,  
*Kyanoush Yahosseini PhD*<sup>3</sup>,  
*PD Dr. med. Linus Grabenhenrich*<sup>3</sup>,  
*Dr. med. Osamah Hamouda MPH*<sup>2</sup>,  
*Dr. med. vet. Ralf Dürrwald*<sup>1</sup>,  
*Prof. Dr. med. Walter Haas*<sup>2</sup>,  
*Sébastien Calvignac-Spencer PhD*<sup>4</sup>,  
*Torsten Semmler Dr. rer. nat.*<sup>3</sup>,  
*Prof. Dr. med. Lars Schaade*<sup>6</sup>,  
*Prof. Dr. med. Martin Mielke*<sup>1</sup>,  
*Max von Kleist PhD, M.Sc*<sup>5</sup>,  
*Dr. rer. nat. Stephan Fuchs*<sup>3</sup>,  
*Prof. Dr. med. vet. Lothar H. Wieler*<sup>3</sup>,  
*PD Dr. rer. nat. Thorsten Wolff*<sup>1</sup>

## Danksagung

Die Autoren danken Prof. Dr. Christian Drosten und Dr. Victor Corman für die fortwährende Unterstützung des Labornetzwerkes sowie die enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit im Bereich der virologischen Surveillance von SARS-CoV-2. Dank gilt den Autoren zufolge auch den derzeit 17 Laboren des IMS-SC2-Labornetzwerkes, die durch die kontinuierliche Bereitstellung von Probenmaterial die regelmäßige Analyse von SARS-CoV-2-Genomen aus verschiedenen Regionen Deutschlands erst ermöglichen. Darüber hinaus danken sie allen sequenzierenden Laboren für die Bereitstellung von Genomsequenzdaten über die DESH-Plattform des RKI oder öffentliche Repositorien wie GISAID. Des Weiteren danken die Autoren Dr. Ulrike Elgeti, Dr. Jana Eckert und Dr. Astrid Broschkowski für die kritische Durchsicht des Manuskripts. P5 Systemmedizin von Infektionskrankheiten.

<sup>1</sup> RKI, Abteilung 1, Infektionskrankheiten

<sup>2</sup> RKI, Abteilung 3, Infektionsepidemiologie

<sup>3</sup> RKI, MF, Methodenentwicklung und Forschungsinfrastruktur

<sup>4</sup> RKI, Projektgruppe 3, Epidemiologie hochpathogener Erreger

<sup>5</sup> RKI, Projektgruppe 5, Systemmedizin von Infektionskrankheiten

<sup>6</sup> RKI, ZBS, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene

\* Diese Autoren trugen gleichermaßen bei.