

Volker Thiel¹, Jörg Jores²

Ein Klon geht um die Welt

Forschenden des Instituts für Virologie und Immunologie und der Veterinärbakteriologie der Universität Bern und des Bundes ist es gelungen, das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) mittels synthetischer DNA zu klonen. Dies ermöglicht es, die Eigenschaften des Coronavirus zu erforschen und so möglichst schnell antivirale Wirkstoffe, Diagnostika und Impfstoffe zu entwickeln und zu testen. Die in Bern entwickelte Methode kann auch für andere Viren angewendet werden.

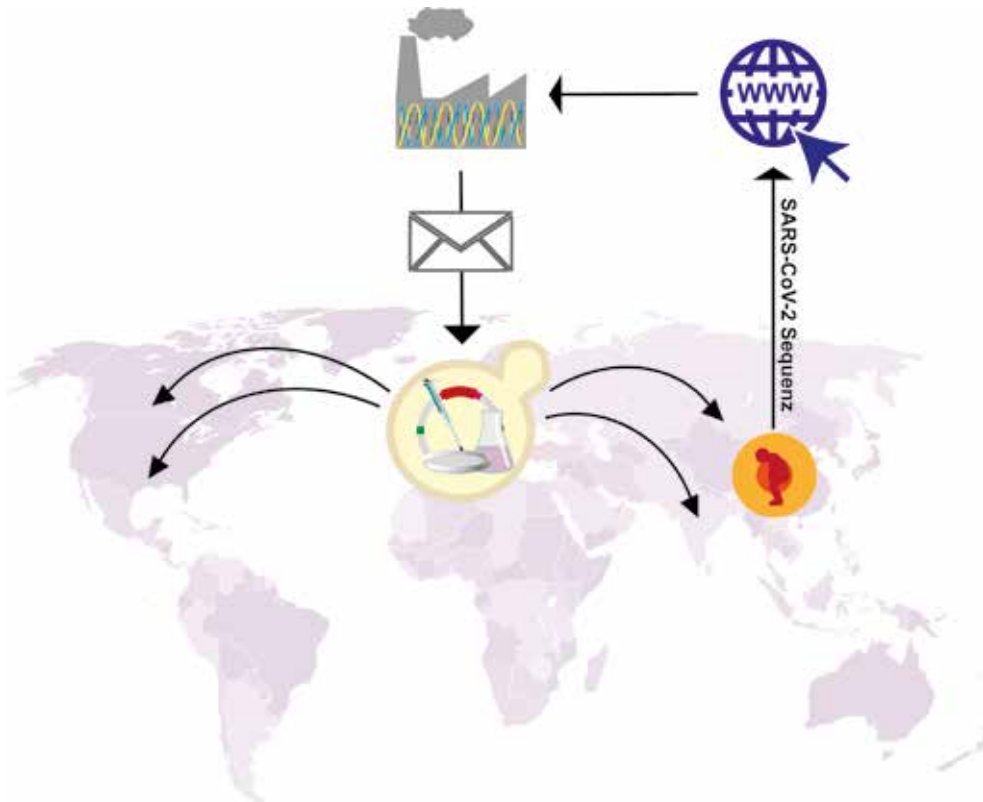


Abb. 1: Das Berner synSARS-CoV-2 wird weltweit als Testobjekt eingesetzt mit dem Ziel, gemeinsame neue Strategien gegen die Pandemie zu entwickeln.

Die SARS-CoV-2-Pandemie nahm ihren Anfang in China im November 2019. Zu eben dieser Zeit hatte ein Team von Forschern um den Virologen Volker Thiel und den Bakteriologen Jörg Jores gemeinsam an der Universität Bern eine Technik entwickelt, die es ermöglicht, rekombinante RNA-Viren unter Zuhilfenahme von synthetischer DNA originalgetreu zu konstruieren und zu mutagenisieren. Die konventionelle Herstellung rekombinanter Viren geschah bislang im Wesentlichen in drei Schritten. Als erster Schritt wurde das RNA-Genom des Virus in Desoxy-

ribonukleinsäure DNA umgeschrieben und in einem Wirt wie dem Bakterium *Escherichia coli* als replizierendes Plasmid kloniert. Dann wurde im zweiten Schritt die doppelsträngige Plasmid-DNA isoliert und mittels eines Enzyms genannt RNA-Polymerase in einzelsträngige infektiöse RNA in vitro umgeschrieben. Diese wurde zu guter Letzt mittels sogenannter Transfektion in tierische Zellen verbracht. Die RNA repräsentiert den viralen Bauplan, und einmal in eine Zelle eingebracht, beginnt der Replikationszyklus, und es entstehen Viren, die dann aus der Zelle freigesetzt werden. Der neuartige Ansatz der Berner Wissenschaftler liegt in der Verwendung von Bäckerhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, beim Schritt eins. In diese kön-

nen im Gegensatz zu *Escherichia coli* ganze Genome von Mykoplasmen mit einer Grösse von >1000000 Basenpaaren kloniert werden. Ausserdem ist die Hefe als Wirt für Klonierungen oftmals auch stabiler als zum Beispiel *Escherichia coli*. Als die Sequenz des SARS-CoV-2-Virus am 10. Januar im Internet erschien, nahmen sich die Berner Wissenschaftler vor, dieses als weltweit Erste mittels synthetischer DNA zu rekonstruieren, was ihnen auch gelang. Das Genom des Coronavirus ist ungefähr 30000 Basen gross. Das Genom wurde per Computer in überlappende Stücke einer Grösse von 2000-3000 Basen fragmentiert. Diese Fragmente wurden chemisch synthetisiert, per Kurier nach Bern geschickt und anschliessend in toto mit einem Plasmid in die Bäckerhefe eingeschleust. Die Hefe formte daraus ein ringförmiges Genom, das anschliessend isoliert wurde. Davon wurde RNA abgelesen, die im Anschluss in tierischen Zellen gebracht wurde, und so entstand das Virus aus Wuhan in einem Schweizer Hochsicherheitslabor innerhalb einer Woche nach Erhalt der synthetischen DNA. Das Hefebasierte Klonierungssystem vereinfacht und beschleunigt die Klonierung von Viren wie auch die Herstellung von Virus-Mutanten, z.B. die Markierung von Viren mit Farbstoffen. Die Berner Methode funktionierte tadellos mit einer Vielzahl von verschiedenen Coronaviren. Die Ergebnisse wurden Ende Februar der Fachwelt mittels eines Preprint-Servers zur Verfügung gestellt und ist auf grosses Interesse gestossen. Die Berner Methode ermöglicht eine extrem zeitnahe Reaktion auf neuartige sich ausbreitende Viren und die Erforschung ihrer Eigenschaften in Echtzeit – während eines Ausbruchs. Die Ergebnisse wurden nun im Journal Nature

1 Prof. Volker Thiel, Institut für Virologie und Immunologie, Universität Bern

2 Prof. Jörg Jores, Institut für Veterinärbakteriologie, Universität Bern

(www.nature.com/articles/s41586-020-2294-9) publiziert.

Geklonete synthetische Viren weltweit für Tests eingesetzt

Nach bisherigem Erkenntnisstand belaufen sich die Ansteckungen mit dem neuen Coronavirus auf über 2 000 000 weltweit (Stand 29.4.) mit mehr als 200 000 Infektionen mit Todesfolge. Deshalb ist es nötig, die Eigenschaften des Virus zu charakterisieren, um möglichst rasch antivirale Substanzen zu testen und Impfstoffe zu entwickeln. Die Berner Forschenden haben dazu beigetragen, diesem Ziel einen grossen Schritt näher zu kommen: Die geklonten synthetischen Viren werden mittlerweile weltweit als Testobjekt verwendet. Sie wurden bisher mehr als 25 Laboratorien in 15 verschiedenen Ländern verfügbar gemacht, um nun für SARS-CoV-2 so schnell wie möglich

neue Wirkstoffe und Behandlungsmethoden zu entwickeln. So kommt das Berner synSARS-CoV-2 um die Welt, und viele Laboratorien in Europa, Asien und Amerika können gemeinsam neue Strategien entwickeln, um die Pandemie zu bekämpfen.

Korrespondenz
volker.thiel@vetsuisse.unibe.ch
joerg.jores@vetsuisse.unibe.ch

Wie das Coronavirus SARS-CoV-2 rekonstruiert wurde

Viren benötigen eine Wirtszelle, um sich zu replizieren – sie dringen in Körperzellen ein und programmieren diese so um, dass diese neue Viren herstellen. Diese neuen Viren treten aus der Zelle aus und werden zum Beispiel durch Tröpfcheninfektion via Husten oder Niesen an andere Wirte weiterverbreitet. Im Berner Modell wurden Stücke des Erbguts des Coronavirus aus synthetischer DNA hergestellt und in Hefezellen mittels transformativ-assoziiierter Rekombination (TAR) zusammengesetzt. Ein künstliches Hefechromosom, auf dem die Erbinformationen des Virus gespeichert ist, war das Resultat. Anschliessend wurde *in vitro* (ohne Hefezellen) mittels RNA-Polymerase infektiöse virale RNA generiert, die in tierische Zellen eingeschleust wurde. In diesen Zellen entstanden dann neue, synthetische Coronaviren.

Gilbert Greub¹, Béatrice Schaad²

Communiquer sur le coronavirus: pourquoi, quand, comment?

Ces deux derniers mois, la Suisse a fait face à une épidémie majeure qui a principalement touché la Suisse romande et le Tessin. Le germe en cause appelé «SARS-CoV-2» est très rapidement apparu dans les médias, et ce dès fin décembre lorsque l'épidémie sévissait en Chine. Comment bien agir au niveau de la communication dans une telle situation?

Introduction

L'épidémie s'est considérablement accélérée lorsque le virus est arrivé dans la région de Milan au début de l'année 2020 et est devenu une pleine réalité pour les Suisses lors du premier cas documenté au Tessin le mardi 25 février.

Au vu de l'importance de cette pandémie qui a touché presque l'ensemble des pays de la planète, au vu du confine-

ment progressif qui a eu lieu en Suisse et de l'arrêt de tout événement majeur sportif ou artistique, l'ensemble de la communication s'est très rapidement centré autour de ce virus à couronne.

Dans ce contexte, de surmédiation et de crise, il était particulièrement important (et il l'est toujours) de bien gérer la communication.

Les questions du public

Par ces lignes, nous évoquerons quelques pistes permettant de bien communiquer autour d'un microbe émergent et nous listerons tout d'abord les principales questions que se pose à chaque fois le

grand public lorsqu'un nouveau virus ou une nouvelle bactérie émerge:

- Qu'est-ce qu'un virus?
- D'où vient-il?
- Comment se transmet-il?
- Quels sont les risques, quelle est sa contagiosité?
- Combien de temps peut-il persister sur différents types d'objets?
- Comment l'éliminer?
- Comment poser le diagnostic de cette maladie? Les tests sont-ils fiables?
- Quelle gravité, quels symptômes et quelle mortalité?
- Quels traitements sont disponibles? Sont-ils efficaces?

¹ Prof. Dr méd. Gilbert Greub, Institut de microbiologie, CHUV Lausanne

² Béatrice Schaad, PD, Prof. titulaire, Service de la communication, CHUV Lausanne