



Startseite Infektionskrankheiten A-Z Coronavirus SARS-CoV-2  
SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten

## SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten

*Änderungen gegenüber der Version vom 22.1.2021: Ergänzungen im Abschnitt Virusvarianten*

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) ist ein neues Coronavirus (Genus: Betacoronavirus, Subgenus: Sarbecovirus) das Anfang 2020 als Auslöser der COVID-19 Erkrankung identifiziert wurde (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Coronaviren sind unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet. Sie werden den Coronaviridae zugeordnet (Unterordnung: Coronidovirineae, Ordnung: Nidovirales, Bereich: Riboviria), in der die große Unterfamilie Orthocoronavirinae vier Gattungen (Genera) umfasst: Alpha-, Beta-, Gamma-, und Deltacoronavirus (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination können Coronaviren relativ leicht ihr Wirtsspektrum erweitern und die Artengrenze überspringen (Graham and Baric, 2010). Die sieben bekannten humanpathogenen Coronavirus-Spezies (HCoV) fallen in zwei Genera: Alphacoronavirus (HCoV-229E, HCoV-NL63) und Betacoronavirus (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2). Vier dieser Spezies zirkulieren weltweit endemisch: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 und HCoV-OC43. Sie verursachen vorwiegend milde Erkältungskrankheiten, können aber mitunter schwere Pneumonien hervorrufen, vor allem im frühen Kindesalter sowie bei alten und immunsupprimierten Menschen (Fehr and Perlman, 2015). SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 sind erst vor kurzer Zeit aus tierischen Reservoirs auf den Menschen übergetreten (Cui et al., 2019). Infektionen mit diesen „emerging pathogens“ können zu schweren Erkrankungen mit tödlichem Verlauf führen.

Coronaviren sind umhüllte RNA-Viren und bilden Virionen mit einem Durchmesser von 80-140 nm (Kaniyala Melanthota et al., 2020). Sie verfügen über ein einzelsträngiges RNA-Genom positiver Polarität von rund 30 Kilobasen Länge, das größte bekannte Genom aller RNA-Viren. Dieses kodiert für nichtstrukturelle Proteine, die für die RNA-Replikation zuständig sind, sowie für die vier Strukturproteine S, E, M und N. Die S-, E- und M- Proteine sind in die Virusmembran eingelagert, die das Nucleokapsid umhüllt, welches sich aus N-Protein (Nucleoprotein) und Virusgenom zusammensetzt (Fehr and Perlman, 2015). Das S (Spike) - Protein ist für den Eintritt in die Wirtszelle zuständig und besteht aus zwei Untereinheiten: Die S1-Untereinheit enthält die Receptor binding domain (RBD), die an den Wirtszellrezeptor bindet; die S2-Untereinheit vermittelt danach die Fusion von Virushülle und Zellmembran. Das Spike-Protein induziert neutralisierende (protektive) Antikörper und ist deswegen für die Impfstoffentwicklung von höchstem Interesse (Enjuanes et al., 1995; Liu et al., 2020). Seit Beginn der Zirkulation von SARS-CoV-2 im Menschen erwerben die Viren eine zunehmende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen in verschiedenen Leserastern des viralen Genoms (wie z.B. nsp2, nsp6, RDRP, S, ORF3A, ORF8 und N), anhand derer die Viren in Clades bzw. Linien unterteilt werden können. Es wird derzeit intensiv beforscht ob bzw. in welcher Form sich bestimmte Mutationen auf die Eigenschaften des Virus wie z.B. Übertragbarkeit, Virulenz oder Immunogenität auswirken. Eine aktuelle Publikation beschreibt die Dynamik der SARS-CoV-2 Clades in europäischen Ländern (Alm et al., 2020).

SARS-CoV-2 verwendet (ebenso wie SARS-CoV und HCoV-NL63) das transmembranäre Enzym ACE-2 als Rezeptor, um in die Wirtszellen zu gelangen; unterstützt wird der Zelleintritt durch die zelluläre Protease TMPRSS2 und andere Proteasen (Hoffmann et al., 2020). ACE-2 und TMPRSS2 werden auf hohem Niveau im Nasenepithel koexprimiert, wodurch man sich die effiziente Vermehrung in und Ausscheidung von SARS-CoV-2 aus den oberen Atemwegen erklärt (Sungnak et al., 2020). Über eine hohe ACE2 Dichte wurde nicht nur im Respirationstrakt, sondern z.B. auch auf Enterozyten, Gefäßendothelzellen, Nierenepithel und Myokardzellen berichtet (Hamming et al., 2004; Hikmet et al., 2020; Varga et al., 2020; Ziegler et al., 2020; Zou et al., 2020). Histopathologische Studien zeigten einen Organotropismus u.a. für Lunge, Darm, Niere, Herz und ZNS (Puelles et al., 2020; Tavazzi et al., 2020; Xiao et al., 2020). Klinisch präsentiert sich die SARS-CoV-2 Infektion in vielen Fällen pulmonal im Sinne einer interstitiellen Pneumonie, die durch ein Acute Respiratory Distress Syndrome

(ARDS) kompliziert werden kann. Neben der Lunge sind aber häufig andere Organsysteme betroffen, was sich in einem breiten Spektrum z.T. schwerwiegender extrapulmonaler Manifestationen äußert (Gupta et al., 2020). Zugrunde liegende Pathomechanismen beinhalten: (i) Zytolyse, d.h. direkte Schädigung der Wirtszellen durch das replizierende Virus, (ii) eine dysregulierte, überschießende Immunantwort, die zu einem lebensgefährlichen Zytokinsturm führen kann (Schulte-Schrepping et al., 2020) und (iii) eine Endothelschädigung, die mit Dysregulation des Renin-Angiotensin Systems einhergehen kann und z.B. thrombo-embolische Komplikationen nach sich zieht (Ackermann et al., 2020; Teuwen et al., 2020).

## Virusvarianten

Seit Beginn der Zirkulation der Zirkulation von SARS-CoV-2 im Menschen erwerben die Viren eine zunehmende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen in verschiedenen Leserastern des viralen Genoms (wie z.B. nsp2, nsp6, RDRP, S, ORF3A, ORF8 und N), anhand derer die Viren in Clades bzw. Linien unterteilt werden können. Es wird derzeit intensiv beforscht ob bzw. in welcher Form sich bestimmte Mutationen auf die Eigenschaften des Virus wie z.B. Übertragbarkeit, Virulenz oder Immunogenität auswirken. Eine Publikation beschreibt die relevanten Nomenklatorsysteme und die Dynamik der SARS-CoV-2 Clades in europäischen Ländern im ersten Halbjahr 2020 (Alm et al., 2020).

Virusvarianten, die die Spike-Mutation **D614G** aufweisen, waren zu Beginn der Pandemie noch selten, herrschen aber mittlerweile weltweit vor, was auf eine erhöhte Transmissibilität zurückgeführt wird (Korber et al., 2020). Auf Ebene des Erregers ist dies mit einer Änderung im Bereich des Spike Proteins hin zu einer offeneren Konformation assoziiert, welche die Bindung an das ACE2 Rezeptorprotein der Zielzellen begünstigt (Yurkovetskiy et al., 2020). Dies resultiert in höherer *in vitro* Infektiosität (niedrigere Infektionsdosis) von 614G Viruspartikeln, die sich insbesondere in Nasenepithelzellen auch effektiver vermehren als D614G Viruspartikel (Hou et al., 2020; Plante et al., 2020). Dies geht außerdem mit höherer Übertragungsrate im Tierexperiment (Hou et al., 2020) sowie höherer Viruslast in klinischen Proben aus dem oberen Respirationstrakt einher. Desweiteren besteht eine höhere Transmissibilität, jedoch liegt kein Anhalt für schwerere klinische Verläufe beim Menschen vor (Korber et al., 2020).

Seit Mitte Dezember 2020 wird aus dem Vereinigten Königreich (VK) über die zunehmende Identifizierung und Verbreitung der sogenannten SARS-CoV-2 VOC **202012/01** (VOC: variant of concern) Variante berichtet (Public Health England, 2020; Rambaut et al., 2020). Diese Viren gehören der Linie **B.1.1.7 (501Y.V1)** an und breiten sich seit September 2020 mit Schwerpunkt im Süden und Südosten Großbritanniens aus. Sie zeichnen sich durch eine ungewöhnlich hohe Anzahl an nicht-synonymen Polymorphismen im Spike Protein [Deletion H69/V70; Deletion 144; N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H] sowie anderen Genombereichen aus, von denen mindestens vier Aminosäureänderungen Einfluss auf die phänotypischen Eigenschaften der Viren nehmen könnten:  
 N501Y: Erhöhung der Affinität für das zelluläre ACE2 Rezeptorprotein (Starr et al., 2020; Zahradnik et al., 2021)  
 ΔH69/ΔV70 Deletion: Gehäuftes Auftreten gemeinsam mit anderen Mutationen der Rezeptorbindungsdomäne des S Proteins.  
 P681H: Könnte die Prozessierung der benachbarten Furinspaltstelle modifizieren.  
 ORF8 Q27stop: Diese Mutation resultiert im Ausfall des ORF8 Gens, dessen funktionale Bedeutung bislang ungeklärt ist.

Während initial keine Hinweise auf eine veränderte Krankheitsschwere in Folge einer Infektion vorlagen, gibt es, bei begrenzter Datenlage, neue Aspekte, dass Infektionen mit dieser Variante mit erhöhter Fallsterblichkeitsrate einhergehen könnten (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020; New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group, 2021). Diese Hinweise müssen aufmerksam weiter beobachtet werden. Epidemiologische und phylogenetische Daten / Modellierungen deuten auf eine rund 1,5-fach erhöhte Reproduktionszahl der neuen Variante hin (Vöhringer et al., 2020; Volz et al., 2021). Kontaktnachverfolgungsdaten von Public Health England zeigen eine höhere Rate an infizierten Kontaktpersonen an [1361/9228 (15%) VOC-Kontakte vs. 1244/11269 (11%) non-VOC-Kontakte] (Public Health England, 2021), so dass man mittlerweile davon ausgeht, dass die neue Variante eine leichtere Übertragbarkeit aufweist. Als potentieller molekularer Mechanismus wird eine höhere Rezeptoraffinität diskutiert, die für den isolierten N501Y Polymorphismus *in vitro* beobachtet wurde (Starr et al., 2020; Zahradnik et al., 2021). Das Spike-Protein ist nach derzeitigem Kenntnisstand die wichtigste Zielstruktur für die Wirkung neutralisierender Antikörper. Polymorphismen in diesem Protein könnten sich daher auf die Effektivität der Impfantwort auswirken. Erste *in vitro* Untersuchungen deuten darauf hin, dass die zugelassenen mRNA-Impfstoffe auch gegen Viren der Linie B.1.1.7 effektiv wirken (Muik et al., 2021).

Die 501Y.V1 Variante ist mittlerweile in vielen Ländern weltweit nachgewiesen worden, einschließlich der Bundesrepublik Deutschland.

Im Dezember 2020 wurde zudem erstmals vom vermehrten Auftreten einer SARS-CoV-2 Variante in Südafrika (B.1.351, 501Y.V2) berichtet, die zahlreiche nichtsynonyme Mutationen im S Protein aufweist [L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, A701V], darunter drei Aminosäureaustausche im Bereich der RBD (K417N, E484K und N501Y) (Tegally et al., 2020). Ob und in welchem Maße die Ausbreitung von 501Y.V2 Viren in Südafrika durch veränderte Erregereigenschaften mitbedingt ist, lässt sich anhand der derzeitigen Datenlage nicht mit Gewissheit sagen. Auch für diese Variante wird erhöhte Transmissibilität diskutiert (Tegally et al., 2020); interessanterweise weisen vorabveröffentlichte *in vitro* Daten auf eine Erhöhung der ACE2-Rezeptoraffinität hin, wenn die Polymorphismen E484K und N501Y kombiniert auftreten (Zahradnik et al., 2021). Des Weiteren mindern die Polymorphismen K417N und E484K die Sensitivität gegen neutralisierende Antikörper, was auf reduzierte Wirksamkeit der Immunantwort nach Infektion bzw. Impfung hindeuten kann (Andreano et al., 2020; Greaney et al., 2021; Wang et al., 2021; Weisblum et al., 2020).

Im brasilianischen Staat Amazonas zirkuliert eine SARS-CoV-2 Variante, die von der Linie B.1.1.28 abstammt, B.1.1.28 P.1 (501Y.V3). Sie weist ebenfalls eine Reihe von S-Protein Polymorphismen auf [L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I, V1176F], und ähnelt in bestimmten RBD-Schlüsselpositionen (K417, E484, N501) der aus Südafrika beschriebenen Variante. Aufgrunddessen werden auch für diese Variante eine erhöhte Transmissibilität bzw. verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper diskutiert (Faria et al., 2021).

## Referenzen

- Ackermann, M., Verleden, S.E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., et al. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383, 120-128.
- Alm, E., Broberg, E.K., Connor, T., Hodcroft, E.B., Komissarov, A.B., Maurer-Stroh, S., Melidou, A., Neher, R.A., O'Toole, A., Pereyaslov, D., et al. (2020). Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill* 25.
- Andreano, E., Piccini, G., Licastro, D., Casalino, L., Johnson, N.V., Paciello, I., Monego, S.D., Pantano, E., Manganaro, N., Manenti, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 escape *in vitro* from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv*, 2020.2012.2028.424451.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536-544.
- Cui, J., Li, F., and Shi, Z.L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181-192.
- Enjuanes, L., Smerdou, C., Castilla, J., Anton, I.M., Torres, J.M., Sola, I., Golvano, J., Sanchez, J.M., and Pintado, B. (1995). Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol* 380, 197-211.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 2020. ECDC THREAT ASSESSMENT BRIEF.
- Faria, N.R., Morales Claro, I., Candido, D., Moyses Franco, L.A., Andrade, P.S., Coletti, T.M., Silva, C.A.M., Sales, F.C., Manuli, E.R., Aguiar, R.S., et al. (2021). Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings.

9. Fehr, A.R., and Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282, 1-23.
10. Graham, R.L., and Baric, R.S. (2010). Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol* 84, 3134-3146.
11. Greaney, A.J., Loes, A.N., Crawford, K.H.D., Starr, T.N., Malone, K.D., Chu, H.Y., and Bloom, J.D. (2021). Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv*, 2020.2012.2031.425021.
12. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T.S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J.C., Wan, E.Y., *et al.* (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017-1032.
13. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L., Lely, A.T., Navis, G., and van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 203, 631-637.
14. Hikmet, F., Mear, L., Edvinsson, A., Micke, P., Uhlen, M., and Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 16, e9610.
15. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280 e278.
16. Hou, Y.J., Chiba, S., Halfmann, P., Ehre, C., Kuroda, M., Dinnon, K.H., 3rd, Leist, S.R., Schafer, A., Nakajima, N., Takahashi, K., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication *ex vivo* and transmission *in vivo*. *Science* 370, 1464-1468.
17. Kaniyala Melanthota, S., Banik, S., Chakraborty, I., Pallen, S., Gopal, D., Chakrabarti, S., and Mazumder, N. (2020). Elucidating the microscopic and computational techniques to study the structure and pathology of SARS-CoVs. *Microsc Res Tech*.
18. Korber, B., Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E.E., Bhattacharya, T., Foley, B., *et al.* (2020). Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 182, 812-827 e819.
19. Liu, L., Wang, P., Nair, M.S., Yu, J., Rapp, M., Wang, Q., Luo, Y., Chan, J.F., Sahi, V., Figueroa, A., *et al.* (2020). Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 584, 450-456.
20. Muik, A., Wallisch, A.-K., Sanger, B., Swanson, K.A., Muhl, J., Chen, W., Cai, H., Sarkar, R., Tureci, .O., Dormitzer, P.R., *et al.* (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv*, 2021.2001.2018.426984.
21. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (2021). NERVTAG note on B.1.1.7 severity
22. Plante, J.A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B.A., Lokugamage, K.G., Zhang, X., Muruato, A.E., Zou, J., Fontes-Garfias, C.R., *et al.* (2020). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*.
23. Public Health England (2020). Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. PHE Technical Briefing.
24. Public Health England (2021). Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 3. .
25. Puelles, V.G., Lutgehetmann, M., Lindenmeyer, M.T., Sperhake, J.P., Wong, M.N., Allweiss, L., Chilla, S., Heinemann, A., Wanner, N., Liu, S., *et al.* (2020). Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383, 590-592.
26. Rambaut, A., Loman, N., Pybus, O., Barclay, W., Barrett, J., Carabelli, A., Connor, T., Peacock, T., Robertson, D.L., and Volz, E. (2020). Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations.
27. Schulte-Schrepping, J., Reusch, N., Paclik, D., Bassler, K., Schlickeiser, S., Zhang, B., Kramer, B., Krammer, T., Brumhard, S., Bonaguro, L., *et al.* (2020). Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*.
28. Starr, T.N., Greaney, A.J., Hilton, S.K., Ellis, D., Crawford, K.H.D., Dingens, A.S., Navarro, M.J., Bowen, J.E., Tortorici, M.A., Walls, A.C., *et al.* (2020). Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell* 182, 1295-1310 e1220.
29. Sungnak, W., Huang, N., Becavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-Lopez, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26, 681-687.
30. Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., Sepe, P.A., Resasco, T., Camporotondo, R., Bruno, R., *et al.* (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 22, 911-915.
31. Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E., Msomi, N., *et al.* (2020). 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.

32. Teuwen, L.A., Geldhof, V., Pasut, A., and Carmeliet, P. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 20, 389-391.
33. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., and Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417-1418.
34. Vöhringer, H., Sinnott, M., Amato, R., Martincorena, I., Kwiatkowski, D., Barrett, J.C., and Gerstung, M. (2020). Lineage-specific growth of SARS-CoV-2 B.1.1.7 during the English national lockdown.
35. Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J.C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W.R., Laydon, D.J., Dabrera, G., O'Toole, Á., *et al.* (2021). Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*, 2020.2012.2030.20249034.
36. Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Barnes, C.O., Finkin, S., Schaefer-Babajew, D., Cipolla, M., Gaebler, C., Lieberman, J.A., *et al.* (2021). mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv*, 2021.2001.2015.426911.
37. Weisblum, Y., Schmidt, F., Zhang, F., DaSilva, J., Poston, D., Lorenzi, J.C., Muecksch, F., Rutkowska, M., Hoffmann, H.H., Michailidis, E., *et al.* (2020). Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* 9.
38. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., and Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 158, 1831-1833 e1833.
39. Yurkovetskiy, L., Wang, X., Pascal, K.E., Tomkins-Tinch, C., Nyalile, T.P., Wang, Y., Baum, A., Diehl, W.E., Dauphin, A., Carbone, C., *et al.* (2020). Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell* 183, 739-751 e738.
40. Zahradník, J., Marciano, S., Shemesh, M., Zoler, E., Chiaravalli, J., Meyer, B., Dym, O., Elad, N., and Schreiber, G. (2021). SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor. *bioRxiv*, 2021.2001.2006.425392.
41. Ziegler, C.G.K., Allon, S.J., Nyquist, S.K., Mbanjo, I.M., Miao, V.N., Tzouanas, C.N., Cao, Y., Yousif, A.S., Bals, J., Hauser, B.M., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 181, 1016-1035 e1019.
42. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., and Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 14, 185-192.

Stand: 25.01.2021