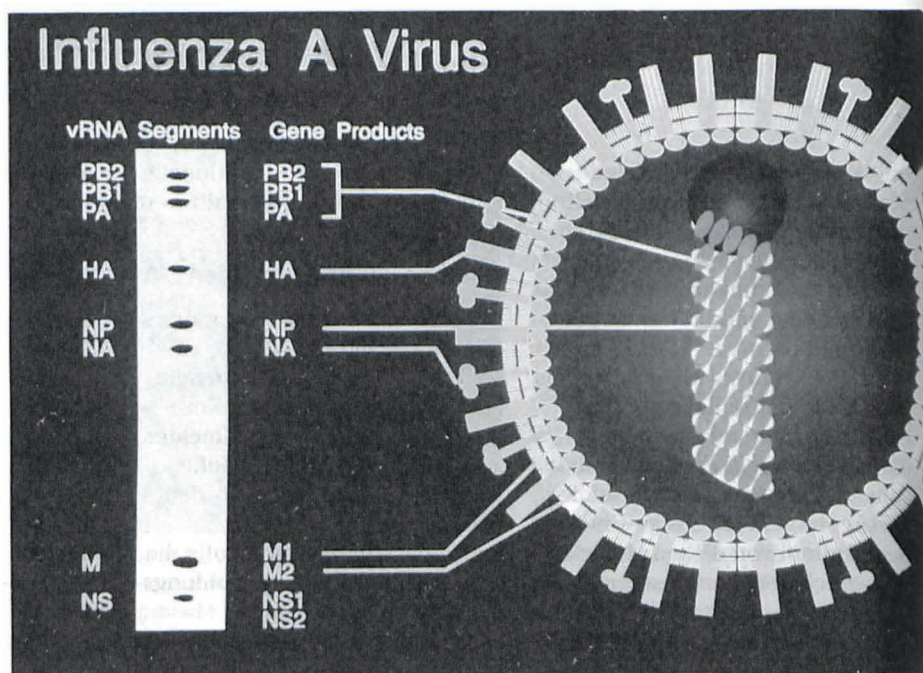


Abbildung 1: Zuordnung der in einem Molekularsieb aufgetrennten RNA-Segmente (Gene) eines Influenzavirus zu den von ihnen kodierten Genprodukten. PB 1, PB 2 und PA = Polymeraseproteine, HA = Hämagglutinin, NP = Nucleoprotein, NA = Neuraminidase, M1 und M2 = Membranproteine, NS = Nichtstrukturproteine (nicht am Aufbau der Viruspartikel beteiligt, aber notwendig für die Virusvermehrung).



Wie werden Viren zu Krankheitserregern?

Das Influenzavirus als Modell ■ Von Rudolf Rott

Viren werden gelegentlich als vagabundierende Träger genetischer Information bezeichnet. Ihr Erbmaterial besteht entweder, wie das jeder Zelle, aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder aber aus Ribonukleinsäure (RNA), die in der im Viruspartikel vorkommenden Form in der Zelle als Vermittler der von Genen ausgehenden Direktiven benutzt wird. Die Virusnukleinsäure ist von einer Proteinhülle umgeben, wozu bei einigen komplizierter aufgebauten Virusarten noch eine zusätzliche Außenhülle kommen kann, die eine virus-spezifisch veränderte Zellmembran darstellt. Auf diese Weise geschütztes genetisches Material kann den Ort seiner Synthese und Wirksamkeit verlassen und so als „Vagabund“ andere Zellen befallen. Zu ihrer Vermehrung sind Viren auf die chemischen Fließbänder und Generatoren lebender Wirtszellen angewiesen, da sie nicht in der Lage sind, aus der Umgebung Stoffe aufzunehmen und diese so umzubauen, daß sie als Energielieferanten und eigene Baustoffe benutzt werden können.

Eine durch Viren ausgelöste Erkrankung beruht auf einem komplexen Prozeß, bei dem sowohl die biologischen Eigenschaften des infizierenden Virus als auch die Reaktion des Organismus auf die Infektion beteiligt sind. So gibt es Viren, die kurz nach der Infektion zu einer akuten Erkrankung führen; die Erreger der Pocken und der Kinderlähmung sind Beispiele dafür. Meistens werden solche Viren innerhalb weniger Wochen von den Abwehrkräften des Organismus aus dem Körper eliminiert. Andere Viren können nach der Infektion im Organismus verbleiben und erst nach Wochen, Monaten oder gar Jahren eine Krankheit hervorrufen, wie der berühmte Erreger des AIDS, das HI-Virus. Wieder andere – Leukämie- oder Papillomviren zum Beispiel – sind in der Lage, die infizierten Zellen zu unbegrenztem Wachstum zu veranlassen, die so Tumoren bilden können. Schließlich können Viren

Folgekrankheiten auslösen, die auf mehr oder weniger gut verstandenen Sekundäreffekten beruhen, wie eine Gürtelrose nach einer Windpockeninfektion. Diesen virusbedingten Krankheitsformen liegen recht unterschiedliche ursächliche Mechanismen zugrunde. Für die Forschergruppe war es daher wichtig, verschiedene Modellviren in ihre Untersuchungen einzubeziehen. Benutzt wurden Influenza- und Parainfluenzaviren als Modell für akut verlaufende Virusinfektionen des Atmungsapparates, sowie das Virus der infektiösen Bursitis der Hühner, das in Gießen erstmals identifiziert und charakterisiert wurde: Es befällt ein wichtiges Immunorgan des Huhnes, die Bursa Fabricii, und zerstört dessen Zellen, so daß die überlebenden Tiere unter einer Immunschwäche leiden. Das Virus der Bornaschen Krankheit schließlich ruft, zumindest bei Pferd und Schaf, eine lang anhaltende Infektion hervor, bei der das im Gehirn sich vermehrende Virus selbst keine lebenswichtigen Funktionen beeinflusst. Die Krankheit wird vielmehr durch eine virusbedingte Immunreaktion ausgelöst, bei der eine bestimmte Art von Immunzellen, die sonst der Abwehr dienen, sich gegen den eigenen Körper richten. Die Bornasche Krankheit hat in letzter Zeit brei-

teres Interesse gefunden, nachdem Hinweise dafür gewonnen wurden, daß das Virus auch den Menschen infizieren und bei ihm möglicherweise zu psychischen Erkrankungen führen kann.

Influenza als Modell

Am Beispiel der Influenzaviren möchte ich versuchen zu zeigen, daß eine einzige Komponente eines Virus für das klinische Bild der Infektion verantwortlich gemacht werden kann. Das Influenzavirus ist der Erreger der gefähr-

Auf welche Weise Viren Infektionskrankheiten verursachen, diese Frage hat bereits den Sonderforschungsbereich 47 beschäftigt, der 1988 nach 21 Jahren erfolgreicher Tätigkeit ausgelaufen ist. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft förderte im Anschluß eine Forschergruppe, die im Verbund mit Arbeitsgruppen aus den Instituten für Virologie in Gießen und Marburg sowie des Institutes für Veterinärpathologie diese Thematik weiterverfolgte.

lichsten Form virusbedingter Erkältungskrankheiten, die häufig – nicht ganz korrekt – als Grippe bezeichnet wird. Ein wichtiges Merkmal der Influenza ist ihr jährliches Auftreten, das immer wieder zu weltweiten Seuchenzügen führt. Dabei können in wenigen Wochen mehrere Millionen Menschen befallen werden.

Das Virus ist ein kugelförmiges Partikel mit einem Durchmesser von einem zehntausendstel Millimeter. Eine Virushülle, die an ihrer Oberfläche feinste stachelartige Fortsätze trägt, umgibt die fadenförmige eiweißhaltige Innenkomponente, an die die genomische Virus-RNA gebunden ist. Die Architektur des Virus ließ sich aufklären, nachdem es gelungen war, das Virus zu zerlegen und die Funktion der einzelnen Komponenten zu ermitteln. Die virale RNA besteht nicht – wie bei den meisten anderen ähnlich aufgebauten Viren – aus einem durchgehenden Einzelstrang, sondern aus acht getrennten Segmenten. Die Segmente konnten getrennt werden, und es zeigte sich, daß jedes Segment einem Gen entspricht, also ein bestimmtes Virusprotein kodiert (Abbildung 1).

Neue Subtypen aus dem Würfelbecher

Die besondere Struktur des Erbgutes erlaubt es, daß unter bestimmten Bedingungen Influenzaviren mit neuen biologischen Eigenschaften entstehen. Das erlaubt unter Umständen das Überwinden der ursprünglichen Wirtsspezifität und die Entfaltung des krankmachenden Potentials im neuen Wirt. Infizieren nämlich zwei verschiedene Influenzaviren, die vom Tier oder vom Menschen stammen können, gleichzeitig dieselbe Zelle, werden die in der Zelle getrennt synthetisierten Virusgene gewissermaßen wie im Würfelbecher gemischt, so daß ein Virus gebildet werden kann, das eine neue Genzusammensetzung besitzt (Abbildung 2). Wildenten und Schweine können als solche „Würfelbecher“ dienen, und da diese im südchinesischen Raum seit jeher in engem Kontakt mit

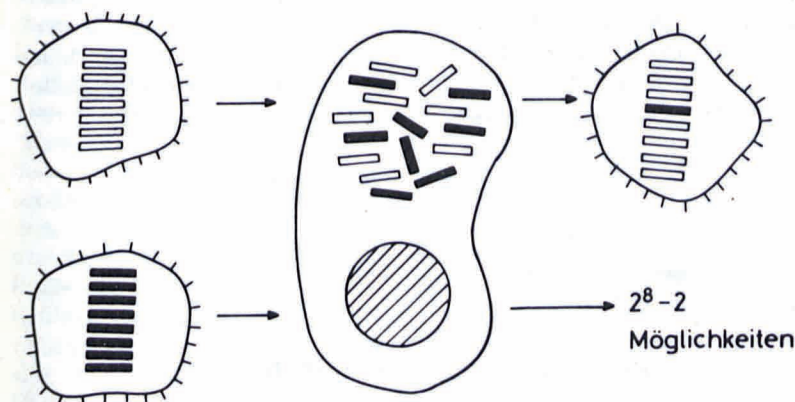
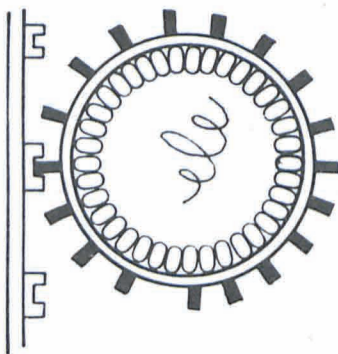


Abbildung 2: Austausch der Gene bei Influenzaviren. Nach gleichzeitiger Infektion einer Zelle mit zwei verschiedenen Influenzaviren können durch den freien Austausch der neu synthetisierten Virusgene (RNA-Segmente) Viren mit neuer Genkomposition und neuen biologischen Eigenschaften entstehen.

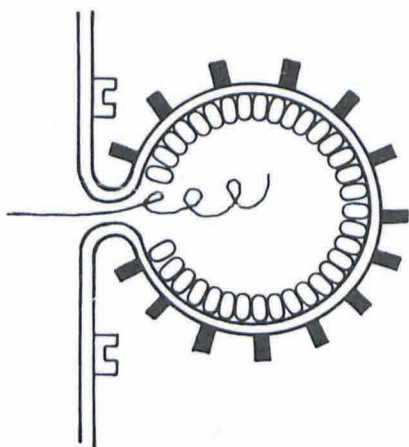


Rudolf Rott leitete von 1964 bis 1994 das Institut für Virologie im Fachbereich Veterinärmedizin. Sein Interesse galt Struktur-Funktionsbeziehungen, Genetik, Immunogenität und Pathogenitätsmechanismen von mensch- und tierpathogenen Viren. Er war von 1968 bis 1988 Sprecher des Gießener Sonderforschungsbereiches 47 und von 1989 bis 1994 der DFG-Forscherguppe „Pathogenitätsmechanismen von Viren“. Daneben beteiligte er sich an der akademischen Selbstverwaltung, zum Beispiel als Mitglied des Senats und des Hauptausschusses der Deutschen Forschungsgemeinschaft und als stellvertretender Vorsitzender des Auswahl Ausschusses der Alexander von Humboldt-Stiftung. Er ist unter anderem Ehrenmitglied der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher „Leopoldina“, der Academia Europaea und der Max-Planck-Gesellschaft.

Adsorption



Penetration (Fusion)



den dortigen Bauern leben, wird erklärlich, warum Influenza-Epidemien häufig aus dieser Ecke der Welt kommen. Nur am Rande sei bemerkt, daß durch Untersuchungen in Gießen gefunden wurde, daß die drei bisher beim Menschen nachgewiesenen Virustypen tatsächlich durch diesen als Reassortment bezeichneten Prozeß entstanden sind.

Wie Influenzaviren die Abwehr unterlaufen

Diese genetischen Arbeiten machten aber auch deutlich, daß für die Krankheitsauslösung dem an der Oberfläche des Viruspartikels herausragenden Hämagglutinin eine entscheidende Rolle zukommt. Das Hämagglutinin konnte isoliert und von verschiedenen Arbeitsgruppen – darunter die

Abbildung 3: Durch das Influenzavirus-Hämagglutinin vermittelte initiale Prozesse der Virusvermehrung. Auf die durch das Hämagglutinin erfolgte Adsorption des Virus an Rezeptoren der Wirtszelle erfolgt die Einschleusung (Penetration) der viralen RNA in das Zellinnere, die auf einer Fusion der Virushülle mit der Zellmembran beruht.

gleichartige Infektionen bildet, sind exakt auf die Struktur dieser Region zugeschnitten – sie passen wie ein Schlüssel zum Schloß. Doch alle Akribie nützt hier nichts. Durch ständig aufeinanderfolgende Mutationen oder durch Austausch des gesamten Moleküls erhalten die Influenzaviren an ihrer Oberfläche eine veränderte immunologische Erkennungsstelle. Dann passiert das gleiche, wie wenn man mit einem falschen Schlüssel ein Schloß zu öffnen versucht: Es funktioniert nicht oder nur mangelhaft – die früher aufgebaute Immunabwehr läuft ins Leere.

Das Hämagglutinin sorgt aber auch dafür, daß sich das Viruspartikel bei der Infektion an bestimmte Strukturen der Zelloberfläche anheften und das genetische Material in das Zellinnere einschleusen kann. Dabei verschmelzen die Membranen von Virushülle und Zelle, der denkbar einfachste Weg für die virale RNA, die Barriere von zwei Membranen zu überwinden (Abbildung 3). Das nach der Infektion von der Wirtszelle neu gebildete Hämagglutinin wird während seines Transportes vom Synthesort zur Zellmembran von Enzymen gespalten. Im sauren Milieu (pH 5) lagert sich dann das Molekül so um, daß eine Region freigelegt wird (Abbildung 4), welche die für die Infektiosität des Virus wichtige Membranfusion vermittelt. Die aktivierenden Enzyme sind bestimmte zelluläre Proteasen, die jedoch nur in wenigen Zellarten vorkommen. Fehlt einer infizierten Zelle diese Protease, werden zwar

Gießener – seine Feinstruktur vollkommen aufgeklärt werden. So trägt das Hämagglutinin an seinem äußeren Teil eine variable Region, die durch Mutationen ständig verändert werden kann. Die Antikörper, die der Organismus zum Schutz gegen künftige

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT
GIESSEN

Prof. em. Dr. Dr.h.c. Rudolf Rott

Institut für Virologie
Fachbereich Veterinärmedizin
Frankfurter Straße 107
35392 Gießen
Telefon (0641) 702-4990

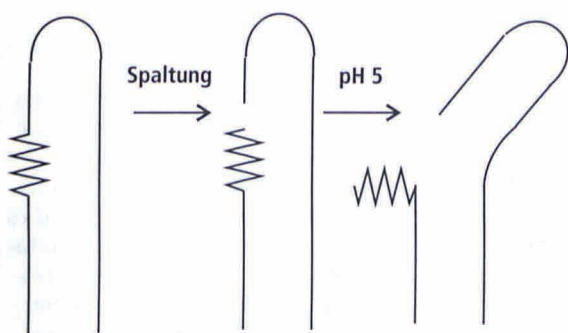


Abbildung 4: Aktivierung des Hämagglutinins durch enzymatische Spaltung und eine Strukturveränderung im sauren Milieu (pH 5), durch welche die für die Membranfusion erforderliche Region (///) zugänglich wird.

Vermutlich kann ein solcher Synergismus zwischen Influenzaviren und bestimmten Bakterien zu den gefürchteten Krankheitsausbrüchen führen, wie bei der Spanischen Grippe des Winters 1918/19, der weltweit etwa 20 Millionen Menschen zum Opfer fielen. Heute gibt es wirksame Impfstoffe zur vorbeugenden Immunisierung. Werden sie nicht eingesetzt und kommt es zur Infektion, ist eine frühzeitige Behandlung mit Antibiotika angezeigt. Aus der Beobachtung, daß Proteaseinhibitoren Mäuse vor dem Tod durch virusbedingte Lungenentzündung bewahren können, mag sich eine zusätzliche Therapiemöglichkeit ergeben, vor allem, wenn antibiotikaresistente Bakterien an der Infektion beteiligt sind. Ich habe versucht, am Beispiel der Influenzaviren zu zeigen, wie eine einzelne Viruskomponente im Zusammenspiel mit Enzymen der Zelle oder Bakterien den Ablauf einer virusbedingten Krankheit bestimmt. Die Aufklärung der Mechanismen, durch die Viren zu Krankheitserregern werden, kann dazu beitragen, Viruserkrankungen besser unter Kontrolle zu bringen. ■

Viruspartikel gebildet, sie sind jedoch nicht infektiös. Sobald die Influenzaviren daher auf Zellen treffen, die die notwendige Protease nicht besitzen, können sie sich nicht mehr im Organismus ausbreiten. Das ist der Grund dafür, warum Influenzaviren des Menschen in der Regel nur eine Erkältungskrankheit hervorrufen, die auf die oberen Atemwege beschränkt ist. Durch Mutationen, die auch entfernt von der Spaltstelle des Hämagglutinins auftreten können, an der die Proteasen angreifen, kann dessen Spaltbarkeit und damit die Virulenz des Virus gesteigert oder verringert werden.

Komplikationen

Eine der gefürchteten Komplikationen der Influenzavirusinfektion ist eine immer noch häufig tödlich verlaufende Lungenentzündung. Dabei werden neben den ursächlichen Influenzaviren Bakterien gefunden, wie sonst relativ harmlose Staphylokokken. Da die Influenzaviren die befallenen Zellen zerstören, wurde bisher angenommen, daß sie den Bakterien gewissermaßen den Pfuhl bereiten, in dem sie sich munter vermehren und ihr Unheil anrichten können. In Gießen wurde jedoch herausgefunden, daß diese Deutung nicht richtig ist. Die Bakterien setzen eine eigene Protease frei, die Hämagglutinin aktivieren kann. Sie tragen so dazu bei, daß eine große Menge infektiöser Viren gebildet wird und in die Lunge gelangt, die dann die Lungenzellen zerstören und damit die Lungen-

entzündung auslösen. Diese Art der Virusaktivierung ist möglich, weil aus Zellen freigesetzte nicht-infektiöse Viren nachträglich, eben auch durch spezielle bakterielle Proteasen in ihre infektiöse Form überführt werden können. Die virusaktivierenden bakteriellen Enzyme konnten isoliert werden. In der Zellkultur und im Mäuseversuch wurde der eindeutige Beweis dafür erbracht, daß sie tatsächlich großen Mengen von Influenzaviren das Eindringen in die Lunge ermöglichen und damit die Lungenentzündung hervorrufen.

Zu allem Überfluß werden auch bei der Entzündung im Gewebe Proteasen freigesetzt, die in ähnlicher Weise das Hämagglutinin des Influenzavirus spalten und damit die infektiösen Eigenschaften des Virus aktivieren können.

Neue Therapiemöglichkeiten

Schließlich war es möglich, eine für Versuchstiere tödliche Lungenentzündung zu verhindern, wenn die Tiere nach einer Mischinfektion mit Influenzaviren und Staphylokokken oder anderen entsprechenden Bakterien mit einem geeigneten Proteasehemmstoff behandelt wurden. Diese Befunde beweisen erneut, daß Bakterienenzyme die krankmachenden Eigenschaften von Influenzaviren steigern können. Da auch bei anderen Virusarten die Oberflächenproteine in ähnlicher Weise aktiviert werden, ist anzunehmen, daß bei den durch sie verursachten Erkrankungen Bakterien eine vergleichbare Rolle spielen.