

Sonderforschungsbereich 535 „Invasionsmechanismen und Replikationsstrategien von Krankheitserregern“

Ende September des letzten Jahres wurde der SFB 535 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) begutachtet. Die Gutachter vermerkten: „Der SFB beschäftigt sich mit spannenden Grundlagenfragen zu Invasionsmechanismen von Krankheitserregern, insbesondere Viren – einer stets hochaktuellen Thematik, die auch weiterhin großen Forschungsbedarf enthält.“ Seit Januar diesen Jahres befindet sich der SFB in seiner vierten und letzten Förderperiode von 3 Jahren. Ziel ist es, nicht nur die laufenden Projekte abzuschließen und zu einem ansehnlichen Gesamtergebnis zusammenzufügen, sondern auch die Grundlage für zukünftige Forschungsverbünde im Bereich der Infektionsbiologie zu schaffen.

Infektionskrankheiten in unserer Zeit

Die Zurückdrängung von Infektionskrankheiten und ihren Erregern ist einer der größten Erfolge der modernen Medizin. Eine so gefährliche und verbreitete Seuche wie die Pocken des Menschen konnte durch konsequente Impfaktionen weltweit ausgerottet werden. Die Kinderlähmung, hervorgerufen durch das Poliomyelitisvirus, steht kurz vor der endgültigen Ausrottung. Pest und Cholera sind zwar nicht völlig ausgerottet, werden jedoch bei den seltenen Ausbrüchen rasch unter Kontrolle gebracht. Bakterielle Infektionen können mit einem ganzen Arsenal unterschiedlicher Antibiotika bekämpft werden, sofern die Behandlung nicht zu spät kommt. Gegen viele virale oder bakterielle Krankheitserreger stehen Impfstoffe zur Verfügung, so dass einige der in früheren Jahrzehnten häufigen Kinderkrankheiten wie Diphtherie, Keuchhusten, Masern, Mumps oder Röteln hierzulande selten geworden sind. Diese Erfolge haben noch in den 1970er Jahren manche Beobachter zu der An-

sicht verleitet, dass Infektionskrankheiten bald ganz besiegt werden könnten, wenn nur die politischen, sozialen und ökonomischen Umstände den Einsatz der verfügbaren modernen Mittel erlauben. Spätestens mit dem Auftreten von AIDS wurde deutlich, dass dies ein Irrglaube war. Malaria und Tuberkulose, die scheinbar zurückgedrängt waren, nehmen wieder zu und fordern Millionen von Todesopfern pro Jahr. Bakterien, die gegen fast alle Antibiotika resistent sind, breiten sich auch in Deutschland aus. Fast jährlich tauchen neue infektiöse Bedrohungen wie z. B. Rinderwahnsinn, SARS, West Nil-Fieber oder Vogelgrippe auf, die aufwändige Kontrollmaßnahmen erfordern und riesige wirtschaftliche Verluste verursachen. Im Folgenden sollen zunächst einige allgemeine Aspekte von Infektionen anhand derjenigen Krankheitserreger, die Gegenstand des SFB sind, behandelt werden. Danach werden die Geschichte und die Zusammensetzung des SFB und schließlich die angewandten Methoden und Forschungsergebnisse dargestellt.

Infektion und Evolution

Infektionskrankheiten sind Folge der Auseinandersetzung eines Wirtsorganismus mit einem Erreger. Viele Wissenschaftler halten diese Auseinandersetzung sogar für die Hauptantriebskraft der Evolution. In der Tat gibt es viele Erreger-Wirt-Kombinationen, bei denen mit Hilfe der Molekulargenetik eine Jahrtausende währende Ko-Evolution nachgewiesen werden kann. Bei solchen Konstellationen hat sich zwangsläufig ein Gleichgewicht zwischen Erreger und Wirt eingespielt. Weder darf die Immunabwehr des Wirts den Erreger so stark unterdrücken, dass seine Vermehrung und Ausbreitung völlig zum Erliegen kommen, noch darf der Erreger den Wirt durch ungebremste

Vermehrung so schädigen, dass ihm seine Existenzgrundlage entzogen wird. Ein im SFB 535 erforschter Erreger, der wahrscheinlich schon seit mehr als hundert Millionen Jahren in bestimmten Vogel- und Säugetierwirten immer dieselbe ökologische Nische besetzt, ist das *Hepatitis B Virus*. Häufig ruft dieses Virus überhaupt keine merkliche Krankheit hervor. Erst durch die in der Neuzeit stark verlängerte Lebenserwartung kommt das pathogene Potential dieses Virus in Form von Leberzirrhose und Leberkrebs ab dem 40. Lebensjahr in großem Umfang zum Tragen.

Pathogenität und Wirtswechsel

Bei vielen wichtigen Infektionskrankheiten hat sich das Gleichgewicht Erreger-Wirt noch nicht eingestellt oder es ist durch Auftreten neuer Varianten labil. Dies gilt insbesondere dann, wenn ein Erreger seinen Wirt wechselt, z. B. von einer bestimmten Tierart auf den Menschen oder von einer Tierart auf eine andere übergeht. Aktuelles Beispiel sind *Influenzaviren*, die bei Wasservögeln, aber auch bei Säugern in vielen mäßig pathogenen Varianten vorkommen. Auch diese mäßig pathogenen Varianten fordern jährlich zehntausende von Todesopfern, vorwiegend unter bereits geschwächten Personen, jedoch sind es nicht diese normalen Varianten, welche zur Zeit so große Sorgen bereiten. Gefürchtet wird die spontane Entstehung von hochpathogenen Influenzavarianten, die sich zudem so verändern können, dass sie neue Wirtspopulationen erobern und massiv schädigen können. Die aktuellen Anzeichen sprechen in der Tat dafür, dass die hochpathogene und für Vögel bereits hochinfektiöse Variante H5N1 unter Erwerb einiger weniger zusätzlicher Mutationen auch für den Menschen hochinfektiös werden könnte und so ein ähnliches Desaster wie die „Spanische Grippe“ von 1918/19 hervorrufen könnte.

Noch unbekannt sind die Reservoirs der Filoviren, einer Familie fadenförmiger Viren, mit den Arten „*Marburgvirus*“ und „*Ebolavirus*“. Sie rufen insbesondere in Afrika ein häufig letales hämorrhagisches Fieber hervor, für das es noch keinen Impfstoff und auch keine Therapie gibt. Man vermutet, dass diese Viren in Fledermäu-

sen vorkommen. Es sind nämlich häufig Nagetier- oder Fledermaus-Arten, die bestimmte für den Menschen und andere Tierarten hochgefährliche Viren symptomlos beherbergen.

Es gibt viele weitere Beispiele für die Übertragung hoch pathogener Erreger vom Tier auf den Menschen. Beim Rind gibt es eine Unterart des Darmbakteriums *Escherichia coli*, die beim Menschen zum lebensbedrohlichen hämolytisch-urämischen Syndrom führen kann, während die Rinder selbst meist symptomlose Träger des Keimes sind.

Nun sind die meisten bakteriellen Erreger im Gegensatz zu Viren in der Lage, auch auf unbelebten Nährböden, z. B. auf oder in Nahrungsmitteln zu wachsen, d. h. sie brauchen nicht unbedingt eine lebende Tierart als Reservoir. Ein Beispiel sind die *Listerien*, eine Bakteriengruppe, die sich hervorragend an unterschiedlichste Umweltbedingungen anpassen können, z. B. an Wachstum in der Kälte. Im Gegensatz zu den meisten Bakterien hat eine pathogene Listerienart (*L. monocytogenes*) die Fähigkeit erworben, in lebende Wirtszellen einzudringen, sich dort zu vermehren und sich von Zelle zu Zelle weiter zu verbreiten. Übertragen werden die Listerien meist durch von Tieren stammenden Nahrungsmittel, selbst wenn diese gut gekühlt waren. Bei Menschen mit unreifem oder geschwächtem Immunsystem kann *L. monocytogenes* lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen.

Persistenz und Immunität

Weniger spektakulär, letztlich aber nicht weniger gefährlich, sind Erreger, die keine akuten, sondern zunächst kaum bemerkte chronische Infektionen hervorrufen, welche erst nach Jahren oder Jahrzehnten zu dann unumkehrbaren Organschäden und letztlich zum Tod führen. Einer der unheimlichsten Vertreter solcher Erreger, ist das *Virus der Borna'schen Krankheit*, das bei Pferden eine fortschreitende Entzündung des Gehirns mit massiven zentralnervösen Störungen bewirkt. Wie so oft bei Infektionen ist es die Immunabwehr des Wirts und nicht der Erreger, der die Krankheit erzeugt (Immunopathogenese).

Hepatitis Viren der Typen *B* und *C* können sowohl akute als auch chronische Leberentzündungen (Hepatitis) hervorrufen, wobei eine heftige akute Erkrankung meist ausheilt, während eine scheinbar milder akuter Verlauf oft zur Chronizität führt. Zwar kann in seltenen Fällen auch eine akute Hepatitis zum Tode führen, weitaus mehr Opfer fordert jedoch die chronische Hepatitis. Ob eine Infektion akut oder chronisch verläuft hängt auch vom Immunsystem des Wirts ab. Foeten und Neugeborene haben ein noch unreifes Immunsystem. Eine Übertragung von der Mutter auf den Foetus oder auf das Neugeborene führt daher oft zu einer chronischen Infektion auch mit solchen Erregern, die beim immunkompetenten Erwachsenen lediglich eine vorübergehende Infektion hervorrufen.

Ein interessantes Beispiel für diese Situation gibt die Gruppe der *Pestiviren*, deren bekanntester Vertreter der Erreger der *klassischen Schweinepest* ist. Dieses für Schweine pathogene Virus tritt in unterschiedlichen Varianten auf und kann innerhalb weniger Tage nach Infektion zum Tod des Wirts führen. Ein verwandtes Virus der Rinder, das „*Bovine Virus-Diarrhöe Virus*“ (*BVDV*) ist in der Regel weniger pathogen und führt beim erwachsenen Rind nur zu einer vorübergehenden Infektion mit milden oder gar keinen Symptomen. Das Virus kann jedoch von einer infizierten trächtigen Kuh auf den Foetus übertreten und dort zu einer chronischen Infektion führen, die nach der Geburt zunächst symptomlos bleiben kann, obwohl sich das Virus stark vermehrt und ständig ausgeschieden wird. Aufgrund von zufällig auftretenden spontanen Mutationen kann jedoch aus dem weniger pathogenen persistierenden Virus eine hochpathogene Variante entstehen, die das chronisch infizierte Tier innerhalb von wenigen Tagen tötet. Der Vergleich von wenig pathogenen mit hochpathogenen Formen einer Erregerart ist eines der spannendsten Kapitel der modernen Infektionsforschung.

Infektion und Umwelt

Das Auftreten und die Verbreitung von Infektionserregern werden entscheidend von den Umweltbedingungen bestimmt, in denen die Wirts-

organismen leben. Dies gilt in besonderem Maße für parasitäre Krankheitserreger. Viele von ihnen müssen im Lauf ihres Lebenszyklus Stadien in verschiedenen Wirtsarten verbringen. Nach AIDS ist *Malaria* unter den Infektionskrankheiten zurzeit die häufigste Todesursache. Die Erreger (*Plasmodien*), einzellige Parasiten, vermehren sich in bestimmten Mückenarten, und werden bei der Blutmahlzeit auf den Menschen übertragen, wo sie sich ebenfalls massenhaft vermehren und vom Immunsystem nur schwer zu eliminieren sind. *Trypanosomen* sind eine weitere Familie von einzelligen Parasiten, die von Insekten übertragen werden. Eine Art ruft in Süd- und Mittelamerika die chronisch verlaufende Chagas-Krankheit hervor, andere Arten verursachen die Schlafkrankheit in Afrika. Die Verbreitung dieser schweren parasitären Krankheiten wird fast ausschließlich vom Lebensraum der Zwischenwirte, den blutsaugenden Insekten bestimmt.

Ähnliches gilt auch für viele Wurmerkrankungen. Unter den parasitären Würmern sind die verschiedenen *Schistosomenarten* („Pärcheneigel“), die in den großen Venen des Wirts leben, als Krankheitserreger besonders wichtig. Die reichlich abgelegten Eier durchdringen das Gewebe des Wirts, um über den Darm oder die Blase ausgeschieden zu werden. Dabei rufen sie schwere chronische Entzündungen (z. B. Bilharziose) hervor. Die aus den freigesetzten Eiern geschlüpften Larven müssen ein Lebensstadium in ihrem Zwischenwirt, einer Wasserschneckenart, verbringen, bevor sie in neue menschliche Opfer durch die Haut eindringen können. Künstliche Bewässerung, Stauseen und häufige Überschwemmungen begünstigen die Ausbreitung der hier genannten Zwischenwirte und so auch die Verbreitung der in ihnen lebenden Krankheitserreger.

Gießen – ein Zentrum der Infektionsforschung

Nur wenige Universitäten haben ähnlich gute Voraussetzungen für die Erforschung von Infektionskrankheiten wie die Justus-Liebig-Universität. Dies beruht auf der Existenz zweier medizinischer Fachbereiche, der Veterinärmedizin und der Humanmedizin. Während 34

deutsche Universitäten einen Fachbereich (Human)-Medizin haben, gibt es in Deutschland nur fünf veterinärmedizinische Fachbereiche. Bedenkt man, dass Infektionskrankheiten in der Veterinärmedizin eine noch größere Rolle als in der Humanmedizin spielen, wird allein daraus deutlich, dass Infektionsbiologie nicht zufällig ein Forschungsschwerpunkt in Gießen ist. Dazu kommt, dass einer der bedeutendsten Virusforscher der letzten Jahrzehnte, *Rudolf Rott*, schon in den 1950er Jahren in Gießen Veterinärmedizin studiert hat und 1964 vom Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen nach Gießen auf einen der ersten Lehrstühle für Virologie überhaupt berufen wurde. In der Folgezeit hat *Rudolf Rott* nicht nur sein eigenes Institut zu großer Blüte geführt, sondern auch das wissenschaftliche Umfeld in Gießen maßgeblich mitgestaltet. Mehrere der beteiligten Institute haben 1972 im damals neu erbauten Mehrzweckinstitut in der Frankfurter Straße 107 eine Heimat gefunden. *Rudolf Rott* war es auch, der 1968 den SFB 47 „Pathogenitätsmechanismen von Viren“ gründete. Dieser SFB war so erfolgreich, dass er über die üblichen 12 Jahre hinaus bis 1988 gefördert wurde. Aus dem SFB 47 gingen der SFB 272 „Molekulare Grundlagen biologischer Schaltvorgänge“ (Sprecher *Gerd Hobom*) und der SFB 249 „Pharmakologie biologischer Makromoleküle“ (Sprecher *Ernst Habermann*) hervor. Infektionsbiologische Fragestellungen hatten am Forschungsprogramm dieser beiden SFBs einen großen Anteil, waren aber nicht das übergeordnete Thema. Als 1994 diesen SFBs im Rahmen einer Finanzierungskrise der DFG nur noch eine verkürzte Förderungsperiode zugestanden wurde, lag es für die auf dem Gebiet der Infektionsforschung tätigen Wissenschaftler nahe, einen neuen SFB zu gründen, wobei sich „Invasionsmechanismen und Replikationsstrategien von Krankheitserregern“ als übergeordnetes Thema herauskristallisierte. Auf Anraten der DFG konnten die interessantesten Themenbereiche Tumorbologie und Infektionsimmunologie damals nicht einbezogen werden. Nach erfolgreicher Begutachtung konnte der SFB 535 Anfang 1997 seine Arbeit aufnehmen. In der Folgezeit erwies er sich nicht nur als sehr

nützliches Förderinstrument, sondern auch als ein sehr wichtiger hochschul- und wissenschaftspolitischer Faktor. Schon Mitte der 1990er Jahre gab es Pläne, das Institut für Medizinische Mikrobiologie am Fachbereich 11 (Humanmedizin) zu verkleinern und die freiwerdende C4-Professur nicht wieder zu besetzen. Angesichts der großen Bedeutung dieses Fachs für den gerade gegründeten SFB 535 wurden diese Pläne nicht realisiert, sondern der Lehrstuhl mit *Trinad Chakraborty* besetzt. Mit der Gründung und Koordination des „Giessen Research Center in Infectious Diseases“ (GRID) hat *Chakraborty* der bakteriologischen und immunologischen Verbundforschung in Gießen große Impulse gegeben. Damit verbunden ist auch die Federführung eines Teilbereichs im Nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFN) mit dem Thema: „Von Pathogen-induzierten Signaturen zu therapeutischen Zielgenen: Vergleichende und funktionelle Analyse der inflammatorischen Reaktion bei Gesunden und Erkrankten.“ Nun waren die Kürzungspläne der Landesregierung damit keineswegs zu den Akten gelegt. Ende 2003 wurde einer überraschten Öffentlichkeit der Plan präsentiert, die Universitätsklinikum Gießen und Marburg so zu fusionieren, dass jede Fachrichtung möglichst nur einmal in Gießen oder Marburg vertreten sein sollte. Insbesondere war geplant, fast alle klinisch-theoretischen Fächer, also Klinische Chemie, Pathologie, Bakteriologie und Virologie des Fachbereichs Humanmedizin ausschließlich in Marburg fortzuführen. Die Existenz des SFB 535 und die umfangreichen Forschungsaktivitäten der Institute für Medizinische Mikrobiologie bzw. Virologie waren ein gewichtiges Argument, diese Pläne zu überdenken. Mit der Verabschiedung der zukünftigen Fächerverteilung („Quertapete“) an den drei (human)medizinischen Fachbereichen in Hessen durch den Landtag erscheint nunmehr die langfristige Zukunft der Infektionsforschung auch für die Humanmedizin in Gießen gesichert. Der SFB 535 ist ein positives Beispiel für die Zusammenarbeit der Medizinischen Fachbereiche in Gießen und Marburg, da vier der 17 Teilprojekte im SFB 535 aus dem angesehenen Institut für Virologie der Universität Marburg kommen.

Dies ist kein Zufall, da der Leiter des Instituts, *Hans-Dieter Klenk*, zuvor viele Jahre in Gießen gewirkt und sehr erfolgreich mit *Rudolf Rott* zusammengearbeitet hat.

Es gibt bereits Pläne für eine erweiterte Zusammenarbeit der beiden Universitäten. Unter der Federführung von *Chakraborty* und *Klenk* wurde das Konzept für ein „Exzellenzcluster“ der Spitzenforschung an deutschen Universitäten mit dem Thema „Infektion und Umwelt“ entwickelt. Auch wenn dieses Verbundprojekt zunächst zugunsten eines anderen Themas zurückgestellt wurde, ist es doch wert, weiter verfolgt zu werden. Es bezieht nicht nur Human- und Veterinärmedizin, sondern auch die Fachbereiche Biologie sowie Agrarwissenschaften, Ökotoxikologie und Umweltmanagement ein, die auch jetzt schon im SFB 535 vertreten sind.

Methodische Ausrichtung des SFB

Infektionskrankheiten sind ein sehr konkretes Thema mit vielen Aspekten, die vom gesellschaftlichen Hintergrund der Übertragungssituationen über klinische Maßnahmen bis zur molekularen Analyse der Erreger reichen. Der SFB 535 ist als Verbundprojekt der DFG der Grundlagenforschung verpflichtet und zielt nicht auf unmittelbare klinische Anwendung. Im Zentrum steht die Frage, wie es Krankheitserreger bewerkstelligen, in den Wirtsorganismus einzudringen (Projektbereich A, Invasionsmechanismen) und sich dort zu vermehren (Projektbereich B, Replikationsstrategien). Dabei geht es um die Identifikation der daran beteiligten Moleküle in Erreger und Wirt und um die Aufklärung ihrer Strukturen. Aus den Strukturen soll nach Möglichkeit auch die Funktionsweise abgeleitet werden. Die hierfür nötigen Experimente werden überwiegend in Zellkulturen oder mit Extrakten von Krankheitserregern durchgeführt. Dadurch können Tierversuche ganz vermieden oder auf das nötige Minimum beschränkt werden.

Die verwendeten Methoden zur molekularen Analyse des Infektionsgeschehens stammen aus der Biochemie, Molekularbiologie und Zellbiologie unter zunehmender Hinzuziehung der

Bioinformatik zur Verarbeitung der großen Datenmengen. Genom und Proteom (d. h. die Gesamtheit aller Gene bzw. Proteine) eines Erregers oder Wirtsorganismus stehen im Mittelpunkt des Interesses. Neben der weiterhin wichtigen Detailanalyse einzelner Moleküle und ihrer Funktionen ist durch die Bioinformatik und neue Hochdurchsatz-Screening-Methoden die Systembiologie von Infektionskrankheiten zugänglich geworden. Biochemische Techniken auf höchstem Niveau, insbesondere Glycan- und Proteomanalyse mittels 2D-Elektrophorese und Massenspektrometrie, werden am biochemischen Institut des Fachbereichs Humanmedizin von *Rudolf Geyer* und *Günter Lochnit* (zentrales Teilprojekt Z1) bereitgestellt.

Auch die quantitative zeitliche und räumliche Zuordnung von Bakterien, Protozoen oder Viren zu Strukturen der Wirtszelle mit Hilfe moderner mikroskopischer Methoden ist neuester Stand der Technik. Folgerichtig beantragte der SFB 535 in den vergangenen Förderperioden ein konfokales Laser Scanning Mikroskop und eine Cryo-Einrichtung für eine artefaktfreie Darstellung von Molekülen oder Erregern in der Elektronenmikroskopie. Letztere ist Bestandteil eines Hochleistungselektronenmikroskops in der Zentralen Biotechnischen Betriebseinheit der Universität, welches von *Martin Hardt* (zentrales Teilprojekt Z4) betreut wird. Die Erfolgsaussichten für die Bewilligung solcher teurerer Geräte sind für einen Forschungsverbund besser als für ein Einzelprojekt. Als letzte größere Investition bewilligte die DFG für den SFB jetzt ein konfokales Scanning Mikroskop der neuesten Generation, mit dem Moleküle und Erreger in lebenden Zellen verfolgt werden können.

Die Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen wird durch die zweiwöchentlichen internen Seminare gestärkt. Dies dient auch der Schulung der rund 25 Doktoranden des SFB in der Vermittlung wissenschaftlicher Daten. Daneben bestehen enge Kontakte mit den biomedizinischen Graduiertenkollegs. Wissenschaftliche Expertise von aussen wird in den wöchentlichen öffentlichen Seminaren mit externen Gastsprechern vermittelt. Zudem pflegen alle Arbeitsgruppen nationale und interna-

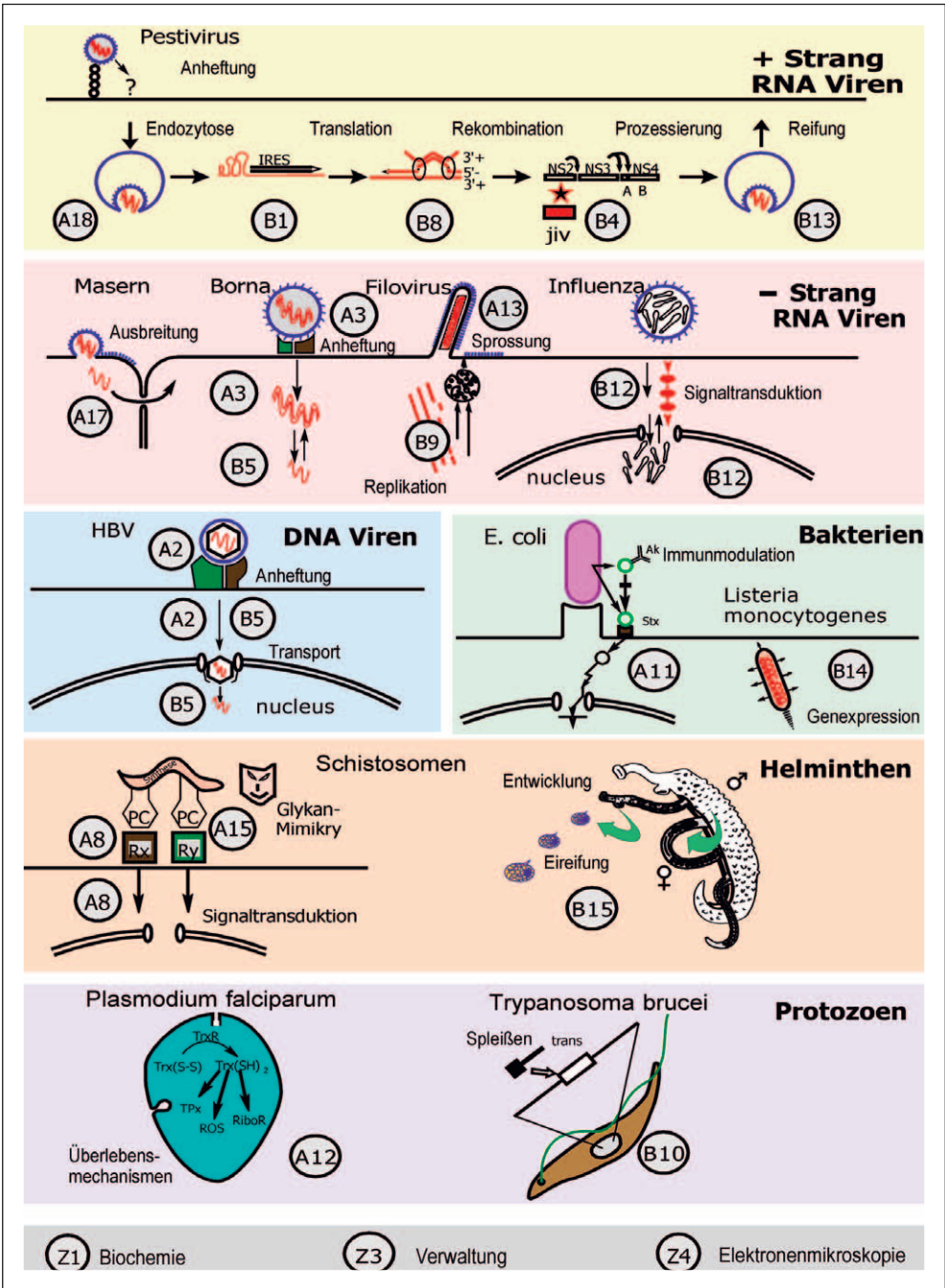


Abb. 1: Schematische Darstellung der im SFB 535 untersuchten Erregergruppen mit den Fragestellungen der einzelnen Teilprojekte, deren Nummer, z. B. A18, in den Kreisen angegeben ist. Von links oben bis Teilprojekt A15 stellt der durchgehende Strich in den Abbildungen die Zellmembran einer angedeuteten Zielzelle dar

tionale Kontakte. Viele sind auch an europäischen Verbundprojekten beteiligt

Forschungsprogramm

Eine Übersicht gibt Abb. 1, in der die einzelnen Teilprojekte in einer schematisch dargestellten Zelle entsprechend dem untersuchten Teilschritt im Infektionszyklus eines Erregers angeordnet sind. Eine aktuelle Übersicht geordnet nach Projektbereichen zeigt die Tabelle. Weitere Einzelheiten und eine genauere Darstellung der Teilprojekte findet sich in der Homepage des SFB www.sfb535.de

Pesti- und andere Plusstrang-RNA-Viren.

Ein von Anfang an umfangreiches Thema des SFB sind die Pestiviren. Unter der Leitung von *Heinz-Jürgen Thiel* hat sich das Institut für Virologie am Fachbereich Veterinärmedizin eine weltweit führende Position bei der Erforschung dieser Virusgruppe erarbeitet. *Till Rümenapf* und *Thomas Krey* (Teilprojekt A18) untersuchten, wie Pestiviren ihre Zielzelle erkennen, an Rezeptoren andocken und ihre Aufnahme in die Zielzelle auslösen. *Krey* erhielt hierfür einen Promotionspreis. Mit dem CD46-Molekül haben die beiden Forscher bereits einen Rezeptor identifiziert, es muss aber noch mindestens einen weiteren Rezeptoren geben.

Norbert Tautz (B4) prüft, wie die Aufspaltung von Vorläuferproteinen die Teilschritte der Virusvermehrung reguliert und worin sich hierbei hochpathogene von mäßig pathogenen Varianten unterscheiden.

Die hochpathogenen Varianten gehen aus den Normalvarianten häufig durch eine RNA-RNA-Rekombination hervor, deren Mechanismus von *Paul Becher* in Teilprojekt B8 sehr erfolgreich untersucht wird. Er hat entdeckt, dass diese Rekombination – nicht nur wie allgemein vermutet – bei der Neusynthese der RNA erfolgt, sondern davon unabhängig ist und hat dafür zwei Preise erhalten.

Till Rümenapf und *Heinz-Jürgen Thiel* (B13) haben, ebenfalls sehr überraschend, entdeckt, dass die Morphogenese der neu gebildeten Pestiviruspartikel nicht durch das virale Core-Protein gesteuert wird, sondern auf bisher ungeklärte Weise durch ein Nichtstrukturprotein.

Dies erfordert eine völlig neue Sichtweise in der Virologie.

Plusstrangviren haben ein einzelsträngiges RNA-Genom, das direkt als messenger RNA (mRNA), d.h. als Matrize, die Proteinsynthese steuern kann. Damit die viralen Proteine bei Pestiviren, aber auch bei anderen Plusstrang-RNA-Viren (z. B. Hepatitis-C-, Polio-, oder Hepatitis-A-Virus) entstehen können, ist ein besonderer Startmechanismus der Proteinsynthese („Translation“) mittels einer Internen Ribosomeneintrittsstelle (IRES) in der Virus-RNA erforderlich, deren Struktur und Funktion von *Michael Niepmann* (B1) seit langem erfolgreich untersucht wird.

Hepatitis B Virus. Auch dieses Virus ist Thema eines langjähriges Forschungsprojekts im SFB 535. *Wolfram Gerlich* und *Dieter Glebe* (A2) identifizierten die Stellen auf der Virusoberfläche, die Bindung und Aufnahme des Virus in die Leberzelle sorgen. *Glebe* erhielt hierfür einen Förderpreis. In Zukunft sollen die noch unbekanntenen Rezeptoren auf der Leberzelle identifiziert werden.

Nachdem das Virus aufgenommen wurde, muss sein „Core“ zum Zellkern transportiert werden, wo aus dem Core das Virusgenom freigesetzt wird. *Michael Kann* (B5) hat in international stark beachteten preisgekrönten Arbeiten die molekularen Mechanismen dieses komplexen Vorgangs beispielhaft aufgeklärt.

Minusstrang-RNA-Viren. Diese Viren sind im SFB vorwiegend Thema der vier Marburger Arbeitsgruppen. *Wolfgang Garten*, ein früherer Gießener, erforscht mit molekularbiologischen und biochemischen Methoden die vor wenigen Jahren noch unbekanntenen Strukturkomponenten des Virus der Borna'schen Krankheit und sucht nun nach den zellulären Partnern für Virusbindung und Aufnahme (A3).

Andrea Maisner (A17) untersucht das interessante Phänomen, wie das Masernvirus entweder von der infizierten Zelle freigesetzt werden oder aber direkt von Zelle zu Zelle durch Fusion der Zellmembranen weitergegeben werden kann. Der Zusammenbau und die Freisetzung von Viren mithilfe von Organellen der Wirtszelle wird von *Stephan Becker* (A13) untersucht, hier am Beispiel des hochgefährlichen Marburg-Virus.

Elke Mühlberger (B9) erforscht dagegen einen davor ablaufenden Teilschritt, nämlich die Replikation, d. h. die Vermehrung des RNA-Virusgenoms, beim verwandten Ebolavirus bis in das letzte molekulare Detail, um die unterschiedliche Virulenz verschiedener Ebolavirusvarianten zu verstehen.

Das Minusstrang-RNA-Virus, welches in der letzten Zeit in der Öffentlichkeit die meiste Aufmerksamkeit bekommen hat, ist das Influenzavirus. *Stephan Pleschka* (ein früherer Marburger, jetzt in Gießen) untersucht mit seinen preisgekrönten Arbeiten, welche molekularen Signalketten das Virus für die Zwecke seiner eigenen Vermehrung in der Wirtszelle auslöst (B12) und hat dabei Hinweise für die Ursachen der unterschiedlichen Pathogenität verschiedener Virusvarianten sowie für neue Therapiekonzepte der Influenza erhalten.

Bakterien. Auch bakterielle Infektionen können mittels Signaltransduktionen die Funktionen der Wirtsorganismen zu ihrem Vorteil verändern. Wie *Christian Menge* und *Georg Baljer* (A11) zeigen konnten, lähmt das Shigatoxin von enterohämorrhagischen E-coli-Stämmen (EHEC) im Rind die Immunreaktionen des Wirts, zugleich aber auch die Entstehung von Krankheitssymptomen.

Listeria monocytogenes kann sich äusserst flexibel an seine Umwelt anpassen. Es registriert dazu Signale aus der Wirtszelle, in die es eingedrungen ist und setzt diese Signale in eigene Genexpressionsmuster um. *Torsten Hain* und *Trinad Chakraborty* (B14) verwenden für das Projekt modernste systembiologische Verfahren der Genom- und Transkriptionsanalyse.

Helminthen. Helminthen sind in Gießen ein Thema mit großer Tradition. Noch im Vorgänger-SFB 272 haben *Horst Zahner*, *Gerd Hobom* und *Stephan Stirm* Proteine und Gene des Erregers der tropischen Wurmkrankheit Elephantiasis und ähnlicher Filarien aufgeklärt. Ihre Arbeitsrichtung wird heute von *Rudolf Geyer* und *Günter Lochnit* fortgesetzt. Während *Lochnit* die Biosynthese und biologische Wirkung von Phosphorylcholin-modifizierten Glykokonjugaten auf die Entwicklung von Helminthen untersucht (A8), klärt *Geyer* das Phänomen der „Molekularen Mimikri“ bei Schistosomen und verwandten Wurmart auf.

Diese Krankheitserreger passen ihre Oberflächen-Glykoside ihrem jeweiligen Wirt (Mensch bzw. Wasserschnecke) an und können so vom Immunsystem nicht richtig erkannt werden.

Das krankmachende Prinzip der Schistosomen sind die Eier, die das Weibchen massenhaft ausscheidet. Mit einem neuartigen molekularbiologischen Ansatz untersucht *Christoph Greveling* (B15), welche Signalmoleküle des in enger Umarmung lebenden Männchens (Pärchenege!!) die Geschlechtsreife des Weibchens und damit die Ei-Produktion auslösen.

Protozoen. Fast alle Teilprojekte untersuchen die Wechselwirkung von Erreger- und Wirtskomponenten. Jedoch können die Erreger selbst, wie z. B. die vorhin erwähnten Schistosomen, auch ein eigenständiges Thema sein. Plasmodien vermehren sich in den Erythrozyten, einer „Umwelt“, die aufgrund der großen Menge an chemischen Radikalen sehr unbedenklich für den Erreger sein kann. *Katja Becker-Brandenburg* identifiziert äusserst erfolgreich die Schutzfaktoren der Plasmodien, die den Abbau der giftigen Radikale ermöglichen und ermittelt dadurch Zielstrukturen für neue Malaria-medikamente. Sie erhielt dafür den Carus-Preis und die Carus-Medaille.

Trypanosomen sind molekularbiologisch wegen einer Besonderheit interessant, die sie auch mit anderen Parasiten teilen: dem trans-Spleißen. Trans-Spleißen ist das Zurechtschneiden und Zusammenfügen von mRNA aus verschiedenen RNA-Vorläufermolekülen. Das Spleißen mit seinen vielen Kombinationsmöglichkeiten steigert die Vielfalt der Genexpression bei allen kernhaltigen Lebewesen ganz erheblich, jedoch gibt es bei den höheren Lebewesen nur das cis-Spleißen innerhalb des selben RNA-Moleküls. Die molekulare Struktur der Spleiß-Maschinerie in diesen urtümlichen Protozoen wird von *Albrecht Bindereif* in Teilprojekt B10 aufgeklärt.

Fazit

In der Summe haben alle Mitglieder des SFB sehr erfolgreich gearbeitet und maßgeblich zum Profil der Universität Gießen beigetragen. Dies zeigt sich nicht nur an der positiven Begutachtung und der umfangreichen Publikationstätigkeit, sondern auch an 5 Habilitationen sowie 7 Preis-

verleihungen an Mitglieder des SFB allein in der letzten Förderperiode. Der SFB ermöglicht es derzeit 22 Doktoranden und 8 Postdoktoranden, ihre wissenschaftliche Laufbahn zu verfolgen. Insgesamt wird der SFB von 2006 bis Ende 2008 mit 5,92 Mio. € gefördert

Perspektive

Auch wenn die einzelnen Teilprojekte auf den ersten Blick divergent erscheinen mögen, so verfolgen sie doch dasselbe Ziel: molekulares Verständnis von Infektionsvorgängen. Ein solches Verständnis kann mitunter allgemein bedeutsame biologische Erkenntnisse erbringen, z. B. die Aufklärung von Endozytose, intrazel-

lulärem Transport, Signaltransduktion, Genexpression usw. Daneben können die Erkenntnisse zur medizinischen Anwendung führen, d. h. neue Diagnostika, Therapeutika oder Impfstoffe ermöglichen oder die Prävention über Änderungen der Umweltbedingungen verbessern. Zukünftige Verbundforschung im Bereich der Infektionsbiologie sollte in Gießen die Immunologie und Epidemiologie, aber auch Infektionen bei Pflanzen und wirbellosen Tieren einbeziehen. Außerdem sollte verstärkt eine Zusammenarbeit mit der Universität Marburg und außeruniversitären Instituten der Region gesucht werden.

Wolfram Gerlich, Sprecher des SFB 535

Teilprojekte (TP) des SFB 535

TP	Titel	Fachgebiet und Arbeitsrichtung	Leiter/in, Institut, Ort
A2	Struktur und Funktion der Hepatitis-B-Virus-Oberflächenproteine	Virologie, Hepatitisviren	W. H. Gerlich, D. Glebe, Inst. f. Med. Virologie, Gießen
A3	Rolle der Hüllproteine des Virus der Bornaschen Krankheit (BDV) bei Invasion und Replikation des Virus	Virologie, Molekularbiologie	W. Garten, Inst. f. Virologie, Marburg
A8	Struktur, Biosynthese und Funktion von Glykokonjugaten aus Helminthen	Biochemie, Parasitologie	G. Lochnit, Biochemisches Inst., Gießen
A11	Die Shigatoxin-Bildung und ihre Bedeutung in der enteralen Escherichia-coli-Infektion des Rindes	Bakteriologie, Immunologie	C. Menge, G. Baljer, Inst. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten der Tiere, Gießen
A12	Zellulärer Redoxmetabolismus bei Malaria tropica	Biochemie, Molekulare Parasitologie	K. Becker-Brandenburg, M. Deponte, Interdisziplinäres Forschungszentrum, Biochemie der Ernährung, Gießen
A13	Interaktion des Matrix- und des Oberflächenproteins des Marburg-Virus mit zellulären Strukturen	Virologie, Filoviren	S. Becker, Inst. f. Virologie, Marburg
A15	Molekulare Mimikry bei Trematoden	Biochemie, Parasitologie	R. Geyer, Biochemisches Inst., Gießen
A17	Bedeutung der Hüllprotein-Wechselwirkungen für die Zellausbreitung und die Freisetzung von Masernviren	Virologie, Masernviren	A. Maisner, Inst. f. Virologie, Marburg
A18	Internalisierung und Membranfusion von Pestiviren	Virologie	T. Rümenapf, T. Krey, Inst. f. Virologie, Gießen
B1	Regulation der Translation bei Picornaviren und Hepatitis-C-Virus	Molekularbiologie, Virologie	M. Niepmann, Biochemisches Inst., Gießen
B4	Zytopathogenität von Pestiviren	Virologie, Molekularbiologie	N. Tautz, Inst. f. Virologie, Gießen
B5	Intrazellulärer Transport und Freilegung des Hepatitis-B-Virus-Genoms	Virologie, Zellbiologie	M. Kann, Inst. f. Med. Virologie, Gießen
B8	RNA-Rekombination bei Pestiviren	Virologie, Molekularbiologie	P. Becher, Inst. f. Virologie, Gießen

TP	Titel	Fachgebiet und Arbeitsrichtung	Leiter/in, Institut, Ort
B9	Untersuchungen zur Replikation von Filoviren	Virologie, Filoviren	E. Mühlberger, Inst. f. Virologie, Marburg
B10	Cis und Trans mRNA-Spleißen in Trypanosomen	Biochemie, Molekularbiologie	A. Bindereif, Inst. f. Biochemie, Gießen
B12	Bedeutung virusinduzierter Wirtsfaktoren für die Replikation von Influenza-Viren	Virologie, Zellbiologie	S. Pleschka, Inst. f. Med. Virologie, Gießen
B13	Rolle von Nichtstrukturproteins 3 (NS3) und des Coreproteins (C) in der Morphogenese von Pestiviren	Virologie	T. Rümenapf, H.-J. Thiel, Inst. f. Virologie, Gießen
B14	Untersuchung der Replikationsstrategien von <i>L. monocytogenes</i> im In-vitro- und In-vivo-Modell durch genomweite Transkriptionsanalyse	Mikrobiologie, Pathogenitätsmechanismen	T. Hain, T. Chakraborty, Inst. f. Med. Mikrobiologie, Gießen
B15	Identifizierung und Charakterisierung von Genen mit essentieller Funktion für die Entwicklung von Schistosomen-Weibchen	Parasitologie	C. G. Grevelding, Inst. f. Parasitologie, Gießen
Z1	Strukturanalyse von Biomolekülen	Biochemie, Analytik	R. Geyer, G. Lochnit, Biochemisches Institut, Gießen
Z3	Zentrale Aufgaben	Verwaltung	W. H. Gerlich, S. Pleschka, Inst. f. Med. Virologie, Gießen
Z4	Cryoelektronenmikroskopie	Elektronenmikroskopie	M. Hardt, Zentrale Biotechnische Betriebseinheit, Gießen