

# Influenzavirus, das Chamäleon unter den Viren

Eine Seuche, die wir noch nicht unter Kontrolle haben / Von Christoph Scholtissek

Die Influenza ist eine der großen Seuchen, die noch nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte. Der Grund dafür liegt in der hohen Variabilität der beiden viralen Oberflächenkomponenten Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA). Diese Variabilität ist wiederum zu verstehen aus der besonderen Struktur des Virusgenoms, das nicht – wie bei den meisten anderen Viren – aus einem einzigen Makromolekül besteht, sondern segmentiert ist.

Wie wir in unserer Arbeitsgruppe für das Virus der Klassischen Geflügelpest (KP, Influenza A) zeigen konnten, besteht das Genom aus 8 Einzelstrang-RNS-Segmenten, wobei jedes Segment einem Gen entspricht, dessen Funktion wir jeweils einem entsprechenden Genprodukt zuordnen konnten (Bild 1). Der Vorteil eines segmentierten Genoms ist, daß jedes Gen ohne polare Effekte auf andere Gene unabhängig mutieren kann und daß bei einer Doppelinfektion einer Zelle bzw. eines Organismus mit zwei unterschiedlichen Influenzaviren diese Gene neu kombiniert werden können (Bild 2).

Von der letzteren Möglichkeit machen die Influenzaviren ganz offensichtlich Gebrauch bei dem sogenannten Antigen shift, d. h. bei dem plötzlichen Auftreten eines neuen menschenpathogenen Virusstammes mit ausgewechselten Oberflächenantigenen, gegen die in der menschlichen Population keine neutralisierenden Antikörper vorhanden sind. Ein solcher Stamm kann eine Pandemie auslösen. Wie wir mit der von uns auf Influenzaviren zugeschnittenen Hybridisierungstechnik nachweisen konnten, ist genau das passiert, als 1968 die Hongkong-Grippe ausbrach: Die neue Rekombinante enthielt ein HA-Gen, das fast identisch war mit dem entsprechenden Gen eines Influenzavirus, das man bereits 1963 aus einer Ente in der Ukraine isoliert hatte. Die übrigen Gene, die für die krankmachenden Eigenschaften im Menschen verantwortlich sind, wurden von dem bis dahin vorherrschenden menschenpathogenen Virus übernommen (Bild 2). Das heißt, die Natur produziert durch Rekombination sozusagen „Wölfe im Schafspelz“. Es ist uns gelungen, im Reagenzglas durch genetische Kniffe das Umgekehrte zu erreichen, die „Synthese“ von „Schafen im Wolfspelz“, indem wir unter Beibehaltung der Oberflächenantigene des gefährlichen Virus die Gene ausgetauscht haben, die für die pathogenen Eigenschaften verantwortlich sind. Unsere Anstrengungen, auf diese Art und Weise eine brauchbare Lebendvakzine herzustellen, wurde vor allem dadurch gebremst,

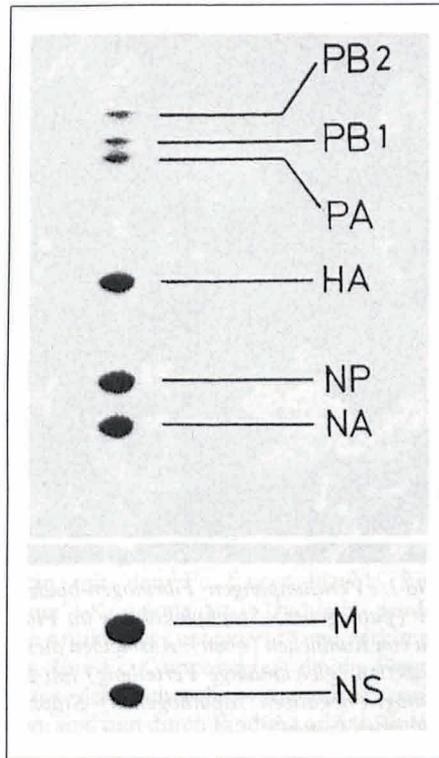


Bild 1: Auftrennung der 8 vRNS-Segmente des Virus der Klassischen Geflügelpest (KP, Influenza A) durch Polyacrylamidgel-Elektrophorese (links) und Zuordnung zu den Genprodukten (rechts). PB2, PB1, PA und das Nucleoprotein NP sind Bestandteile des RNS-Polymerase-Komplexes; Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) sind Glycoproteine der Virusoberfläche; das Membranprotein (M) kleidet die Lipiddoppelschicht von innen aus. NS = Nichtstrukturprotein.

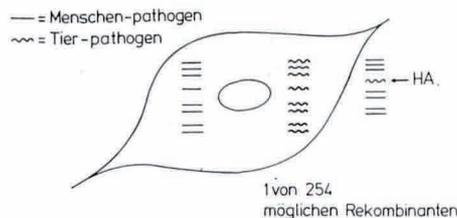


Bild 2: Schema zur Erklärung der Entstehung eines neuen pandemischen Influenza A-Stammes. Eine Zelle wird gleichzeitig von einem tierpathogenen und dem zur Zeit vorherrschenden humanpathogenen Stamm infiziert. Eine der 254 möglichen Neukombinationen hätte die rechts im Bild angegebene Genkonstellation, bei der nur das HA-Gen vom tierpathogenen Stamm herrührt, die anderen Gene vom humanpathogenen Virus übernommen werden.

daß leider auch das Entgegengesetzte möglich ist. So passierte es, daß wir Rekombinanten erhielten, die plötzlich für Mäuse neurotrop waren und die Tiere töteten. Das bedeutet, daß wir noch weit davon entfernt sind, durch eine schnelle Bereitstellung einer sicheren Lebendvakzine die Seuche bekämpfen zu können.

Der molekulare Mechanismus des Zell- bzw. Organtropismus und der Spezisspezifität der Influenzaviren ist noch weitgehend unverstanden. Es gibt verschiedene Beispiele dafür, daß die infizierte Wirtszelle bestimmte Viruskomponenten spezifisch modifiziert und dadurch erst dem Virus erlaubt, sich in ihr zu vermehren. Zum Beispiel besitzen unterschiedliche Zellen einen unterschiedlichen Satz von Proteinphosphokinasen mit verschiedenen Spezifitäten, die außerdem noch je nach Organ oder Spezies – z. B. durch Hormone – unterschiedlich reguliert werden. Diese Enzyme können durch Anheften von Phosphatgruppen an Proteine deren Aktivität verändern. Das Nucleoprotein (NP) der Influenzaviren ist ein solches Phosphoprotein, von dem wir zeigen konnten, daß die Anheftung von Phosphatgruppen an bestimmte Stellen dieses Proteins (nachgewiesen durch Phosphopeptidfingerprints) sowohl virusstammesspezifisch ist als auch von der Wirtszelle, in der das Virus vermehrt wird, abhängt. Wir deuten diese Tatsache so, daß die Wirtszelle determiniert, ob ein bestimmtes Influenzavirus sich in ihr vermehren kann oder nicht: Erfolgt die Anknüpfung von Phosphatgruppen an den „richtigen“ Stellen des NPs, kann sich das Virus in dieser Zelle vermehren. In einer anderen Zelle erfolgt die Anknüpfung an „falschen“ Stellen, so daß sich das Virus dort nicht vermehren kann. So haben wir das Virus der Klassischen Geflügelpest durch Austausch seines NP-Gens gegen das NP-Gen des menschlichen Hongkong-Stammes gezwungen, seinen Wirt zu wechseln: Die neue Rekombinante konnte sich nicht mehr auf Hühnerzellen vermehren, wohl aber auf Hundenierenzellen. Diese Betrachtungsweise eröffnet eine neue Dimension bzw. Möglichkeit der Beeinflussung der Virusvermehrung und Ausbreitung im Körper und damit der Krankheits-symptome durch Substanzen wie Hormone, die spezifisch mit den unterschiedlichen zellulären Proteinphosphokinasen interferieren und damit bestimmte Zellen der Organe nichtpermissiv – oder erst permissiv – für die Virusvermehrung machen. Ein entsprechender experimenteller Ansatz dafür befindet sich allerdings erst in den Anfängen.