

Institut für Med. Virologie

➤ HELMUT-RUSKA-HAUS ◀

Direktor: Prof. Dr. med. D. H. Krüger

Nationales Konsiliarlaboratorium für Hantaviren

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Tel. +49-30-450-52 50 92

Fax +49-30-450-52 59 07

www.charite.de/virologie/



Allgemeine und Molekulare Virologie WS 2011/2012

Vorlesung Allgemeine und Molekulare Virologie WS 2011/12



Dienstags 8:15 – 9:45 Uhr, Institut für Biologie, Chausseestr. 117, Raum 552

18.10.	Virusdefinition; Entdeckungsgeschichte; Abgrenzung zu anderen intrazellulären Parasiten	PD Dr. M. Reuter
25.10.	Grundprinzipien der Virusstruktur; Virustaxonomie; Virus-Zell-Wechselwirkungen	PD Dr. M. Reuter
01.11.	Virale Genexpression; Virus-Virus-Wechselwirkungen	PD Dr. M. Reuter
08.11.	Virusgenetik	Dr. A. Rang
15.11.	Viren und Krebs; Molekularbiologie der Retroviren	PD Dr. N. Bannert [§]
22.11.	Antivirale Chemotherapie; Interferone; Impfstoffe	Prof. Dr. D. H. Krüger
29.11.	Pathogenese von Virusinfektionen; Immunpathogenese	Prof. Dr. G. Schönrich
06.12.	Virusevolution	PD Dr. N. Bannert [§]
13.12.	HIV: Epidemiologie, Pathogenese, Impfstoffentwicklung	Dr. S. Norley [§]
10.01.	Influenzaviren	PD Dr. A. Nitsche [§]
17.01.	„Emerging viruses“	Prof. Dr. D. H. Krüger
24.01.	Hepatitisviren	PD Dr. J. Hofmann
31.01.	Herpesviren	Prof. Dr. E. Bogner
07.02.	Transmissible spongiforme Enzephalopathien	Dr. M. Baier [§]
14.02.	Aktuelle Aspekte der Virusdiagnostik	PD Dr. J. Hofmann

[§] Robert-Koch-Institut Berlin

Vorlesungsassistentin: Frau Hana Rauschenbach Tel. 450 525093

Literatur:***Lehrbücher*****Medizinische Mikrobiologie**

Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag München, Jena, 8. Auflage 2001

Molekulare Virologie

Modrow S, Falke D, Truyen U., Schätzl H. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg/ Berlin, 3. Auflage 2010

Fields Virology

Eds.: D.M. Knipe, P.M. Howley *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007

Principles of Virology. Molecular Biology, Pathogenesis, and Control

S. J. Flint *et al.*, ASM Press, Washington, 2009

Virus Taxonomy. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses

Eds.: C.M. Fouquet *et al.*, Academic Press, San Diego, 2005

Weitergehende Original- und Übersichtsarbeiten finden Sie in den einzelnen Kapiteln der Skripte.

Einführung in die Virologie

(Virusdefinition, Entdeckungsgeschichte, Abgrenzung zu anderen intrazellulären Parasiten, Virusdiagnostik)

Die Vorlesung soll den Studierenden einen Zugang zum Fachgebiet Virologie und zu den nachfolgenden Vorlesungen des Semesters schaffen. Ausgehend von der Definition der Viren wird ihre Abgrenzung gegenüber anderen intrazellulären Parasiten herausgearbeitet.

Es wird dargestellt, dass in Prokaryoten, Archae und Eukaryoten Viren zirkulieren, und welche Probleme Viruserkrankungen insbesondere bei Menschen, Tieren und Pflanzen bereiten. Auf der anderen Seite dürften Viren in der natürlichen Evolution der Organismen als Gen-„shuttles“ bedeutsam sein. Auch im experimentellen Gentransfer und in der Gentherapie spielen Virus-Vektoren eine Rolle.

Die Virologie ist – verglichen beispielsweise mit der Bakteriologie – eine junge Wissenschaft. Um sich als Wissenschaftsdisziplin entwickeln zu können, waren auch bestimmte technische Voraussetzungen notwendig, die erst Mitte des 20. Jahrhunderts geschaffen wurden. Dazu gehören die Entwicklung des Elektronenmikroskopes zur Sichtbarmachung von Viruspartikeln (Bakterien können bereits seit dem 17. Jahrhundert mit Lichtmikroskopen dargestellt werden) und die routinemäßige Einführung der *in vitro*-Kultivierung von lebenden Zellen als Voraussetzung für die Virusvermehrung im Labor. Die wichtigsten Etappen in der Entwicklung der Virologie und die mit ihnen verbundenen Persönlichkeiten werden vorgestellt.

Abschließend werden die Grundprinzipien der Viruskultivierung und des Virusnachweises erläutert.

Grundprinzipien der Virusstruktur; Virustaxonomie; Virus-Zell-Wechselwirkungen

1. Grundprinzipien der Virusstruktur

Viren verfügen im Vergleich zum Genom ihrer Wirtszellen über eine geringere Menge genetischen Materials, die nur für eine begrenzte Anzahl Genprodukte kodieren kann. Viria sind aus gleichen oder wenigen verschiedenen Proteinuntereinheiten aufgebaut. Den Regeln einer höchstmöglichen Stabilität des Virions folgend, sind die Untereinheiten in helikaler oder ikosaedrischer Symmetrieform angeordnet. Aussagen zur Symmetrieform beziehen sich grundsätzlich auf die Anordnung der Proteinuntereinheiten innerhalb des Kapsids, in das das virale Genom verpackt ist. Der Begriff komplexe Symmetrieform wird verwendet, wenn ikosaedrische und helikale Symmetrieform in einem Virus kombiniert sind oder die Strukturaufklärung bisher keine der beiden oben genannten Symmetrieformen nachweisen konnte. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Wechselwirkung der Proteinuntereinheiten innerhalb von Kapsiden mit helikaler und ikosaedrischer Symmetrie werden an Beispielen besprochen (äquivalente und quasiäquivalente Wechselwirkungen; Triangulationszahl).

2. Bestandteile des Virions und ihre Funktion

Das infektiöse Prinzip des Virions ist die Nukleinsäure, das Virusgenom, das entweder DNA oder RNA sein kann. Das Genom ist von einer Proteinschicht umgeben, die das Kapsid bildet. Es dient dem Schutz der Nukleinsäure und ist gleichzeitig Vehikel zum Transport der Nukleinsäure an den Ort der Vermehrung. Der Komplex aus Genom und Kapsid wird als Nukleokapsid bezeichnet. Bildet dieser Nukleinsäure-Protein-Komplex eine eigene Substruktur innerhalb des Virions und enthält neben Strukturproteinen auch viruskodierte Enzyme, wird er auch als „Core“ bezeichnet. Kapsomere sind die im Elektronenmikroskop darstellbaren morphologischen Untereinheiten des Kapsids. Kapside mit helikaler Symmetrie enthalten identische Kapsomere, solche mit ikosaedrischer Symmetrie können verschiedene Kapsomere (Pentone und Hexone) im elektronenmikroskopischen Bild zeigen. Einige Viren sind durch das Vorhandensein einer Hülle gekennzeichnet. Die Hülle ist eine Lipiddoppelmembran mit eingelagerten viruskodierten Glykoproteinen, die aus der Hülle herausragen können und als Spikes bezeichnet werden. Die Virushülle entsteht während der Prozesse der Reifung und Ausschleusung der Viren aus Teilen der Zell- bzw. Kernmembran der infizierten Zelle. Die Virushülle bietet einerseits Schutz für das Nukleokapsid und enthält andererseits die viralen Rezeptorproteine, die die Infektion von Wirtszellen erlaubt. Bei einigen umhüllten Viren wird der Kontakt zwischen Kapsid und Hülle über ein Matrixprotein hergestellt. Proteine, die an der Oberfläche des Kapsids nackter Viren verankert und wie die Spikes für die Infektiosität der Viren verantwortlich sind, werden als Fibern bezeichnet.

3. Taxonomie der Viren

Die Kenntnis der Virusstrukturen ist die Grundlage der gegenwärtigen Einteilung der Viren in Taxa. Die Viren werden entsprechend der Regeln des International Committee on Taxonomy of Viruses in Familien, Gattungen und Arten zusammengefasst.

Nomenklatur:	Familie	-viridae	(Paramyxoviridae)
	Unterfamilie	-virinae	(Paramyxovirinae)
	Gattung	-virus	(Morbillivirus)
	Art	-virus	(Masernvirus)

Die Klassifizierung aller Viren wird nach folgenden Merkmalen durchgeführt:

- (1) Natur der Nukleinsäure im Virion (DNA oder RNA)
- (2) Symmetrie des Kapsids (ikosaedrisch, helikal, komplex)
- (3) Nichtvorhanden-/Vorhandensein einer Hülle (nackt oder umhüllt).
- (4) Anzahl der Kapsomere
- (5) Größe des Genoms

In Abbildung 1 sind die Virusfamilien, die Wirbeltiere infizieren, zusammengefasst:

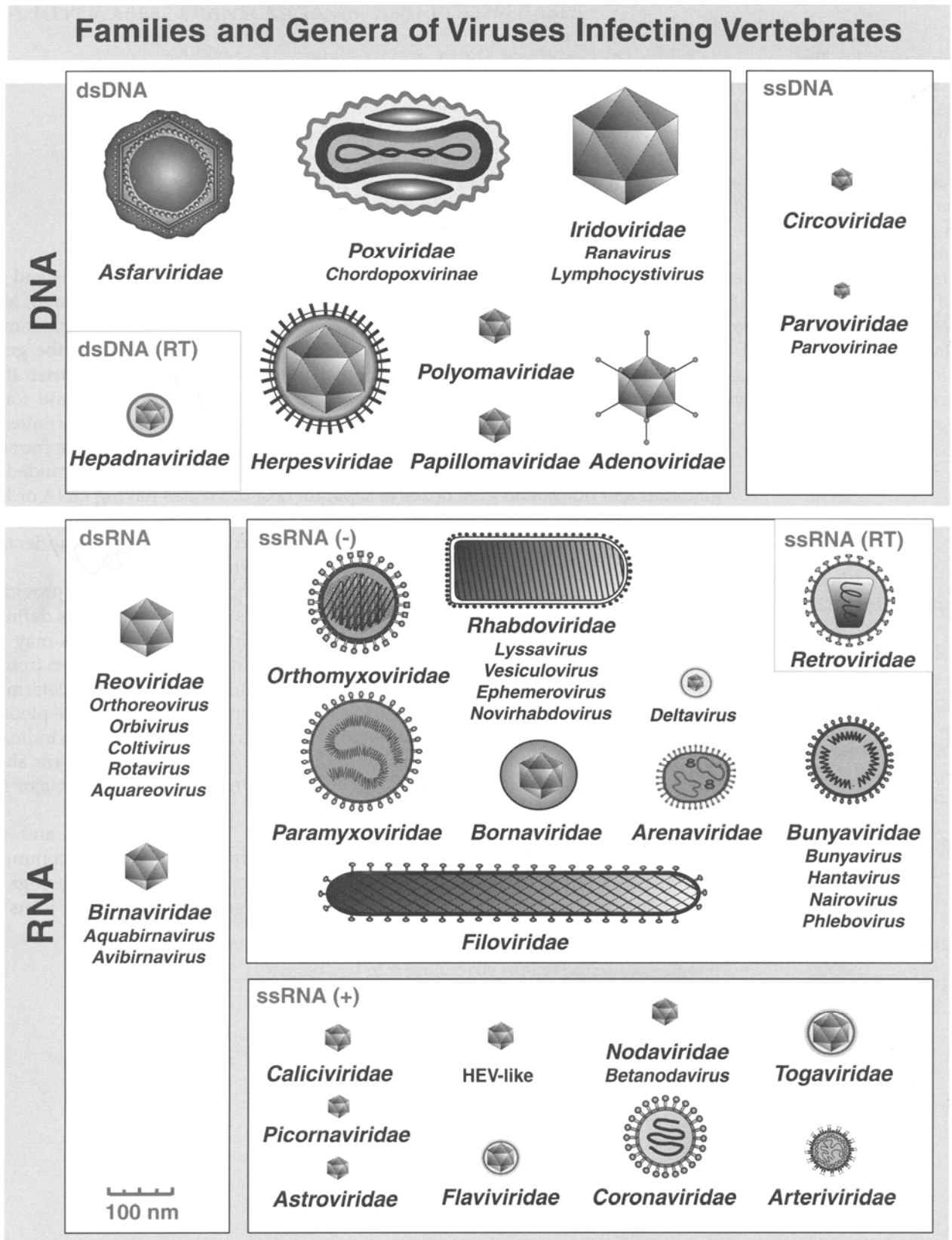


Abb. 1

aus: Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press 2000

4. Einige humanpathogene Virusfamilien und verursachte bzw. assoziierte Erkrankungen

RNA-Viren

Familie (-viridae)	Unterfamilie (-virinae)	Gattung (-virus)	Arten	Erkrankungen
Picorna		Enterovirus Rhinovirus Hepatovirus	Poliovirus 1-3 Rhinovirus 1-100 Hepatitis-A-Virus	Poliomyelitis Schnupfen Hepatitis A
Flavi		Flavivirus Hepacivirus	Gelbfiebervirus Hepatitis-C-Virus	Gelbfieber Hepatitis C
Rhabdo		Lyssavirus	Rabiesvirus	Tollwut
Paramyxo	Paramyxovirinae	Rubulavirus Morbillivirus	Mumpsvirus Masernvirus	Mumps Masern
	Pneumovirinae	Pneumovirus	Respiratorisches Syncytial Virus	Pseudokrupp, Pneumonie
Orthomyxo		Influenzavirus A Influenzavirus B	Influenza-A-Virus Influenza-B-Virus	Virusgrippe
Reo		Rotavirus	Humanes Rotavirus	Diarrhöe
Retro		Deltaretrovirus	Humanes T-lymphotropes Virus 1 (HTLV-1) Humanes T-lymphotropes Virus 2 (HTLV-2)	Leukämien
		Lentivirus	Humanes Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) Humanes Immundefizienzvirus 2 (HIV-2)	AIDS
Toga		Rubivirus	Rubellavirus	Röteln

DNA-Viren

Familie (-viridae)	Unterfamilie (-virinae)	Gattung (-virus)	Arten (-virus)	Erkrankungen
Hepadna		Orthohepadnavirus	Hepatitis-B-Virus	Hepatitis B, Zirrhose, primäres Leberzellkarzinom
Parvo	Parvovirinae	Erythrovirus	Humanes Parvovirus B19	Erythema infectiosum (Ringelröteln)
Papilloma		Papillomavirus	Humane Papillomaviren HPV 1-82	Warzen, Zervix-Karzinom
Adeno		Mastadenovirus	Humanes Adenovirus HAdV 1-51	diverse akute respiratorische Erkrankungen, Konjunktivitis
Herpes	Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Humanes Herpesvirus 1, HHV-1 (Herpes-simplex-Virus Typ 1, HSV-1) Humanes Herpesvirus 2, HHV-2 (Herpes-simplex-Virus Typ 2, HSV-2)	Herpes labialis Herpes genitalis
		Varicellovirus	Humanes Herpesvirus 3, HHV-3 (Varizella-Zoster-Virus, VZV)	Windpocken, Gürtelrose
	Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Humanes Herpesvirus 5, HHV-5 (Humanes Cytomegalievirus, HCMV)	Embryopathien; interstitielle Pneumonie; Hepatitis; Enzephalitis
	Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Humanes Herpesvirus 4, HHV-4 (Epstein-Barr-Virus, EBV)	Infektiöse Mononukleose; Burkitt-Lymphom; Nasopharyngealkarzinom
Pox	Chordopoxvirinae	Rhadinovirus	Humanes Herpesvirus 8, HHV-8	Kaposi's -Sarkom
		Orthopoxvirus	Variola-Virus Vaccinia-Virus	Pocken (Impfvirus)

Die taxonomische Einteilung wurde nach Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (Eds.: M.H.V. van Regenmortel *et al.*) Academic Press, San Diego, 2000 vorgenommen. Die bisher gebräuchlichen Artbezeichnungen innerhalb der Familie der Herpesviridae sind in Klammern angegeben.

5. Virus-Zell-Wechselwirkungen

Viren vermehren sich nicht in allen Zellen gleichermaßen gut. Tatsächlich vermehren sich die meisten Viren nur auf einigen wenigen Zelltypen. Zellen, in denen sich ein bestimmtes Virus optimal reproduzieren kann, nennt man permissiv für dieses Virus; Zellen, in denen es sich nicht gut reproduzieren kann, nicht-permissiv. Zellen, denen auf ihrer Oberfläche die spezifischen Rezeptormoleküle für ein Virus fehlen, sind gegen dieses Virus resistent.

Zu einer abortiven Infektion kommt es, wenn eine nicht-permissive Zelle von einem Virus infiziert wird und essentielle Schritte der Virusvermehrung nicht ablaufen können. Obwohl keine Virusvermehrung stattfindet, stirbt die Zelle im Ergebnis einer abortiven Infektion meist ab. Von einer persistenten Infektion spricht man, wenn nach Infektion einer nicht-permissiven Zelle virale Genexpression oder sogar Virusvermehrung auf geringem Niveau stattfinden, ohne dass dabei die Zelle zerstört wird. Extremfälle der persistenten Infektion sind die latente Infektion und die maligne Transformation. Bei der latenten Infektion sind in der Wirtszelle nur virale Nukleinsäuren, aber keine infektiösen Viruspartikeln nachweisbar. Die Integration des Virusgenoms ins zelluläre Genom kann über eine veränderte Regulation der Genexpression zu einer malignen Zelle führen. Produktiv-zytotoxisch nennt man eine Infektion, wenn in einer permissiven Zelle große Mengen Virusnachkommen produziert werden und die Zelle im Ergebnis zerstört wird.

Anhand des Ablaufs einer produktiv-zytotoxischen Infektion werden folgende Schritte bzw. Begriffe genauer besprochen: Adsorption, Penetration, Uncoating, Makromolekülsynthesen, Reifung, Virusfreisetzung, Eklipse, Latenzzeit und Virusertrag.

Virale Genexpression; Virus-Virus-Wechselwirkungen

1. Besonderheiten der viralen Genexpression

Im Gegensatz zu ihren Wirtszellen ist für Viren eine Genomerweiterung durch zusätzliche Akquirierung von Genen wegen der strengen geometrischen Struktur ihrer Kapside kaum möglich. Deshalb ist die Evolution der Viren sehr wahrscheinlich durch eine Intensivierung erfolgt, d. h. durch eine intensivere Ausnutzung des genetischen Materials zur multiplen Speicherung genetischer Information in Form überlappender Gene. Darüber hinaus werden in zahlreichen Virusfamilien Polyproteine synthetisiert. Dabei wird das gesamte Genom oder große Gencluster von einem einzigen Initiationsort ausgehend in ein Polyprotein translatiert, das co- oder posttranslational proteolytisch in funktionelle Proteine gespalten wird. Die Bedeutung könnte in der Einsparung von Ribosomenbindungs- und Terminationsorten liegen. Kodierung und Realisierung der genetischen Information bei Viren und Zellen werden verglichen.

2. Virusgenexpression in Abhängigkeit von der Art der genomischen Nukleinsäure

Voraussetzung jeder Virusvermehrung ist die Präsenz einer viralen mRNA in der eukaryotischen Zelle, die von der Proteinsynthesemaschinerie der Zelle erkannt und translatiert werden kann. Die Genome der Viren können RNA (ss oder ds; segmentiert oder kontinuierlich; +/- Polarität) oder DNA (ss oder ds) sein. Am Baltimore-Schema werden die verschiedenen Wege diskutiert, die Viren entwickelt haben, um zur reifen mRNA zu kommen. Außerdem werden die Expressionsstrategien einiger ausgewählter humanpathogener Virusfamilien (Picorna-, Orthomyxo-, Reo-, Retro- und Hepadnaviridae) näher erläutert.

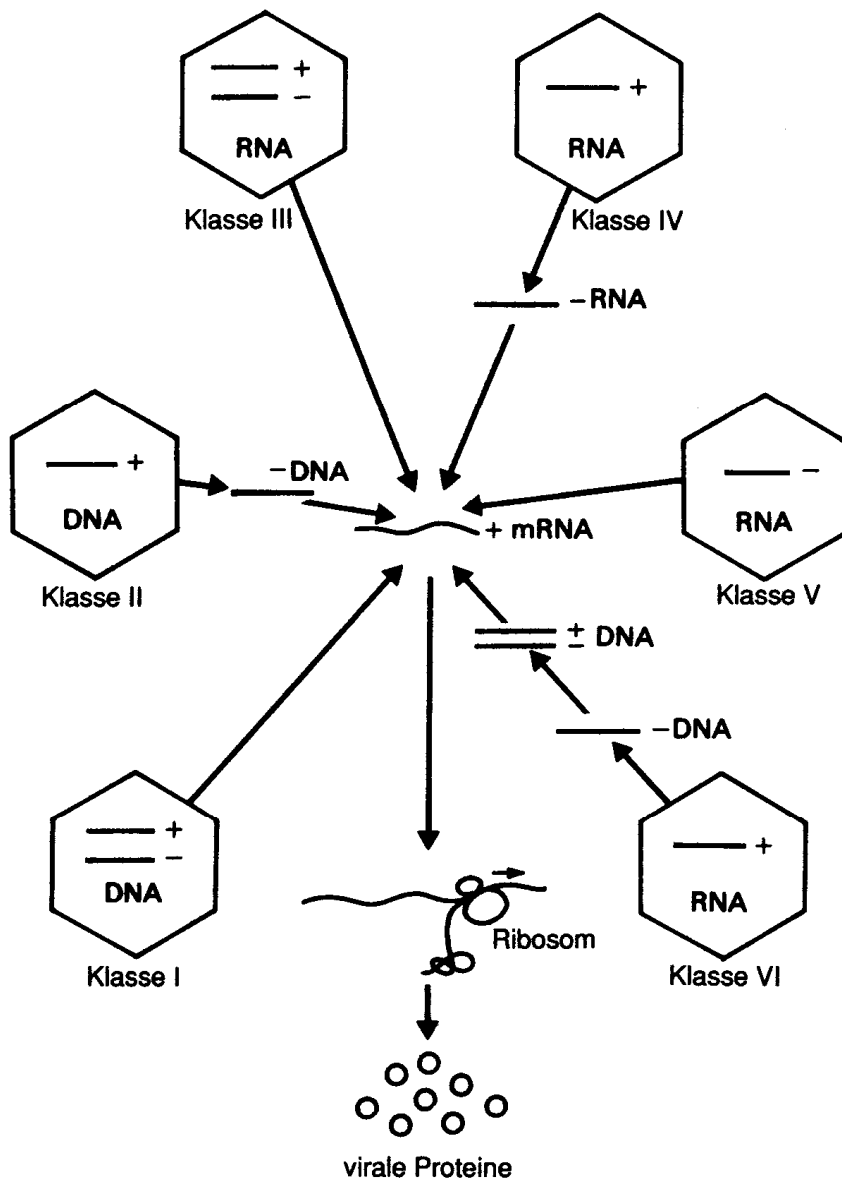
3. Regulation der viralen Genexpression

Einige Mechanismen der Regulation der viralen Genexpression, die dafür sorgen, dass die Virusproteine nicht in äquimolaren Mengen, sondern nach Bedarf im Prozess der Virusvermehrung zur Verfügung stehen, werden besprochen (Bakteriophage Q β ; Picornaviridae; Coronaviridae; Bakteriophage T7).

4. Virus-Virus-Wechselwirkungen

Wird eine Wirtszelle gleichzeitig von zwei Viren infiziert, sind sowohl genetische (Rekombination, Reassortment) als auch nicht-genetische Wechselwirkungen (Interferenz, Komplementierung, phänotypisches Mischen) zwischen beiden Viren möglich.

Baltimore-Schema



aus: Andrew Scott: Zellpiraten. Birkhäuser Verlag Basel-Boston-Berlin, 1990

Virusgenetik

1. Begriffsbestimmungen

Ziel genetischer Untersuchungen ist die Aufklärung der Struktur und Funktion von (viralen) Genomen und deren Genprodukten. Prinzipiell existieren 2 Möglichkeiten der Herangehensweise: Die klassische Genetik geht vom bekannten Phänotyp einer Mutante aus und bestimmt den dazugehörigen Genotyp, d. h. die genetische Veränderung, die zum Mutantenphänotyp führt. Dagegen wird beim Ansatz der inversen Genetik (reverse genetics) durch ortsgerichtete *in vitro*-Mutagenese eine Veränderung des Genotyps generiert und die resultierende Auswirkung auf den Phänotyp charakterisiert. Von einer Mutante spricht man, wenn sich das Virus phänotypisch vom dazugehörigen Wildtyp-Virus unterscheidet und dieser Unterschied auf definierten Mutationsschritten (an einem Locus) beruht.

Der biologische Artbegriff lässt sich in der Virologie nicht anwenden. Deshalb werden oft die Begriffe Genotyp und Serotyp (Unterscheidung von Viren auf der Basis ihrer Genome bzw. der Reaktivität von Antikörpern mit viruskodierten Proteinen) synonym für den Begriff Spezies verwendet. Daneben werden Termini wie Stamm und Variante verwendet, um verschiedene Viren eines Wildtyps bzw. phänotypisch vom Wildtyp zu unterscheidende Viren zu bezeichnen. Der von Manfred Eigen eingeführte Begriff der Quasispezies wird zur Beschreibung des gleichzeitigen Vorliegens verschiedener Varianten einer Virusspezies in einem Individuum verwendet.

Voraussetzung für genetische Untersuchungen ist die Isolation von genetisch identischen Viren mit Hilfe von Plaque- und Focus-Tests. In der Virusgenetik wurden und werden insbesondere folgende Mutantentypen verwendet: Temperatursensitive und nonsense-Mutanten (Mutanten mit einem konditional letalen Phänotyp), Plaquemorphologie-, Wirtsbereichs-, Escape- und Hemmstoffresistenz-Mutanten. Defektive interferierende (DI) Partikel sind replikationsinkompetente Viren, die nur bei Komplementation durch Wildtypviren vermehrt werden können.

2. Virus-Virus- und Virus-Wirt-Wechselwirkungen, die den Phänotyp beeinflussen

Durch Mischinfektion von Zellkulturen (z. B. sog. Zweifaktorkreuzung) können Wechselwirkungen von Virusmutanten studiert werden. Nichtgenetische Virus-Virus-Wechselwirkungen, wie Phänotypisches Mischen, Interferenz und Komplementation, beruhen auf der Interaktion viraler Genprodukte. In Abhängigkeit von der Struktur des Virusgenoms werden unterschiedliche Mechanismen der Rekombination beschrieben: Homologe Rekombination bei DNA-Viren und nicht-segmentierten RNA-Genomen wird durch einen Bruch-Reunion-Mechanismus bzw. „copy choice“-Mechanismus erklärt. Bei segmentierten RNA-Viren kann es zu einer zufälligen Verteilung von Genomsegmenten auf die Nachkommenviren kommen (Reassortment). Dieser Prozess hat große Bedeutung für die Entstehung neuer Influenza-A-Viren (Antigenshift).

Während die Integration einer dsDNA-Kopie des Retrovirusgenoms in das zelluläre Genom essentieller Bestandteil des Replikationszyklus ist, wird die Integration von

DNA-Tumorvirusgenomen (z. B. Papillomviren, Hepatitis B Virus) als Bestandteil der Kanzerogenese diskutiert.

Unter Retrotransposition versteht man den Prozess der Transkription eines ins Genom integrierten Retrovirus sowie dessen reverser Transkription und erneuten Integration an einen anderen Ort des Wirtsgenoms. In Genomen verschiedener Organismen (z. B. *Drosophila*, Maus, Mensch) werden (endogene) Retrovirus-verwandte genetische Elemente gefunden, die wahrscheinlich durch Retrotransposition entstanden sind.

Transduktion bezeichnet den Prozess der Übertragung von genetischer Information durch Viren. So sind transduzierende Retroviren in der Lage, virale Homologe (v-onc) von zellulären Krebsgenen (c-onc) zu übertragen.

3. Kartierung von Mutationen und Genen

In Abhängigkeit vom Virusgenom sind unterschiedliche Rekombinationsprozesse beschrieben worden (siehe oben). Wie in der klassischen Genetik von Pro- und Eukaryoten, spiegelt die Häufigkeit eines Rekombinationsereignisses in nicht-segmentierten viralen RNA- oder DNA-Genomen den Abstand der Loci wieder und kann zu deren Lokalisierung auf linearen genetischen Karten verwendet werden. Bei segmentierten Virusgenomen kann bei Vorliegen eines Polymorphismus der Genomsegmente lediglich eine Zuordnung der Mutationen zu einzelnen Genomsegmenten vorgenommen werden.

Die Aufstellung von physischen Karten (physical maps) basiert auf der Aufklärung der Nukleotidsequenz des Virusgenoms. Dazu kann dieses nach PCR- oder RT-PCR-Amplifikation (PCR = Polymerasekettenreaktion) direkt sequenziert werden oder vorher in entsprechende Vektoren kloniert und dann sequenziert werden. Für die Zuordnung der Genprodukte zum Genom können Methoden der Transkript- und Polyptidkartierung verwendet werden.

Die Aufklärung der Nukleotidsequenzen von Virusgenomen bildet auch die Grundlage für phylogenetische Untersuchungen (Molekulare Evolution).

4. Aufklärung der Genfunktionen

Genfunktionen können durch Komplementationsanalysen charakterisiert werden. Weitere Möglichkeiten sind Untersuchungen viraler Gene/Genprodukte außerhalb des Virusgenoms (z. B. durch heterologe Expression, Transfektionsuntersuchungen) oder interferierende Genprodukte (z. B. antisense-Oligonukleotide).

Literatur

Ulrich et al. (2001). Humboldt-Spektrum 2/2001, 4-12

Pathogenese von Virusinfektionen

Einleitung

Die Pathogenese von Virusinfektionen beschreibt die Mechanismen, die der Ausbreitung von Viren im Wirtsorganismus zugrunde liegen und die dabei auftretenden pathologischen Veränderungen (Krankheiten). Diese beruhen auf der Aktivität der viralen Genprodukte, die sich gegenseitig beeinflussen und mit zellulären Komponenten in Wechselwirkung treten. Die Erforschung der viralen Pathogenese hat durch die Entwicklung neuer molekularbiologischer Techniken in den letzten Jahren sehr stark an Bedeutung hinzugewonnen. Diese Entwicklung spiegelt sich wider in der Einführung von neuen Sektionen mit Arbeiten zur Pathogenese der Virusinfektionen in den führenden Fachzeitschriften. Es ist im Grunde genommen kein reduktionistischer sondern vielmehr ein ganzheitlicher Forschungsansatz, da die Wechselwirkung zwischen Virus und Wirt im Mittelpunkt steht. Entsprechend kann eine große Vielfalt von Aspekten betrachtet werden: u.a. grundlegende Konzepte der Eintrittspforten und der Ausbreitung von Viren; histologische und morphologische Aspekte von virusinduzierten Gewebeschäden; die duale Rolle des Immunsystems bei viralen Infektionen (es eliminiert den Erreger, kann aber auch im Rahmen der Immunpathogenese zu Krankheitssymptomen und Schädigung des Wirtes beitragen); die erstaunlich vielfältigen und sehr eleganten Tricks, durch die sich Viren dem Zugriff des Immunsystems entziehen (virale Immunevasion). Entsprechend vielfältig sind die Methoden, durch die man sich Fragen der viralen Pathogenese nähern kann: virologische, immunologische, histologische und molekularbiologische Techniken tragen zum Verstehen der Vorgänge wesentlich bei. Darüber hinaus wurde und wird ein großer Teil des Erkenntnisgewinns auf diesem Gebiet durch Tiermodelle von viralen Infektionen ermöglicht. Dieser Ansatz hat durch die Möglichkeit, transgene Mäuse und knock-out-Mäuse herzustellen, in neuerer Zeit einen großen Aufschwung erfahren.

Begriffsbestimmungen

Virusinfektionen können mit bzw. ohne Krankheitssymptome verlaufen (apparente bzw. inapparente Infektionsverläufe). Das Potential eines Virus, Krankheiten zu erzeugen, wird als seine Pathogenität bezeichnet. Im Gegensatz dazu bezieht sich der Begriff Virulenz auf die unterschiedlich stark ausgeprägten pathogenen Eigenschaften innerhalb einer Viruspezies.

Gliederung mit Unterpunkten

1) Eintrittspforten und Ausbreitung der Viren im Organismus

Eintrittspforten:

- Haut und Schleimhäute
- Urogenitaltrakt
- Transkutane und intravenöse Injektion
- Oropharynx und Gastrointestinaltrakt
- Respirationstrakt

Ausbreitung:

- Lokale Ausbreitung
- Lymphohämatogene Ausbreitung
- Neuronale Ausbreitung

2) Prinzipien des Immunsystems

- Angeborene Immunantwort (NK-Zellen, Komplement, Zytokine)
- Adaptive Immunantwort (B-Zellen, T-Zellen)
- Humorale versus zelluläre Immunantwort (Wirkungsbereich von Antikörpern und T-Zellen)

3) Virale Immunevasion

Betroffene Effektor Komponente des Immunsystems (viraler Mechanismus):

- Antikörper (Mutationen, viruskodierte Fc-Rezeptoren)
- T-Zellen (Mutationen, Hemmung der MHC-Expression)
- Komplement (viruskodierte Komplement-regulierende Proteine)
- Viruskodierte Zytokine

4) Virus-induzierte Immunpathogenese

- T-Zell-vermittelte Immunpathologie
Gewebszerstörung (Hepatitis B)
Immunsuppression (HIV, HHV-5)
- Antikörper-vermittelte Immunpathogenese (Immunkomplexe)
- Molekulare Mimikry (Durchbrechung der Immuntoleranz)

Literatur

Viral Pathogenesis

N. Nathanson et al., Lippincott-Raven, 1. Auflage, 1997

Herpesviruses and Immunity

P.G. Medveczky et al., Plenum Press, 1. Auflage, 1998

Immunologie

C.A. Janeway et al., Spektrum-Verlag, 2. Auflage, 1997

Virus-Evolution

1. Ursprung der Viren

Die Erforschung der viralen Evolutionsgeschichte ist eine relativ junge Disziplin. Sie stützt sich hauptsächlich auf phylogenetische Analysen heutiger viraler Nukleotidsequenzen (Ur-Viren hinterließen keine Fossilien) und gewann erst durch die Fortschritte der Sequenzieretechnik und der Bioinformatik entscheidend an Bedeutung.

Zur Herkunft der Viren existieren heute drei Theorien, die sich nicht gegenseitig ausschließen, sondern aufgrund der viralen Vielfalt und einer offenbar multiplen Genese (Mehrfachentstehung) teilweise ergänzen. Die erste Theorie sieht Viren als Abkömmlinge von selbstreplizierenden, katalytisch aktiven RNAs einer präzellulären RNA-Welt. Als nahe Verwandte dieser prähistorischen Viren gelten die heutigen Viroide und das Hepatitis-delta-Partikel. Für diese Annahme spricht das zahlenmäßige Übergewicht an RNA-Viren gegenüber DNA-Viren, die erst mit Hilfe der Reversen Transkriptase aus RNA-Viren entstanden sein könnten. Ein wesentlicher Schwachpunkt dieser Theorie ist die Tatsache, dass alle heute bekannten Viren für ihre Replikation Wirtszellen benötigen. Die zweite und älteste Theorie behauptet, dass Viren aus pathogenen Mikroorganismen durch Retrogression (evolutionäre Abnahme an Komplexität) hervorgegangen sind. Dieser Erklärungsversuch erwies sich jedoch als wenig belastbar. Im Gegensatz dazu ist die dritte Annahme, die als „Endogene Theorie“ bezeichnet wird, wesentlich stärker akzeptiert. Sie vermutet, dass virale Vorläufer genetische Elemente waren, die aus zellulären Genomen entkommen sind. Die große Zahl an viralen Sequenzen, die eine hohe Homologie zu eukaryotischen Genen aufweisen, unterstützen diese Hypothese. Dagegen kann zum Beispiel die Herkunft der Riboviren mit dieser Theorie nicht ausreichend erklärt werden. Riboviren bilden keine DNA-Intermediate während ihres Replikationszyklus und verwenden eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, die heutigen Wirtszellen mit DNA-Genom fehlt.

2. Prozess der viralen Diversifikation

Viren als replizierende Einheiten mit vererbaren, ihre Reproduktionsrate beeinflussenden Eigenschaften gehorchen den Gesetzen der Evolution. Als Population weisen sie eine natürliche genetische und phänotypische Variation auf, deren Dimension neben der Partikelzahl und Generationszeit im Wesentlichen auf Mutation, Rekombination, genetischem Drift und Selektion beruht. Die adaptive Fähigkeit der Population ist proportional zu ihrer genetischen Variation, weshalb Viren, die einem hohen Selektionsdruck (z. B. durch das Immunsystem des Wirtes) unterliegen, meist auch eine hohe Mutationsrate aufweisen. Eine der wichtigsten Ursachen der genetischen Variabilität ist die Fehlerrate der RNA- bzw. DNA-Polymerasen. Einige RNA-Viren weisen Fehlerraten auf, die sehr dicht an dem Grenzwert (*error threshold*) einer realisierbaren Informationsweitergabe liegen. Für die Gesamtheit einer hochgradig genetisch variablen Viruspopulation (z. B. HIV) in einem Wirtsorganismus wurde der Begriff Quasispezies geprägt.

Neben der Mutation ist die Rekombination eine wichtige Quelle von Variabilität. Der Erwerb von Elementen des Wirtsgenoms oder koinfizierender Viren und Parasiten durch Rekombination kann sehr rasch zu einem evolutionären Erfolg führen.

Die Reproduktion der Phänotypen, die an die gerade herrschenden Bedingungen am besten adaptiert sind (die *fittesten*), wird durch die natürliche Selektion bevorzugt. Ihr Ausmaß ist abhängig von (a) Änderungen in den Reproduktionsbedingungen im Wirt (*Intrahost Environment*) und dem Wandel der Transmissionsbedingungen (*Interhost Environment*) sowie (b) der Breite der Streuung der replikationsfähigen Phänotypen einer Population. Man unterscheidet drei Haupttypen der natürlichen Selektion: die direktionale, die stabilisierende und die diversifizierende Selektion.

Evolutionäre Diversifikation muss nicht immer auf natürlicher Selektion beruhen. Stochastische Ereignisse erhöhen die Reproduktionsrate von zufällig ausgewählten Individuen. Ein solches Ereignis ist beispielsweise die Virusübertragung durch Aerosole. Die wenigen Partikel im Aerosol bilden nicht die phänotypische Gesamtheit der ursprünglichen Population ab. In der Statistik spricht man in einem solchen Fall von einem *sampling error*. Im Bezug auf das genetische Spektrum der Populationen im alten und neuen Wirt erfolgt eine Verschiebung (*genetic drift*). Die Population geht bei der Übertragung durch einen Flaschenhals (*bottleneck*), bei dem ihre Größe dramatisch abnimmt. Aufgrund der geringen Individuenzahl kann der Flaschenhalseffekt das Bestehen der Population bedrohen, falls die wenigen übertragenen Viren unter den Bedingungen des neuen Wirtes nicht bestehen können. Gelingt hingegen die Adaptation, wird infolge des Gründereffektes (*founder event*) die Heterogenität der Population rasch zunehmen. Neben der Übertragung zwischen etablierten Wirten gilt auch die Transmission in neue Zellarten, Gewebe oder Wirtsspezies als *founder event*, was letztlich zu neuartigen Viren führen kann.

3. Virus-Wirt-Koevolution

Viren als obligate Parasiten müssen der Gegenwehr des Wirtes entgegenwirken. Gelingt dies und ist dadurch die Fitness des Wirtes stärker bedroht, steigt dessen Selektionsdruck zur Entwicklung einer neuen effektiveren Abwehr. Das Ergebnis ist ein koevolutionärer Prozess mit Adaptation und Gegenadaptation. Dabei müssen hoch virulente Stämme nicht unbedingt einen Vorteil haben, denn eine zu starke Schädigung oder der Tod des Wirtes kann für die Viruspopulation einen gravierenden Nachteil darstellen, falls eine rechtzeitige Transmission nicht erfolgen kann. Virulenz wird nur evolutionär akzeptiert, soweit sie der Virusübertragung dient. Deshalb ist sie in der Regel positiv mit der Replikationsrate korreliert und ruft Symptome hervor, die zu einer höheren Übertragungswahrscheinlichkeit führen (z. B. Husten und Niesen bei Grippeviren).

Die kurzen Generationszeiten, die riesigen Populationsgrößen (bis zu 10^{12} Partikel pro Wirt) sowie die hohe genotypische und phänotypische Variabilität und Plastizität vieler Viren sind die wichtigsten Grundlagen für den evolutionären Erfolg dieser Zellpiraten.

Literatur

Origin and Evolution of Viruses, Esteban Domingo et al., Academic Press (1999)

Influenzaviren

Seit dem 18. Jahrhundert bezeichnete man zum ersten Mal die Viren als Influenza (ital. Influenza di freddo). Influenzaviren gehören zur Familie der *Orthomyxoviridae*, die die Genera *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* und *Thogotovirus* umfasst. Alle Influenzaviren besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom mit negativer Polarität, das aus 8 Segmenten besteht. Die einzelnen Segmente sind verpackt in einem Nukleokapsid, das sich aus dem Nukleokapsidprotein NP, den RNA-Polymerasen PB1, PB2 und PA sowie dem Nichtstrukturprotein NS2 zusammensetzt.

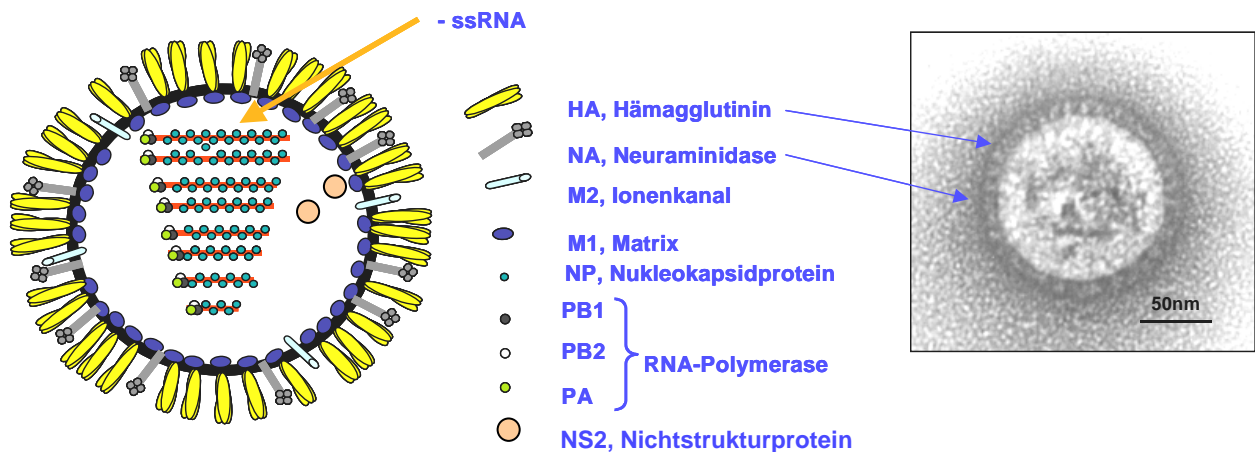


Abb. Influenzaviruspartikel. Schematische Darstellung und EM-Aufnahme

In die Hüllmembran sind die viralen Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) sowie das Ionenkanal-bildende Protein M2 inseriert. Während das HA an die Rezeptoren, die Sialinsäuren, auf der Wirtszelle bindet, entfernt NA die Sialinsäuren (N-Acetyl-Neuraminsäuren) von den Seitenketten der Rezeptoren, so dass es zur Ablösung von der Wirtszellmembran kommt. Während Influenza-A-Viren sich in HA-(13)- und NA-(9)-Subtypen einteilen lassen, gibt es diese bei Influenzaviren B und C nicht. Die Viren werden über Endozytose aufgenommen. Nachdem Protonen in das Endosom eingedrungen sind, werden diese über den M2-Ionenkanal ins Innere des Viruspartikels gepumpt. Dies führt zur Fusion der Virusmembran mit der des Endosoms, so dass es zur Freisetzung der Viren ins Zytoplasma kommt. Die umhüllte RNA gelangt über die Kernporen in den Kern, wo die Replikation erfolgt. Die neu gebildeten Nukleokapside werden ausgeschleust und assoziieren mit dem Matrixprotein M1 an den Stellen der Wirtszellmembran, an der die viralen Hüllproteine eingelagert sind. Die Freisetzung der Virionen erfolgt über ein Ausstülpfen und Abschnüren der Zellmembran (budding).

Themen der Vorlesung

1. **Aufbau der Viruspartikel:** Kapsidstruktur, Ionenkanal, Matrixproteine, Virus-hülle
2. **Replikation**
 - a. **Genomaufbau**
 - b. **Adsorption, Penetration:** Hämagglutinin, Neuraminidase, Rezeptoren, Freisetzung aus Endosomen
 - c. **RNA-Replikation:** RNA-Synthese, Rev-responsiv Element, Spaltung RNA Export/Import
 - d. **Bildung von viralen Partikeln:** Einlagerung der viralen Hüllproteine, Budding an der Zellmembran
3. **Reassortment:** Antigen shift, Antigen drift, Pandemien
4. **Prophylaxe, Therapie:** Impfung, neue Neuraminidaseinhibitoren

Lehrbuch: Basic Virology, Eds.: Edward K. Wagner and Martinez J. Hewlett, Blackwell Publishers, 3. Auflage, 2007

Antivirale Chemotherapie, Interferon und Impfstoffe

1. Antivirale Chemotherapie und Interferon

Viren stellen intrazelluläre Parasiten dar, die in vielfältiger Weise auf zelluläre Leistungen angewiesen sind. Deshalb ist es außerordentlich schwierig, Angriffspunkte für antivirale Therapien zu identifizieren, die die virusinfizierte Zelle treffen, die nicht-infizierte jedoch nicht.

Die Selektivität einer antiviralen Substanz beschreibt deren bevorzugte Wirkung auf virusinfizierte Zellen, während unter der Spezifität einer Substanz deren Wirksamkeit gegen bestimmte Viren verstanden wird. Wegen der geringen Selektivität kommt es häufig zu toxischen Nebenwirkungen. Die Verabreichung von sogenannten Pro-Drugs, die erst im Körper zur wirksamen Substanz umgewandelt werden, kann diese Nebenwirkungen einschränken. Die Pharmakokinetik einer Substanz beschreibt deren Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung. Bioverfügbarkeit bezeichnet die durch den Organismus resorbierte und am Wirkort zur Verfügung stehende Menge der Substanz. Die Halbwertszeit ist ein Maß für die Stabilität einer antiviralen Substanz im Serum.

Grundsätzlich sind 2 Wege beschritten worden, um neuartige antivirale Substanzen zu finden: Durch empirische Screeningtests (in virusinfizierten Zellkulturen) können Substanzen ohne Kenntnis des Wirkmechanismus aufgefunden werden. Bei Kenntnis eines Wirkmechanismus lassen sich spezielle Screeningtests entwickeln (Hemmung von heterolog exprimierten viralen Enzymen). Bei Kenntnis der dreidimensionalen Struktur von viralen Enzymen kann ein rationales Computer-vermitteltes Drug-Design zur Entwicklung hochwirksamer Substanzen führen. Nach der Testung ihrer Wirksamkeit in der Zellkultur schließen sich Tierversuche und klinische Studien an.

Potentielle Angriffspunkte für antivirale Substanzen befinden sich an allen Stufen der Vermehrung von Viren in der Zelle. Bisher sind jedoch die meisten dieser Substanzen auf die Nukleinsäurereplikation der Viren gerichtet (nukleosidische und nichtnukleosidische Hemmstoffe).

Bei der Kombination verschiedener antiviraler Substanzen (z. B. Kombinationstherapie bei HIV-Infektionen) kann ein synergistischer Effekt erreicht werden, der die Applikation geringerer Dosen erlaubt. Neuartige gentherapeutische Ansätze basieren auf Ribozymen, anti-sense-Oligonukleotiden oder interferierenden Genprodukten.

Interferone sind Zytokine, die einen antiviralen Status induzieren können (Typ-I-Interferone: α/β ; Typ II-Interferon: γ). Sie hemmen über verschiedene Interferon-induzierte Proteine und Signaltransduktionskaskaden unterschiedliche Stufen der Replikation von DNA- und RNA-Viren (z. B. Penetration und Uncoating, Transkription, Translation). Therapeutisch werden Interferone bei chronischen Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Infektionen eingesetzt.

2. Antivirale Impfstoffe

Für die Herstellung effektiver Impfstoffe ist die Kenntnis der schützenden (protektiven) Immunantwort und der darin involvierten viralen Komponenten wichtig. Eine protektive Immunantwort setzt in der Regel das Vorhandensein virusneutralisierender Antikörper voraus, die gegen virale Hüllproteine (bei umhüllten Viren) oder Kapsidproteine (bei nackten Viren) gerichtet sind und die Adsorption des Virus verhindern. Virusinfizierte Zellen können durch eine zelluläre Immunantwort eliminiert werden („virus clearance“).

Bei der aktiven Immunisierung wird durch Applikation von viralen Antigenen im Individuum eine antigenspezifische Immunantwort induziert, während bei der passiven Immunisierung virusspezifische Antikörper übertragen werden. Die prophylaktische Immunisierung zielt auf die Verhinderung einer Virus-Infektion bzw. -Erkrankung. Zukünftig sollen therapeutische Immunisierungen zur Heilung von chronischen Virusinfektionen (z. B. gegen humane Papillomviren und Hepatitis B und C) entwickelt werden.

Grundsätzlich sind Lebend- und Totimpfstoffe zu unterscheiden, die sich auf klassische Weise aus virusinfizierten Zellkulturen oder gentechnisch/peptidchemisch herstellen lassen. Eine dritte Gruppe von Impfstoffen sind nackte DNA-Vakzinen. Lebendimpfstoffe lassen sich klassisch durch Attenuierung von Viren herstellen; gentechnisch können die kodierenden Sequenzen von viralen Antigenen in rekombinante Viren (z. B. Vaccinia-Virus) eingebaut werden.

Totvakzinen können durch chemische oder physikalische Inaktivierung von in Zellkultur produzierten Viren hergestellt werden. Rekombinante Tot-Impfstoffe können durch heterologe Expression von viralen Antigenen (z. B. in Bakterien oder Hefen) erhalten werden. Virus-ähnliche Partikel entstehen durch spontane Selbstassemblierung von heterolog exprimierten viralen Strukturproteinen. Weitere Tot-Impfstoffe basieren auf synthetischen Peptiden und antiidiotypischen Antikörpern.

Die regelmäßig herausgegebenen Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut enthalten empfohlene Impfungen, Indikations- und Reiseimpfungen.

Literatur

Ulrich et al. (1998). Humboldt-Spektrum 3, 4-10.

Molekularbiologie der Retroviren

Viren und Krebs

1. Der Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und Tumoren wurde erstmals zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben. Ellermann und Bang (1908) sowie Rous (1911) gelang es, mit Hilfe von zellfreien Extrakten aus Tumoren von Hunden bzw. Hühnern, entsprechende Geschwülste bei den inokulierten Tieren zu erzeugen. Letzterem gelang auch die Isolierung des Infektionserregers – des Rous-Sarkom-Virus. Weitere Tumoviren, deren Genom aus RNA besteht und die wir heute als Retroviren bezeichnen, wurden in den sechziger und siebziger Jahren bei vielen Wirbeltieren entdeckt. Erst im Jahre 1980 wurde das erste humane Retrovirus, das T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-1), gefunden.
2. Seit Beginn der 80er Jahre stehen Retroviren im Blickpunkt intensiver molekularbiologisch/onkologischer Forschung. Die Viren enthalten ein diploides RNA-Genom, das nach Infektion einer Wirtszelle, mittels „Reverser Transkription“, in eine doppelsträngige DNA überführt wird. Die retrovirale Genomorganisation, virale Genprodukte sowie der Lebenszyklus der Viren werden im Rahmen der Vorlesung besprochen. Besonders herausgestellt werden sollen die Mechanismen, über die Retroviren in die Tumorgenese involviert sind. Hierbei fand man, dass die sogenannten „akut transformierenden Retroviren“ anstelle eines oder mehrerer viraler Gene zelluläre Gene (Onkogene) in ihr Genom aufgenommen haben. Die Onkogene, die sich aus normalen zellulären Genen (Protoonkogenen) mit wichtigen zellulären Funktionen, wie die Regulation des Zellzyklus, ableiten, werden nach Virusinfektion in den Wirtszellen abnormal exprimiert. Daraus resultiert eine Störung in der Wachstumskontrolle der Zelle. Der Mechanismus, über den „Nicht-Onkogen-tragende Retroviren“ an der malignen Transformation einer Wirtszelle beteiligt sein können, basiert auf deren Integration nahe eines normalen zellulären Protoonkogens, wobei die Expression dieses Gens verändert wird.
3. In die Gruppe der DNA-Tumoviren werden Vertreter unterschiedlicher DNA-Virus-Familien (Polyomaviridae, Papillomaviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae, Poxviridae) eingeordnet. Besonders gut untersucht sind die sogenannten „kleinen“ DNA-Viren (Polyoma-, Papillom-, Adenoviren). Die Tumorassoziierten Gene dieser Viren sind, im Gegensatz zu denen der akut transformierenden Retroviren, nicht zellulären, sondern viralen Ursprungs und werden für die Virus-Replikation und Zelltransformation benötigt. Untersuchungen an DNA-Tumoviren führten zur Identifizierung von zellulären Tumorsuppressorgenen, einer zweiten Gruppe von Genen (neben den Onkogenen), die eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Entwicklung von Tumoren spielen. Im Rahmen der Vorlesung werden die gegenwärtigen Vorstellungen über die Interaktion von viralen Onkoproteinen mit verschiedenen zellulären (Tumorsuppressor) Genprodukten als ein grundlegender Mechanismus, der zur Zelltransformation führt, diskutiert.
4. Gegenwärtig wird geschätzt, dass ca. 15 % aller Tumoren beim Menschen durch Viren (mit)verursacht werden. Diese Angabe reflektiert vor allem den weltweit großen Anteil von Tumoren der Zervix (durch Humane Papillomviren) und der Leber (durch Hepatitis-B- und -C-Virus). Eine Korrelation zwischen Virusinfektion und einer Tumorerkrankung beim Menschen ist schwierig herzustellen, u. a. des-

halb, weil oft nur ein kleiner Teil der infizierten Personen tatsächlich an einem Tumor erkrankt, zwischen dem (oft unbekanntem) Zeitpunkt der Infektion und dem Entstehen des Tumors oft Jahrzehnte vergehen und zur Tumorentstehung möglicherweise eine unbekannte Anzahl von Kofaktoren notwendig ist. Es lassen sich jedoch eine Reihe von Kriterien definieren, abgeleitet aus epidemiologischen Studien, molekular- und tumorbiologischen Analysen des Virus sowie Tiermodellen, die Aussagen über mehr oder weniger strenge, kausale Beziehungen zwischen Virusinfektion und Tumorentstehung ermöglichen. Anhand dieser und weiterer Kausalitätskriterien werden die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele für humane Tumoviren besprochen.

5. Virusbedingte Tumorerkrankungen eröffnen über Impfstrategien die Möglichkeit der Prävention. Erste Erfolge zeigt der Einsatz von Hepatitis-B-Virus-Vakzine in Ländern mit einer hohen Rate an chronischer HBV-Infektion: In einer Verlaufsstudie über ca. 10 Jahre konnte gezeigt werden, dass chronische Infektionen bei geimpften Kindern drastisch reduziert werden. Das Gleiche gilt für die chronische Leberentzündung, die der Tumorentstehung vorausgeht. Es ist daher zu erwarten, dass nicht nur die Inzidenz der HBV-Infektionen, sondern langfristig auch die des primären Leberzellkarzinoms sinkt. Weitere Möglichkeiten des Einsatzes von viralen Vakzinen, u. a. bei humanpathogenen Papillomaviren (HPV), werden im Rahmen der Vorlesung besprochen.

Akzeptierte und Kandidaten-Tumoviren für Tumorerkrankungen des Menschen und ausgewählte Tumoviren in Tiermodellen			
Virus-Familie	Kausale Rolle für Tumoren beim Menschen		Tiermodelle
	Akzeptiert	Kandidaten	
Hepadnaviridae	HBV		WHV, GSHV
Herpesviridae			
Gammaherpesvirinae	HHV-4 (EBV)	HHV-8	HVS
Papillomaviruses	HPV	HPV	CRPV, BPV
Polyomaviruses		SV40, BKV, JCV	SV40, BKV, JCV, Py
Adenoviridae			einige Serotypen
Poxviridae			
Molluscipoxvirus		MCV	
Leporipoxvirus			RFV
Retroviridae			
Simple			ALV/ASV, MLV/MSV, FeLV/FeSV, MMTV
Complex	HTLV-I	HIV	BLV
Flaviviridae	HCV		

ALV/ASV, avian leukosis-sarcoma virus group; **BLV**, bovine leukemia virus; **BPV**, bovine papillomavirus; **CRPV**, cottontail rabbit papillomavirus; **EBV**, Epstein-Barr virus; **FeLV/FeSV**, feline leukemia-sarcoma virus group; **GSHV**, ground squirrel hepatitis virus; **HVS**, herpesvirus saimiri; **HBV**, hepatitis B virus; **HCV**, hepatitis C virus; **HHV-8**, human herpesvirus 8; **HPV** human papilloma virus; **HTLV-I**, human T cell lymphotropic virus I; **MDV**, Marek's disease virus; **MLV/MSV**, murine leukemia-sarcoma virus group; **MMTV**, mouse mammary tumor virus; **Py**, murine polyoma virus; **RFV**, rabbit fibroma virus; **WHV**, woodchuck hepatitis virus.

Literatur:

Ganten, D, Ruckpaul K (Hrsg) Handbuch der Molekularen Medizin,
Bd. 2, Tumorerkrankungen.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1998).

McCane DJ (Hrsg) Human Tumor Viruses
ASM Press, Washington DC (1998)

Wagner C. Molekulare Onkologie. Entstehung und Progression maligner Tumoren.
2. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart, New York.

Coffin JM, Stephen HH, Varmus HE (Hrsg) Retroviruses.
Cold Spring Harbor L (1997)

HIV: Epidemiologie, Pathogenese, Impfstoffentwicklung

Epidemiologie

HIV-1 und HIV-2 sind die Erreger des Akquirierten Immundefizienzsyndroms (AIDS) beim Menschen. Die AIDS-Epidemie ist das Ergebnis einer Transspezies-Übertragung eng verwandter Viren vom Schimpansen bzw. der Rauchgrauen Mangabe auf den Menschen, der Adaptation dieser Viren an den Wirt Mensch und einer schnellen Ausbreitung in der menschlichen Population. Ende 2001 waren weltweit 40 Millionen Menschen infiziert, davon mehr als die Hälfte in Afrika, dem Ausgangspunkt der Epidemie. In Westeuropa sind etwa 560 000 Menschen infiziert. Während in Westeuropa und Nordamerika vorwiegend Risikogruppen wie Homosexuelle und i.v.-Drogensüchtige infiziert sind (Anteil der Frauen 25 %), beträgt der Anteil der Frauen in Afrika 55 %. Von HIV-1 wurden verschiedene Subtypen beschrieben, die weltweit ungleichmäßig verteilt sind und zwischen denen es immer häufiger zu Rekombinationen kommt.

Pathogenese

AIDS ist charakterisiert durch eine generalisierte Immundefizienz, die zu opportunistischen Infektionen führt. Der Mechanismus, mit dem HIV-1 und HIV-2 diese Immundefizienz hervorrufen, ist noch unbekannt. Während der Progression zu AIDS nimmt die Zahl der CD4⁺-positiven Zellen ab, die Progression korreliert mit der Virusbelastung. Die Struktur der Lymphknoten und anderer lymphoiden Gewebe wird zerstört und es kommt zu Veränderungen in der Produktion verschiedener Zytokine.

Der Abfall der Zahl der CD4⁺-Zellen im peripheren Blut könnte (i) auf einer Zerstörung der CD4⁺-Zellen, (ii) auf einer Umverteilung dieser Zellen in die Lymphorgane oder (iii) auf einer ungenügenden Neubildung aus Vorläuferzellen beruhen. Für eine verminderte Generierung der CD4⁺-Zellen aus den Vorläuferzellen spricht vieles, darunter die parallele Abnahme der Zahl der naiven CD4⁺-Zellen und CD8⁺-Zellen. Der Umstand, dass bei Patienten in späten Stadien der Erkrankung nicht nur eine Lymphopenie beobachtet wird, sondern oftmals auch eine Anämie, eine Neutropenie oder eine Thrombozytopenie, weist darauf hin, dass auch sehr frühe Stammzellen betroffen sein könnten.

Eine wichtige Schlüsselfrage, deren Beantwortung wesentlich zum Verständnis des Pathogenesemechanismus beitragen wird, ist die folgende: Kommt das Immunsystems als Folge der permanenten Stimulierung durch virale Antigene in eine Phase der Erschöpfung, liegt eine aktive Immunsuppression durch HIV vor, oder überdecken sich beide Effekte. Für eine aktive Immunsuppression durch das HIV bzw. durch ein virales Protein sprechen (i) die Korrelation zwischen der Virusbelastung und der Progression zu AIDS, (ii) *In-vitro*-Experimente, in denen gezeigt wurde, dass inaktiviertes HIV, gereinigtes transmembranes Hüllprotein gp41 und ein synthetisches Peptid, das einer hochkonservierten Domäne von gp41 entspricht, die Proliferation humaner Immunzellen hemmen und deren Zytokinproduktion verändern (IL-10, IFN α erhöht, IL-2 verringert).

Die Aufklärung des Pathogenesemechanismus wird wesentlich zur Entwicklung neuer Therapien und Präventionen beitragen.

Impfstoffentwicklung

Aufgrund der Limitierungen der derzeitigen Chemotherapie, die zudem sehr teuer ist und für afrikanische Länder größtenteils unerschwinglich bleibt, gilt ein Impfstoff als notwendige Voraussetzung für eine weltweite Bekämpfung der HIV-Epidemie. Obwohl nach der HIV-Infektion bei den Infizierten sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort beobachtet wird, ist diese nicht ausreichend, das Virus zu eliminieren. Alle klassischen Impfstoffansätze haben sich bisher im Tiermodell oder in direkten Studien am Menschen als nicht wirksam erwiesen. Dazu gehörten attenuierte Lebendimpfstoffe wie *nef*-Mutanten, abgetötetes Virus (Totimpfstoff), Spaltimpfstoffe wie rekombinante Virusproteine, aus Viruspartikeln gereinigte Virusproteine, synthetische Peptide, Vektoren mit viralen Genen (DNA-Vakzinierung) in Kombination mit Spaltimpfstoffen und der Einsatz von hybriden Erregern wie Viren und Bakterien. Die Verwendung attenuierter Impfstoffe führte zumindest zu einer Verzögerung des Ausbruchs der Erkrankung. Da sie trotzdem ausbricht, können diese Impfstoffe jedoch nicht eingesetzt werden. Auch ist derzeit noch unbekannt, welche Mechanismen Schutz vor einer Infektion hervorrufen. Rekombinante Hüllproteine wurden bereits am Menschen getestet, konnten aber keinen Schutz vor einer Infektion bieten. Die Impfstoffentwicklung wird weiterhin dadurch erschwert, dass nur wenige geeignete Tiermodelle verfügbar sind. Das beste Tiermodell ist derzeit der Rhesusaffe, der nach Infektion mit dem simianen Immundefizienzvirus SIVmac an simianem AIDS (SAIDS) erkrankt. Inzwischen werden Hybridviren, sogenannte SHIVs, bei denen das Hüllprotein von SIV durch das von HIV ersetzt wurde, eingesetzt, so dass nunmehr auf dem Hüllprotein von HIV basierende Impfstoffe im Affen getestet werden können. Da gegen andere Retroviren wie die Katzen- und Rinderleukämieviren Impfstoffe entwickelt wurden, die erfolgreich angewendet werden, besteht auch weiterhin Hoffnung, einen Impfstoff gegen HIV zu gewinnen.

Literatur:

Denner, J., Kurth, R.

Infektionen bei Immunschwächen (einschließlich AIDS). In: Medizinische Mikrobiologie, ed. Köhler, W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G; Verlag Urban & Fischer 2001, 793-811

„Emerging viruses“

Als „emerging viruses“ werden solche Viren bezeichnet, deren Ausbreitung in der menschlichen Bevölkerung bzw. deren Bedeutung als Krankheitserreger zunehmen. Dabei kann es sich um Viren handeln, die entweder schon prinzipiell als pathogen bekannt waren und jetzt neue Gesundheitsgefährdungen für den Menschen bedingen, oder die zuvor unbekannt waren und erst jetzt als Humanpathogene entdeckt wurden. Viele der „emerging“ Viren stammen vom Tier, somit handelt es sich bei den resultierenden Erkrankungen um Zoonosen.

Zoonose-Erreger überspringen die Speciesgrenzen ihrer Wirte. Der Wirtswechsel der Viren kann zwei Stufen umfassen. In der ersten Stufe infizieren die Viren den neuen Wirt (und können bei ihm auch Erkrankungen auslösen), sie sind an ihn aber nicht ausreichend adaptiert, um sich in der Wirtspopulation wirksam ausbreiten (zirkulieren) zu können. In einer höheren Stufe der Adaptation sind die Viren so an den neuen Wirt angepasst, dass sie sich in der neuen Wirtspopulation ausbreiten (z. B. das HIV, das zu einem echten menschlichen Virus geworden ist).

Der Wirtswechsel der Viren vom Tier zum Menschen wird durch ökologische Veränderungen begünstigt. Dazu gehören ein temporär verbessertes Nahrungsangebot für tierische Virusreservoir und ihre stärkere Vermehrung, das Eindringen des Menschen in neue Lebensräume mit landwirtschaftlicher Urbarmachung von Gebieten und nachfolgend veränderter tierischer Besiedlung, die Erhöhung der Bevölkerungsdichte und Verelendung von Städten mit veränderter Besiedlung durch tierische Virusreservoir. Auch Klimaveränderungen sind von großer Bedeutung. Hinzu kommen Einflussgrößen wie Verhaltensänderungen des Menschen, Zunahme des internationalen Reiseverkehrs und Zusammenbruch des öffentlichen Gesundheitswesens in bestimmten Ländern.

Die AIDS-Epidemie wird durch Viren hervorgerufen, die erst vor kurzer Zeit von Schimpansen (HIV-1) oder Halsbandmangabes (HIV-2) auf den Menschen übertragen wurden, sich an ihn adaptiert haben und nun rasant ausbreiten. Inzwischen sind über 35 Millionen Menschen mit dem HIV infiziert. Regelmäßig werden Influenzaviren aus tierischen Reservoiren (in denen sie die Möglichkeit zur genetischen Veränderung unter anderem durch „Reassortment“ ihrer Gene besitzen) in die menschliche Bevölkerung eingeschleppt. Die Erreger hämorrhagischer Fieber gehören ebenfalls zu den „emerging“ Viren: Neben länger bekannten Viren wie Gelbfieber- und Dengueviren sind in letzter Zeit insbesondere die Lassa-, Ebola-, Marburg- und Hantaviren in den Blickpunkt der Forschung gerückt. Auch neue Paramyxoviren wurden kürzlich entdeckt, die von Fledermäusen über Pferde oder Schweine auf den Menschen übertragen werden und insbesondere Hirnhautentzündungen auslösen. Für das neue SARS-Coronavirus ist das tierische Reservoir noch nicht sicher definiert.

Zu diesen und weiteren Viren werden die biologischen (und soziobiologischen) Mechanismen, die sie als „emerging“ Viren qualifizieren, in der Vorlesung dargestellt.

Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSEs)

TSEs sind neurodegenerative Infektionskrankheiten, die durch Erreger hervorgerufen werden, deren Struktur bzw. Zusammensetzung bis heute nicht widerspruchsfrei geklärt sind. Die Vorlesung behandelt im wesentlichen neben einer Einführung in die Thematik (i) eine Diskussion der Prion-Hypothese, (ii) die Replikation des Erregers im infizierten Wirt, (iii) die Darstellung möglicher Pathogenesemechanismen, die zur Neurodegeneration führen, unter Einbeziehung sich daraus ergebender Therapie-Konzepte, sowie (iiii) eine Diskussion der aktuellen BSE-Problematik.

1. Grundlagen:

Definition der TSE: Neurodegenerative Infektionskrankheiten

Auftreten von TSE in verschiedenen Spezies
Mensch, Schaf/Ziege, Rinder, Katze, Nerz, Hirsch

Erscheinungsformen und Definition der Amyloidosen
Alzheimer etc.

Häufigkeit neurodegenerativer Erkrankungen

Eigenschaften des TSE-Erregers (allgemein)

Bestandteile des gereinigten TSE-Erregers

Prion- versus Virus-/Virinohypothese
Ein "mikrobielles" Pathogen ohne Nukleinsäuren als Träger der genetischen Information?

Das Prion-Protein: Struktur, Funktion, Genetik

Prionen bei Hefen – Ein Beweis für die Prion-Hypothese?

2. Übertragbarkeit des Erregers

Verteilung der Infektiosität im infizierten Wirt

Bedeutung lymphoider Gewebe für die Neuroinvasion bzw. die Vermehrung des Erregers

3. Pathogenesemechanismen

Pathogenese-Mechanismus der Neurodegeneration
Glyose, neurotoxische Faktoren, Neuroinflammation, Apoptose

Tiermodelle

Molekularbiologische Ansätze zur Aufklärung der Pathogenese-Mechanismen

Ansätze zur Therapie der TSEs bzw. neurodegenerativer Amyloidosen

4. BSE und vCJD

Die BSE-Epidemie(n) in Europa

Verbreitung des Erregers über Tiermehl bzw. allgemein Verfütterung infizierter Gewebe; Folgen und Möglichkeiten zur Beendigung der BSE-"Krise"

Ursprung von BSE

BSE: Eine Scrapie oder eine sporadische Erkrankung des Rindes

Alternative Hypothesen?

Die Übertragbarkeit von BSE auf den Menschen (vCJD)

Risikofaktoren für die vCJD-Infektion/Erkrankung

Perspektiven

Literatur

Aguzzi, A., and C. Weissmann. 1997. Prion research: the next frontiers. *Nature* 389:795-8.

Baker, C. A., Z. Y. Lu, I. Zaitsev, and L. Manuelidis. 1999. Microglial activation varies in different models of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Virol.* 73:5089-97.

Bons, N., N. Mestre-Frances, P. Belli, F. Cathala, D. C. Gajdusek, and P. Brown. 1999. Natural and experimental oral infection of nonhuman primates by bovine spongiform encephalopathy agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96:4046-51.

Brown, D. R., and H. A. Kretzschmar. 1997. Microglia and prion disease: a review. *Histol. Histopathol.* 12:883-92.

Brown, D. R., B. Schmidt, and H. A. Kretzschmar. 1996. Role of microglia and host prion protein in neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature* 380:345-7.

Brown, P., and D. C. Gajdusek. 1991. The human spongiform encephalopathies: kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and the Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 172:1-20.

Campbell, I. L., M. Eddleston, P. Kemper, M. B. Oldstone, and M. V. Hobbs. 1994. Activation of cerebral cytokine gene expression and its correlation with onset of reactive astrocyte and acute-phase response gene expression in scrapie. *J. Virol.* 68:2383-7.

Chesebro, B. 1997. Human TSE disease-viral or protein only? *Nat. Med.* 3:491-2.

Diatchenko, L., Y. F. Lau, A. P. Campbell, A. Chenchik, F. Moqadam, B. Huang, S. Lukyanov, K. Lukyanov, N. Gurskaya, E. D. Sverdlov, and P. D. Siebert. 1996. Sup-

pression subtractive hybridization: a method for generating differentially regulated or tissue-specific cDNA probes and libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93:6025-30.

Lasmezas, C. I., J. P. Deslys, R. Demalmay, K. T. Adjou, F. Lamoury, D. Dormont, O. Robain, J. Ironside, and J. J. Hauw. 1996. BSE transmission to macaques. *Nature* 381:743-4.

Prusiner, S. B. 1998. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:13363-83.

Tan, J., T. Town, D. Paris, T. Mori, Z. Suo, F. Crawford, M. P. Mattson, R. A. Flavell, and M. Mullan. 1999. Microglial activation resulting from CD40-CD40L interaction after beta-amyloid Stimulation. *Science* 286:2352-5.

Herpesviren

Zur Familie der *Herpesviridae* gehören verschiedene human- oder tierpathogene Viren. Alle Herpesviren besitzen ein lineares, doppelsträngiges DNA-Genom, umgeben von einem ikosaedrischen Kapsid, eine Proteinmatrix, die als Tegument bezeichnet wird, sowie eine Hüllmembran, in die eine Vielzahl viraler Glykoproteine (gp) inseriert sind. Die Replikation der DNA und die Bildung der Nukleokapside findet im Kern statt.

Nach einer Erstinfektion können alle Herpesviren latent im Wirtsorganismus verbleiben, wobei die Viren in Nerven- oder lymphatischen Zellen persistieren, ohne dass damit eine Produktion infektiöser Partikel verbunden ist.

Die Einteilung der Herpesviridae beruht auf der Klassifikation durch die *Herpesvirus Study Group* des Internationalen Komitees für Virustaxonomie (International Committee on Taxonomy of Viruses, ITCV). Aufgrund ihrer Pathogenität, ihres Wirtszelltropismus und ihrer genetischen Eigenschaften (Konservierung von Gengruppen, genomische Organisation, Sequenzhomologien) lassen sie sich in die drei Unterfamilien α -, β - und γ -Herpesvirinae einteilen.

Unterfamilie	Art	Kurzbezeichnung
α-Herpesvirinae	Humanes-Herpesvirus 1 (Herpes simplex 1) Humanes-Herpesvirus 2 (Herpes simplex 2) Humanes-Herpesvirus 3 (Varizella-Zoster-Virus)	HHV 1 (HSV-1) HHV 2 (HSV-2) HHV 3 (VZV)
β-Herpesvirinae	Humanes-Herpesvirus 5 (Humanes Cytomegalievirus) Humanes-Herpesvirus 6 Humanes-Herpesvirus 7	HHV 5 (HCMV) HHV 6 HHV 7
γ-Herpesvirinae	Humanes-Herpesvirus 4 (Epstein-Barr-Virus) Humanes-Herpesvirus 8 (Kaposi Sarcoma-assoziiertes Herpesvirus)	HHV 4 (EBV) HHV 8 (KSHV)

Herpesviren haben aufgrund ihrer Genomgröße von 150-235 kb eine theoretische Kodierungskapazität für mehr als 200 Proteine. Ein essentieller Prozess bei der Reifung von Herpesviren ist die Verpackung der neu-synthetisierten, konkateren, viralen DNA in sogenannte Prokapside. Dieser Vorgang, der nicht bei Säugerzellen zu finden ist, eignet sich daher für neue Ansätze zur Entwicklung von Therapeutika. Das Herpesvirus-Genom enthält die sogenannte *a*-Sequenz, die sich an beiden Enden des Genoms und in umgekehrter Orientierung zwischen dem L- und dem S-Segment befindet. Innerhalb der *a*-Sequenz liegen die Motive, die für die Abspaltung einer Genomeinheit aus konkaterer DNA und deren Verpackung notwendig sind

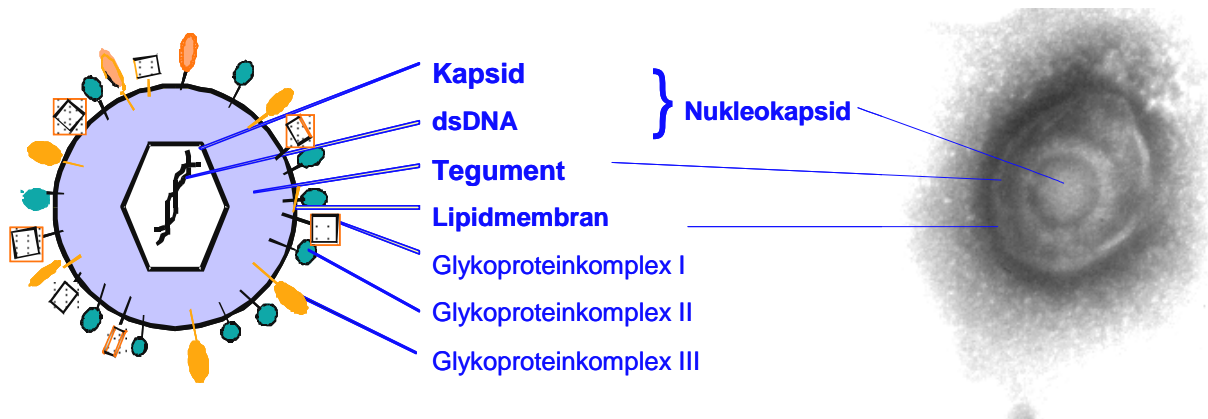


Abb. Herpesviruspartikel. Schematische Darstellung und EM-Aufnahme

Themen der Vorlesung

1. Einteilung der Herpesviridae
2. Aufbau der Virionen: Ikosaederstruktur, Tegument, Virushülle
3. Replikation
 - a. **Genomaufbau:** Vergleich; Isomerisierung; Organisation in Gencluster, repetitive und konservierte Bereiche
 - b. **Adsorption, Penetration:** Entry-Rezeptoren, Interaktion der viralen Glykoproteine, Transport der Kapside zum Kern
 - c. **Transkription:** kaskadenartige Genexpression
 - d. **DNA Replikation:** Initiation der DNA-Synthese, „rolling-circle“
 - e. **Bildung von viralen Partikeln:** Kapsidaufbau, DNA-Verpackung, Budding der Nukleokapside, Umhüllung am TGN, Ausschleusung über Exocytose
4. Latenz

Hepatitis-Viren

1. **Virushepatitis**
 - 1.1. Definition und Einteilung (akut/chronisch)
 - 1.2. Erreger

2. **Molekularbiologie HAV - HEV**
 - 2.1. Taxonomie
 - 2.1.1. Genomorganisation und Replikation
 - 2.1.2. Virusproteine

3. **Epidemiologie**
 - 3.1. Prävalenzen
 - 3.2. Transmissionsrisiken
 - 3.3. Risikogruppen

4. **Klinik und natürlicher Verlauf**
 - 4.1. Akute Hepatitis
 - 4.2. Chronische Hepatitis
 - 4.3. Fulminante Hepatitis
 - 4.4. Leberzirrhose und HCC

5. **Infektionsweg und Pathogenese**
 - 5.1. Fäkal-oral übertragene Hepatitis (HAV/HEV)
 - 5.2. Parenteral übertragene Hepatitis (HBV/HDV/HCV)

6. **Serologische und molekulare Diagnostik**
 - 6.1. Initiale/spezielle Diagnostik
 - 6.2. Qualitative und quantitative Virusgenomnachweise
 - 6.3. Genom-Typisierung

7. **Therapie der Hepatitis B, D, C**
 - 7.1. Therapie der Hepatitis B, D, C
 - 7.2. Experimentelle Therapieansätze

8. **Prävention und Prophylaxe**
 - 8.1. Allgemeine Maßnahmen, Meldepflicht
 - 8.2. Aktive/passive Impfung, Hepatitis A und Hepatitis B

Als Virushepatitis bezeichnet man eine akute oder chronische Entzündung der Leber. Sie wird durch die Infektion mit einem oder mehreren der primär hepatotropen Hepatitisserreger verursacht. Fünf verschiedene Hepatitisviren (HAV, HBV, HCV, HDV und HEV) sind eindeutig charakterisiert. Das Vorkommen weiterer primär hepatotroper Erreger wird vermutet. Bei den kürzlich entdeckten Viren GB-Virus-Typ C, bereits klassifiziert als Hepatitis G-Virus, und dem TT-Virus ist jedoch noch umstritten, ob es sich um Hepatitisviren im eigentlichen Sinn mit vorwiegender Replikation in der Leber handelt. Bei einem weiteren Erreger, bezeichnet als SEN-Virus, wird ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit diesem Virus und einer chronischen Leberentzündung gesehen. Hepatitiden können aber auch als Begleiterkrankungen anderer systemischer Virusinfektionen (CMV, EBV, Coxsackie, HSV, Gelbfieberevirus) vorkommen, auf die jedoch hier nicht eingegangen werden soll. Die 5 Hepatitisviren gehören zu verschiedenen Virusfamilien und repräsentieren eigene Arten innerhalb ihrer Familien (Tabelle 1). Das enge Wirtsspektrum dieser Viren umfasst nur den Menschen und einige Primatenspezies, im Fall von HEV wahrscheinlich auch Schweine und Nager. Diese Viren sind weltweit verbreitet, jedoch mit stark unterschiedlicher Prävalenz. Mit dem HBV sind ca. 350 Millionen, mit dem HCV ca. 170 Millionen und mit dem HDV etwa 15 Millionen Menschen chronisch infiziert.

Nach der klinischen Manifestation werden die Viren in 2 Gruppen eingeteilt (Tabelle 2):

- (1) HAV und HEV werden vorwiegend enteral übertragen. Die nichtzytopathogene Infektion verläuft häufig asymptomatisch. Die Erkrankung heilt immer aus.
- (2) HBV, HCV und HDV werden überwiegend parenteral übertragen und führen neben selbstlimitierenden Infektionen mit unterschiedlicher Häufigkeit auch zu chronischen Verläufen. Die chronischen Infektionen sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) verbunden. Bei der Karzinogenese der Hepatitis B spielen neben Mutationseffekten der integrierten HBV-DNA wahrscheinlich auch die beiden viralen Transaktivatoren HBx und präS₂ eine Rolle. Im Gegensatz zum HBV wird HCV nicht ins Wirtsgenom integriert. HCC-Entwicklung erfolgt fast ausschließlich auf dem Boden einer Leberzirrhose. HBV selbst ist nicht zytopathogen, die akute Hepatitis B wird immunpathologisch ausgelöst. Bei HCV werden sowohl zytopathische Effekte als auch eine Leberzellschädigung durch zytotoxische Effekte diskutiert. Die Leberzellschädigung durch HDV (defektes Virus, das für seine Ausschleusung und Infektiosität vom gleichzeitig vorhandenen HBV abhängig ist) wird möglicherweise durch einen direkten zytopathogenen Effekt des HDAg als auch immunpathologisch ausgelöst.

Für die Differentialdiagnostik der Virushepatitiden sowie zu ihrer Früherkennung, zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer antiviralen Therapie stehen serologische und molekulare Methoden zur Verfügung. Ziel einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis B, C und D ist neben einer Verminderung der Symptomatik die Verhinderung der Entwicklung einer Leberzirrhose und/oder eines HCC. Standardtherapie der chronischen Hepatitis B ist die Gabe von Interferon α und/oder des reversen Transkriptasehemmers Lamivudin. Gemäß der Europäischen Konsensuskonferenz ist die Standardtherapie bei chronischer Hepatitis C eine Kombination aus Interferon α oder Konsensus-Interferon (rekombinantes Typ 1 Interferon, dessen Aminosäuresequenz aus Sequenzen mehrerer natürlicher Interferon α -Subtypen hergeleitet wurde) mit Ribavirin. Dauerhafte Ansprechraten von lediglich ca. 40 % erfordern aber neue Therapieansätze. Dazu gehören Antisense-Oligonukleotide, Ribozyme, Protein- oder DNA-Vakzine, adoptiver T-Zelltransfer und Protease-Inhibi-

toren. Eine aktive und passive Immunprophylaxe existiert bisher für HBV und HAV. Impfung mit rekombinantem HBsAg schützt auch gegen HDV. Bedingt durch die genetische Variabilität des HCV kann mit der Einführung eines HCV-Impfstoffes in den kommenden Jahren nicht gerechnet werden.

Literatur:

Harrison TJ, Dusheiko GM, Zuckermann AJ: Hepatitis Viruses. In: Zuckermann AJ, Banatvala JE, Pattison JR (eds): Principles and Practice of Clinical Virology, 4th edn, pp. 187 - 234, John Wiley & Sons, LTD, New York, 2000

Tab. 1 Übersicht über die Eigenschaften primär hepatotroper Hepatitisviren

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Virusfamilie	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Satellitenvirus	nicht klassifiziert, verwandt mit Caliciviridae
Genus	Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus	Deltavirus	-
Virusgröße (nm)	27	42	55 - 65	36	32
Genom	RNA (+)	ds/ss DNA	RNA (+)	RNA (-)	RNA (+)
Genomlänge (kb)	7,5	3,2	9,4	1,7	7,4
Kapsid	ikosaedrisch	-	-	-	-
Hülle	nein	HBsAg (L, M, S)	E1, E2	HBsAg (L, M, S)	nein
Kernprotein	VP1 - VP4	HBcAg (21 kDa)	C-Protein (~ 22 kDa)	HDAg (24 - 27 kDa)	ORF2
Genotypen	7	6	6	3	mehrere

Tab. 2 Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prävention der Hepatitis A - E

	A	B	D	C	E
Übertragungsweg	fäkal-oral	parenteral (perkutan, sexuell)	parenteral (perkutan, sporadisch sexuell)	parenteral	fäkal-oral
maximale Virustiter pro g Stuhl/ ml Serum	10 ⁹ /g	10 ⁹ /ml	10 ¹¹ /ml	10 ⁷ /ml	
Inkubationszeit (Wo)	2 - 6	4 - 25	4 - 32	2 - 20	2 - 9
akute Hepatitis	ja	ja	ja	selten	ja
chronische Hepatitis	nein	5 % bei Erwachsenen 90 % bei neonataler Infektion	5 % (Koinfektion mit HBV) 90 % (Superinfektion)	70 %	nein
Leberzirrhose	nein	20 - 30 %	30 - 60 %	10 - 20 %	nein
HCC	nein	ja	ja	ja	nein
antivirale Therapie	nein	IFN α , Lamivudin, z. T. in Kombination,	IFN α , Lamivudin, kaum wirksam	IFN α und Ribavirin	nein
Immunprophylaxe passiv		Hepatitis B-Immunglobulin			
aktiv	Totvakzine	rekombinantes HBsAg	rekombinantes HBsAg	nein	nein