Die Viren des Menschen – ein kurzer Einblick

von Hildegard Uecker und Barbora Trubenová aus dem Englischen übersetzt von Christin Nyhoegen, Hanna Schenk und Ursula Kruetzfeldt

2. April 2020

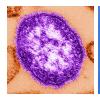
Es ist Ansichtssache oder eine Frage der Definition, ob Viren als lebende Organismen oder seltsame chemische Substanzen betrachtet werden.

Theodosius Dobzhansky

iren sind kleine biologische Einheiten, die zwar ein Genom besitzen, dieses aber selbst nicht replizieren können. Um sich zu vervielfältigen, müssen die Viren eine Wirtszelle infizieren und Gebrauch von deren Replikationsmaschinerie machen. Daher ist es unklar, ob Viren tatsächlich als lebende Organismen bezeichnet werden sollten. Lebendig oder nicht, Viren sind sehr erfolgreich darin, andere Zellen zu überlisten und diese auszunutzen. Man schätzt, dass 10³¹ Viren auf unserem Planeten existieren, die jegliche Form von Leben infizieren können. Sie spielen eine wichtige Rolle in vielen Ökosystemen und prägen das Leben auf der Erde. Hier wollen wir uns im Folgenden mit Viren beschäftigen, die Menschen infizieren. Aber vergiss nicht - keine Form des Lebens ist sicher.

Viren werden in "DNA-Viren" and "RNA-Viren" eingeteilt je nachdem, wie ihr genetisches Material gespeichert ist (entweder als DNA oder RNA). Ungefähr 70% aller Viren sind RNA-Viren. RNA ist weniger stabil als DNA, und ihre Replikation ist fehleranfälliger. Daher haben RNA-Viren eine höhere Mutationsrate als DNA-Viren. Außerhalb der Wirts-

zelle ist das genetische Material des Virus in einem sogenannten Kapsid, bestehend aus Proteinen, gehüllt. Zusammen wird das ganze (das genetische Material und das Kapsid) als Virion bezeichnet. Wenn ein Virus eine Wirtszelle infiziert, wird die virale DNA oder RNA aus dem Kapsid in die Zelle entlassen, dort wird diese mit Hilfe der Maschinerie der Wirtszelle repliziert. Schließlich muss sich das Virus von Zelle zu Zelle innerhalb eines Organismus und von Organismus zu Organismus, d.h. von den Zellen eines Organismus zu den Zellen eines anderen Organismus, übertragen (siehe dazu die untenstehende Infobox zur Übertragung von Viren). Wir alle sind von Viren infiziert. Glücklicherweise verursachen jedoch viele keine Symptome und bleiben unbemerkt. Sie können einen negativen Langzeiteffekt nach sich ziehen, komplett harmlos sein oder sogar Vorteile bieten - dies ist oft nur schwer zu wissen. Wir bemerken Viren nur dann, wenn sie eine Krankheit auslösen.





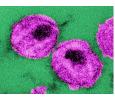


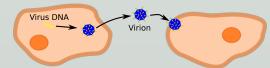
Abb. 1: Angefärbte mit einem Transmissionselektronenmikroskop aufgenommene Bilder von Virionen von Masern, Influenza und HIV (von links nach rechts).^a

^aBilder: (1) CDC/Cynthia S. Goldsmith; William Bellini, Ph.D. (2) Nat. Institut für Allergien und Infektionskrankheiten (3) CDC/A. Harrison; Dr. P. Feorino.

Übertragung von Viren: Wie verbreiten sich Viren?

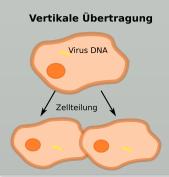
Viren gelangen auf zwei Wegen in neue Zellen, entweder *horizontal* oder *vertikal*. **Horizontale Übertragung** bezeichnet den Übergang eines Virus von einer infizierten zu einer nichtinfizierten Zelle derselben Generation.

Horizontale Übertragung



Für die horizontale Übertragung müssen zunächst neue Virione hergestellt werden. Dazu nutzt das Virus die molekulare Maschinerie der Wirtszelle, um ein Kapsid zu erstellen und die Virione zusammenzusetzen. Um dann eine unifizierte Zelle zu erreichen, werden die neuen Virionen normalerweise in die Flüssigkeit abgegeben, die die Zelle umgibt. Dies kann für alle Virionen auf einmal passieren in einem Prozess, der die Wirtszelle zerstört, oder nach und nach, wobei die Wirtszelle intakt bleibt. Die freien Virione können sich nicht gezielt bewegen, sondern müssen sich auf ihr Glück verlassen, zufällig auf eine neue Wirtszelle zu treffen. Vironen können auch Zelle-zu-Zelle übertagen werden – dabei gelangen sie direkt von einer infizierten zu einer benachbarten nichtinfizierten Zelle. Diese direkte Übertragung ist für die Verbreitung der Viren innerhalb eines Organismus vorteilhaft, da sie schnell ist und dem Virus hilft, dem Immunsystem zu entgehen.

Die Vertikale Übertragung bezeichnet



die Weitergabe des Virus bei der Zellteilung von der Mutter zur Tochter. Manche Viren schleusen ihre Erbinformation in das Genom des Wirts ein, damit es zusammen mit der Wirt-DNA vervielfältigt wird. RNA-Viren, die diese Strategie verwenden, heißen Retroviren. Wenn sie eine Zelle infizieren, transkribieren sie ihre RNA zurück zu DNA. Das ist sehr ungewöhnlich – normalerweise läuft das andersherum. Die virale DNA wird dann im Wirtsgenom integriert. Mehr zu einem wichtigen Vertreter der Retroviren – dem HIV-Virus – gibt es weiter unten im Text. Die Virenübertragung zwischen Personen geschieht horizontal oder vertikal. Zum Beispiel werden Viren horizontal über Speicheltröpfchen übertragen. Andere Viren verwenden Vektoren – dritte Akteure -, um von einer Person zur anderen zu gelangen. Die meisten Pflanzenviren nutzen zum Beispiel Insekten, um von einer Pflanze zur anderen zu kommen. Eine vertikale Übertragung ist beispielsweise möglich durch die Übertragung eines Virus von der Mutter an den Fötus. Dies passiert bei Röteln. Normalerweise sind Röteln keine schlimme Krankheit. Jedoch kann die Übertragung in der Schwangerschaft zu schweren Schäden beim Kind führen. Des Weiteren können Viren über die Keimbahn (Spermien/Eizelle) weitergegeben werden. Diese Viren sind meist jedoch nicht besonders schädlich – sonst würde das Virus sich selbst schaden. Auf diese Art der Übertragung und ihre Konsequenzen kommen wir später noch einmal zurück.

Horizontale Übertragung



Vertikale Übertragung



Virale Erkrankungen

Viren sind für viele Erkrankungen des Menschen verantwortlich, z.B. für grippale Infekte (Erkältung), Grippe, Masern, Windpocken, Röteln, Hepatitis, AIDS, Ebola und Zika. Manche Viren können sogar Krebs verursachen (Peyton Rous bekam für diese Entdeckung den Nobelpreis für Medizin). Viele (wenn nicht sogar alle) Viren, die den Menschen befallen, stammen von tierischen Viren ab. Als Beispiel ist das Masern-Virus zu nennen. Wahrscheinlich stammt dieses von (einem Vorgänger) der Rinderpest ab. Normalerweise sind die Viren, welche gut an einen tierischen Wirt angepasst sind, nicht gut an den Menschen angepasst. Dies liegt daran, dass die Viren mit vielen der Proteine des Wirts interagieren, um ihren Zellzyklus zu vervollständigen. Die Proteine von Mensch und Tier sind jedoch oft nicht identisch, so dass das Virus die menschliche Version der Proteine nicht nutzen kann. Falls das Virus allerdings nicht komplett unfähig ist, sich im menschlichen Körper zu replizieren und sich auch mit einiger Wahrscheinlichkeit von Mensch zu Mensch überträgt, kann es sein, dass das Virus mutiert und zu einem gut an den Menschen angepassten Krankheitserreger evolviert. Diese Evolution wird sowohl durch engen Kontakt von Mensch und Tier erleichtert (so dass dem Virus viele Möglichkeiten gegeben werden, den Menschen zu infizieren) als auch durch eine hohe Bevölkerungsdichte (so dass sich das Virus leicht von Mensch zu Mensch überträgt). Das Auftreten neuer menschenbefallender Viren, die von tierischen Viren abstammen, hängt deshalb oft mit Veränderungen im Lebensstil der Menschen zusammen. Zum Beispiel gibt es die Hypothese, dass das Masernvirus 3000-2500 v. Chr. evolviert ist, als die Menschen im mittleren Osten damit begannen, Nutztiere zu halten und in größeren Gemeinschaften zu leben. (Andere Wissenschaftler glauben jedoch, dass die Masern erst viel später, im 11. oder 12. Jahrhundert, entstanden.)

Auch nach einer erfolgreichen Anpassung eines tierischen Virus an den Menschen wird das Virus weiterhin vor Herausforderungen gestellt, und zwar durch das menschliche Immunsystem. Zum einen können die Gene, die die Komponenten unseres Immunsystems kodieren, durch Mutation und Rekombination evolvieren, so dass Varianten entstehen, die häufige Krankheitserreger besser bekämpfen. Dieser Prozess passiert von einer Generation zur anderen. Zum anderen ist das Immunsystem eines jeden Menschen adaptiv und kann sobald eine Infektion auftritt – reagieren und neue Komponenten bilden, welche speziell auf den Krankheitserreger zugeschnitten sind (jedoch schaffen es manche Viren, sich vor dem Immunsystem zu verstecken).

Eine dieser Komponenten sind die Antikörper. Die Produktion von Antikörpern wird durch die Oberflächenproteine der Virionen (Proteine, die zum Kapsid oder dessen Schutzhülle gehören) ausgelöst. Substanzen, die die Produktion der Antikörper auslösen, werden als *Antigene* (Antigen = *Anti*körper *Generator*) bezeichnet. Die Antikörper, die von den Immunzellen produziert werden, binden mit den Antigenen des Virus und deaktiveren es dadurch. Antikörper sind antigen-spezifisch, d.h. sie können nur mit dem Antigen binden, für das sie produziert wurden (siehe dazu die Infobox am Ende des Artikels). Ein weiteres Werkzeug zum Abtöten der Viren sind die T-Killerzellen, die sich durch den Körper bewegen, um infizierte Zellen zu finden und abzutöten. T-Killerzellen spüren die infizierten Zellen durch deren Präsentation von viralen Antigenen auf ihrer Zelloberfläche auf. Wie auch die Antikörper sind die T-Killerzellen antigen-spezifisch. Bei einer Infektion mit einem bestimmten Virus wird die Produktion von speziellen T-Killerzellen, die dieses Virus bekämpfen können, eingeleitet. Nach einer Infektion werden die spezifischen Antikörper

¹Unser Immunsystem hat noch viele weitere Komponenten. Insbesondere hat es auch Teile, die nicht adaptiv sind und Krankheitserreger schnell und unspezifisch angreifen können. Z.B. besitzen wir natürliche, nichtantigen-spezifische Killerzellen, welche durchgehend in unserem Körper "patrouillieren", um eingedrungene Krankheitserreger so schnell wie möglich in einer ersten Immunantwort abzutöten. Ein weiterer wichtiger Abwehrmechanismus unseres Immunsystems ist es, dass infizierte Zellen Moleküle als Warnsignale für andere Zellen

und T-Killerzellen noch über Jahrzehnte produziert.¹

Wenn ein Virus mutiert und dadurch die Antigene verändert werden, können die alten Antikörper und T-Killerzellen nicht mehr binden und das Immunsystem muss neue, passende Komponenten produzieren, um das Virus abzutöten. Es gibt zwischen den Viren große Unterschiede in der Evolution ihrer Antigene. Manche Viren evolvieren Veränderungen in ihren Antigenen sehr langsam. Sobald wir Antikörper (und weitere Werkzeuge unseres Immunsystems) entwickelt haben, um das Virus zu bekämpfen, sind wir für den Rest unseres Lebens immun, da das Virus sich über Jahrzehnte nicht verändert - für manche Viren wurde eine Veränderung der Antigene noch nie beobachtet. Ein Beispiel dafür ist das Masernvirus. Andere Viren verändern sich schneller. Diese können zwar während einer Infektion dem Immunsystem nicht entkommen, uns aber nach ein bis zwei Jahren in einer leicht veränderten Variante wieder infizieren. Das Influenzavirus zum Beispiel verändert sich, während es im Körper eines Menschen ist, nicht viel, aber stark zwischen zwei Grippewellen. Andere Viren entkommen unserem Immunsystem ununterbrochen und führen dadurch zu chronischen Erkrankungen. Dies kann entweder daran liegen, dass dessen Antigene sich enorm schnell verändern oder daran, dass wir nicht in der Lage sind, das Virus schnell zu eliminieren, so dass es genug Zeit hat, sich zu verändern. Ein Beispiel für ein Virus, das sehr schnell innerhalb eines einzelnen Menschen evolviert, ist das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), welches dem Immunsystem ständig entkommt.

Die Frage, warum Viren sich in der Evolution ihrer Antigene so stark unterscheiden, ist ein sehr wichtiges Forschungsthema. Wissenschaftler haben bereits einige Erkenntnisse über die unterschiedlich starke Anpassungsfähigkeit des Masernvirus, des Influenzavirus und des Humane Immundefizienz-Virus an

unser Immunsystem erlangt, aber bisher ist es noch nicht vollständig verstanden.

In den folgenden Abschnitten werden wir uns diese drei Viren genauer ansehen. Jedes dieser Viren ist ein RNA-Virus, aber wie du sehen wirst, sind sie sehr unterschiedlich.

Masern

Das Masernvirus infiziert verschiedene Zellen des Menschen, einschließlich verschiedener Zellen des Immunsystems, wodurch unser Immunsystem geschwächt und damit anfälliger für Infektionen durch andere Krankheitserreger wird. Das Masernvirus selbst tötet uns nicht, aber diese Folgeinfektionen können lebensbedrohlich sein. In Ländern mit einem guten Gesundheitssystem ist die Sterberate gering, und nur 0.1% der infizierten Personen sterben. In Afrika sterben jedoch 5-10% und in Flüchtlingslagern bis zu 25% der Infizierten nach einer Masernerkrankung. Des Weiteren kommt es in seltenen Fällen vor, dass die Masernviren, die normalerweise vollständig von unserem Immunsystem beseitigt werden, unser zentrales Nervensystem befallen, dort verharren und letztendlich zu einer tödlichen neuronalen Erkrankung führen.

Nachdem wir uns von einer Maserninfektion erholt haben, sind wir glücklicherweise ein Leben lang immun. Das Protein des Masernvirus, das als Antigen dient, wird vom Virus benötigt, um in die Zellen des Wirts einzudringen. Forscher vermuten, dass die spezielle Struktur dieses Proteins nicht einfach geändert werden kann, ohne dass die Fähigkeit des Virus, an die Zelle zu binden und den Wirt zu infizieren, verloren geht. Die Mehrheit der möglichen Mutationen des Antigens machen daher das Virus unfähig, seinen Lebenszyklus zu vervollständigen.

Aufgrund der lebenslangen Immunität gegen das Masernvirus kann dieses nur überleben, wenn die Population so groß ist, dass jährlich genügend anfällige Personen geboren werden. Andernfalls stirbt das Virus aus, da

aussenden. Wenn eine Zelle diese Signale empfängt, wird sie vorsichtiger, welche Moleküle sie aufnimmt – dies macht eine Infektion unwahrscheinlicher – und baut Nukleinsäuren eher ab, so dass das Virus zerstört wird, falls es bereits in die Zelle eingedrungen ist.

es keine neuen Opfer findet. Das Masernvirus benötigt eine Populationsgröße von 250.000 – 500.000 Personen zum Überleben. Das bedeutet gleichzeitig auch, dass das Virus erst evolviert haben kann, als Menschen begannen, sich in so großen Gemeinschaften niederzulassen.

Influenza (echte Grippe)

Die saisonalen Grippeepidemien werden durch zwei verwandte Viren, Influenza A und B, verursacht. Die Hauptwirte der Influenza A sind Vögel. Das Virus infiziert den Darm des Vogels, ohne dass dabei viele Symptome auftreten. Allerdings können Influenza-A-Varianten ein breites Spektrum an Arten infizieren – einschließlich den Menschen. Im Menschen infiziert es die Epithelzellen² des Atmungssystems. Influenza B ist ein Erreger, der fast ausschließlich den Menschen befällt.

Influenzaviren besitzen zwei Proteine auf ihrer Oberfläche, Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N). Diese beiden Proteine sind entscheidend für das Eindringen des Virus in die Zelle und für seinen Austritt aus der Zelle. Sie stellen die Hauptantigene der Grippeviren dar. Bei der Influenza A gibt es 18 Subtypen von Hämagglutinin und 11 Subtypen von Neuraminidase, die in vielen Kombinationen auftreten. Influenza-A-Viren werden auf der Grundlage ihrer H- und N-Subtypen klassifiziert, z.B. als H1N1 oder H3N1. Die Subtypen unterscheiden sich erheblich voneinander, und nicht alle können menschliche Zellen infizieren. Im Gegensatz zu Masern sind die Influenza-Antigene flexibel, so dass Mutationen möglich sind, die keine schädliche Auswirkung auf das Virus haben. Der Prozess der Veränderungen von Antigenen durch Mutationen wird als Antigen-Drift bezeichnet. Influenza-A-Viren evolvieren noch auf einem weiteren Weg. Die RNA des Influenza-Virus existiert nicht als kontinuierlicher Strang, sondern ist in Segmente aufgeteilt (acht für Influenza A). Wenn zwei verschiedene Varianten dieselbe Zelle infizieren, können diese Seg-

mente neu kombiniert werden. Diesen Vorgang nennt man Antigen-Shift. Aufgrund des breiten Wirtsspektrums ist die Koinfektion von Zellen durch zwei verschiedene Varianten bei Influenza A relativ häufig (im Gegensatz zu Influenza B). Diese Koinfektion wäre zum Beispiel bei Schweinen, die sowohl mit Vögeln als auch Menschen Kontakt haben, möglich: das Schwein könnte gleichzeitig mit einer Vogel-Variante und einer menschlichen Variante des Influenza-A-Virus infiziert sein. Manchmal sind diese neu kombinierten Viren in der Lage, den Menschen zu infizieren. Da sich diese von zuvor aufgetretenen Varianten unterscheiden, haben wir möglicherweise keine Immunität. Sie können daher Pandemien verursachen, bei der viele Menschen infiziert werden. Die Spanische Grippe ist eine solche Pandemie. Sie begann 1918, dauerte drei Jahre und führte in diesem Zeitraum zu 50-100 Millionen Todesfällen.

HIV

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist ein Retrovirus, d.h. es integriert seinen genetischen Code in das Genom des Wirts. Es befällt verschiedene Zellen des Immunsystems, die das Protein CD4+ auf ihrer Zelloberfläche tragen. Dazu gehören auch die T-Helferzellen. Daher schadet HIV dem Immunsystem. Ohne Behandlung sterben mit der Zeit so viele T-Helferzellen ab, dass das Immunsystem zusammenbricht und AIDS (acquired immune deficiency syndrome = erworbenes Immunschwächesyndrom) entsteht. Menschen werden dadurch empfänglicher für andere Krankheitserreger, was zu einem sehr schlechten Gesundheitszustand und letztlich zum Tod führt. HIV tötet also indirekt. Im Gegensatz zu Influenza und Masern wird HIV nicht durch alltäglichen Kontakt übertragen. Die Ansteckung erfolgt durch ungeschützten Geschlechtsverkehr, kontaminierte Bluttransfusionen, die gemeinsame Nutzung von Nadeln unter Drogenabhängigen oder durch die Übertragung der Mutter auf den Säugling während der Geburt.

²Epithelzellen sind die Zellen an der Oberfläche von Organen oder Hohlräumen wie der Lunge.

Die Evolution von HIV

Es kostete Forscher einige Mühe, die evolutionäre Geschichte von HIV zu enthüllen. Sie verglichen die virale DNA aus Blut und tausenden Kotproben von Affen mit der DNA des menschenbefallenden Virus und identifizierten schließlich SIV (Simianes Immundefizienz-Virus) als den Vorfahren von HIV. SIV ist ein Virus, das viele nichtmenschliche Primaten in Afrika infiziert. Wir wissen es nicht mit absoluter Sicherheit, aber es wird vermutet, dass sich Jäger mit dem Virus über das Blut getöteter Affen ansteckten. Die Infektion von Jägern mit SIV ereignete sich vermutlich mehrfach, aber entweder konnte sich das Virus im neuen Wirt nicht replizieren, oder es konnte nicht an andere Menschen übertragen werden. In seltenen Fällen aber war der Übergang erfolgreich, und das Virus mutierte und passte sich besser an den neuen menschlichen Wirt und die Übertragung zwischen Menschen an. Die Übertragung wurde nicht nur durch die Anpassung des Virus ermöglicht, sondern auch durch die Veränderung des Lebensstils im 20. Jahrhundert. Die Verstädterung in Afrika erhöhte die Kontaktraten zwischen infizierten und nichtinfizierten Meschen. Es wird vermutet, das HIV sich in den 1930er Jahren in der Bevölkerung etablierte. Da Menschen auch begannen, häufiger und weiter zu reisen, konnte sich das Virus umfassend verbreiten. Eine Übertragung des SIV von Schimpansen auf den Menschen war besonders erfolgreich und führte zu dem Virenstamm HIV-1 Gruppe M. Dabei steht das 'M' für das englische Wort 'major' (etwa 'Haupt-'). Diese Gruppe des HI-Virus kam in den 1970ern in den USA an und ist für die weltweite HIV-Epidemie verantwortlich. Andere Gruppen von HIV sind weniger verbreitet: Gruppe O kommt zum Beispiel ausschließlich im westlichen Zentralafrika vor. Dort hat es ca. 100'000 Menschen infiziert.

Man schätzt, dass eine HIV-infizierte T-Helferzelle 40.000-50.000 neue Virionen produziert. Es ist möglich, dass die Zelle platzt, um die Virionen freizusetzen, sie kann aber auch intakt bleiben. Wie sonst sterben die T-Helferzellen bei diesem Prozess? An verschiedenen Punkten des viralen Lebenszyklus können virale Proteine molekulare Signalwege auslösen, die letztlich zum Tod der infizierten Zelle führen. Oder die Zelle wird als infiziert identifiziert und von den T-Killerzellen getötet. Die überwiegende Mehrheit der T-Helferzellen, die bei einer HIV-Infektion sterben, sind jedoch gar nicht infiziert. Sie erhalten Signale von infizierten Nachbarzellen, wenn diese absterben. Diese Signale veranlassen sie dazu, sich selbst zu zerstören.

Nicht alle infizierten Zellen beginnen sofort mit der Produktion neuer Virionen. Einige von ihnen teilen sich einfach weiter und geben das Virus in ihrem Genom an die Tochterzellen weiter. Diese Zellen werden als latent infizierte Zellen bezeichnet. Sie sind der Grund dafür, dass es (derzeit) unmöglich ist, HIV vollständig aus dem menschlichen Körper zu entfernen. Das Virus versteckt sich in diesen Zellen vor allen aktuell verfügbaren Medikamenten und vor unserem Immunsystem – an der Oberfläche dieser Zellen werden keine Antigene präsentiert – bis die Produktion neuer Virionen irgendwann erneut beginnt.

Unser Immunsystem produziert Antikörper und T-Killerzellen gegen HIV, aber es kann mit dem Virus aus mehreren Gründen nicht mithalten. Erstens zerstört das Virus genau die Zellen, die für die Immunantwort notwendig sind. Unser Körper produziert zwar fortwährend neue T-Helferzellen, aber irgendwann ermüdet es und verlangsamt deren Produktion. Zweitens verändert sich das Virus während der Infektion in unserem Körper, sodass es unserer Immunantwort entkommt -Mutationen und Rekombinationen innerhalb der viralen Population führen zu Varianten, an die weder die vorhandenen Antikörper noch die T-Killerzellen binden können. HIV besitzt eine extrem hohe Mutationsrate, die in Kombination mit einer hohen Reproduktionsrate zu einem raschen Auftreten von Mutanten führt. Diese Mutanten können sich ungestört teilen, bis sie von unserem Immunsystem erkannt werden und neue, passende Antikörper und T-Killerzellen gebildet wurden. Das Ganze entspricht einem Wettrüsten zwischen dem Virus und unserem Immunsystem, welches unser Immunsystem schließlich verliert.

Ein sehr kleiner Anteil aller Menschen – wahrscheinlich weniger als 1% – sind resistent gegen HIV. Die Proteine an der Oberfläche ihrer T-Helferzellen besitzen eine andere Form, entstanden durch eine genetische Mutation, wodurch die Zelle vor dem Eindringen des Virus geschützt ist.

Herpes-Viren: Verborgen, aber bereit für ein Comeback

Du hast bestimmt schon von Herpes-Viren gehört: Herpes Simplex 1 (HSV 1) ist der Übeltäter, der für die Blasen auf den Lippen verantwortlich ist, und sein weniger harmloser Cousin – HSV 2 – löst eine sexuell übertragbare Krankheit aus. Weniger bekannt ist, dass Windpocken, eine typische Kinderkrankheit, auch durch ein Herpes-Virus (Varizella-Zoster-Virus) verursacht werden.

Obwohl verschiedene Herpes-Viren unterschiedliche Krankheiten verursachen, haben sie doch etwas gemeinsam: einmal infiziert, ist es schwer, sie wieder loszuwerden. Das liegt daran, dass sich während der Infektion ein paar Viren in Zellen verstecken und so dem Immunsystem entkommen. So kann das Virus sich den Rest des Wirtslebens in diesem aufhalten, jedoch meist ohne dass Symptome auftreten. Es kommt jedoch ab und zu vor, dass die Viren wieder aktiv werden und eine neue Infektion – eine weitere Blase auf der Lippe – hervorrufen. Herpes-Viren sind in breiten Teilen der Bevölkerung vorhanden, und latente Formen des Virus sind in fast jedem zu finden.

Interessanterweise verursacht das Varizella-Zoster-Virus bei der Reaktivierung keine Windpocken wie bei der ersten Infektion, sondern eine andere Krankheit mit anderen Symptomen. Das Virus bleibt nach einer Windpockenerkrankung in den Nervenwurzeln, nah am Rückenmark. Im Prinzip ist man nach einer Windpockeninfektion immun, aber wenn das Immunsystem schwach ist – wegen anderer Krankheiten, Stress oder altersbedingt – wird das Virus reaktiviert und wandert von den Nervenwurzeln in die Haut. Dort verursacht es schmerzhafte Blasen – die Gürtelrose. Anders als bei dem Hautausschlag bei Windpocken enstehen die Blasen der Gürtelrose nur auf einer kleinen Hautfläche. Man kann sich nicht bei einer Person mit Gürtelrose anstecken, jedoch kann das Virus übertragen werden und so Windpocken bei einer Person, die noch keine Windpocken hatte, auslösen.

Impfungen

Die Fähigkeit eines Virus, seine Antigene zu verändern, beeinflusst, wie leicht wir Impfstoffe gegen die Krankheit entwickeln können und wie wirksam diese sind. Impfstoffe funktionieren, indem sie dieselbe Immunantwort hervorrufen wie die Krankheitserreger, so dass Antikörper produziert werden. Impfstoffe können tote Viren enthalten oder veränderte lebende Viren (Lebendimpfstoff), welche sich zum Beispiel nicht bei Körpertemperatur teilen können.

Da sich das Masernvirus nicht verändert, müssen wir uns nur einmal im Leben impfen lassen, um lebenslange Immunität zu erhalten. Dies hat eine sehr wichtige Konzequenz. Oben habt ihr bereits gelernt, dass das Masernvirus nur bestehen kann, wenn eine Population groß genug ist. Durch das Impfen können wir die Größe dieser Population effektiv verkleinern. Das wiederum bedeutet, dass wir das Virus ausrotten könnten, wenn genug Menschen geimpft würden. Diese Strategie war bereits bei einem Verwandten der Masern, der Rinderpest, erfolgreich. Die Rinderpest wurde 2011 offiziell als ausgestorben dekla-

riert. Es war das zweite Mal in der Menschheitsgeschichte, dass ein Virus durch Impfung ausgerottet wurde. Das erste Virus, das auf diese Weise eliminiert wurde, war das sehr gefährliche Pockenvirus. Es wurde 1980 als ausgestorben erklärt.

Im Gegensatz zu Masern muss die Impfung gegen Influenza jedes Jahr aufgefrischt werden. Üblicherweise enthält der Impfstoff Antigene von drei verschiedenen Influenza-Stämmen. Um herauszufinden, welche Varianten der Impfstoff enthalten soll, versuchen Wissenschaftler, jedes Jahr vorherzusagen, welcher der Stämme sich in der kommenden Saison am wahrscheinlichsten verbreiten werden. Für HIV gibt es bisher noch keinen Impfstoff, es wird aber daran geforscht. Ein großes Problem dabei ist die große genetische Variabilität des Virus. Des Weiteren wissen wir nicht, wie eine erfolgreiche Immunabwehr gegen HIV überhaupt aussieht - niemand hat eine. Glücklicherweise wurden aber sehr wirksame Medikamente entwickelt, die das Virus unter Kontrolle halten.

Interessanterweise können Impfungen die Evolution von Viren hervorrufen. Ersten werden Virenstämme mit mutierten Antigegen durch die natürliche Selektion bevorzugt, da sie sich im Gegensatz zu ihren Vorfahren nicht nur in ungeimpften, sondern auch in geimpften Menschen vermehren können. Daher können sie sich leicher in der Wirtspopulation ausbreiten. Jedoch ist die Evolution von Resistenz gegen einen Impfstoff selten. Zweitens kann sich das Virus zu einer bösartigeren Variante als Antwort auf die impfstoffvermittelte Immunität entwickeln, insbesondere dann, wenn die Immunität nicht vollständig erreicht werden konnte und das Virus zumindest wenige Replikationszyklen durchlaufen kann. Der neue Virenstamm startet einen viel stärkeren Angriff als sein Vorfahre (z.B. teilt es sich schneller) und die Immunantwort durch die Impfung ist zu schwach, um das entstandene Virus zu bekämpfen. Ein Beispiel ist das Virus, welches die Marek-Erkrankung bei Geflügel verursacht und eine höhere Virulenz als Antwort auf eine Reihe von Impfstoffen entwickelt hat. Drittens können die geschwächten Viren, die für Lebendimpfstoffe genutzt werden, in seltenen Fällen zu einer pathogenen Variante mutieren. Dies ist zum Beispiel ein Risiko bei der oralen Polioimpfung. Auch wenn Evolution von Viren durch Impfungen möglich ist, ist das Risiko sehr gering und die großen Vorteile des Impfens überwiegen bei Weitem.

Durch das Impfen schützen wir nicht nur uns selbst, sondern auch andere Menschen in unserem Umfeld. Wenn wir keine Infektion entwickeln, können wir diese auch nicht an die Menschen um uns herum weitergeben. Dies schließt auch diejenigen ein, die nicht geimpft werden können, da ihr Immunsystem zum Beispiel durch eine Erkrankung geschwächt ist oder sie noch zu jung sind, um geimpft zu werden. Wenn sich jeder aus dem Umfeld einer solchen Personen impfen lässt, sind auch sie geschützt. Dies wird Herdenimmunität genannt.

Unser Genom – geprägt von Viren

Die Interaktion mit Viren hat unser Genom auf zwei fundamentale Weisen geprägt. Die erste basiert auf der Tatsache, dass Viren Krankheitserreger sind, vor denen wir uns schützen müssen. Am ersichtlichsten ist es, dass Viren und andere Krankheitserreger Selektionsdruck auf Gene ausüben, die mit dem Immunsystem zu tun haben. Weniger ersichtlich ist, dass sie auch einen Selektionsdruck auf andere Gene ausüben. Dies liegt daran, dass Viren mit vielen unsere Proteine interagieren – zum Beispiel mit den Oberflächenproteinen von Zellen – und nicht nur mit denen, die mit der Immunantwort in Verbindung stehen.

Viren können unser Genom aber auch direkter formen. Wie oben erklärt, können sich manche Viren in das Genom des Wirts integrieren. Üblicherweise befinden sich die Viren in somatischen Zellen und müssen, um sich zu vermehren, weitere Zellen desselben oder eines anderen Wirts befallen. Manchmal jedoch gelangen sie in Zellen der Keimbahn (Eizellen, Spermien). Dann werden sie an die Kinder

einer Person, die dieses Virus trägt, weitergegeben. Diese tragen das Virus dann in jeder ihrer Zellen. Solch ein Virus, der es in die Keimbahn geschafft hat und an nachfolgende Generationen weitergegeben wird, wird als endogenes Virus bezeichnet. Anfangs können sich endogene Viren noch aus dem Genom des Wirts lösen und weitere Wirte infizieren. Über die Zeit häufen sich jedoch Mutationen in den viralen Genen an, so dass das Virus ir-

gendwann keine lebensfähigen Virione mehr produzieren und die Wirtszelle nicht mehr verlassen kann. Sie bleiben als virale Fossilien in unserem Genom vorhanden. Ungefähr 8% unserer DNA besteht aus solchen Relikten. Und jetzt wird es spannend: einige der viralen Gene werden zu neuen humanen Genen, die lebenswichtige Aufgaben in unserem Körper übernehmen (siehe Box).

Syncytin-1 – ein wichtiges ex-Virus Gen

Das Gen *Syncytin-1* ist ein virales Fossil. Es wird ausschließlich in der Plazenta exprimiert und ist hier essentiell für die Verbindung der Plazenta mit dem Uterus und somit für den Transport von Nährstoffen von der Mutter zum Fötus. Dasselbe Gen, das im Menschen vorhanden ist, existiert auch in anderen Primaten. Ähnliche Gene gibt es in anderen Säugetieren wie Mäusen, Katzen und Hunden, jedoch stammt diese Gene nicht vom selben Virus wie unser *Syncytin-1* Gen. Was bedeutet das? Das heißt, dass es mehrere Infektionen mit verschiedenen Viren in verschiedenen Abstammungslinien von Säugetieren gegeben haben muss. Und jedes Mal hat der Wirtsorganismus ein virales Gen für genau diesselbe Funktion umgewidmet! Jedoch haben nicht alle Säugetiere ein *Syncatin-*ähnliches Gen, und es gibt zwischen den Arten große Unterschiede in der Funktion der Plazenta. Der Grund wird unter anderem darin gesehen, dass es im Lauf der Evolution mehrere Infektionen (oder auch nicht) mit einer Vielzahl von Retroviren gegeben hat, seit die Plazenta (und damit die Lebendgeburt) vor ca. 130 Millionen Jahren evolviert ist.

Wie wir Viren nutzen

Wir haben viel über Viren berichtet, die uns krank machen. In diesem Abschnitt lernt ihr, wie wir Viren zum *Behandeln und Heilen* von Krankheiten nutzen können. Mit wissenschaftlichen Erkenntnissen machen wir uns den Feind zum Freund.

Wie ihr bereits zuvor gelernt habt, können genetische Mutationen Krankheiten auslösen. Die Sichelzellanämie beispielsweise ist eine schwere, sehr schmerzhafte Erkrankung, die durch die Mutation eines einzelnen Nukleotids im Hämoglobingen hervorgerufen wird. Die Mutation verändert die Form der roten Blutkörperchen und beeinträchtigt dadurch den Sauerstofftransport im Blut. Patienten benötigen oft Bluttransfusionen.

Was, wenn wir dieses Gen durch ein funktionierendes, nicht-mutiertes Gen ersetzen oder ergänzen könnten? Wir brauchen es nicht in jeder Zelle des Körpers zu ersetzen,

lediglich in denen, die die roten Blutkörperchen produzieren - dem Knochenmark, in dem die hämatopoetischen Stammzellen zu finden sind. Diese Zellen teilen sich durchgehend und produzieren alle Arten von Blutzellen. Wenn wir zumindest einen Teil dieser Stammzellen eines Patienten mit Sichelzellanämie durch Stammzellen, die ein gesundes Gen tragen, ersetzen, würden wir den Patienten heilen. Ein Weg, dies zu erreichen, ist es, dem Patienten Knochenmark von gesunden Individuen zu transplantieren. Einen passenden Spender zu finden, gelingt jedoch nur in ungefähr 20% der Fälle, da das Immunsystem das fremde Transplantat oft abstößt. Es wäre sehr viel besser, die eigenen Stammzellen des Patienten zu verändern. Und dort kommen Viren ins Spiel.

Wie bereits erwähnt, integrieren sich Retroviren in das Genom der Wirtszelle. Diese Eigenschaft kann für die *Gentherapie* ausgenutzt werden. Um eine Therapie für die

Sichelzellanämie zu entwickeln, haben Forscher ein künstliches Virus erzeugt, welches ein gesundes β -Globin-Gen in seinem Genom trägt. Das künstliche Virus basiert auf dem Humanen Immundefizienz-Virus. Die Forscher haben jedoch so viele Veränderungen vorgenommen, dass es uns nicht schaden kann (es kann sich nicht einmal in den Zellen vervielfältigen). Um Patienten mit Sichelzellanämie zu behandeln, entnehmen die Ärzte Zellen des Knochenmarks und infizieren diese mit dem künstlichen Virus. Dies schädigt die Zelle nicht, aber sie trägt nun eine gesunde Kopie des Gens. Dann implantieren die Ärzte die infizierten Zellen dem Patienten. Ein 13-jähriger Junge wurde 2014 auf diese Weise behandelt. Fünfzehn Monate nach seiner Behandlung -

als die Ärzte und Wissenschaftler den Bericht darüber schrieben – hatte der Junge noch immer genug rote Blutkörperchen, dass er keine Bluttransfusion mehr benötigte.

Fazit

Viren sind allgegenwärtig in der Menschheitsgeschichte und der Evolution des Menschen und in unser aller Leben. Sie haben sich daran angepasst, sich in unseren Körpern zu vermehren und sich von Mensch zu Mensch zu übertragen, und sie evolvieren weiter. In diesem Artikel haben wir nur einen kleinen Einblick in ihre Welt gegeben. Es gibt noch so viel mehr über ihr allgegenwärtiges Leben – oder Nicht-Leben – zu entdecken.

Danksagung

Die Autoren danken Edward C. Schrom für wertvolle Antworten auf alle unsere Fragen zum menschlichen Immunsystem, Roland Regös für hilfreiche Diskussionen und Lindi Wahl für viele konstruktive Kommentare zum Text.

Weitere nützliche Quellen

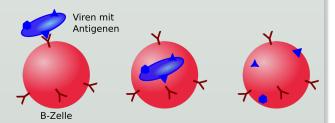
- mailLab zur Grippeimpfung (2019): www.youtube.com/watch?v=rt5ZtBfDrIs
- ARTEde Doku zu Viren und Epidemien (2014): https://www.youtube.com/watch?v=rZIrqAq2h0Y
- Quarks (WDR) zu Viren, darunter auch Corona: https://www.youtube.com/channel/UC1Y7onDsPyfP-lu--SXF-ew/search?query=virus
- Die Seite des Robert-Koch-Instituts das Public-Health-Institut für Deutschland: www.rki.de
- Ein Buch über Viren, bei großem Interesse. Auf Englisch: Carl Zimmer (2015). A Planet of Viruses (2nd edition). Chicago and London: The University of Chicago Press.

Extra-Box: Wie unser Immunsystem Krankheiten bekämpft und erinnert

Das menschliche Immunsystem ist sehr komplex. Es besteht aus vielen Zelltypen, Molekülen, Schritten und Pfaden. In diesem Abschnitt erklären, wie Antikörper – ein wichtiger Teil des adaptiven Immunsystems – produziert werden und wie ihre Produktion langfristig aufrechterhalten wird. Antikörper deaktiviren Viren, indem sie an dessen Antigene binden. Antikörper sind Antigen-spezifisch, d.h. ein bestimmter Antikörper bindet nur spezifische Antigene. Wenn wir mit einem für uns neuen Virus infiziert werden, haben wir noch nicht die richtigen Antikörper. Aber sie können hergestellt werden und deshalb heißt dieser Teil unseres Immunsystems "adaptiv". Wie funktioniert das?

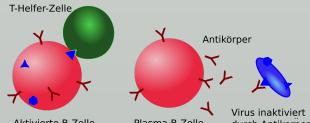
An der Produktion von Antikörpern sind zwei wichtige Zellen unseres Immunsystems, *B-Zellen* und *T-Helferzellen*, beteiligt. Die "Fabrik" für die Produktion von B-Zellen ist das Knochenmark, T-Helferzellen werden im Thymus produziert. Beide Zelltypen werden jahrzehntelang ständig nachproduziert (im Alter lässt die Produktion nach). Hohe Raten an somatischer Rekombination während der Produktion sind für die enorme Vielfalt der Zellen verantwortlich. Wir werden gleich sehen, warum diese Diversität wichtig ist.

B-Zellen wandern durch unseren Körper auf der "Suche" nach Erregern. Sie besitzen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, mit denen sie an virale Antigene binden können. Eine bestimmte B-Zelle kann dabei nur spezifische Antigene binden. Trotzdem ist es wegen der hohen Diversität an B-Zellen wahrscheinlich, dass unter ihnen eine ist, die das aktuelle Antigen (zumindest schwach) binden kann. Sobald das Antigen gebunden ist, verschlingt die Zelle es, zerkleinert es in kleine Stücke und präsentiert einige dieser Schnipsel auf ihrer Zelloberfläche.



Eine T-Helferzelle (die auch im Körper zirkuliert) bindet dann an die von der B-Zelle präsentierten Antigene. So wird die B-Zelle "aktiviert". T-Helferzellen binden auch spezifisch, weshalb die Diversität der T-Helferzellen hier auch wichtig ist.

Die aktivierte B-Zelle fängt nun an, Antikörper zu produzieren. Jedoch binden die ersten Antikörper oft nur schwach an das virale Antigen (sie sind den B-Zell-Rezeptoren sehr ähnlich). Deshalb repliziert sich die B-Zelle mehrfach mit einer hohen Mutationsrate, und es werden diejenigen B-Zellen selektiert, die stark-bindende Antikörper produzieren. Es entstehen dann zwei Linien von B-Zellen, Plasmazellen und Gedächtniszellen. Die Plasmazellen sind diejenigen, die die perfekten Antikörper produzieren.



Aktivierte B-Zelle Plasma B-Zelle durch Antikorper Plasmazellen und Gedächtniszellen können lange überleben. Die Plasmazellen produzieren weiter Antikörper, und wenn dann der Erreger erneut zuschlägt, sind wir vorbereiten und können ihn schnell bekämpfen, bevor eine Infektion ausbricht. Falls die Antikörperkonzentration zu klein ist, um den Erreger loszuwerden, werden die Gedächtniszellen reaktiviert, um neue Plasmazellen zu produzieren.