

Die Influenza

Ein Thema mit Variationen neu betrachtet

Von Stephan Pleschka und Christin Müller

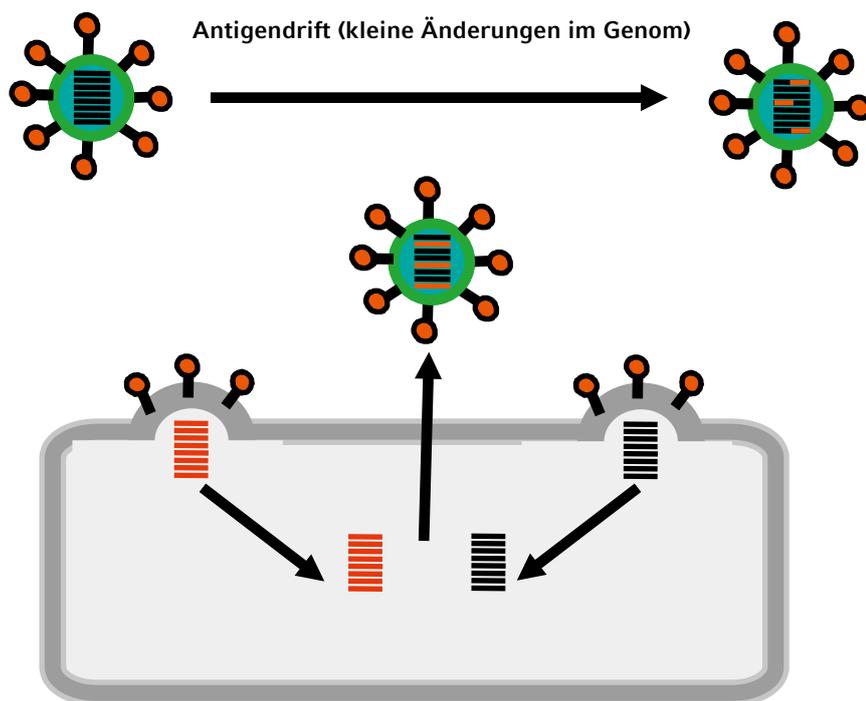
In dem Artikel von Christoph Scholtissek im „Spiegel der Forschung aus dem Jahr 1992 wurden wesentliche Erkenntnisse und Eigenschaften von Influenzaviren in sehr verständlicher Form zusammengefasst. Auch heute noch, 21 Jahre danach, spielt die Influenza-Forschung in Gießen eine wichtige Rolle und kann auf eine lange Tradition an nennenswerten Wissenschaftlern zurückblicken. Neben Christoph Scholtissek sind hier Rudolf Rott, Wolfgang Garten und Hans-Dieter Klenk, die durch ihre Arbeiten die Forschung auf diesem Gebiet essentiell vorangetrieben haben, zu nennen. Ebenso Gerd Hobom, der für die molekulargenetische Erforschung dieser Viren wichtige Beiträge geliefert hat.

In dem vorgenannten Artikel von Christoph Scholtissek spielt die Genetik der Influenzaviren für das Verständnis ihrer pathogenen, also krank machenden Eigenschaften eine überragende Rolle. Wie dort erwähnt wird, stellen zwei grundlegende Mechanismen, der Antigendrift und der Antigen shift, die Grundlage für die Wandelbarkeit und so auch die Gefährlichkeit der Influenzaviren dar. Dabei beschreibt der Antigendrift eine fehlerhafte Vervielfältigung des viralen Erbguts, die dann die Eigenschaften der neu gebildeten Viren bestimmt. Beim Antigen shift kommt es zu einer Neuzusammenstellung der einzelnen Genomsegmente in einer Zelle, die von zwei verschiedenen Influenzaviren „doppelt infiziert“ wurde und quasi als „Mixgefäß“ dient. Da Influenza-A-Viren acht Genomsegmente (PB1, PB2, PA, NP HA, NA, M, NS) besitzen, sind viele verschiedene Zusammenstellungen möglich. Durch diese Eigenschaften verändert das Virus permanent sein Gesicht und entzieht sich der Immunabwehr, wodurch es zu saisonalen und wiederkehrenden Epidemien und pandemischen Ausbrüchen, wie zuletzt die Schweinegrippe im Jahr 2009, kommt. Diese Wandelbarkeit des Virus erfordert deswegen auch jährliche Neu-Impfungen, die mittlerweile einen guten Schutz gegenüber der saisonalen Grippewelle darstellen.

Basierend auf den Arbeiten von Gerd Hobom und den bis dahin im

Labor von Peter Palese in der Mount Sinai School of Medicine, New York, entwickelten Methoden zur genetischen Manipulation von Influenzaviren, konnte ich 1996 in New York die beiden Ansätze in einer neuen Methode vereinigen. Diese Arbeit bildete die Grundlage dafür, Influenzaviren komplett neu zu erzeugen, was 1999 zeitgleich von Gabi Neumann (vorher bei Gerd Hobom) im Labor von Yoshihiro Kawaoka (Madison, USA) und von Ervin Fodor im Labor von Peter Palese veröffentlicht wurde. Seither ist es möglich, klonierte Influenzaviren gezielt genetisch zu manipulieren und anschließend komplett neu – rekombinant – zu erzeugen. Diese Technik wird auch als „reverse Genetik“ bezeichnet und erbrachte seither eine Vielzahl an neuen Erkenntnissen. Zusätzlich ermöglicht sie, Influenzaviren gezielt für die Impfstoffproduktion zu erstellen.

Mit Hilfe dieser Methode war es uns unter anderem in Gießen möglich zu zeigen, dass es bei einem möglichen NS-Segmentaustausch zwischen zwei verschiedenen Vogelgrippeviren zu einem neuen Virus mit stark veränderten Vermehrungseigenschaften kommen kann. Hierbei übt das Virusprotein NS1, das durch das NS-Segment gebildet wird, einen entscheidenden Einfluss auf das Wirtsspektrum und die Pathogenität von Influenzaviren aus. Dies ist von brisanter Bedeutung, da die hoch pathogenen Vogel-Influenzaviren des H7-Typs, die seit langem in Europa zirkulieren und bislang



Antigen Shift (Mischung des Genom)
Verändert nach: www.library.thinkquest.org

es den Influenzaviren nicht möglich, sich dieser Hemmung durch Antigen drift und Antigen shift zu entziehen, da ja nicht das Virus direkt, sondern eine „Serviceleistung“ der Zelle gehemmt wird. Dies lässt sich nicht nur in Zellkulturen, sondern auch in vivo im Mausmodell bestätigen. Aktuell konnte Oliver Planz zeigen, dass die kombinierte Anwendung von Tamiflu® (Roche), das eine virale Funktion des Virus direkt angreift, und verschiedener Hemmstoffe des beschriebenen Signalweges zu einem synergistischen Effekt führt. Dadurch wird die anti-virale Wirkung von Tamiflu® und des Hemmstoffes verstärkt.

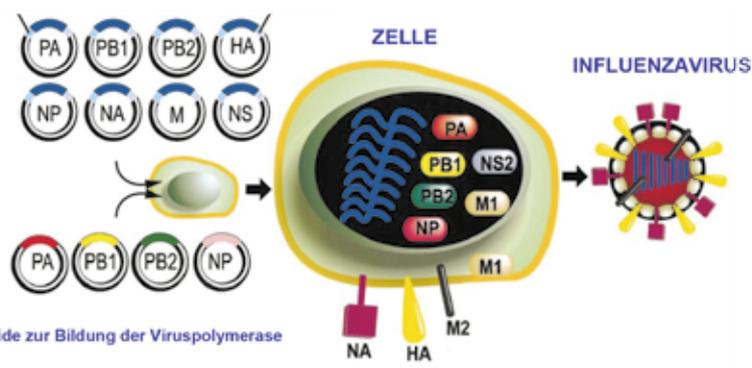
Die Universität Gießen stellt auch ein Zentrum der internationalen Lungenforschung dar, wobei hier ebenfalls die Influenza eine bedeutende Rolle spielt. Zeigte das so genannte pandemische H1N1-„Schweinegrippevirus“ bei den meisten Infizierten oftmals einen milden Verlauf, wenn es sich in den oberen Atemwegen vermehrte, so kam es zu schwer wiegenden, lebensbedrohlichen Situationen, wenn das Virus die tieferen Regionen der Lunge erreichte. Die Pathogenitätsmechanismen, die hier eine Rolle spielen, werden intensiv in der Arbeitsgruppe von Susanne Herold und Jürgen Lohmeyer, Klinik für Innere Medizin II, Gießen, untersucht. Hierbei kooperieren wir auf dem Gebiet der virus-

für den Menschen niedrig pathogen sind, sich mit den neu aufgetretenen H5-Typ Vogelgrippeviren vermischen können.

Neben seinen Arbeiten zur Genetik von Influenzaviren konnte Christoph Scholtissek auch zeigen, dass zelluläre Signalpfade, die zur Kommunikation der Zelle mit ihrer Umwelt dienen, für die Vermehrung dieser Viren von Bedeutung sind. Dieser Ansatz wurde gemeinsam mit zwei ehemaligen Doktoranden von Christoph Scholtissek und Lothar Stitz aus dem Institut für Virologie, nämlich Stephan Ludwig, Leiter des Instituts für Molekulare Virologie der Universität Münster, und Oliver Planz, Institut für Immunologie der Universität Tübingen, fortgeführt und spezifiziert. So konnten wir zeigen, dass ein bestimmter Signalweg, der für die Zellteilung und Differenzierung wichtig ist, unabdingbar für die Bildung neuer infektiöser Influenzaviren ist.

Interessant dabei ist, dass der Signalweg auch bei der Entstehung von Krebs eine wichtige Rolle spielt und somit Hemmstoffe, die eigentlich für die Krebstherapie entwickelt wurden, hier einen anti-viralen Effekt zeigen. Da der Signalweg offensichtlich von allen Influenzaviren benötigt wird, lassen diese sich alle hemmen, unabhängig davon, zu welchem Subtyp sie gerechnet werden. Darüber hinaus ist

DNA-Plasmide zur Bildung der 8 Genomsegmente



DNA-Plasmide zur Bildung der Viruspolymerase

Verändert nach: Neumann und Kawaoka, *Virology*, 2001

induzierten Schädigung der Zellen der Lungenbläschen (Alveolen), über welche der Gasaustausch stattfindet, und Gewebeveränderungen, welche die Barriere-Funktion der Alveolen beeinträchtigen.

Unsere Arbeiten hier in Gießen fanden und finden in verschiedenen nationalen und internationalen Forschungsverbänden, wie Sonderforschungsbereichen (SFB), EU-Projekten und Exzellenzzentren statt, so u.a. im SFB 535 (Wolfram Gehrlich), SFB/TR 84 (Norbert Suttrop/Jürgen Lohmeyer), SFB 1021 (Stephan Becker/John Ziebuhr), dem EU-Projekt Euroflu (Stephan Pleschka), dem „Flu-

ResearchNet“ (Stephan Ludwig), der Forschungseinheit „Emerging Infections“ am „Deutschen Zentrum für Infektionsforschung“ (DZIF, Stephan Becker), dem „University Giessen/Marburg Lung Center“ (UGMLC, Werner Seeger/Harald Renz/Friedrich Grimminger), der Landesförderung (LOEWE) und verschiedenen Graduiertenprogrammen. Gerade die Nähe zu Marburg eröffnet hervorragende regionale Anknüpfungspunkte, und durch den Umzug des Instituts für Medizinische Virologie in das neue „Biomedizinische Forschungszentrum Seltersberg“ der Universität Gießen und die noch ausstehende Fertig-

stellung des neuen Sicherheitslabors der Stufe 3 dort haben wir exzellente Möglichkeiten für unsere Forschung über einen alten Bekannten, der uns auch weiterhin vor neue Herausforderungen stellen wird.

KONTAKT

Prof. Dr. Stephan Pleschka

Justus-Liebig-Universität
Institut für Medizinische Virologie
Schubertstraße 81
35392 Gießen
Telefon: 0641 99-47750
Stephan.Pleschka@viro.med.uni-giessen.de

DER AUTOR UND DIE AUTORIN

Stephan Pleschka, Jahrgang 1962, 1983 bis 1988 Studium der Biologie an der Philipps-Universität, Marburg; 1989 Diplom und 1994 Promotion. 1994 bis 1996 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Mount



Sinai Medical Center, New York, USA, im Labor von Prof. Peter Palese. 1997 bis 2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mikro- und Molekularbiologie der Universität Gießen, 2000 bis 2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Virologie am Fachbereich Veterinärmedizin und ab 2003 am Institut für Medizinische Virologie. 2002 Habilitation am

Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen für das Fach Virologie; Privatdozent für Molekulare Virologie. Seit 2006 Apl. Professor. Folgende Preise/Auszeichnungen: DFG-Stipendium USA (1994-1996), Wissenschaftspreis der GlaxoSmithKline-Stiftung für Klinische Forschung (2002) für „Influenza virus propagation is impaired upon specific inhibition of the Raf/MEK/ERK signaling cascade“ (Pleschka et al., 2001, Nature Cell Biologie), Stipendiat der „von Behring/Röntgen-Stiftung“ (2009-2013) und science2start, BioRegio Stern, „Innovatives Kombinationspräparat gegen die Virusgrippe“ (2013, zusammen mit O. Planz, S. Ludwig).

Christin Müller, Jahrgang 1988, Biologiestudium an der Universität Gießen, 2010 Abschluss „Bachelor of Science“ zum Thema „Analyse der viralen Proteine VP40 und GP des Marburgvirus“ am Institut für Immunologie, Gießen. 2012 Ab-

schluss „Master of Science“ mit einer Arbeit zum Thema „Zelluläres Bindungs- & Aufnahmeverhalten von fluoreszierenden Endozytosemarkern und subviralen Partikeln des Hepatitis-B-Virus mit Hilfe der



konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie“ am Institut für Medizinische Virologie, Gießen. Seit 2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin am Institut für Medizinische Virologie. Thema der Dissertation: „Einfluss von Inhibitoren der Raf/MEK/ERK-Signalkaskade auf das Replikationsvermögen von humanpathogenen RNA-Viren“.