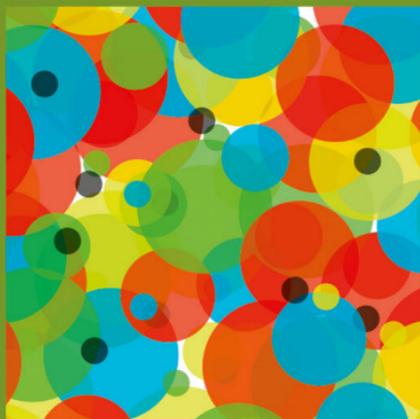


C.H. BECK  WISSEN

Susanne Modrow

VIREN



Grundlagen, Krankheiten,
Therapien

Viren, obgleich besonders klein und einfach gebaut, zählen nicht erst seit der Corona-Pandemie zu den am meisten gefürchteten Krankheitserregern des Menschen. Ihre ebenso raffinierten wie effektiven Vermehrungs-, Anpassungs- und Infektionstechniken machen es schwer, sie wirkungsvoll zu bekämpfen. Doch unser von Jahr zu Jahr wachsendes Wissen um die Viren hat auch zu erheblichen Fortschritten bei der Vorbeugung virusbedingter Erkrankungen und ihrer Behandlung geführt. Das ist auch bei dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 wieder zu beobachten.

In diesem Buch erläutert eine international renommierte Wissenschaftlerin den Aufbau und die vielfältigen Erscheinungsformen der Viren. Sie erklärt, auf welcher subtilen Weise uns Viren erkranken lassen, und beschreibt die wichtigsten Mittel und Techniken der modernen Virusbekämpfung.

Susanne Modrow ist Professorin am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Regensburg. Sie ist Autorin zahlreicher Artikel sowie Mitautorin des Standardwerkes «Molekulare Virologie» (4. Auflage 2022).

Susanne Modrow

VIREN

Grundlagen, Krankheiten, Therapien

C.H.Beck

Die erste Auflage dieses Buches erschien 2001.
Für die zweite Auflage wurde der Text vollständig überarbeitet,
aktualisiert und um ein Kapitel ergänzt.

Mit 14 Abbildungen und 5 Tabellen

Die Abbildungen 1, 2, 4 sowie 8–14 stammen aus:
Susanne Modrow/Uwe Truyen/Hermann Schätzl,
Molekulare Virologie, 4. Auflage 2021. 2022, Springer Spektrum,
reproduziert mit Genehmigung von SNCSC.

2., vollständig überarbeitete Auflage. 2022
© Verlag C.H.Beck oHG, München 2001
Reihengestaltung Umschlag: Uwe Göbel (Original 1995,
mit Logo),
Marion Blomeyer (Überarbeitung 2018)
Umschlagabbildung: © Shutterstock
Satz: Fotosatz Amann, Memmingen
ISBN Buch 978 3 406 76510 0
ISBN eBook (epub) 978 3 406 76511 7
ISBN eBook (PDF) 978 3 406 76512 4

*Die gedruckte Ausgabe dieses Titels erhalten Sie im Buchhandel
sowie versandkostenfrei auf unserer Website www.chbeck.de.
Dort finden Sie auch unser gesamtes Programm
und viele weitere Informationen.*

Inhalt

I. Ein Virus – was ist das?	7
1. Seit wann kennt man Viren?	7
2. Wie sind Viren aufgebaut, woraus bestehen sie? . . .	12
3. Wie kann man die unterschiedlichen Viren ordnen?	15
4. Wie unterscheiden sich Viren von anderen Mikroorganismen?	17
II. Wie vermehren sich Viren?	22
1. Infektion – was ist das?	22
2. Wie gelangen Viren bei der Infektion in den Körper?	22
3. Wie finden Viren Zellen, die sie infizieren können? . .	23
<i>Störungen der Adsorption verhindern die Infektion . .</i>	<i>29</i>
4. Wie vermehren sich die Viren in den Zellen?	34
5. Wie verlassen die Viren ihre Wirtszellen?	40
6. Wie verbreiten sich die Viren im Organismus? . . .	41
7. Wie verlassen die Viren ihre Wirte?	44
8. Kann man Viren experimentell vermehren?	47
III. Welche Folgen hat die Virusvermehrung für die infizierten Zellen?	49
1. Warum sterben Zellen durch eine Virusinfektion? . .	50
<i>Direkte, virusbedingte Zellschäden</i>	<i>50</i>
<i>Indirekte, Apoptose-bedingte Zellschäden</i>	<i>53</i>
<i>Indirekte, immunologisch bedingte Zellschäden . . .</i>	<i>53</i>
2. Wieso können manche Viren im Organismus fortbestehen?	55
<i>Chronisch-persistierende Viren</i>	<i>55</i>
<i>Latente Viren</i>	<i>57</i>
3. Wie verursachen einige Viren Tumorerkrankungen?	59

IV. Woher kommen neue Viren?	66
1. Welche Viren haben uns erst kürzlich erreicht?	66
2. Was bestimmt die Zell- und Wirtsspezifität eines Virus?	70
3. Warum passen sich Viren schnell an neue Wirte an?	72
V. Wie kann man Virusinfektionen nachweisen?	76
1. Wie kann man Viren direkt nachweisen?	78
2. Wie weist man virusspezifische Antikörper nach?	86
VI. Wie kann man einer Virusinfektion vorbeugen?	91
1. Kann man Virusinfektionen vermeiden?	91
2. Wie wirken Impfungen?	93
3. Wie funktionieren aktive Impfungen?	94
<i>Lebendimpfstoffe</i>	94
<i>Totimpfstoffe</i>	98
4. Wann sind Immunisierungen möglich und sinnvoll?	100
5. Welche Impfungen machten beim Menschen Geschichte?	102
VII. Kann man eine Virusinfektion therapieren?	104
1. Warum ist die Therapie von Virusinfektionen schwierig?	104
2. Welche Vermehrungsschritte versucht man zu hemmen?	106
3. Welche Virusinfektionen werden mit Chemotherapeutika behandelt?	108
4. Warum ist die antivirale Therapie nicht immer erfolgreich?	109
Glossar	113
Kommentiertes Literaturverzeichnis	123
Register	125

I. Ein Virus – was ist das?

1. Seit wann kennt man Viren?

Viren sind kleine, einfach aufgebaute Krankheitserreger, die in die Zellen eines Organismus eindringen. Sie vermehren sich nicht wie alle anderen Zellen durch die Zunahme von Masse und anschließende Teilung, sondern verwenden die molekularen Bestandteile der von ihnen befallenen Zellen für die Bildung einer Vielzahl von Nachkommen – sie sind also Zellparasiten. Die moderne Molekularbiologie, Genetik und Gentechnologie haben dazu beigetragen, dass man jedes Jahr eine explosionsartig wachsende Zahl von neuen Viren identifiziert. Auf der Basis dieser Grundlagen konnte man auch das Wissen über die Details des Aufbaus und der Struktur von Viren, die Art und Weise ihrer Vermehrung und ihrer Verbreitung vervollständigen. Nicht zuletzt dieses Verständnis hat dazu geführt, dass bereits ein Jahr nach dem ersten Auftreten einer neuen Virusinfektion, nämlich des SARS-CoV-2, schützende Impfstoffe und erste antivirale Medikamente zur Behandlung der mit der Infektion verbundenen Erkrankungen verfügbar waren – ein Prozess, der vor einigen Jahrzehnten noch undenkbar gewesen wäre.

Das erste Wissen von Viren stammt jedoch aus einer Zeit, in der man von all den uns heute bekannten Einzelheiten nichts wusste. Man kannte Erkrankungen, bei denen man vermutete, dass sie von *Giften* verursacht wurden. Auch mit den im 19. Jahrhundert verfügbaren Methoden konnte man in einigen Fällen weder Bakterien, Protozoen oder andere Kleinstlebewesen in den die Krankheit verursachenden Stoffen entdecken. Erst Versuche, bei denen man die Erkrankung durch Einsatz unterschiedlicher Verdünnungen der gifthaltigen Materialien auf Tiere oder Pflanzen übertrug, zeigten, dass die krankmachende Wirkung unabhängig von der eingesetzten Giftmenge war: Aus Versuchstieren, die man mit sehr hohen Verdünnungen der

krankmachenden Stoffe behandelte, ließen sich – trotz der ursprünglich angewandten geringen Menge – sehr viele der krankmachenden Substanzen zurückgewinnen. Dies legte den Verdacht nahe, dass diese Gifte die Eigenschaft besaßen, sich in den Organismen zu vermehren. Für diese vermehrungsfähigen Gifte führte man die Bezeichnung *Virus*, also das lateinische Wort für Gift oder Schleim, ein.

Dass Viren sehr klein sein müssen und nicht einmal die Größe der ebenfalls sehr kleinen Bakterien erreichten, erkannte man, weil man sie in Lichtmikroskopen – sie waren ab dem Ende des 17. Jahrhunderts verfügbar – nicht sehen konnte. Dies gelang erst beim Einsatz der von Ernst Ruska 1940 entwickelten Elektronenmikroskope. Dass die Viren deutlich kleiner sind als Bakterien, konnte jedoch schon Dimitri I. Iwanowski 1892 in St. Petersburg zeigen. Er reinigte Extrakte aus Tabakpflanzen, die von der Mosaikkrankheit befallen waren, und nutzte dabei Filter, deren Poren einen Durchmesser von etwa 0,2 Mikrometern aufwiesen und für Bakterien bekannterweise undurchlässig waren. Mit den bakterien- und zellfreien Filtraten gelang es Iwanowski trotzdem, die Mosaikerkrankung auf bislang gesunde Tabakpflanzen zu übertragen – das Tabakmosaikvirus war so als erstes Virus entdeckt.

Dass filtrierbare Erreger auch Bakterien infizieren, entdeckten Frederick Twort und Felix d’Herelle in den Jahren 1916 und 1917. Ihnen fiel dabei vor allem die Eigenschaft dieser Viren auf, mit der sie Bakterien lysieren. Sie nannten sie deshalb *Bakteriophagen* (griechisch *phagein* für essen). Mit ähnlichen Versuchsansätzen hat Friedrich Loeffler 1898 in Greifswald gezeigt, dass die Maul- und Klauenseuche durch Viren hervorgerufen wird. Er entdeckte damit das erste tierpathogene Virus, also ein Virus, das in Tieren Erkrankungen verursacht. Zwei Jahre später zeigte Walter Reed in den USA, dass auch das Gelbfieber – eine in Afrika sowie Süd- und Mittelamerika weitverbreitete Seuchenerkrankung des Menschen – durch ultrafiltrierbare Agenzien – also Viren – verursacht und von Stechmücken übertragen wird. Nach der Entdeckung dieses ersten humanpathogenen Virus folgten 1903 die Tollwut- sowie die Kaninchen-

myxomviren und 1908 die Geflügelleukämieviren. 1911 beschrieb Peyton Rous, dass Viren auch Krebs hervorrufen können. Er bewies, dass Bindegewebstumore in Geflügel durch Virusinfektionen entstehen. Die von ihm beschriebenen Erreger wurden nach ihm *Rous-Sarkom-Viren* benannt, 1966 wurde Peyton Rous für diese Entdeckung der Nobelpreis verliehen. Inzwischen wissen wir, dass auch etliche andere Krebserkrankungen der Säugetiere durch Viren verursacht sind. Aktuell schätzt man, dass Virusinfektionen für etwa 25 Prozent der menschlichen Tumoren verantwortlich sind.

Die Erforschung der Poliomyelitis (spinale Kinderlähmung) war über Jahrzehnte ein treibender Motor der Virusforschung. Diese mit Lähmungen verbundene entzündliche Erkrankung der grauen Rückenmarksubstanz war – wie einige historische Hinweise vermuten lassen – wohl schon 1500 Jahre vor Christi Geburt bekannt. Sie nahm im 18. und 19. Jahrhundert zahlenmäßig stark zu und wurde 1840 von Jacob von Heine und wenig später von Oskar Medin als Kinderlähmung beschrieben. 1909 zeigten Karl Landsteiner und Emil Popper in Wien, dass die mittlerweile auch als Heine-Medin-Krankheit bekannte Kinderlähmung von einem ultrafiltrierbaren Erreger – also einem Virus – verursacht wird und dass man sie auf Affen übertragen kann. Der Pathologe Karl Landsteiner bekam aber 1930 für eine andere, zuvor gemachte Entdeckung den Nobelpreis: 1900, neun Jahre bevor er das Virus der Kinderlähmung fand, hatte er als Erster das ABO-Blutgruppensystem des Menschen beschrieben.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verzeichnete man eine deutliche Zunahme der Kinderlähmung, zugleich verschob sich die Erkrankung vom Kleinkind- ins Erwachsenenalter. Heute wissen wir, dass hierfür die Maßnahmen für eine verbesserte öffentliche Hygiene mit verantwortlich waren, die – wie beispielsweise die Einführung einer Abwasserkanalisation in den Städten zu Beginn des 20. Jahrhunderts und der Verzicht auf Düngung der Felder mit menschlichen Exkrementen – langsam zu greifen begannen. Der Erstkontakt der Menschen mit etlichen Krankheitserregern verschob sich dadurch vom Kleinkind-

ins spätere Lebensalter: Auch die Kinderlähmung wurde so zur Erwachsenenlähmung. Während die Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern wegen der während der ersten Lebensmonate im Blut vorhandenen mütterlichen Antikörper einen meist milden Verlauf ohne andauernde Lähmungen nahmen, verliefen sie im Erwachsenenalter schwer. Todesfälle und lebenslang andauernde Lähmungen waren die Folge. In den USA war diese deutliche Zunahme der Kinderlähmungsfälle ebenfalls zu verzeichnen – unter anderem erkrankte daran der spätere Präsident Franklin D. Roosevelt; er blieb lebenslang an den Rollstuhl gebunden. Er selbst war es, der im Jahr 1938 die National Foundation for Infantile Paralysis gründete, die unter der Bezeichnung «March of Dimes» das erste große Spendenprogramm zur Erforschung einer Krankheit in den USA initiierte. Unter dem Motto «Let's dance so that others can walk» wurde vor allem die wohlhabende Bevölkerung bei verschiedenen gesellschaftlichen und sozialen Anlässen zu Spenden aufgerufen. Die Initiative wurde zu einem der größten Fundraising-Programme des 20. Jahrhunderts. Die eingeworbenen Spendengelder ermöglichten nicht nur die Erforschung der Poliomyelitis, sondern erbrachten zugleich auch viele neue Erkenntnisse in anderen Bereichen von Medizin und Biologie.

Einer der großen Erfolge dieses Programms war die Entdeckung des sogenannten zytopathischen Effektes, den die Infektion der Polioviren in der Gewebekultur hervorruft. 1928 hatten H. B. und M. C. Maitland diese Methode eingeführt, bei der man kleine Gewebestückchen in Glasflaschen oder -schalen in serumhaltiger Flüssigkeit kultivierte. Die auswachsenden Zellen konnte man mit Viren infizieren, ihre erfolgte Vermehrung wies man dann meist in Tierversuchen nach. Ab den vierziger Jahren standen auch Antibiotika zur Verfügung, deren Beigabe in die Kulturflüssigkeit bakterielle Kontaminationen unterband und die Methode der Gewebekultur deutlich vereinfachte und handhabbar werden ließ. 1949 zeigten J. F. Enders und Mitarbeiter, dass sich die Zellen in der Kultur bei Infektion mit dem Poliovirus morphologisch veränderten. Diese Veränderungen waren als zytopathischer Effekt einfach im Lichtmikroskop zu

erkennen und ermöglichten Renato Dulbecco und Margarete Vogt drei Jahre später, nämlich 1952, die Entwicklung des Plaque-Testes. Durch ihn konnte man erstmals die Anzahl infektiöser Viren in Blut oder anderen Biopsiematerialien und in Kulturflüssigkeiten bestimmen. Da nun die Polioviren unter kontrollierbaren Bedingungen in der Gewebekultur gezüchtet werden konnten, war die Grundlage für die Entwicklung der beiden Impfstoffe gegen die Kinderlähmung gelegt. Der von Jonas E. Salk entwickelte Totimpfstoff und die als «Schluckimpfung» bekannte Lebendvaccine mit abgeschwächten Polioviren, die Albert B. Sabin etablierte, waren für die Kontrolle der Poliomyelitis entscheidend. Ihrem flächendeckenden Einsatz ist zu verdanken, dass die Typen 2 und 3 der Polioviren seit 2015 bzw. 2019 von der Weltgesundheitsorganisation WHO für weltweit ausgerottet erklärt werden konnten und auch Infektionen mit Poliovirus Typ 1 nur noch vereinzelt auftreten – überwiegend in Kriegsgebieten, die für die Impfteams nicht zugänglich sind. So gelang es schließlich, diese gefährliche Krankheit gut 100 Jahre nach der Charakterisierung des Poliovirus durch Karl Landsteiner auf der Erde fast auszurotten.

Die Erforschung der Viren und ihrer Vermehrung war jedoch nicht nur für die Klärung und die Bekämpfung der von ihnen verursachten Krankheiten von höchster Wichtigkeit. Gerade weil es sich bei Viren um kleine, im Vergleich zu Zellen oder gar höheren Organismen überschaubare Systeme aus relativ wenigen Komponenten handelt, erbrachte die Virusforschung essentielle Erkenntnisse in der Molekularbiologie. Die Klärung vieler grundlegender Vorgänge bei der Kontrolle der Genexpression wie die Wirkung von Enhancer-(Verstärker-)Elementen zur Steigerung der Genaktivität oder das Spleißen der Transkripte (mRNAs), die als große Vorläuferprodukte synthetisiert werden, sowie das Vorliegen der DNA im Komplex mit Histonproteinen, also in Nukleosomenstrukturen, sind Kinder der Virusforschung. Es war eine äußerst fruchtbare Wechselbeziehung, die glücklicherweise noch immer gepflegt wird. Mit den heutigen Techniken der Molekularbiologie stehen uns im 21. Jahrhundert jedoch ganz andere Mittel zur Charakterisierung und Erforschung der

Biologie der Viren und der Pathogenese der viralen Infektionen zur Verfügung als den Forschern vor 50 Jahren. So ist es problemlos möglich, die Genomsequenzen eines neu aufgetretenen Virus innerhalb von nur wenigen Tagen nach seiner Isolierung zu entschlüsseln. Auf diese Weise lernt man auch die Genprodukte kennen, für deren Synthese die Erbinformation verantwortlich ist, man bekommt Hinweise, wie die Produktion dieser Substanzen kontrolliert wird, welche Funktionen sie möglicherweise haben und welchen Veränderungen sie unterliegen. Und dennoch: Trotz all dieses Wissens erstaunen die Viren auch die erfahrensten Virologen immer wieder mit den Tricks, die sie auf Lager haben, um sich zu vermehren, ihr Überleben zu sichern und den körpereigenen Abwehrsystemen zu entgehen.

Auf die meisten Details der Virusinfektionen kann im Rahmen dieses kleinen Buches leider nicht eingegangen werden, sie sind den großen Lehrbüchern und Übersichtswerken vorbehalten, die am Ende des Textes als weiterführende Literatur aufgeführt sind. Es wird aber versucht, dem interessierten Laien einen allgemeinen Überblick darüber zu geben, was Viren sind, wie sie sich vermehren, warum wir an ihren Infektionen regelmäßig erkranken und uns neue Viren immer wieder überraschen.

2. Wie sind Viren aufgebaut, woraus bestehen sie?

Infektiöse Viren sind kleine Partikel mit Durchmesser von etwa 20 nm (Parvoviren) bis 300 nm (Pockenviren); diese geringe Größe macht sie ultrafiltrierbar, das heißt, sie werden durch bakteriendichte Filter nicht zurückgehalten. Alle Viren bestehen aus zwei Grundbestandteilen: (1) Proteinen, die sich gewissermaßen zu Hohlkörpern (Kapsiden) zusammenlagern, und (2) Nukleinsäuren, welche die Erbinformation des Virus, also das Virusgenom, repräsentieren und in den Kapsiden enthalten sind. Das Genom ist mit den Regionen an den Innenseiten der Kapside verbunden oder mit speziellen Nukleinsäure bindenden Virusproteinen komplexiert. Diese Wechselwirkungen schützen das Genom vor schädigenden Umwelteinflüssen oder Nukleinsäure abbauenden Enzymen (Nukleasen) (Abb. 1). Je nach Virustyp

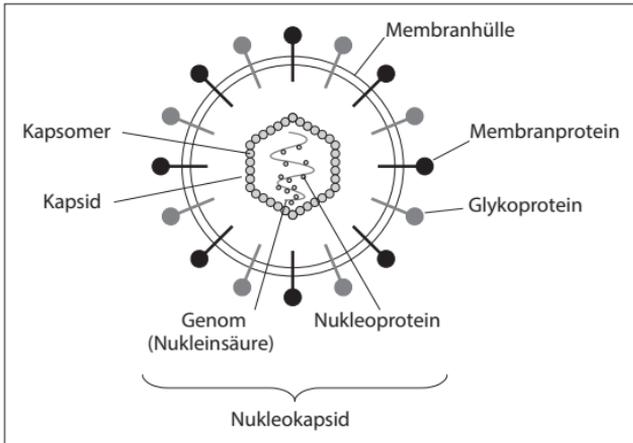


Abb. 1: Schematische Darstellung der Komponenten eines Virus.

Im Inneren des hier ikosaedrisch-sphärischen Viruspartikels findet man die virale Nukleinsäure (DNA oder RNA). Dabei handelt es sich um die virale Erbinformation (Genom); sie kann mit Nukleinsäure bindenden Proteinen (Nukleoproteinen) komplexiert sein. Dieser Komplex wird auch als Nukleokapsid bezeichnet und ist in ein Kapsid eingeschlossen. Das Kapsid ist ein Hohlkörper aus Proteinen; die im Elektronenmikroskop unterscheidbaren Proteinkomponenten bezeichnet man als Kapsomere. Die Kapside können von einer Membran (Lipiddoppelschicht) umhüllt sein, in welcher virale Membran- und/oder Glykoproteine enthalten sind; über diese Membranhülle verfügen nicht alle Viren.

findet man einen sphärisch-kugeligen oder einen stäbchenförmig-zylindrischen Partikelbau. Die Kapsid- oder Strukturproteine werden auch *Kapsomere* genannt. Sie bestehen wie jedes Protein aus einer Abfolge der 20 verschiedenen, natürlicherweise vorkommenden Aminosäuren, die miteinander zu einer Kette verbunden sind. Die Sequenz der Proteine, also die Folge der Aminosäuren, ist in der Erbinformation der jeweiligen Virusspezies oder -variante festgelegt. Die Kapsidproteine werden bei der Virusvermehrung produziert, die in den infizierten Zellen stattfindet.

Bei genauerer Analyse der Viruskapside stellt man fest, dass ihre Struktur bestimmten Symmetrieprinzipien unterworfen ist: Bei den sphärisch-kugeligen Kapsiden handelt es sich um Ikosaeder, also regelmäßig gebaute Partikel mit Rotationssymmetrie,