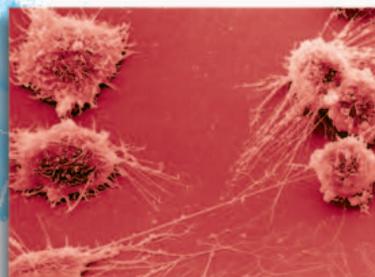
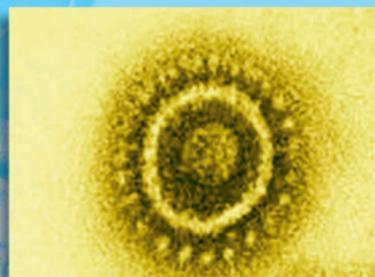
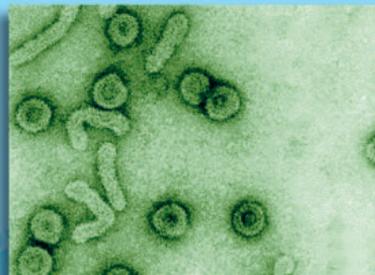


# Medizinische Virologie

Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie  
viraler Erkrankungen

Herausgegeben von  
Hans W. Doerr  
Wolfram H. Gerlich

2., komplett überarbeitete  
und erweiterte Auflage







# Medizinische Virologie

Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie  
viraler Erkrankungen

Herausgegeben von  
Hans W. Doerr  
Wolfram H. Gerlich

2., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit Beiträgen von

J. Aberle	A. Erhardt	A. Jansen	H. Pfister	E. Seifried
R. Bartenschlager	B. Fleckenstein	W. Jilg	U. Pleyer	T. Sieber
S. Becker	I. Furlan	M. Kann	W. Preiser	K. Stark
A. Berger	B. Gärtner	F. Kirchhoff	H. F. Rabenau	S. Staszewski
R. W. Braun	W. H. Gerlich	H.-D. Klenk	A. Rethwilm	G. Steger
I. Brierley	D. Glebe	U. Koszinowski	M. Roggendorf	K. Stiasny
H. Büning	R. Grassmann †	C. Krempf	J. Rohayem	M. Stürmer
H. Burkhardt	J. Gray	D. H. Krüger	M. A. Rose	Y. Sützer
G. Caspari	G. Gross	J. Lohmeyer	R. S. Roß	G. Sutter
J. Cinatl	H.-P. Grunert	H. Maidhof	C. Sarrazin	F. Trostdorf
K.-K. Conzelmann	S. Günther	B. Maisch	A. Sauerbrei	D. von Laer
J. Denner	L. Gürtler	M. P. Manns	S. Schaefer	F. M. E. Wagenlehner
U. Desselberger	A. Halenius	T. C. Mettenleiter	H. M. Schätzl	M. Wahle
T. Dobner	O. Haller	M. Michaelis	M. Schmidt	B. Weber
H. W. Doerr	W. Hammerschmidt	S. Modrow	M. F. G. Schmidt	R. Weimer
K. Dörries	A. Heim	N. Müller-Lantzsch	H. Schmitz	E. Wimmer
C. Drosten	F. X. Heinz	F. Neipel	S. Schneider-Schaulies	K. Wursthorn
M. Eggers	H. Hengel	M. Nevels	A. Schwantes	P. Wutzler
M. Eickmann	S. Herold	C. Niemeyer	I. Schwebke	H. Zeichhardt
G. Enders	H. H. Hirsch	G. Nisius	S. Pankuweit	S. Zeuzem
M. Enders	H. Holzmann	J. Peveling-Oberhag	A. Paul	J. Ziebuhr

293 Abbildungen

115 Tabellen

Georg Thieme Verlag  
Stuttgart · New York

*Bibliografische Information  
der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. 2002

**Wichtiger Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2010 Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
Deutschland  
Telefon: +49/(0)711/8931-0  
Unsere Homepage: [www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Printed in Germany

Zeichnungen: Karin Baum, Paphos, Zypern; BITmap, Mannheim;  
Günther Bosch, Münsingen; Adrian Cornford, Reinheim-Zeilhardt

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe

Satz: Fotosatz Buck, Kumhausen  
gesetzt in InDesign CS3

Druck: Firmengruppe APPL, aprinta druck, Wemding

ISBN 978-3-13-113962-7

1 2 3 4 5 6

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

# Vorwort

Viren sind für einen Großteil aller Krankheiten des Menschen verantwortlich. Trotzdem nimmt die Medizinische Virologie einen vergleichsweise bescheidenen Platz in Studium und Weiterbildung der Ärzte des deutschen Sprachraums ein. Auch in der Biologie führt die Virologie nur ein randständiges Dasein. Das steht in bemerkenswertem Gegensatz zu der Tatsache, dass Viren schon bald nach ihrer Entdeckung als subzellulär strukturierte Infektionserreger zu bevorzugten Studienobjekten der Lebenswissenschaften geworden sind. Zell-, Molekular- und Immunbiologie haben durch die Virusforschung entscheidende Impulse erhalten. Die Assoziation bestimmter Viren zur Tumorentstehung hat zur Entdeckung der Onkogene und Anti-Onkogene und zum Durchbruch in der Krebsforschung und -bekämpfung geführt.

In den letzten drei Jahrzehnten hat die Virologie auch in Klinik und Praxis zunehmend an Bedeutung gewonnen. Eine Fülle von Untersuchungsmethoden erlaubt es dem Virologen, aber auch dem virologisch versierten Laborarzt, der Bakteriologie vergleichbar, rasch und routinemäßig Laboratoriumsbefunde für die zuverlässige virologische Differenzialdiagnose, für die Therapie und Verlaufsbeurteilung von Infektionskrankheiten oder für den Ausschluss einer viralen Ätiologie bereitzustellen. Infektionskrankheiten sind der häufigste Anlass, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Daher sollten Ärzte und virologisch tätige Naturwissenschaftler – gerade auch im Hinblick auf die Kostenexplosion im Gesundheitswesen – in der Lage sein, die virologischen Methoden für die Diagnose, Therapie und Verhütung der Infektionskrankheiten sinnvoll zu nutzen. Voraussetzung dafür ist ein tieferes Verständnis der viralen Pathogenese. Infektionen und Infektionskrankheiten des Menschen durch Viren und andere Mikroben sind ein Bestandteil der natürlichen Evolution und im Wechselspiel von Virulenz- und Resistenzfaktoren einem ständigen Wandel unterworfen. Das Auftreten von AIDS, Prionkrankheiten, SARS und neuen Influenzaviren hat dies in den letzten Jahrzehnten nachdrücklich in Erinnerung gebracht.

Vor rund 110 Jahren ist die wissenschaftliche Virologie in Deutschland mit begründet worden. Bei der Erforschung der Maul- und Klauenseuche durch Loeffler, Frosch und Uhlenhut wurde der Begriff Virus, lat. für (infektiöses) Gift, genauer als zuvor durch Iwanowski und Beijerinck definiert und von dem durch Bakterien oder Pilze sezernierten Toxin, griech. für (nicht infektiöses) Gift, abgegrenzt. In der Folgezeit war jedoch die Virologie in Deutschland

im klinischen Bereich lange Zeit nur ein Anhängsel der Hygiene und Medizinischen Mikrobiologie, während *Virology* in der angelsächsischen Medizin schon seit langem Thema zahlreicher Veröffentlichungen und eigenständiger Lehrbücher war.

Inzwischen hat sich die Virologie auch im deutschen Kulturraum zu einem eigenständigen Zweig der Krankenversorgung und Forschung entwickelt, nicht zuletzt erheblich stimuliert durch das Auftreten der AIDS-Epidemie und weiterer neu auftauchender Erreger. Ein zunehmender Anteil von immundefizienten Patienten – bedingt durch HIV-Infektionen, Krebstherapie, Organtransplantationen oder Autoimmunleiden – hat die Zahl „opportunistischer“ Virus-Infektionen gewaltig erhöht und macht fundierte virologische Kenntnisse unentbehrlich. An den meisten deutschen Universitäten sind eigenständige Lehrstühle für Medizinische Virologie entstanden, die auf hohem internationalem Niveau arbeiten. Die Früchte dieser Arbeit werden dem an Virologie interessierten Leser in diesem Buch dargelegt. Viren von ausschließlich veterinärmedizinischem oder phytopathologischem Interesse wurden bewusst ausgespart.

Vor sieben Jahren war es für den Thieme Verlag ein echtes Wagnis, ein Lehrbuch speziell über Medizinische Virologie herauszugeben, zumal für die naturwissenschaftliche bzw. molekulare Virologie bereits gute Standardwerke etabliert waren und im angelsächsischen Sprachraum kein Mangel an *Textbooks on Medical Virology* bestand. Ermutigt durch den Erfolg der 1. Auflage haben sich Herausgeber und Verlag dazu entschlossen, die 2. Auflage herauszubringen. Die Neuauflage wurde dabei auf ganzer Linie optimiert: Deutlich mehr Umfang wird den Lesern jetzt in einem vierfarbigen Layout präsentiert. Der Umfangszuwachs spiegelt den qualitativ hochwertigen und vielseitigen Inhalt wider, mit dem die Neuauflage aufwarten kann. Dies gelang nicht zuletzt auch, weil eine Reihe auf ihrem Arbeitsgebiet international führender Autoren – auch aus dem Ausland – hinzugewonnen werden konnten. Allen Autoren sei von ganzem Herzen für ihre exzellenten Beiträge gedankt.

Das Buch richtet sich wie bisher an Studenten, Ärzte und im medizinischen Bereich tätige Naturwissenschaftler, aber auch an den wissenschaftlich interessierten Bürger, der, von stets neuen Alarmmeldungen über neu auftretende Viruskrankheiten beunruhigt, sich aus erster Spezialistenhand informieren möchte.

Die Herausgeber sind ihren Sekretariaten (Frau Sabine Meinert, Frankfurt, sowie Frau Sibylle Hirzmann

und Elke Kaiser, Gießen) für unermüdliches Engagement und für nie erlahmende Geduld im Kontakt mit über 100 Autoren zu großem Dank verpflichtet. Nicht weniger gilt ihr Dank den Mitarbeitern im Thieme Verlag, vor allem Herrn Dr. Brands, Frau Dr. Heike Tegude und

Frau Marion Holzer für ihre kompetente und engagierte Arbeit.

Frankfurt und Gießen,

Hans W. Doerr  
Wolfram H. Gerlich

# Anschriften

**PD Dr. med. Judith Aberle**

Klinisches Institut für Virologie  
Medizinische Universität Wien  
Kinderspitalgasse 15  
1095 Wien  
Österreich

**Prof. Dr. Ralf Bartenschlager**

Department für Infektiologie  
Molekulare Virologie  
Im Neuenheimer Feld 345  
69120 Heidelberg

**Prof. Dr. Stephan Becker**

Institut für Virologie  
Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Str. 2  
35043 Marburg

**PD Dr. Annemarie Berger**

Institut für Medizinische Virologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Paul-Ehrlich-Str. 40  
60596 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. med. Rüdiger W. Braun**

Labor Prof. G. Enders & Partner  
Hirschlandstr. 97  
73730 Esslingen

**PhD Ian Brierley**

Division of Virology  
Department of Pathology  
University of Cambridge  
Tennis Court Road  
Cambridge CB2 1QP  
Großbritannien

**PD Dr. Hildegard Büning**

Klinik I für Innere Medizin  
Klinikum der Universität zu Köln  
ZMMK Forschungsgebäude  
Robert Koch-Str. 21  
50931 Köln

**Prof. Dr. Harald Burkhardt**

Abteilung Rheumatologie  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**PD Dr. med. habil. Gregor Caspari**

LADR GmbH MVZ Berlin  
Alt-Moabit 91a  
10559 Berlin

**Prof. Dr. rer. nat. Jindrich Cinatl**

Institut für Medizinische Virologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Paul-Ehrlich-Str. 40  
60596 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. Karl-Klaus Conzelmann**

Genzentrum  
Max-von-Pettenkofer-Institut  
Feodor-Lynen-Str. 25  
81377 München

**Dr. Joachim Denner**

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

**apl. Prof. Dr. med. Ulrich Desselberger**

Department of Medicine  
University of Cambridge  
Level 5, Box 157  
Addenbrooke's Hospital  
Cambridge CB2 0QQ  
Großbritannien

**Prof. Dr. Thomas Dobner**

Heinrich-Pette-Institut  
für Experimentelle Virologie und Immunologie  
an der Universität Hamburg  
Martinistr. 52  
20251 Hamburg

**Prof. Dr. med. Hans W. Doerr**

Institut für Medizinische Virologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Paul-Ehrlich-Str. 40  
60596 Frankfurt a. M.

**Dr. rer. nat. Kristina Dörries**

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Universitätsmedizin Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
68167 Mannheim

**Prof. Dr. med. Christian Drosten**

Institut für Virologie  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

**PD Dr. rer. nat. Maren Eggers**

Labor Prof. G. Enders & Partner und  
Institut für Virologie, Infektiologie und Epidemiologie e.V.  
Rosenbergstr. 85  
70193 Stuttgart

**Dr. rer. nat. Markus Eickmann**

Institut für Virologie  
Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Str. 2  
35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Gisela Enders**

Labor Prof. G. Enders & Partner und  
Institut für Virologie, Infektiologie und Epidemiologie e.V.  
Rosenbergstr. 85  
70193 Stuttgart

**Dr. med. Martin Enders**

Labor Prof. G. Enders & Partner und  
Institut für Virologie, Infektiologie und Epidemiologie e.V.  
Rosenbergstr. 85  
70193 Stuttgart

**PD Dr. med. Andreas Erhardt**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie  
und Infektiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

**Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein**

Institut für Klinische und Molekulare Virologie  
Schloßgarten 4  
91054 Erlangen

**Dr. med. univ. Ingrid Furlan**

Zentrum für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Mathildenstraße 1  
79106 Freiburg

**Prof. Dr. med. Barbara Gärtner**

Institut für Virologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Haus 47  
Kirrberger Straße  
66421 Homburg/Saar

**Prof. Dr. phil. nat. Dr. h.c. Wolfram H. Gerlich**

Institut für Medizinische Virologie  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Frankfurter Str. 107  
35392 Gießen

**PD Dr. Dieter Glebe**

Institut für Medizinische Virologie  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Frankfurter Str. 107  
35392 Gießen

**Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.**

**Ralph Grassmann †**

Institut für Klinische und Molekulare Virologie  
Schloßgarten 4  
91054 Erlangen

**PhD Jim Gray**

Enteric Virus Unit – Virus Reference Department  
Centre for Infections  
Health Protection Agency  
61 Colindale Avenue  
London NW9 5DF  
Großbritannien

**Prof. Dr. med. Gerd Gross**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Rostock AöR  
Stempelstr. 13  
18057 Rostock

**Dr. rer. nat. Hans-Peter Grunert**

Institut für Virologie  
Campus Benjamin Franklin  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Hindenburgdamm 27  
12203 Berlin

**Prof. Dr. Stephan Günther**

Abteilung für Virologie  
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin  
Bernhard-Nocht-Str. 74  
20359 Hamburg

**Prof. Dr. Dr. med. Lutz Gürtler**

Spitzelberger Straße 10  
82166 Gräfelfing

**Dr. rer.nat. Anne Halenius**

Institut für Virologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstr. 1  
40225 Düsseldorf

**Prof. Dr. med. Otto Haller**

Institut für Medizinische  
Mikrobiologie und Hygiene  
Abt. Virologie  
Hermann-Herder-Str. 11  
79104 Freiburg

**Prof. Dr. Wolfgang Hammerschmidt**

Helmholtz Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit  
und Umwelt  
Abteilung Genvektoren  
Marchioninstr. 25  
81377 München

**PD Dr. med. Albert Heim**

Institut für Virologie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

**Univ.-Prof. Dr. phil. Franz X. Heinz**

Medizinische Universität Wien  
Klinisches Institut für Virologie  
Kinderspitalgasse 15  
1095 Wien  
Österreich

**Prof. Dr. Hartmut Hengel**

Institut für Virologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstr. 1  
40225 Düsseldorf

**Dr. med. Susanne Herold**

Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Klinikstr. 36  
35392 Gießen

**Prof. Dr. Hans H. Hirsch**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Departement Biomedizin  
Universität Basel  
Petersplatz 10  
4003 Basel  
und Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
Schweiz

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Heidemarie Holzmann**

Klinisches Institut für Virologie  
Medizinische Universität Wien  
Kinderspitalgasse 15  
1095 Wien  
Österreich

**Dr. med. Andreas Jansen**

Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG35  
Robert Koch-Institut  
DGZ-Ring 1  
13086 Berlin

**Prof. Dr. med. Wolfgang Jilg**

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Universität Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

**Prof. Dr. Michael Kann**

UMR CNRS 5234 –  
Microbiologie cellulaire et moléculaire et Pathogénicité  
146 rue Léo Saignat  
33078 Bordeaux Cedex  
Frankreich

**Prof. Dr. Frank Kirchhoff**

Institut für Molekulare Virologie  
Universitätsklinikum Ulm  
Meyerhofstr. 1  
89081 Ulm

**Prof. Dr. med. Hans-Dieter Klenk**

Institut für Virologie  
Universitätsklinik Marburg  
Hans-Meerwein-Str. 2  
35043 Marburg

**Prof. Dr. Ulrich Koszinowski**

Max von Pettenkofer-Institut  
Pettenkoferstr. 9a  
80336 München

**Dr. Christine Krempf**

Institut für Virologie und Immunbiologie  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Versbacher Str. 7  
97078 Würzburg

**Prof. Dr. med. Detlev H. Krüger**

Charité Campus Mitte  
Institut für Medizinische Virologie  
Helmut-Ruska-Haus  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer**

Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Klinikstr. 36  
35392 Gießen

**Dr. rer. nat. Heinrich Maidhof**

Informationsstelle des Bundes für  
biologische Sicherheit – IBBS  
Robert Koch-Institut  
DGZ-Ring 1  
13086 Berlin

**Prof. Dr. med. Bernhard Maisch**

Klinik für Kardiologie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Michael P. Manns**

Zentrum Innere Medizin  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie  
und Endokrinologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

**Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas C. Mettenleiter**

Friedrich-Loeffler-Institut  
Südufer 10  
17493 Greifswald-Insel Riems

**PD Dr. phil. nat. Dr. med. habil. Martin Michaelis**

Institut für Medizinische Virologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Paul-Ehrlich-Str. 40  
60596 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. rer. nat. Susanne Modrow**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
und Hygiene  
Universität Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

**Prof. Dr. rer. nat. Nikolaus Müller-Lantsch**

Institut für Virologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Haus 47  
Kirrberger Straße  
66421 Homburg/Saar

**PD Dr. med. Frank Neipel**

Institut für Klinische und Molekulare Virologie  
Schloßgarten 4  
91054 Erlangen

**Dr. Michael Nevels**

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Universität Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

**Prof. Dr. med. Charlotte Niemeyer**

Zentrum für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Mathildenstraße 1  
79106 Freiburg

**Dr. med. Gabriele Nisius**

HIV-Center  
Haus 68  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**PD Dr. Sabine Pankuweit**

Klinik für Kardiologie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

**Dr. Aniko Paul**

Department of Molecular Genetics and Microbiology  
School of Medicine  
Stony Brook University  
Stony Brook, N.Y. 11794-5222  
USA

**Dr. med. Jan Peveling-Oberhag**

Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik I  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. rer. nat. Herbert Pfister**

Institut für Virologie  
Universität zu Köln  
Fürst-Pückler-Str. 56  
50935 Köln

**Prof. Dr. med. Uwe Pleyer**

CharitéCentrum für Audiologie und Phoniatrie  
Augen- und HNO-Heilkunde  
Augenklinik Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Wolfgang Preiser**

DTM&H MRCPATH  
Division of Medical Virology  
Department of Pathology  
Faculty of Health Sciences  
Stellenbosch University  
(Tygerberg Campus)  
PO Box 19063  
7505 Tygerberg  
Südafrika

**Prof. Dr. rer. med. Holger F. Rabenau**

Institut für Medizinische Virologie  
Zentrum der Hygiene  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Paul-Ehrlich-Str. 40  
60596 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. Axel Rethwilm**

Institut für Virologie und Immunbiologie  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Versbacher Straße 7  
97078 Würzburg

**Prof. Dr. med. Michael Roggendorf**

Institut für Virologie  
Universitätsklinikum Essen  
Robert-Koch-Haus  
Virchowstr. 179  
45147 Essen

**PD Dr. med. Jacques Rohayem**

Institut für Virologie  
Technische Universität Dresden  
Fiedlerstr. 42  
01307 Dresden

**PD Dr. Markus A. Rose, MPH**

Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. med. R. Stefan Roß**

Institut für Virologie  
Universitätsklinikum Essen  
Robert-Koch-Haus  
Virchowstr. 179  
45147 Essen

**Prof. Dr. Christoph Sarrazin**

Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik I  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. med. habil. Andreas Sauerbrei**

Institut für Virologie und Antivirale Therapie  
Universitätsklinikum Jena  
Beutenberg Campus  
Hans-Knöll-Str. 2  
07745 Jena

**Prof. Dr. med. Stephan Schaefer**

Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Hygiene und Virologie  
der Universität Rostock  
Abteilung Virologie  
Schillingallee 70  
18055 Rostock

**Prof. Dr. Hermann M. Schätzl**

Institut für Virologie  
der TU München  
Trogerstr. 30  
81675 München

**PD Dr. med. Michael Schmidt**

Blutspendedienst Hessen DRK  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Sandhofstr. 1  
60528 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. Michael F.G. Schmidt**

Institut für Immunologie und Molekularbiologie  
Freie Universität Berlin  
Philippstr. 13  
10115 Berlin

**Prof. Dr. med. Herbert Schmitz**

Bernhard-Nocht-Institut  
für Tropenmedizin  
Bernhard-Nocht-Str. 74  
20359 Hamburg

**Prof. Dr. Sibylle Schneider-Schaulies**

Institut für Virologie und Immunbiologie  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Versbacher Str. 7  
97078 Würzburg

**Dr. Astrid Schwantes**  
Forschungsgruppe 2/01  
Abteilung Virologie  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59  
63225 Langen

**Dr. Ingeborg Schwebke**  
Angewandte Infektions- und Krankenhaushygiene  
Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried**  
Institut für Transfusionsmedizin  
und Immunhämatologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Sandhofstr. 1  
60528 Frankfurt a. M.

**Dr. Timo Sieber**  
Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle  
Virologie und Immunologie  
Universität Hamburg  
Martinistr. 52  
20251 Hamburg

**Prof. Dr. Klaus Stark**  
Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG35  
Robert Koch-Institut  
DGZ-Ring 1  
13086 Berlin

**Prof. Dr. Schlomo Staszewski**  
HIV-Center  
Haus 68  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**Dr. rer. nat. Gertrud Steger**  
Institut für Virologie  
Universität Köln  
Fürst-Pückler-Str. 56  
50935 Köln

**PD Mag. Dr. Karin Stiasny**  
Klinisches Institut für Virologie  
Medizinische Universität Wien  
Kinderspitalgasse 15  
1095 Wien  
Österreich

**PD Dr. phil. nat. Dr. med. habil. Martin Stürmer**  
Institut für Medizinische Virologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Paul-Ehrlich-Str. 40  
60596 Frankfurt a. M.

**Dr. Yasemin Süzer**  
Forschungsgruppe 2/01  
Abteilung Virologie  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59  
63225 Langen

**Prof. Dr. med. vet. Gerd Sutter**  
Lehrstuhl für Virologie  
Veterinärwissenschaftliches Department  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Veterinärstr. 13  
80539 München

**Dr. Frank Trostdorf**  
Neurologische Klinik  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstr. 5  
20099 Hamburg

**Prof. Dr. Dorothee von Laer**  
Angewandte Virologie & Gentherapie  
Georg-Speyer-Haus  
Paul-Ehrlich-Str. 42  
60596 Frankfurt a. M.

**PD Dr. med. Florian M.E. Wagenlehner**  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie  
und Andrologie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Rudolf-Buchheim-Str. 7  
35392 Gießen

**PD Dr. med. Matthias Wahle**  
Abteilung Rheumatologie  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. med. Bernard Weber**  
Laboratoires Réunis  
38, rue Hiehl Z.A.C.  
Laangwiss  
6131 Junglinster  
Luxemburg

**Prof. Dr. Rolf Weimer**

Zentrum für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Klinikstr. 36  
35392 Gießen

**Prof. Dr. Eckard Wimmer**

Department of Molecular Genetics and Microbiology  
School of Medicine  
Stony Brook University  
Stony Brook, N.Y. 11794-5222  
USA

**Dr. med. Karsten Wursthorn**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie  
und Endokrinologie (OE 6810)  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

**Prof. Dr. med. Peter Wutzler**

Institut für Virologie und Antivirale Therapie  
Universitätsklinikum Jena  
Beutenberg Campus  
Hans-Knöll-Str. 2  
07745 Jena

**Prof. Dr. rer. nat. Heinz Zeichhardt**

Institut für Virologie  
Campus Benjamin Franklin  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Hindenburgdamm 27  
12203 Berlin

**Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem**

Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik I  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

**Prof. Dr. John Ziebuhr**

Centre for Infection and Immunity  
School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences  
The Queen's University of Belfast  
97 Lisburn Road  
Belfast BT9 7BL  
Großbritannien



# Inhaltsverzeichnis

<b>Allgemeine Virologie</b> .....		1
<b>1</b>	<b>Historische Entwicklung und Grundbegriffe</b> .....	2
	<i>H. W. Doerr</i>	
<b>2</b>	<b>Biologische Grundlagen und Taxonomie</b> .....	7
	<i>R. W. Braun, R. Bartenschlager</i>	
2.1	Ursprung und Evolution von Viren .....	7
2.1.1	RNA-Viren .....	8
2.1.2	DNA-Viren .....	8
2.1.3	Defekte Viren .....	9
2.2	Morphologie .....	9
2.2.1	Viren mit Ikosaederstruktur .....	10
2.2.2	Viren mit helikaler Struktur .....	13
2.2.3	Komplexe Viren .....	14
2.2.4	Virushülle .....	14
2.3	Genetik .....	15
2.4	Replikation .....	17
2.4.1	Adsorption .....	18
2.4.2	Penetration .....	18
2.4.3	Replikation des viralen Genoms .....	19
2.4.4	Zusammenbau und Freisetzung von Viren .....	24
2.5	Ordnungsprinzipien und Taxonomie .....	25
<b>3</b>	<b>Eintritt und intrazellulärer Transport</b> .....	33
	<i>M. Kann</i>	
3.1	Einleitung .....	33
3.2	Bindung an die Zelle und Signalinduktion .....	33
3.3	Eintritt in die Zelle .....	33
3.4	Intrazytoplasmatischer Transport .....	35
3.5	Transport in und aus dem Zellkern .....	38
<b>4</b>	<b>Verlaufsformen viraler Infektionen</b> .....	41
	<i>H. W. Doerr</i>	
4.1	Einleitung .....	41
4.2	Virus-Zell-Interaktionen .....	41
4.3	Klinischer Verlauf .....	41
4.3.1	Beispiel: Verlauf der Varizellen/Zoster-Infektion (Windpocken und Gürtelrose) .....	44
4.3.2	Beispiel: Verlauf der HIV-Infektion .....	45
4.4	Pathogenesemechanismen .....	46
<b>5</b>	<b>Angeborene Immunabwehr</b> .....	48
	<i>O. Haller</i>	
5.1	Einleitung .....	48
5.2	Komponenten der angeborenen Immunabwehr gegen Viren .....	48
5.2.1	Effektorzellen .....	48
5.2.2	Interferone und Zytokine .....	49
5.3	Zentrale Rolle der Interferone in der Virusabwehr .....	51
5.4	Wie Viren erkannt werden .....	51
5.4.1	Sensoren und Signalwege .....	51
5.4.2	Regulation der IFN-Gene .....	53
5.5	Interferon-Wirkung .....	53
5.5.1	Rezeptorbindung und Signalvermittlung .....	53
5.5.2	Antivirale Proteine .....	54
5.6	Gegenstrategien der Viren .....	55
5.6.1	Hemmung der IFN-Produktion .....	55
5.6.2	Hemmung der IFN-Wirkung .....	55
5.6.3	Virusinduzierte Aktivierung und Hemmung des IFN-Systems als Regelkreis .....	56
5.7	Medizinische Anwendung der IFN .....	56
5.8	Ausblick .....	57
<b>6</b>	<b>Adaptive Immunabwehr</b> .....	59
	<i>H. Hengel, A. Halenius</i>	
6.1	Einleitung .....	59
6.2	Zellen des adaptiven Immunsystems .....	59
6.3	B-Zellen .....	61
6.3.1	Natürliche Antikörper .....	61
6.3.2	Antikörpervariabilität .....	61
6.3.3	Aktivierung .....	61
6.3.4	Effektormechanismen .....	62
6.3.5	B-Zell-Gedächtnis .....	63

6.4	Antigenprozessierung .....	63	9	<b>Labordiagnostik</b> .....	95
6.4.1	Dendritische Zellen .....	63		<i>H. W. Doerr, R. W. Braun, H.-P. Grunert,</i>	
6.4.2	Antigenpräsentation .....	63		<i>H. Zeichhardt</i>	
6.5	T-Zellen .....	64	9.1	Einleitung .....	95
6.5.1	T-Zell-Aktivierung .....	64	9.2	Methoden zum direkten Nachweis des Virus im Untersuchungsmaterial – Licht- und Elektronenmikroskopie .....	96
6.5.2	Effektormechanismen .....	65	9.3	Zellbiologische Untersuchungs- methoden (Virusisolierung) .....	97
6.5.3	CD8+ T-Effektorzellen .....	65	9.4	Molekularbiologische Untersuchungsmethoden .....	101
6.5.4	CD4+T-Effektorzellen .....	65	9.4.1	Gelelektrophoretische Analyse von RNA-Segmenten und DNA-Fragmenten .	101
6.5.5	Regulatorische T-Zellen .....	65	9.4.2	Nukleinsäuresequenzierung .....	101
6.5.6	T-Zell-Gedächtnis .....	65	9.4.3	Hybridisierung .....	102
6.6	Virale Immunevasionsstrategien .....	66	9.4.4	Polymerasekettenreaktion .....	103
7	<b>Onkogene Viren</b> .....	68	9.4.5	Bewertung molekularbiologischer Tests.	108
	<i>J. Cinatl, M. Michaelis</i>		9.5	Immunologische Untersuchungsmethoden .....	108
7.1	Entdeckungsgeschichte virusinduzierter Tumoren .....	68	9.5.1	Antigennachweis .....	108
7.2	Virale Onkogene .....	69	9.5.2	Antikörpernachweis .....	109
7.2.1	Retrovirale Onkogenese .....	69	9.5.3	Quantitative Messung der Antikörperaktivität .....	111
7.2.2	Die Onkogene der DNA-Tumorviren ....	77	9.5.4	Avidität von Antikörpern .....	112
7.2.3	Onkogenität des Hepatitis-C-Virus (HCV)	81	9.6	Sensitivität und Spezifität eines Untersuchungsverfahrens .....	113
7.2.4	Hemmung der Todesrezeptor- vermittelten Apoptose .....	82	9.7	Klinische Diagnose und Testauswahl ...	114
7.2.5	Kooperation viraler Onkoproteine .....	83	9.8	Qualitätskontrolle und Standardisierung in der Virusdiagnostik .....	118
7.3	Einfluss von Tumorviren auf die zelluläre Immortalisierung .....	84	9.8.1	Qualitätsmanagementsystem .....	118
7.4	Indirekte Mechanismen der viralen Onkogenese .....	85	9.8.2	Externe und interne Qualitätskontrolle für die Virusdiagnostik .....	119
7.5	Ausblick .....	85	9.8.3	Externe Qualitätskontrolle zur Verbesserung und Standardisierung der Virusdiagnostik .....	123
8	<b>Virale Vektoren für die Gentherapie</b> .....	87	10	<b>Wege zur Entdeckung neuer Viren</b> .....	127
	<i>D. von Laer, H. Büning</i>			<i>C. Drosten</i>	
8.1	Hintergrund .....	87	10.1	Historisches .....	127
8.2	Grundsätzliches zum Vektoraufbau ....	87	10.2	Methodik .....	128
8.3	Adenovirale Vektoren .....	88	10.2.1	Zufallsamplifikationsverfahren .....	128
8.3.1	Aufbau adenoviraler Vektoren .....	88	10.2.2	Subtraktive Amplifikation .....	131
8.3.2	Anwendung adenoviraler Vektoren ....	89	10.2.3	Virale Oligonukleotidarrays .....	131
8.4	Herpes-simplex-Virus-Vektoren (HSV-Vektoren) .....	90	10.2.4	Library Sequencing .....	133
8.4.1	Aufbau von HSV-Vektoren .....	90	10.2.5	Massiv-Parallelesequenzierung .....	133
8.4.2	Anwendung von HSV-Vektoren .....	90	10.3	Perspektiven .....	133
8.5	Adenoassoziertes Virus (AAV) .....	91			
8.5.1	Aufbau und Produktion von AAV-Vektoren .....	91			
8.5.2	Anwendung von AAV-Vektoren .....	91			
8.6	Retrovirale Vektoren .....	91			
8.6.1	Aufbau retroviraler Vektoren .....	91			
8.6.2	Anwendung retroviraler Vektoren .....	92			
8.7	RNA-Virus-Vektoren .....	93			
8.8	Ausblick .....	94			

<b>11</b>	<b>Schutzimpfungen gegen Virusinfektionen</b> .....	136	<b>13</b>	<b>Hygiene und Desinfektion zur Bekämpfung von Viren</b> .....	168
	<i>W. Jilg</i>			<i>H. F. Rabenau, I. Schwebke</i>	
11.1	Impfstoffe: Definition, Wirkungsweise, Herstellung .....	136	13.1	Historie .....	168
11.1.1	Passive Immunisierung .....	136	13.2	Ziele der Virusdesinfektion .....	168
11.1.2	Aktive Impfung .....	136	13.3	Strukturelle Angriffspunkte von Desinfektionsmitteln bei Viren .....	169
11.1.3	Herstellung und Eigenschaften antiviraler Impfstoffe .....	137	13.4	Wirkmechanismen von Desinfektionsmitteln .....	173
11.1.4	Neue Wege zur Impfstoffherstellung ...	138	13.5	Tenazität von Viren .....	175
11.1.5	Anwendung antiviraler Impfstoffe .....	139	13.5.1	Viruspersistenz auf Oberflächen .....	175
11.2	Derzeit eingesetzte antivirale Impfstoffe	139	13.5.2	Persistenz auf Händen .....	176
11.2.1	Impfstoff gegen Poliomyelitis (Kinderlähmung) .....	139	13.5.3	Einfluss der Temperatur .....	177
11.2.2	Impfstoff gegen Hepatitis B .....	140	13.5.4	Resistenz gegenüber Strahlung .....	177
11.2.3	Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoff ..	140	13.5.5	Einfluss des pH-Werts .....	177
11.2.4	Impfstoff gegen Varizellen .....	141	13.5.6	Einfluss der Luftfeuchtigkeit .....	177
11.2.5	Impfstoff gegen Papillomviren .....	141	13.6	Anforderungen an chemische Desinfektionsverfahren .....	178
11.2.6	Impfstoff gegen Influenza .....	142	13.6.1	Flächendesinfektionsmittel .....	178
11.2.7	Impfstoff gegen Rotaviren .....	142	13.6.2	Instrumentendesinfektion .....	178
11.2.8	Impfstoff gegen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) .....	143	13.6.3	Händedesinfektion .....	178
11.2.9	Impfstoff gegen Hepatitis A .....	143	13.6.4	Wäschedesinfektion .....	178
11.2.10	Impfstoff gegen Tollwut .....	143	13.7	Evaluationssysteme zur Wirksamkeitsprüfung von Desinfektionsmitteln .....	178
11.2.11	Impfstoff gegen Gelbfieber .....	144	13.7.1	Grundlagen der Wirksamkeitsprüfung von Desinfektionsmitteln gegen Viren ..	178
11.2.12	Impfstoff gegen Japanische Enzephalitis	144	13.7.2	Prüfmethoden .....	179
			13.8	Beispiele aus der Praxis .....	181
<b>12</b>	<b>Grundlagen der Therapie</b> .....	146	<b>14</b>	<b>Biologische Sicherheit</b> .....	184
	<i>M. Stürmer, H. W. Doerr, A. Berger, B. Weber, W. Preiser</i>			<i>M. Eickmann, S. Becker</i>	
12.1	Einleitung .....	146	14.1	Einleitung .....	184
12.2	Potenzielle Angriffspunkte der antiviralen Chemotherapie und vorklinische Entwicklung .....	147	14.2	Risikobewertung und Einstufung .....	185
12.3	Klinische Studien .....	147	14.2.1	Sicherheitsstufen .....	185
12.4	Therapie wichtiger Viruserkrankungen ...	148	14.2.2	Definition der Sicherheitsstufen, Einstufung von Arbeiten/Organismen ..	185
12.4.1	Influenzavirus .....	148	14.3	Technische und organisatorische Voraussetzungen .....	187
12.4.2	Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) u. a. RNA-Viren .....	149	14.4	Welche Richtlinien und Gesetze müssen vor Aufnahme der Arbeiten berücksichtigt werden .....	188
12.4.3	Alpha-Herpesviren: Herpes-simplex-Virus (HSV) und Varizella-Zoster-Virus (VZV) ..	149	14.5	Risiken und deren Prävention .....	189
12.4.4	Beta-Herpesviren: Humanes Zytomegalievirus (HCMV), Humanes Herpesvirus 6, 7 .....	153	<b>15</b>	<b>Epidemiologie viraler Infektionen</b>	191
12.4.5	Gamma-Herpesviren, Epstein-Barr-Virus, HHV-8 .....	155		<i>A. Jansen, K. Stark</i>	
12.4.6	HIV .....	156	15.1	Einleitung .....	191
12.4.7	Hepatitis-B-Virus .....	164	15.2	Grundlagen der Infektionsepidemiologie	191
12.4.8	Hepatitis-D-Virus .....	165			
12.4.9	Hepatitis-C-Virus .....	165			
12.4.10	Humane Papillomviren (HPV) .....	167			
12.5	Zusammenfassung .....	167			

15.2.1	Epidemiologische Kennzahlen und Assoziationsmaße . . . . .	191	16.1.7	Bauliche Voraussetzungen, Laborausstattung und Schutzmaßnahmen beim Umgang mit Viren im Labor . . . . .	199
15.2.2	Übertragungsdynamik . . . . .	192	16.1.8	Gefährdungsbeurteilung, Betriebsanweisung, Unterweisung des Arbeitnehmers . . . . .	199
15.3	Methoden und Konzepte der Infektions-epidemiologie . . . . .	193	16.1.9	Weitere Verpflichtungen des Arbeitgebers, Arbeitsschutz . . . . .	199
15.3.1	Deskriptive Epidemiologie . . . . .	193	16.1.10	Beschäftigung von Schwangeren, stillenden Müttern, Praktikanten . . . . .	199
15.3.2	Analytische Epidemiologie . . . . .	194	16.1.11	Überwachung des Arbeitsschutzes . . . . .	200
15.3.3	Modellierung . . . . .	194	16.2	Abgabe und Transport von Infektionserregern . . . . .	200
15.4	Infektionsepidemiologische Surveillance	195	16.2.1	Abgabe an Andere (Tätigkeitserlaubnis, Exportlizenz, Kriegswaffenkontrollgesetz)	200
15.5	Ausbrüche und Ausbruchs-untersuchungen . . . . .	196	16.2.2	Transport . . . . .	200
<b>16</b>	<b>Rechtsvorschriften in der Virologie</b> . . . . .	<b>197</b>	16.2.3	Infektiöser Abfall . . . . .	201
	<i>G. Caspari, H. Maidhof</i>		16.3	Konsequenzen der Feststellung von Infektionen . . . . .	201
16.1	Im Labor: Infektionsschutz, Arbeitsschutz und Hygiene . . . . .	197	16.3.1	Maßnahmen zur Vermeidung der nosokomialen Weiterverbreitung der Infektion . . . . .	201
16.1.1	Zuständige Behörde . . . . .	197	16.3.2	Meldepflichten . . . . .	201
16.1.2	Der Begriff des Krankheitserregers, Tierseuchenerregers und des ansteckungsgefährlichen Stoffes . . . . .	197	16.3.3	Schutzmaßnahmen, Beobachtung, Absonderung . . . . .	201
16.1.3	Erlaubnis für Tätigkeiten mit Infektionserregern . . . . .	198	16.3.4	Tätigkeitseinschränkungen bei Infizierten	201
16.1.4	Anzeigepflicht . . . . .	198	16.4	Der Umgang mit infektiösen Leichen . . . . .	202
16.1.5	Aufzeichnungspflichten . . . . .	198	16.5	Virologische Fragen in Katastrophensituationen . . . . .	202
16.1.6	Klassifizierung der Infektionserreger . . . . .	199			

**Klinische Virologie** . . . . . 205

<b>17</b>	<b>Neurotrophe Virusinfektionen</b> . . . . .	<b>206</b>	18.4	Retinitis . . . . .	216
	<i>F. Trostdorf</i>		18.4.1	CMV-Retinitis . . . . .	216
17.1	Einführung . . . . .	206	<b>19</b>	<b>HNO-Virusinfektionen</b> . . . . .	<b>217</b>
17.2	Krankheitsbilder . . . . .	207		<i>J. Lohmeyer</i>	
17.2.1	Akute virale Meningitiden . . . . .	207	19.1	Virale Erkältungskrankheiten . . . . .	217
17.2.2	Chronische Meningitiden . . . . .	208	19.2	Virale Systeminfektionen . . . . .	217
17.2.3	Akute Virusenzephalitiden . . . . .	208	19.2.1	Mononukleose und ähnliche Krankheitsbilder . . . . .	217
17.2.4	Chronische Enzephalitiden . . . . .	210	19.2.2	Sialadenitis . . . . .	218
17.2.5	Radikulitiden . . . . .	211	19.2.3	Krupp-Syndrom . . . . .	219
17.2.6	Myelitiden . . . . .	211	<b>20</b>	<b>Respiratorische Infektionen</b> . . . . .	<b>220</b>
17.2.7	Erregerassoziierte Enzephalopathien . . . . .	212		<i>J. Lohmeyer, S. Herold</i>	
<b>18</b>	<b>Ophthalmologische Virusinfektionen</b> . . . . .	<b>214</b>	20.1	Einführung . . . . .	220
	<i>U. Pleyer</i>		20.2	Influenza-Viren . . . . .	221
18.1	Einführung . . . . .	214	20.3	Paramyxoviren . . . . .	222
18.2	Konjunktivitis . . . . .	214	20.3.1	Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) . . . . .	222
18.3	Keratitis . . . . .	215			

20.3.2	Humanes Metapneumovirus .....	223	24.2	Hantaviren .....	243
20.3.3	Parainfluenza-Viren .....	223	24.3	Hepatitis-B-Viren .....	246
20.3.4	Masernvirus .....	223	24.4	Hepatitis C-Viren .....	246
20.4	Herpesviren .....	224	24.5	HIV .....	247
20.4.1	Herpes-simplex-Virus .....	224	24.6	Polyomaviren .....	248
20.4.2	Varizella-Zoster-Virus .....	225	24.7	Infektionen der Ureteren .....	248
20.4.3	Cytomegalie-Virus .....	225	24.8	Infektionen der Harnblase .....	248
20.5	Adenoviren .....	225	24.9	Infektionen der Urethra .....	249
20.6	Hantaviren .....	226	24.10	Infektionen der Prostata .....	249
20.7	Coronaviren und SARS .....	226	<b>25</b>	<b>Dermatotrope Virusinfektionen</b> ..	<b>251</b>
20.8	Weitere respiratorische Viren .....	227		<i>G. Gross</i>	
20.9	Zusammenfassung .....	227	25.1	Virale Exanthemkrankheiten .....	251
<b>21</b>	<b>Kardiotrope Virusinfektionen</b> ....	<b>228</b>	25.2	Proliferative Hautkrankheiten .....	252
	<i>S. Pankuweit, B. Maisch</i>		<b>26</b>	<b>Myo-, arthro- und vasogene</b>	<b>255</b>
21.1	Einleitung .....	228		<b>Virusinfektionen</b> .....	
21.2	Akute und chronische Myokarditiden und Perimyokarditiden .....	229		<i>H. Burkhardt, M. Wahle</i>	
21.3	Dilatative Kardiomyopathie .....	232	26.1	Einleitung .....	255
<b>22</b>	<b>Gastroenterotrope</b>		26.2	Rubella-Virus .....	256
	<b>Virusinfektionen</b> .....	<b>233</b>	26.3	Parvovirus B19 .....	256
	<i>M. A. Rose</i>		26.4	Arbovirusinfektionen und Arthritiden ...	256
22.1	Einleitung .....	233	26.5	Postvirales Fatiguesyndrom .....	256
22.2	Rotaviren .....	234	26.6	Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) ..	257
22.3	Noroviren .....	235	26.7	Hepatitis-B-Virus .....	257
22.4	Astroviren .....	235	26.8	Hepatitis-C-Virus .....	258
22.5	Enterische Adenoviren .....	235	<b>27</b>	<b>Hämatologische</b>	<b>259</b>
22.6	Coronaviren .....	235		<b>Viruserkrankungen</b> .....	
22.7	Picobirnaviren .....	236		<i>I. Furlan, C. Niemeyer</i>	
<b>23</b>	<b>Hepatotrope Virusinfektionen</b> ...	<b>237</b>	27.1	Hämophagozytose und hämophagozy- tische Lymphohistiozytose (HLH) .....	259
	<i>K. Wursthorn, M. P. Manns</i>		27.2	EBV .....	260
23.1	Einleitung .....	237	27.3	CMV .....	261
23.2	Hepatitis-A-Virus .....	237	27.4	HTLV-I, -II .....	262
23.3	Hepatitis-B-Virus .....	239	27.5	Parvovirus B19 .....	262
23.4	Hepatitis-C-Virus .....	240	27.6	HIV .....	263
23.5	Hepatitis-D-Virus .....	240	<b>28</b>	<b>Anogenitale Virusinfektionen</b> ....	<b>264</b>
23.6	Hepatitis-E-Virus .....	240		<i>G. Gross</i>	
<b>24</b>	<b>Nephrologische und urologische</b>				
	<b>Virusinfektionen</b> .....	<b>242</b>			
	<i>R. Weimer, F. M. E. Wagenlehner</i>				
24.1	Virusinfektionen und Niere .....	242			

<b>29</b>	<b>Prä- und perinatale Virusinfektionen</b> .....	266			
	<i>G. Enders</i>				
29.1	Einführung .....	266	30.3.1	Herpes-simplex-Virus 1 und 2 (HSV-1, -2)	291
29.2	Röteln .....	271	30.3.2	Varizella-Zoster-Virus (VZV) .....	292
29.3	Zytomegalie .....	272	30.3.3	Cytomegalovirus (CMV) .....	292
29.4	Varizellen-Zoster .....	275	30.3.4	Epstein-Barr-Virus (EBV) .....	293
29.5	Parvovirus-B19-Infektion (Ringelröteln) .	277	30.3.5	Humanes Herpesvirus 6 und 7 (HHV-6, -7) .....	293
29.6	Herpes-simplex-Virus-1/-2-Infektion ....	278	30.3.6	Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) .....	294
29.7	HIV-Infektion .....	280	30.3.7	Adenovirus (ADV) .....	294
29.8	Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV-Infektion) .....	281	30.3.8	Polyomavirus BK (BKV) und JC (JCV) ...	295
29.9	Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV-Infektion) .....	283	30.3.9	Polyomavirus KI, WU und MC .....	295
29.10	Weitere Hepatitisviren und Bedeutung für die Schwangerschaft .....	284	30.3.10	Respiratorische Viren .....	296
29.11	Virale Infektionen mit fraglichen Folgen für Mutter, Fetus und Kind .....	285	30.3.11	Hepatitisviren .....	297
29.11.1	Masern .....	285	30.4	Schlussfolgerung .....	298
29.11.2	Mumps .....	285	<b>31</b>	<b>Transfusionsvirologie</b> .....	300
29.11.3	Influenza A .....	285		<i>E. Seifried, M. Schmidt</i>	
29.11.4	Noroviren .....	286	31.1	Einleitung .....	300
29.12	Ausblick .....	286	31.2	Historie .....	300
<b>30</b>	<b>Transplantationsvirologie</b> .....	288	31.3	Entwicklung diagnostischer Methoden für HIV, HBV und HCV .....	300
	<i>H. H. Hirsch</i>		31.4	(Weitere) Transfusionsmedizinisch relevante Viren .....	301
30.1	Einführung .....	288	31.5	Entwicklung neuer Pathogeninaktivierungsmethoden .....	304
30.2	Allgemeine Aspekte der Transplantationsvirologie .....	288	31.6	Zusammenfassung .....	304
30.2.1	Transplantation .....	288	<b>32</b>	<b>Tropische und reisemedizinisch relevante Virusinfektionen</b> .....	306
30.2.2	Immunologie .....	288		<i>W. Preiser</i>	
30.2.3	Virologie .....	290	32.1	Definition .....	306
30.3	Spezifische Aspekte der Transplantationsvirologie .....	291	32.2	Arboviren .....	306
			32.3	Virales hämorrhagisches Fieber .....	307
			32.4	Emerging Viral Diseases .....	310

**Spezielle Virologie** .....

Virusreplikation durch zelluläre RNA-Polymerase .....	314	33.1.1	Entdeckung .....	315	
<b>33</b>	<b>Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)</b> .....	315	33.1.2	Ursprung .....	315
	<i>F. Kirchhoff</i>		33.1.3	Genomaufbau und Morphologie .....	315
33.1	Grundlagen .....	315	33.1.4	Vermehrungszyklus und Latenz .....	317
			33.1.5	Übertragung .....	318
			33.1.6	Epidemiologie .....	318
			33.1.7	Klinischer Verlauf der HIV-1-Infektion ...	319
			33.1.8	Pathogenese der HIV-Infektion .....	320
			33.1.9	Evolution und Dynamik .....	321

33.1.10	Restriktionsfaktoren . . . . .	321	35	<b>Endogene Retroviren</b> . . . . .	341
33.1.11	Wirtsbereich und Tiermodelle . . . . .	321		<i>J. Denner</i>	
33.1.12	Impfstoffe und Prävention . . . . .	322	35.1	Einführung . . . . .	341
33.1.13	Aktuelle Entwicklungen und Herausforderungen . . . . .	322	35.2	Humane endogene Retroviren (HERVs) .	342
33.2	Diagnostik . . . . .	322	35.2.1	HERVs und Tumoren . . . . .	342
	<i>L. Gürtler</i>		35.2.2	HERV-Expression und Funktion in der Plazenta . . . . .	343
33.2.1	Einleitung . . . . .	322	35.2.3	Einfluss der HERVs auf die Expression zellulärer Gene . . . . .	343
33.2.2	Viruspartikel-Aufbau . . . . .	323	35.3	Porcine endogene Retroviren (PERVs) und Xenotransplantation . . . . .	344
33.2.3	Antikörpernachweis . . . . .	323			
33.2.4	Virusnachweis . . . . .	324	36	<b>Hepatitis-B-Virus</b> <b>(Hepadnaviridae)</b> . . . . .	345
33.2.5	p24-Antigentest . . . . .	324		<i>S. Schaefer, D. Glebe, W. H. Gerlich</i>	
33.2.6	Quantitative und qualitative Bestim- mung der HIV-Menge bzw. Viruslast („viral load“) über die Nukleinsäure . . . . .	324	36.1	Einführung . . . . .	345
33.2.7	HIV-Isolierung über Zellkultur . . . . .	326	36.2	Taxonomie . . . . .	345
33.2.8	HIV-Resistenzbestimmung in anbehandelten Patienten . . . . .	326	36.3	Virusmorphologie . . . . .	346
33.2.9	Prävention . . . . .	327	36.4	Genomstruktur . . . . .	347
33.3	Klinik und Therapie . . . . .	328	36.5	Viraler Replikationszyklus . . . . .	353
	<i>S. Staszewski, G. Nisius</i>		36.6	Pathogenese . . . . .	356
33.3.1	Klinische Symptome und Stadien der unbehandelten HIV-Infektion . . . . .	328	36.7	Immunevasion . . . . .	359
33.3.2	Antiretrovirale Therapie . . . . .	330	36.8	Variabilität . . . . .	359
33.3.3	Langzeittoxizität der antiretroviralen Therapie . . . . .	332	36.9	Molekulare Onkogenese . . . . .	360
33.3.4	Therapieerfolg . . . . .	333	36.10	Infektionsverlauf . . . . .	360
34	<b>Menschliche T-Zell-Leukämie- viren (HTLV-1)</b> . . . . .	335	36.11	Übertragung . . . . .	362
	<i>R. Grassmann †</i>		36.12	Epidemiologie . . . . .	363
34.1	Einführung . . . . .	335	36.13	Diagnostik . . . . .	364
34.2	Viruseigenschaften und Pathogenese . .	335	36.13.1	HBV-Infektionen . . . . .	364
34.2.1	Taxonomie . . . . .	335	36.13.2	Prophylaktische Untersuchungen . . . . .	366
34.2.2	Virusmorphologie . . . . .	335	36.13.3	Einzusendendes Untersuchungsmaterial, Lagerung und Transport . . . . .	368
34.2.3	Genomstruktur und Organisation . . . . .	335	36.14	Prophylaxe . . . . .	368
34.2.4	Viraler Lebenszyklus . . . . .	336	36.14.1	Aktive Immunisierung . . . . .	368
34.2.5	Molekulare Onkogenese . . . . .	337	36.14.2	Passive Immunisierung . . . . .	369
34.2.6	Onkogene Eigenschaften von Tax . . . . .	337	36.15	Therapie und Resistenz . . . . .	370
34.2.7	Variabilität und Resistenz . . . . .	338	37	<b>Hepatitis-D-Virus</b> . . . . .	373
34.3	Infektionsverlauf . . . . .	338		<i>A. Erhardt, W. H. Gerlich</i>	
34.3.1	Übertragung . . . . .	338	37.1	Entdeckungsgeschichte . . . . .	373
34.3.2	Epidemiologie . . . . .	338	37.2	Taxonomie . . . . .	373
34.3.3	Klinik . . . . .	338	37.3	Virusstruktur . . . . .	374
34.3.4	Immunantwort . . . . .	339	37.4	Genomstruktur und Replikation . . . . .	374
34.3.5	Diagnostik . . . . .	339	37.5	Viraler Replikationszyklus . . . . .	375
34.3.6	Therapie . . . . .	339	37.6	Pathogenese der HDV-Infektion . . . . .	375
34.3.7	Prophylaxe . . . . .	339			

37.7	Infektionsverlauf . . . . .	376	39.2.7	Verfahren zur Geno- bzw. Serotypisierung von HCV-Isolaten . . . . .	411
37.8	Übertragung . . . . .	377	39.2.8	Verfahren zum Nachweis der zellulären Immunität . . . . .	412
37.9	Epidemiologie . . . . .	377	39.2.9	Spezielle diagnostische Fragestellungen	412
37.10	Immunantwort . . . . .	377	39.2.10	Prävention . . . . .	412
37.11	Diagnostik . . . . .	377	39.3	Klinik und Therapie . . . . .	416
37.12	Therapie . . . . .	377		<i>J. Peveling-Oberhag, S. Zeuzem, C. Sarrazin</i>	
37.13	Prophylaxe und Impfung . . . . .	377	39.3.1	Klinik der akuten Hepatitis C . . . . .	416
			39.3.2	Klinik der chronischen Hepatitis C . . . . .	417
			39.3.3	Therapie der akuten Hepatitis C . . . . .	418
			39.3.4	Therapie der chronischen Hepatitis C . . . . .	419
	<b>Plusstrang-RNA-Viren . . . . .</b>	<b>379</b>			
<b>38</b>	<b>Flaviviren . . . . .</b>	<b>380</b>	<b>40</b>	<b>Alphaviren . . . . .</b>	<b>425</b>
38.1	Grundlagen . . . . .	380	40.1	Grundlagen . . . . .	425
	<i>F. X. Heinz, K. Stiasny</i>			<i>M. F. G. Schmidt</i>	
38.1.1	Einführung . . . . .	380	40.1.1	Einführung . . . . .	425
38.1.2	Virusstruktur . . . . .	380	40.1.2	Taxonomie . . . . .	425
38.1.3	Genomorganisation . . . . .	382	40.1.3	Virusaufbau und Genomstruktur . . . . .	426
38.1.4	Vermehrungszyklus . . . . .	383	40.1.4	Intrazellulärer Vermehrungszyklus . . . . .	427
38.1.5	Virus-Wirtsinteraktionen . . . . .	385	40.1.5	Virus-Wirtsinteraktionen auf zellulärer Ebene (angeborene Abwehr oder „innate immunity“) . . . . .	430
38.1.6	Ursprung, Evolution und Ausbreitung der Flaviviren . . . . .	386	40.1.6	Adaptive Immunität . . . . .	430
38.2	Klinik, Diagnose und Prävention . . . . .	387	40.1.7	Zoonosepotenzial und Erregerreservoir . . . . .	431
	<i>H. Holzmann, J. Aberle</i>		40.2	Diagnostik, Therapie und Prävention . . . . .	431
38.2.1	Durch Zecken übertragene Flaviviren . . . . .	387		<i>H. Schmitz</i>	
38.2.2	Durch Stechmücken übertragene Flaviviren . . . . .	391	40.2.1	Diagnostik . . . . .	431
			40.2.2	Therapie . . . . .	433
			40.2.3	Prävention und Prophylaxe . . . . .	433
<b>39</b>	<b>Hepatitis-C-Virus . . . . .</b>	<b>402</b>	<b>41</b>	<b>Togaviren: Rötelnvirus . . . . .</b>	<b>435</b>
39.1	Grundlagen . . . . .	402		<i>M. Enders</i>	
	<i>R. Bartenschlager</i>		41.1	Taxonomie . . . . .	435
39.1.1	Einführung . . . . .	402	41.2	Aufbau, Eigenschaften, Replikation . . . . .	435
39.1.2	Klassifikation und Genotypen . . . . .	402	41.3	Epidemiologie, Pathogenese, Klinik . . . . .	436
39.1.3	Virusaufbau . . . . .	403	41.4	Rötelnvirusinfektion in der Schwangerschaft . . . . .	438
39.1.4	Genomstruktur und -organisation . . . . .	403	41.5	Rötelnvirus-Reinfektionen . . . . .	439
39.1.5	Struktur und Funktion der viralen Proteine . . . . .	404	41.6	Labordiagnostik . . . . .	439
39.1.6	Kultursysteme zum Studium der HCV-Replikation . . . . .	405	41.6.1	Antikörpernachweis . . . . .	439
39.1.7	Viraler Vermehrungszyklus . . . . .	405	41.6.2	Hämagglutinationshemmtest (HHT, HAH) . . . . .	440
39.1.8	Mechanismen der HCV-Persistenz . . . . .	407	41.6.3	Hämolyse-in-Gel-Test (HiG-Test) . . . . .	441
39.1.9	Pathogenese . . . . .	408	41.6.4	Neutralisationstest (NT) . . . . .	441
39.1.10	Onkogenese . . . . .	408	41.6.5	Immunglobulin-G-Immunoassay/ Ligandenassay . . . . .	441
39.2	Diagnostik und Prävention . . . . .	408	41.6.6	Immunglobulin-M-Immunoassay/ Ligandenassay . . . . .	441
	<i>M. Roggendorf, R. S. Roß</i>		41.6.7	IgG-Aviditätstest und IgG-Immunoblot . . . . .	442
39.2.1	Einleitung . . . . .	408	41.6.8	Erregernachweis . . . . .	442
39.2.2	Immunantwort nach HCV-Infektion . . . . .	408			
39.2.3	Verfahren zum Anti-HCV-Nachweis . . . . .	410			
39.2.4	Immunoblot . . . . .	410			
39.2.5	HCV-Core-Antigen-Nachweis . . . . .	411			
39.2.6	Verfahren zum Nachweis von HCV-RNA . . . . .	411			

41.6.9	Zelluläre Immunität .....	442	44.3	Der virale Replikationszyklus .....	495
41.6.10	Alternative Untersuchungsmaterialien ..	442	44.4	Übertragung und Epidemiologie .....	495
41.6.11	Röteldiagnostik im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge .....	443	44.5	Klinik, Pathogenese und Therapie .....	497
41.7	Therapie und Prävention .....	443	44.6	Diagnose .....	497
41.8	Meldepflicht .....	444	44.7	Prophylaxe .....	498
41.9	Ausblick .....	444			
<b>42</b>	<b>Picornaviren</b> .....	446	<b>45</b>	<b>Caliciviren</b> .....	499
42.1	Grundlagen .....	446		<i>J. Rohayem, A. Rethwilm</i>	
	<i>E. Wimmer, A. Paul</i>		45.1	Einführung .....	499
42.1.1	Einleitung .....	446	45.2	Taxonomie .....	499
42.1.2	Taxonomie der Picornaviren .....	447	45.3	Virusmorphologie .....	499
42.1.3	Übersicht des Picornavirus- Replikationszyklus .....	448	45.4	Genom-Struktur und -Organisation .....	499
42.1.4	Picornavirus-Genom .....	449	45.5	Intrazellulärer Lebenszyklus .....	501
42.1.5	Struktur und Funktion des Picornavirus-Kapsids .....	451	45.6	Immunität .....	502
42.1.6	Bindung der Picornaviren an zelluläre Oberflächenproteine (Rezeptoren) .....	454	45.7	Klinisches Bild .....	502
42.1.7	Translation I: die Entdeckung der IRES ..	455	45.8	Pathogenese .....	502
42.1.8	Translation II: das Polyprotein .....	458	45.9	Umweltresistenz .....	502
42.1.9	Replikation des Picornavirus-Genoms ..	460	45.10	Übertragung .....	502
42.1.10	Zellfreie Synthese von Poliovirus .....	463	45.11	Epidemiologie .....	503
42.1.11	Genetik .....	463	45.12	Diagnostik .....	503
42.1.12	Ausblick .....	467	45.13	Therapie und Prophylaxe .....	504
42.2	Klinik, Diagnostik und Prävention .....	468	<b>46</b>	<b>Coronaviren</b> .....	505
	<i>H. Zeichhardt, H.-P. Grunert</i>			<i>J. Ziebuhr</i>	
42.2.1	Einführung .....	468	46.1	Einführung .....	505
42.2.2	Enteroviren: Polioviren, Coxsackieviren Gruppe A und B, Echoviren, Parecho- viren, Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren .....	470	46.2	Taxonomie .....	505
42.2.3	Humane Rhinoviren .....	482	46.3	Virusmorphologie und Strukturproteine	505
42.2.4	Infektionen mit weiteren Picornaviren ..	484	46.4	Genomstruktur .....	507
<b>43</b>	<b>Hepatitis-A-Virus</b> .....	490	46.5	Viraler Lebenszyklus .....	510
	<i>W. Jilg</i>		46.5.1	Zelluläre Rezeptoren und Eintritt in die Wirtszelle .....	510
43.1	Erreger .....	490	46.5.2	Virale Polyproteine und Bildung des Replikationskomplexes .....	511
43.2	Epidemiologie .....	490	46.5.3	Virale RNA-Synthese .....	512
43.3	Erkrankung .....	491	46.5.4	Bildung und Freisetzung neuer Viruspartikel .....	512
43.4	Diagnostik .....	491	46.6	Immunantwort .....	513
43.5	Therapie .....	492	46.7	Übertragung .....	513
43.6	Prävention .....	492	46.8	Epidemiologie und klinisches Bild .....	513
<b>44</b>	<b>Hepatitis-E-Virus</b> .....	494	46.9	Labordiagnostik .....	514
	<i>S. Schaefer</i>		46.10	Therapie und Prophylaxe .....	514
44.1	Erreger .....	494			
44.2	Genomorganisation .....	494			

<b>47</b>	<b>Astroviren</b> .....	516	49.2	Diagnose, Klinik und Prävention .....	542
	<i>U. Desselberger, I. Brierley</i>			<i>R. W. Braun, M. Eggers</i>	
47.1	Einleitung .....	516	49.2.1	Parainfluenzaviren .....	542
47.2	Klassifizierung .....	516	49.2.2	Mumpsvirus .....	544
47.3	Struktur und Genom .....	516	49.2.3	Masernvirus .....	549
47.4	Replikation .....	517	49.2.4	Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) .....	555
47.5	Klinische Erkrankung .....	518	49.2.5	Humanes Metapneumovirus (hMPV) ...	558
47.6	Diagnose .....	518	49.2.6	Infektionen mit weiteren Paramyxoviren	559
47.7	Behandlung .....	518	49.2.7	Respiratory-Syncytial-Virus- und Para-	559
47.8	Epidemiologie .....	518		influenzavirusinfektionen bei Tieren ....	
47.9	Prävention .....	518			
<b>Doppelstrang-RNA-Viren</b> .....		<b>520</b>	<b>50</b>	<b>Rhabdoviren</b> .....	<b>561</b>
<b>48</b>	<b>Reoviren: Rotaviren</b> .....	<b>521</b>	50.1	Grundlagen .....	561
	<i>U. Desselberger, J. Gray</i>			<i>K.-K. Conzelmann</i>	
48.1	Einführung .....	521	50.1.1	Einführung .....	561
48.2	Struktur, Genome und		50.1.2	Taxonomie .....	561
	Gen-Protein-Zuordnung der Rotaviren ..	521	50.1.3	Struktur der Virionen .....	562
48.3	Klassifizierung .....	521	50.1.4	Genomorganisation .....	562
48.4	Replikation .....	523	50.1.5	Intrazellulärer Lebenszyklus	
48.5	Pathogenese .....	525		des Tollwutvirus .....	564
48.6	Immunologie und Korrelate des Schutzes		50.1.6	RNA-Synthese .....	564
	vor Erkrankung .....	525	50.1.7	Morphogenese .....	565
48.7	Klinische Symptome .....	525	50.1.8	Pathogenetische Strategie	
48.8	Diagnose .....	525		des Tollwutvirus .....	565
48.9	Therapie .....	525	50.2	Diagnose, Therapie und Prävention ....	566
48.10	Epidemiologie .....	526		<i>R. S. Roß, M. Roggendorf</i>	
48.11	Prävention .....	526	50.2.1	Einleitung .....	566
			50.2.2	Labordiagnostik .....	566
			50.2.3	Therapie .....	568
			50.2.4	Prävention .....	569
			50.2.5	Ausblick .....	572
<b>Negativstrang-RNA-Viren</b> .....		<b>530</b>	<b>51</b>	<b>Filoviren</b> .....	<b>574</b>
<b>49</b>	<b>Paramyxoviren</b> .....	<b>531</b>		<i>S. Becker</i>	
49.1	Grundlagen .....	531	51.1	Einführung .....	574
	<i>C. Krempf, S. Schneider-Schaulies</i>		51.2	Taxonomie .....	574
49.1.1	Geschichte .....	531	51.3	Virusmorphologie .....	574
49.1.2	Struktur und Klassifikation .....	531	51.4	Genomorganisation .....	574
49.1.3	Morphologie und generelle		51.5	Virale Proteine .....	575
	Charakteristika .....	532	51.6	Viraler Lebenszyklus .....	576
49.1.4	Genomstruktur und Organisation .....	533	51.7	Klinische Symptomatik .....	576
49.1.5	Virusproteine: Struktur und Funktion ...	534	51.8	Ebola-Virus .....	577
49.1.6	Replikation .....	539	51.9	Infektionsverlauf .....	577
			51.10	Molekulare Pathologie .....	577
			51.11	Übertragung .....	577
			51.12	Epidemiologie, natürlicher Wirt .....	578
			51.12.1	Marburg-Virus-Ausbruch 1967 .....	578
			51.12.2	Ebola-Virus Zaire und Sudan, 1976 ....	578
			51.12.3	Weitere Filovirusausbrüche .....	578



56.8	Übertragung .....	617	59.1.2	Klassifizierung .....	633
56.9	Epidemiologie .....	617	59.1.3	Morphologie und Struktur .....	633
56.10	Immunantwort und Diagnostik .....	619	59.1.4	Genomorganisation und Replikation ...	634
56.11	Prophylaxe .....	619	59.1.5	Varianten, Subtypen .....	634
56.12	Impfung .....	619	59.1.6	Lebenszyklus .....	635
56.13	Therapie .....	619	59.1.7	Epidemiologie .....	635
<b>57</b>	<b>Anello- und Circoviren</b> .....	<b>621</b>	59.1.8	Pathogenese .....	635
	<i>S. Modrow</i>		59.2	Erkrankungsbilder .....	636
57.1	Taxonomie .....	621	59.2.1	Klinik und Pathogenese .....	636
57.2	Virusmorphologie .....	621	59.2.2	Laboratoriumsdiagnostik .....	637
57.3	Genomstruktur und -organisation .....	621	59.2.3	Therapie .....	637
57.4	Viraler Lebenszyklus .....	622	59.2.4	Prävention .....	638
57.5	Pathogenese .....	622	<b>60</b>	<b>Adenoviren</b> .....	<b>639</b>
57.6	Infektionsverlauf .....	622	60.1	Grundlagen .....	639
57.7	Übertragung .....	623		<i>T. Sieber, M. Nevels, T. Dobner</i>	
57.8	Epidemiologie .....	623	60.1.1	Taxonomie .....	639
57.9	Immunantwort und Diagnostik .....	623	60.1.2	Partikelstruktur und Genomorganisation	641
<b>58</b>	<b>Papillomviren</b> .....	<b>624</b>	60.1.3	Viraler Replikationszyklus .....	642
	<i>G. Steger, H. Pfister</i>		60.1.4	Virus-Wirts-Interaktion .....	644
58.1	Einleitung .....	624	60.1.5	Onkogenes Potenzial in Nagern .....	644
58.2	Genomorganisation und Genexpression	624	60.1.6	Onkogenes Potenzial im Menschen ...	646
58.3	Der virale Lebenszyklus .....	625	60.1.7	Adenovirale Vektoren .....	646
58.4	Pathogenese .....	627	60.2	Klinik, Diagnostik und Therapie .....	646
58.5	Molekulare Grundlagen der HPV-induzierten Onkogenese .....	628		<i>A. Heim</i>	
58.6	Klinik .....	629	60.2.1	Klinische Bedeutung von Adenovirusinfektionen .....	646
58.6.1	PV-induzierte benigne und maligne Hauttumoren .....	629	60.2.2	Übertragungsmechanismen .....	648
58.6.2	Tumoren des Kopfes und des Halses ...	629	60.2.3	Pathogenese .....	648
58.6.3	Anogenitale Tumoren .....	630	60.2.4	Diagnostische Methoden .....	648
58.7	Übertragung .....	630	60.2.5	Prophylaxe .....	651
58.8	Epidemiologie .....	630	60.2.6	Vakzination .....	651
58.9	Immunantwort .....	631	60.2.7	Therapie .....	651
58.10	Diagnose .....	631	<b>61</b>	<b>Herpesviren</b> .....	<b>653</b>
58.11	Vakzine .....	632	61.1	Grundlagen .....	653
58.12	Therapie .....	632		<i>T. C. Mettenleiter</i>	
<b>59</b>	<b>Polyomaviren</b> .....	<b>633</b>	61.1.1	Einführung .....	653
	<i>K. Dörries</i>		61.1.2	Taxonomie .....	653
59.1	Grundlagen .....	633	61.1.3	Virusmorphologie .....	654
59.1.1	Historie .....	633	61.1.4	Genomstruktur .....	654
			61.1.5	Viraler Replikationszyklus .....	654
			61.1.6	Virus-Wirts-Interaktion: Latenz .....	657
			61.1.7	Immunität .....	658
			61.2	Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus .....	658
				<i>P. Wutzler, A. Sauerbrei</i>	
			61.2.1	Genomaufbau und Replikation .....	658
			61.2.2	Mechanismen von Latenz und Reaktivierung .....	659
			61.2.3	Epidemiologie .....	659
			61.2.4	Pathogenese und Klinik .....	660

61.2.5	Labordiagnostik .....	661		
61.2.6	Therapie .....	663		
61.2.7	Prophylaxe .....	664		
<b>62</b>	<b>Herpesviren: Zytomegalieviren ..</b>	<b>666</b>		
62.1	Grundlagen .....	666		
	<i>U. Koszinowski</i>			
62.1.1	Einführung .....	666		
62.1.2	Allgemeine Viruseigenschaften .....	667		
62.1.3	Viruserkennung und Zellkultur .....	667		
62.1.4	Virale Kontrolle von zellulären Funktionen und der Virusausbreitung ..	667		
62.1.5	Viele CMV-Gene kontrollieren verschiedene Stufen der Immunantwort	668		
62.1.6	CMV-Latenz, -Reaktivierung und Infektionsrisiko .....	669		
62.2	Diagnose und Therapie .....	669		
	<i>H. W. Doerr</i>			
62.2.1	Einführung .....	669		
62.2.2	Infektionsbiologie .....	670		
62.2.3	Pathogenese und klinische Diagnostik ..	671		
62.2.4	Labordiagnostik der Zytomegalie .....	674		
62.2.5	Therapie und Prävention der Zytomegalie .....	675		
<b>63</b>	<b>Herpesviren: Epstein-Barr-Virus (EBV) .....</b>	<b>677</b>		
63.1	Grundlagen .....	677		
	<i>W. Hammerschmidt</i>			
63.1.1	Einführung .....	677		
63.1.2	Taxonomie .....	677		
63.1.3	Genomstruktur und -organisation .....	678		
63.1.4	Viraler Replikationszyklus .....	679		
63.1.5	Virus-Wirts-Interaktion .....	681		
63.1.6	Epidemiologie, Infektionsverlauf .....	682		
63.1.7	Adaptive Immunität .....	682		
63.1.8	EBV-assoziierte Erkrankungen .....	683		
63.1.9	Offene Fragen .....	683		
63.2	Klinik, Diagnose und Therapie .....	684		
	<i>B. Gärtner, N. Müller-Lantzsch</i>			
63.2.1	Krankheitsverlauf .....	684		
63.2.2	Beschreibung der Erkrankungen .....	684		
63.2.3	Übertragungswege .....	685		
63.2.4	Epidemiologie .....	686		
63.2.5	Diagnostik .....	686		
63.2.6	Prophylaxe .....	687		
63.2.7	Therapie .....	687		
<b>64</b>	<b>Herpesviren: Humane Herpesviren 6 und 7 (HHV-6 und HHV-7) .....</b>	<b>689</b>		
	<i>B. Gärtner, N. Müller-Lantzsch</i>			
64.1	Einleitung, Morphologie und Taxonomie	689		
64.2	Replikation und Infektionsbiologie .....	689		
64.3	Epidemiologie und Übertragung .....	689		
64.4	Pathogenese .....	689		
64.5	Krankheitsbilder .....	689		
64.5.1	Dreitagefieber .....	690		
64.5.2	Multiple Sklerose .....	690		
64.5.3	Erkrankungen bei Immunsupprimierten	690		
64.5.4	HHV-6 und weitere Erkrankungen .....	690		
64.6	Labordiagnostik .....	690		
64.7	Prävention und Therapie .....	691		
<b>65</b>	<b>Herpesviren: Humanes Herpesvirus 8 .....</b>	<b>692</b>		
	<i>F. Neipel, B. Fleckenstein</i>			
65.1	Einführung .....	692		
65.2	Taxonomie und Struktur .....	692		
65.3	Replikationszyklus .....	692		
65.4	Mechanismen der Pathogenese .....	693		
65.5	Epidemiologie .....	695		
65.6	Klinische Manifestationen .....	696		
65.6.1	Primärinfektion .....	696		
65.6.2	Kaposi-Sarkom .....	696		
65.6.3	Primäres Effusionslymphom .....	697		
65.6.4	Multizentrische Castleman-Erkrankung ..	697		
65.7	Diagnostik .....	697		
65.8	Therapie und Prophylaxe .....	697		
<b>66</b>	<b>Pockenviren .....</b>	<b>699</b>		
	<i>A. Schwantes, Y. Süzer, G. Sutter</i>			
66.1	Historie .....	699		
66.2	Taxonomie .....	699		
66.3	Morphologie/Genomstruktur/ Replikationszyklus .....	700		
66.4	Humanpathogene Pockenviren .....	701		
66.4.1	Variolavirus .....	701		
66.4.2	Weitere für den Menschen infektiöse Orthopockenviren .....	702		
66.5	Diagnose .....	703		
66.6	Therapie .....	704		
66.7	Impfungen gegen Orthopocken- virusinfektionen .....	704		



# Allgemeine Virologie



- 1 Historische Entwicklung und Grundbegriffe
- 2 Biologische Grundlagen und Taxonomie
- 3 Eintritt und intrazellulärer Transport
- 4 Verlaufsformen viraler Infektionen
- 5 Angeborene Immunabwehr
- 6 Adaptive Immunabwehr
- 7 Onkogene Viren
- 8 Virale Vektoren für die Gentherapie
- 9 Labordiagnostik
- 10 Wege zur Entdeckung neuer Viren
- 11 Schutzimpfungen gegen Virusinfektionen
- 12 Grundlagen der Therapie
- 13 Hygiene und Desinfektion zur Bekämpfung von Viren
- 14 Biologische Sicherheit
- 15 Epidemiologie viraler Infektionen
- 16 Rechtsvorschriften in der Virologie

# 1 Historische Entwicklung und Grundbegriffe

H. W. Doerr

Die Erforschung der Viruskrankheiten mit modernen wissenschaftlichen Methoden beginnt mit der Entwicklung der Pockenimpfung durch den englischen Landarzt Edward Jenner im letzten Drittel des 18. Jahrhunderts (Tab. 1.1).

Tabelle 1.1 Meilensteine der Virologie.

Schutzimpfung gegen Pocken mit Krustenmaterial	Variolation im Mittelalter
Impfung mit Kuhpockenlymphe	Jenner 1796
Tollwut-Schutzimpfung mit dem Hirngewebeextrakt infizierter Kaninchen	Pasteur 1885
Entwicklung des modernen Virusbegriffes; Nachweis der Virusätiologie des Gelbfiebers	Iwanowsky, Beijerinck, Loeffler u. Frosch 1897; Reed 1901
Nachweis der Virusätiologie bei Geflügelleukämie/-lymphomatose sowie Geflügelsarkomen; später als Folge einer Retrovirusinfektion aufgeklärt	Ellermann u. Bang 1908, Rous 1911
Entdeckung der Bakteriophagen und Entwicklung von In-vitro-Testmethoden in der Virologie	d'Hérelle 1917
Elektronenmikroskopie	Ruska 1929
Virusisolierung im embryonierten Hühnerei	Goodpasture 1931
Reinkristallisation von Viren	Stanley 1935
Virusisolierung in Zellkulturen	Enders, Robbins u. Weller 1949
Entschlüsselung des genetischen Codes; Beginn der molekularbiologischen Erforschung von Virusinfektionen	Watson u. Crick 1953
Entdeckung der Restriktionsenzyme; Beginn der Gentechnologie	Arber 1969
Entdeckung der reversen Transkriptase in „Retro“viren	Temin u. Baltimore 1970
Monoklonale Hybridomzellkulturen für die In-vitro-Antikörperproduktion und Netzwerktheorie des Immunsystems	Köhler, Milstein u. Jerne 1974/75
Entdeckung zellulärer Onkogene durch die Retrovirusforschung	Bishop u. Varmus 1976
Entdeckung des p53-Tumorsuppressorproteins durch die DNA-Tumorforschung	Lane 1979
Nachweis der HPV-Ätiologie des Gebärmutterhalskrebses und nachfolgende Entwicklung einer Vakzine	zur Hausen 1983
Entdeckung des HIV mit den Methoden der Retrovirusforschung	HIV-Entdeckung: Montagnier u. Barre-Sinoussi 1983; Methoden: Temin u. Gallo
Erfindung der Polymerasekettenreaktion (PCR) zur gezielteren Amplifikation (viraler) Genomsequenzen	Mullis 1983
Gentechnologische Produktion von Antigenen für die Serodiagnostik und Vakzinen	HBV-Impfung gegen die Hepatitis-B-Virusinfektion 1984
Definition der unkonventionellen Virusinfektion: Prion (= proteinaceous infectious organism) als Verursacher der übertragbaren Amyloidose	Prusiner 1982, Gajdusek 1988
Entdeckung des Hepatitis-C-Virus mit den Methoden der Gentechnologie	1989

Dr. Jenner nahm eine Bauernregel ernst, nach welcher jeder, der die harmlosen Kuhpocken durchgemacht habe, gegen die lebensgefährlichen Pocken des Menschen gefeit sei. Ohne eine Ahnung von Infektion oder Infektionserregern zu haben, konnte Dr. Jenner an Freiwilligen beweisen, dass eine Hautskarifikation mit Kuhpocken-„lymphe“ tatsächlich diesen wirksamen Schutz vermittelt. Darüber hinaus gab er eine Methode an, wie diese **Vakzination** (lat. vacca = Kuh) in Serie von Mensch zu Mensch durchzuführen sei. Dabei griff er technologisch auf ein seit vielen Jahrhunderten gebräuchliches Verfahren, die **Variolation** (lat. variola major = Pocken), zurück. Bei der Variolation erfolgte die Hautskarifikation mit Krustenmaterial von Pockenkranken. Diese Impfung war zu Anfang des 18. Jahrhunderts aus dem Osmanischen Reich, wo sie häufig angewandt wurde, nach England eingeführt worden. Bei einer Komplikationsrate von über 10% Pockenerkrankungen durfte sie in der Armee der freien amerikanischen Bürger im Unabhängigkeitskrieg zunächst nicht angewandt werden, während das britische Söldnerheer durchvarioliert war. Variolation und Vakzination hatten zwar noch keine naturwissenschaftliche, wohl aber eine einwandfreie, medizinisch-empirische Grundlage (Levine u. Enquist 2007, Oldstone 1998).

Das Wesen der mikrobiellen Infektion wurde Mitte des 19. Jahrhunderts von dem französischen Chemiker Louis Pasteur in exakten Experimenten aufgeklärt. Pasteur erkannte, dass die skurrilen, einzelligen Lebewesen, wie man sie seit der Erfindung des Mikroskopes in der Mitte des 17. Jahrhunderts sichtbar machen konnte, über einen Stoffwechsel verfügen, von dem pathobiologische Wirkungen auf Menschen, Tiere und Pflanzen ausgehen können. Insbesondere konnte er so elementare biologische Vorgänge wie Vergärung, Fäulnis, Verwesung und Wundheilung auf die Aktivität dieser **Mikroben** zurückführen. Was die Naturforscher seit Aristoteles als Urzeugung ansahen, entpuppte sich als Verkeimung, z.B. mit Fliegeniern, aus denen Larven ausschlüpfen. Durch Erhitzen („Pasteurisieren“) keimfrei gemachtes Material erwies sich als erstaunlich konserviert. Der preußisch-deutsche Landarzt Robert Koch griff die Ideen Pasteurs begeistert auf und widmete sein weiteres Leben der Erforschung krankmachender Mikroben. Seine wesentliche Leistung bestand in der Entwicklung von Technologien, diese Kleinstlebewesen in geeigneten flüssigen und auf festen Nährböden anzuzüchten und präparativ rein zu isolieren. R. Koch gilt seitdem als Begründer der medizinisch-mikrobiologischen Labordiagnostik (Levine u. Enquist 2007, Oldstone 1998). In der Begeisterung der ersten Jahre kam es allerdings häufig vor, dass von Patienten mit derselben Krankheit verschiedene Mikroben isoliert wurden. Auf Drängen des Pathologen J. Henle, bei dem Koch Vorlesungen gehört hatte, wurden daher **Postulate** (Kriterien) formuliert, die erfüllt sein müssen, um eine Mikrobe als ätiologisches Agens der Krankheit zu akzeptieren:

1. Von allen Patienten mit derselben Krankheit muss (unter anderem) diese Mikrobe isolierbar sein.

2. Die isolierte Mikrobe soll ex vivo vermehrbar sein.
3. Die Inokulation dieser Mikrobe bei einem anderen Menschen (oder Versuchstier) soll zu einer entsprechenden Krankheit führen.
4. Von diesem Menschen oder Versuchstier soll wieder die gleiche Mikrobe isolierbar sein.

Aus diesen Überlegungen heraus hat man den Infektionsbegriff präzise definiert.

! Unter einer **Infektion** versteht man das Haften, Eindringen **und** Vermehrung einer Mikrobe in einem Makroorganismus. Der Makroorganismus als Infektionswirt (engl. host) ist ein- bis vielzellig, der Mikroorganismus ist meist einzellig oder subzellulär strukturiert. Der subzellulär strukturierte Infektionserreger wird als **Virus** bezeichnet. Neuerdings wird davon das subvirale **Prion** unterschieden (s. u.). Die Schädigung des Infektionswirtes wird als **Infektionskrankheit** bezeichnet.

Natürlich gab es von Anfang auch kritische Einwände gegen die neue Theorie der übertragbaren Krankheiten. Man darf nicht vergessen, dass im 17. und 18. Jahrhundert die moderne **Hygiene** begründet worden war und entscheidend zur Seuchenbekämpfung beigetragen hatte. Man hatte damals den Nutzen sauberer Wohnverhältnisse und guter, ausgewogener Ernährung für die Erhaltung der Volksgesundheit erkannt. Den führenden Köpfen der wissenschaftlichen Hygiene (griech. Hygiea = Gesundheit), wie z.B. Max v. Pettenkofer, erschien die neue Infektionslehre von Pasteur und Koch daher nur von zweitrangiger Bedeutung. Heute wissen wir, dass beide Aspekte für die Pathologie der Infektionskrankheiten wichtig sind: Infektionserreger sind die notwendige, aber nicht unbedingt hinreichende Voraussetzung einer Infektionskrankheit.

Infektionen und Infektionskrankheiten von Makroorganismen durch Mikroben sind ein Phänomen der Evolution und im Wechselspiel von **Virulenz-** und **Resistenzfaktoren** einem ständigen Wandel unterworfen. Die Schädigung des Makroorganismus durch die Mikrobe deutet auf einen entwicklungsgeschichtlich jungen Infektionsvorgang, wenn die gegenseitige Anpassung („Darwin's survival of the fittest“) noch unvollkommen ist. „Neue“ Infektionskrankheiten treten z.B. auf, wenn eine Mikrobe auf eine andere Spezies von Makro- bzw. Wirtsorganismen übergreift, auf der sie bisher nicht adaptiert war (Tab. 1.2).

Ein weiterer wichtiger Einwand gegen die neue Mikrobiologie war das Unvermögen, bestimmte mikrobielle Infektionserreger, z.B. den der Pocken, mit den neuen Methoden nachzuweisen. Aus dem Bemühen der ersten Mikrobiologen, auch hier erfolgreich zu sein, entstand die **Virologie**. 1885 entwickelte Pasteur die Tollwutschutzimpfung mit einer E. Jenners Arbeiten noch ähnlichen Methodik, indem er infektiöses Material von Kaninchen zu Kaninchen intrazerebral verimpfte. Noch lange Zeit waren

Tabelle 1.2 Grundbegriffe der viralen Infektion und Infektionskrankheit.

Begriff	Definition
Infektion	Eindringen und Vermehrung einer Mikrobe (Infektionserreger) in einen Makroorganismus (Infektionswirt; engl. host)
Virus	subzellulär strukturierter Infektionserreger
Prion	subviral (nukleinsäurefrei) strukturierter Infektionserreger
latente Virusinfektion	Eindringen und Verbleib des Virus(genomes) in Zellen des Makroorganismus ohne Virusvermehrung
Infektionskrankheit	infektionsbedingte Schädigung des Makroorganismus
Krankheitsentstehung (Pathogenese) durch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neue Viren und Virulenzfaktoren &gt; Resistenzfaktoren</li> <li>• neue Wirtspopulationen (Speziesbarriere)</li> <li>• neue Infektionswege (ärztlicher Eingriff, Bluttransfusion)</li> <li>• Minderung von Resistenz und Immunabwehr des Wirts (Mangelernährung, Immunsuppression)</li> </ul>
Virulenzfaktor	krankmachende Eigenschaft des Virus
Resistenzfaktor	krankheitsverhütende Eigenschaft des Infektionswirtes
Pathogenitätsfaktor	krankmachende Virus-Wirtsinteraktion

die Wissenschaftler in der Erforschung der Viruskrankheiten auf den Tierversuch angewiesen. Erst Ausgang des 19. Jahrhunderts wurden die experimentellen Grundlagen geschaffen, die zur Definition des Virus führten. Fünf Wissenschaftler haben die Virologie begründet: Dimitrij Iwanowsky in Russland, Martinus Beijerinck in den Niederlanden, Friedrich Loeffler und Paul Frosch in Deutschland, Walter Reed in den USA (Scott 1990).

Iwanowsky und Beijerinck waren Biologen, die sich mit den Ursachen der übertragbaren „Mosaik“-Krankheit der Tabakpflanzen beschäftigten. Beide gingen streng nach den Koch'schen Methoden vor. Sie versuchten, von den erkrankten Pflanzen einen Infektionserreger zu isolieren, indem sie Blätter zermörserten und mit dem Pflanzensaft Nährbouillons beimpften. Anschließend gelang es, damit neue Pflanzen pathogen zu infizieren. Das zweite Postulat nach Henle und Koch erwies sich jedoch als nicht erfüllbar: Der Infektionserreger ließ sich nicht präparativ darstellen oder mikroskopisch sichtbar machen. Schlimmer noch, es wurde überhaupt zweifelhaft, ob es sich wirklich um eine Mikrobe oder um ein Pflanzengift handele. Der hypothetische Infektionserreger konnte durch keine der mikrobiologisch etablierten Filtrationstechniken aus dem Pflanzensaft entfernt werden. In mit Nährmedium verdünntem Pflanzensaft wuchs das Agens nicht nach, sodass die pathogene Wirkung wie bei einem Gift austitriert werden konnte. Ein Nachzüchten war jedoch möglich bei Inokulation intakten Zellgewebes. Iwanowsky beendete seine Versuchserie 1892 mit der Schlussfolgerung, es handele sich um ein besonders kleines und schwer anzüchtbares Bakterium. Heute wissen wir, dass solche obligat parasitären, sehr kleinen Bakterien, die nur in Zellkulturen vermehrt werden können, tatsächlich existieren (Chlamy-

dien, viele Mykoplasmen, Rickettsien). Beijerinck dachte revolutionär und formulierte ambivalent: Der Erreger der Mosaikkrankheit von Tabakpflanzen sei ein Doppelwesen, das sich in Gegenwart von Wirtszellen wie eine konventionelle Mikrobe verhält, in zellfreiem Nährmedium wie ein Gift. Etwa zeitgleich führten Löffler und Frosch im Auftrag der preußischen Regierung ganz ähnliche Experimente zur Aufklärung der Maul- und Klauenseuche bei Rindern durch. Sie untersuchten die Ultrafiltrierbarkeit und entdeckten ebenfalls die Doppelnatur des Infektionserregers (1898). Der lateinische Terminus **Virus**, von den Mikrobiologen damals als Oberbegriff für (infektiöses) Gift synonym zu Mikrobe verwendet, wurde in der Folgezeit für diese Art von Infektionserregern reserviert und ganz klar von dem **Toxin** (griech.-neulat. = Giftstoff), das von Bakterien und Pilzen sezerniert wird, unterschieden. Der amerikanische Militärarzt W. Reed wies 1900 in heroischen Selbstversuchen als erster ein Virus beim Menschen nach, als er nach dem Erreger des Gelbfiebers suchte, und bestätigte Moskitos als Infektionsüberträger. Subzellulär strukturiert, haben Viren als Grenzgänger des Lebendigen stets gleichzeitig das Interesse der naturwissenschaftlichen und der medizinischen Forschung gefunden.

Viren infizieren nicht nur Pflanzen, Tiere und Menschen: 1917 entdeckte der Kanadier d'Herelle, ein Wissenschaftler des Pariser Pasteur-Institutes, bei der Untersuchung eines Ausbruches von Shigellen-Ruhr bei Soldaten, dass die in Kultur genommenen Bakterien von einem „Virus“ lysiert wurden. In den nächsten Jahren hat er die Grundlagen für eine Virusforschung in vitro geschaffen und Untersuchungsmethoden entwickelt, die später der ganzen Virologie zugute gekommen sind (z. B. Virustitration, Plaquetests, Plaque-Aufreinigung und Isolierung des Virus-„Klones“).

Die Erforschung der „Bakteriophagen“, wie d’Herelle diese Viren nannte, diente lange Zeit als Schrittmacher der animalen Virologie, also der Erforschung viraler Infektionserreger von Mensch und Tier, und hat wesentliche Impulse für die junge Wissenschaft Genetik geliefert.

Sichtbar wurden die Viren erst nach Erfindung des Elektronenmikroskops durch Ruska. Großes Aufsehen erregte die Reinkristallisation von Viren (zuerst des Tabakmosaikvirus), die dem Amerikaner Wendell Stanley 1935 gelang. Sie belebte erneut die seit der Antike von den Philosophen geführte Diskussion um die Kriterien des Lebens, der Unterscheidung von toter Materie und lebendem Organismus. Wenige Jahre vorher war es in den USA Goodpasture gelungen, für virologische Experimente das Versuchstier durch das vorbebrütete, „embryonierte“ Hühnerei zu ersetzen. Auf der Chorioallantoismembran ließ sich das Geflügelpocken-, in der Amnionhöhle das Influenzavirus züchten. Noch heute wird der Influenzaimpfstoff weitgehend mit der Brutei-Technologie produziert.

Nach dem zweiten Weltkrieg verlagerte sich die Virusforschung mehr und mehr in die Vereinigten Staaten. Bahnbrechend war 1952 der endgültige Beweis durch Hershey und Chase, dass DNA die Erbsubstanz darstellt. Sie fanden unter Verwendung radioaktiv markierter Bakteriophagen, dass das Eindringen der DNA genügt, die Infektion auszulösen, während die markierten Proteine außerhalb der Zelle blieben. Hier gelang auch der Durchbruch zur Medizinischen Virologie, als Enders, Robbins und Weller erstmals Polioviren in Zellkulturen von menschlichem Gewebe und von Affenieren anzüchteten (Tab. 1.1). In unserer schnelllebigen Zeit ist es bereits wieder vergessen, dass die Poliomyelitis (infektiöse Kinderlähmung) damals als eine nicht viel geringere Bedrohung der Menschheit angesehen wurde als heute AIDS. Überall bildeten sich Vereinigungen zur Bekämpfung speziell dieser Infektionskrankheit. Medizinhistorisch interessant, handelt es sich bei der Poliomyelitis um eine schon in antiken Darstellungen beschriebene Atrophie der Skelett- und Atemmuskulatur (als Folge einer Erkrankung des Zentralnervensystems), deren Ausbreitung durch verbesserte Lebens- und Wohnverhältnisse, wie sie sich in Nordamerika und Westeuropa seit 100 Jahren entwickelt haben, paradoxerweise gefördert wurde. Der gestiegene sanitäre Standard verlangsamte nämlich die sonst sehr rasche Ausbreitung dieser fäko-oralen Infektion. Während sie im Säuglings- und Kleinkindesalter gewöhnlich subklinisch bleibt – im ersten Lebensjahr besteht auch noch der „Nestschutz“ diaplazentar übertragener mütterlicher Antikörper –, kommt es in späteren Lebensjahren häufiger zur Krankheitsmanifestation im Zentralnervensystem. Neben den Polioviren wurden weitere Enteroviren isoliert (zuerst 1947 in der amerikanischen Kleinstadt Coxsackie), von denen allerdings viele nicht in Zellkulturen gehalten, sondern bis jetzt nur im Tierversuch („Säuglingsmäuse“) analysiert werden können (Falke 1993). Die Enterovirusinfektionen verlaufen meist subklinisch, können jedoch mitunter für ein weites Krankheitsspektrum verantwort-

lich sein, darunter Meningitis, Myokarditis, Pleuritis sowie hämorrhagische Konjunktivitis (durch das Enterovirus 68). Typisch ist die „Sommergrippe“. Andere Enteroviren waren nur schwer mit Krankheiten zu assoziieren und wurden daher „Enteric human cytopathogenic Orphans“ (ECHO) genannt, als man sie aus Stuhlproben isolierte. Die Differenzialdiagnostik der infantilen Diarrhö liegt heute überwiegend in den Händen der Virologie (Entdeckung der Rotaviren 1969).

Abgesehen von einigen Ausnahmen ermöglicht es die Zellkulturtechnologie, viele humanpathogene Viren in beliebiger Menge anzuzüchten. Dies war nicht nur die Voraussetzung für die Impfstoffproduktion, sondern auch für die Bereitstellung von Antigenen zur infektionsserologischen Virusdiagnostik. Eine erhebliche Vereinfachung des Virusnachweises resultierte aus der Entdeckung, dass bei einigen Viren die Fähigkeit, Zellen zu infizieren, korreliert ist mit der Eigenschaft, sich an bestimmte tierische Erythrozyten zu absorbieren. Die Virusserologie wurde zunächst mit konventionellen Untersuchungsmethoden aufgebaut (Flüssigphasen-Tests): Hämagglutinations(hemm)test, Infektions-Neutralisationstest mit Zellkulturen, Komplementbindungsreaktion u. a. ermöglichen die routinemäßige Prüfung von Infektions- und Immunstatus bei vielen Viruserkrankungen. Die ersten Festphasenimmunoassays waren der (indirekte) Immunfluoreszenz- und der Radioimmunistest. In den letzten 10 Jahren wurden sie weitgehend von Enzymimmunoassays verdrängt. Ein weiteres sehr empfindliches Signalsystem in der Messung markierter Immunkomplexe ist die Chemolumineszenz.

Einen wesentlichen Antrieb erhielt die Entwicklung der Virusdiagnostik mit der Erkenntnis der teratogenen Wirkung von bestimmten Viren bei Infektionen während der Frühschwangerschaft und der Störung der Kindesentwicklung bei Infektionen in späteren Schwangerschaftsstadien sowie durch die Assoziation einiger Viren mit Tumorkrankheiten. Schon 1908 bzw. 1911 haben die Dänen Ellermann und Bang sowie der Amerikaner Rous in Übereinstimmung mit den Koch-Henle’schen Postulaten gezeigt, dass bestimmte Krebserkrankungen der Hühner durch Viren hervorgerufen werden. Die jahrzehntelange Erforschung dieser und ähnlicher RNA-Tumoviren führte schließlich zur Entdeckung der Onkogene und ihrer zellulären Herkunft durch Michael Bishop und Harold Varmus. Daneben wurden DNA-Tumoviren an Versuchstieren und in Zellkulturen erforscht, was zur Entdeckung des ersten Tumorsuppressorgens durch David Lane führte. Bald danach wurde von Harald zur Hausen im Deutschen Krebsforschungszentrum gezeigt, dass bestimmte Papillomvirustypen für das Zervixkarzinom der Frauen verantwortlich sind, indem sie Tumorsuppressorproteine inaktivieren. Diese Erkenntnisse zur Regulation von Zellproliferation und induziertem Zelltod haben die Zellbiologie entscheidend beeinflusst. Weitere wesentliche Beiträge der Virologie zur Molekular- und Zellbiologie waren z. B. die Entdeckung

des RNA-Spleißens und die Aufklärung von intrazellulären Transportmechanismen.

In heutiger Zeit ergibt sich die Notwendigkeit, gewissermaßen als Kehrseite der Erfolge in der Transplantationsmedizin, persistierende Virusinfektionen zu erforschen, die bei Immunsuppression opportunistisch reaktiviert werden und massive Krankheitsbilder verursachen können. Das gilt natürlich besonders für die AIDS-Erkrankung, die zurzeit größte Herausforderung der virologischen Forschung, durch welche die medizinische Virologie in das Bewusstsein einer breiten Öffentlichkeit gerückt ist. Das jetzt humanspezifische Immundefizienzvirus (HIV) stammt vermutlich aus dem Affenreich, das als das ursprüngliche Erregerreservoir in Afrika angesehen wird: HIV-1 ist dem SIV der Schimpansen, HIV-2 dem SIV der Mangaben (Rauchkopffaffen) eng verwandt (SIV = Simian Immunodeficiency Virus). Frühere Beispiele dafür, dass ein Virus eine Speziesbarriere überspringt und sich in einer neuen Wirtsspezies ausbreitet, sind die Influenza-Pandemien, die nach heutiger wissenschaftlicher Annahme auftreten, wenn die zufällige Rekombination eines humanspezifischen und eines tierischen Infektionserregers einen neuen Virustyp hervorbringt, für den noch keine Immunität in der Population besteht. Infektionen und Infektionskrankheiten von Makroorganismen durch Mikroben oder subzellulär strukturierte Viren sind ein in der Natur ausgebildetes Phänomen der Evolution und daher einem ständigen Wandel unterworfen.

Bisher verborgene Infektionserreger machen sich bemerkbar, wenn ihnen der zivilisatorische Fortschritt unbeabsichtigt neue Infektionswege eröffnet (Transfusionsmedizin, Ernährungstechnologie). Das wurde der Öffentlichkeit bewusst, als das Massensterben britischer Rinder infolge einer infektiösen Amyloidose auftrat (bovine spongiforme Enzephalopathie – BSE). Als Ursache wurden kleinste „Infektionserreger“ ermittelt, die kein eigenes Nukleinsäure-Genom besitzen, sondern als mutierte, umweltresistente Polypeptide im Gehirn eines „infizierten“ Tieres dort vorhandene Asialoglykoproteine auf den Membranen der Nervenzellen zu einer Art biologischer Ausfällung bringen und so die Amyloidose verursachen. Bisher galten übertragbare Amyloidosen bei Mensch (Morbus Jakob-Creutzfeld) und Tier (Scrapie der Schafe, Ziegen u. a.) als äußerst selten, bis Scrapie-Prionen durch eine unphysiologische Verfütterung von ungenügend sterilisiertem Tiermehl aus Resten geschlachteter Schafe in das Futter von Rindern gelangten. Der Begriff des Prions (proteinaceous infectious organism) entspricht der klassischen Definition des Virus nach Loeffler und Frosch.

Moderne Technologien der Molekularbiologie und Immunologie haben sich bahnbrechend auf die virologische Diagnostik und Analyse der viralen Pathogenese (Nathanson u. Murphy 2007) ausgewirkt so, wie umgekehrt die

Virologie die molekularbiologische Forschung stimuliert hat. Durch die Entdeckung und Präparation von Restriktionsendonukleasen wurde es erstmals möglich, definierte kleine Genomfragmente zu isolieren, in Vektorsystemen zu klonieren und für Nukleinsäuresequenzierung und weitere Analysen anzureichern. Von vielen Viren ist heute die vollständige Nukleotidsequenz ihres Genoms bekannt. In der molekularbiologischen Diagnostik können Viren nicht nur exakt identifiziert und Infektketten rekonstruiert, sondern auch hinsichtlich ihrer Pathogenität und Onkogenität oder Attenuation (für Virusvakzinen) charakterisiert werden. Die molekularbiologische Analyse des viralen Replikationszyklus und eine darauf aufbauende Gentechnologie wurden zum Motor der Entwicklung exakt definierter Virusantigene. Die Möglichkeit, maßgeschneiderte Viren zu erzeugen, eröffnet für die Gentherapie neue Wege, die nach schwierigen Anfängen mit zunehmendem Erfolg beschritten werden.

Die Untersuchung viraler Genomsequenzen erreichte eine neue Dimension mit der Erfindung der Polymerasekettenreaktion (PCR). Mit dieser Technik wird der biologische Replikationsmechanismus, der auch noch in Klonierungsexperimenten herangezogen werden muss, durch eine gezielte und biochemisch definierte Genamplifikation *in vitro* ersetzt. Auf diesem Wege wurde z. B. die Labordiagnostik der Hepatitis-C-Virus-Infektion etabliert, noch ehe dieser Infektionserreger isoliert und charakterisiert werden konnte. Analog der PCR und Genklonierung für die Molekularbiologie hat sich die Technologie der *In-vitro*-Antikörperherstellung mit Zellhybridomen in der virologischen Immunologie revolutionierend ausgewirkt. Dies betrifft sowohl die virologische (bzw. virusserologische) Laboratoriumsdiagnostik, die Erforschung der Virusbestandteile, die Virus-Zell-Interaktionen als auch die Analyse des Immunsystems bei Abwehr oder Pathogenese der Virusinfektion. Die vielfältigen Interaktionen der Viren mit den Zellen und dem Gesamtorganismus des Infektionswirtes, insbesondere die Beeinflussung von Signalkaskaden, speziell des Immunsystems (z. B. Apoptose-Induktion) sind Gegenstand der modernen Forschung.

## Literatur

- Falke D. Meilensteine der Virologie. *Immun Infekt* 1993; 21: 69–74
- Levine AJ, Enquist LW. History of Virology. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th edition. Lippincott: Williams & Williams; 2007: 3–23
- Nathanson N, Murphy FA. Historical Roots. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis and Immunity*. 2nd edition. Amsterdam etc.: Elsevier AP; 2007: 3–13
- Oldstone MBA. *Viruses, Plagues, and History*. New York – Oxford: Oxford University Press; 1998
- Scott A. *Zellpiraten*. Basel: Birkhäuser; 1990

## 2 Biologische Grundlagen und Taxonomie

R. W. Braun, R. Bartenschlager

### 2.1 Ursprung und Evolution von Viren

**Viren** sind obligat intrazelluläre Parasiten, die für ihre Vermehrung (Replikation) auf eine Wirtszelle angewiesen sind. Sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und (von seltenen Ausnahmen abgesehen) nur eine Art von Nukleinsäure, entweder RNA oder DNA. Innerhalb ihrer Wirtszellen sind Viren vermehrungsfähig und weisen somit eine wichtige Eigenschaft von Lebewesen auf. Zudem gleichen ihre Strukturkomponenten (Proteine, Nukleinsäuren u. a.) im Prinzip denen anderer Lebewesen. Außerhalb von Zellen verhalten sich Viren jedoch wie unbelebte Materie und haben beispielsweise die Fähigkeit zur Kristallisation. Viren stehen somit an der Schnittstelle zwischen belebter und unbelebter Materie. Mitunter wird die Bezeichnung „lebende“ Viren verwendet; darunter versteht man Viren, die sich innerhalb ihrer Wirtszelle vermehren können, „abgetötete“ Viren (z. B. nach Formalinbehandlung) haben diese Fähigkeit verloren.

Im Gegensatz zu Viren besitzen die nächst höheren Organismen, die ebenfalls nur intrazellulär vermehrungsfähigen Bakterien, wie z. B. Mykoplasmen oder Chlamydien, einen eigenen Stoffwechsel und immer beide Arten von Nukleinsäure (DNA und RNA). Die **Viroide** hingegen, die noch einfacher als die Viren aufgebaut sind, bestehen lediglich aus kleinen RNA-Molekülen, die keine Proteine kodieren und nicht in Kapside verpackt werden. Viroide sind vermutlich aus Introns entstanden. **Virusoide** bestehen ebenfalls aus RNA, besitzen aber zumindest ein Gen und werden von Proteinen eines Helfervirus verpackt. Die **Prionen** wiederum bestehen, soweit heute bekannt, ausschließlich aus Protein. Dabei handelt es sich um pathologisch gefaltete Konformere des normalen Prionproteins, die sich in der Zelle anhäufen und vermutlich zu deren Zerstörung führen. Prionen sind lediglich katalytisch wirksame Proteine, die ihre pathologische Raumstruktur der Normalform des Proteins in einer Wirtszelle aufzwingen.

Der prinzipielle Unterschied zwischen zellulären Organismen und Viren besteht darin, dass sich Zellen durch Zweiteilung vermehren, Viren aber in der infizierten Zelle in ihre Bestandteile zerfallen, die sich nach ihrer Vermehrung zu neuen infektiösen Viren zusammenlagern (Assembly, d. h. Zusammenbau). Ähnlich wie die zellulären Organismen haben Viren ein Genom bestehend aus Nukleinsäure, das die viralen Proteine kodiert. Viele Virusarten haben jedoch ein RNA-Genom oder eines aus einzelsträngiger

DNA, während zelluläre Organismen immer nur doppelsträngige DNA als Genom aufweisen.

Zum Ursprung von Viren gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Theorien, von denen jedoch keine eindeutig belegt ist. Einige Autoren gehen davon aus, dass Viren zur frühesten Lebensform auf der Erde gehören. Andere Autoren halten es eher für wahrscheinlich, dass Viren aus Bruchstücken von zellulärer DNA oder RNA entstanden sind. Einige Viren, z. B. Pockenviren oder Herpesviren, könnten extrem vereinfachte intrazelluläre Bakterien sein. Obwohl diese sog. Regressionstheorie für die Entstehung von einigen DNA-Viren, Mitochondrien und für die heutigen Formen einiger Parasitosen (z. B. Malaria) einige Plausibilität besitzt, spricht vieles eher gegen die Annahme, dass auch RNA-Viren auf diese Weise entstanden sind. Vor allem die Schwierigkeit, die Entstehung von RNA-Viren aus DNA-haltigen Organellen herzuleiten, spricht gegen diese Theorie. Neuere molekularbiologische Ergebnisse machen es wahrscheinlich, dass die frühesten Lebensformen unseres Planeten aus sehr einfachen selbst-replizierenden RNA-Strukturen bestanden bzw. aus diesen hervorgingen und dass manche der auch heute noch anzutreffenden RNA-Viren mit solchen einfachen RNA-Strukturen eng verwandt sind.

Möglicherweise wird auch in der Zukunft der tatsächliche Ursprung von Viren nicht belegbar sein. Aufgrund der mittlerweile recht guten Kenntnisse über die Evolution von Viren kann man allerdings davon ausgehen, dass sich Viren auch in der Vergangenheit sehr schnell an neue Lebensformen angepasst und sich mit ihnen verändert haben.

Aus dem molekularbiologischen Nachweis von Viren in gut erhaltenen Fossilien und der Rückkalkulation viraler Stammbäume weiß man, dass Viren bereits sehr alt sind. Man schätzt, dass z. B. Herpesviren schon seit mindestens 220 Mio. Jahren existieren. Darüber hinaus zeigen die Forschungen der letzten Jahre, dass DNA- und Retroviren viele ihrer Gene, in manchen Fällen alle Gene, aus Zellen erhalten haben und viele Viren zelluläre Gene akquirieren können. Umgekehrt kann die Nukleinsäure vieler Viren in das zelluläre Genom integrieren und damit Teil des zellulären Chromosomensatzes werden. Das gilt insbesondere für Retroviren und verwandte Retroelemente. Man schätzt, dass das menschliche Genom zu ca. 30% aus Retroelementen besteht.

Aufgrund dieser Wechselwirkung findet in der Evolution ein steter Austausch zwischen zellulären und viralen Genen und eine Koevolution der Gene von Viren, Plasmiden und anderen mobilen genetischen Elementen wie

Transposons etc. statt. Diese Symbiose dient nicht nur dem Evolutionsvorteil des Virus, sondern ebenso dem Evolutionsvorteil der Zelle und ist eine wesentliche Triebfeder der Evolution.

### 2.1.1 RNA-Viren

RNA-Viren stellen die größte und heterogenste Virusgruppe dar. RNA bildet komplexere Raumstrukturen als DNA und kann eigene enzymatische Funktionen entwickeln. RNA-Polymerasen haben keine Fehlerkorrekturfunktion. Die daraus resultierenden häufigen Mutationen erlauben eine rasche Evolution („Evolution im Zeitraffer“).

Die RNA-Viren unterteilen sich grundsätzlich in die **Retroviren** (Replikation über DNA-Intermediat) und die **Riboviren** (Replikation nur über RNA-Intermediate). Es wird spekuliert, dass einige Riboviren direkt von replikationskompetenten RNA-Einheiten (sog. RNA-Replikons) abstammen, während andere durch Rekombination oder Reassortment aus zellulärer RNA hervorgegangen sind. Auffällig ist, mit welcher Leichtigkeit Reassortment bei bestimmten Riboviren auftreten kann (z. B. Influenzaviren) und mit welcher Geschwindigkeit sich neue Virusvarianten etablieren können. Auch die Rekombination zwischen verschiedenen Riboviren ist kein ungewöhnliches Ereignis, wie das Beispiel des Western-Equine-Enzephalitisvirus zeigt, welches aus dem Eastern-Equine-Enzephalitisvirus und Verwandten des Sindbis-Virus entstanden ist. Rekombination kann auch zwischen dem viralen und zellulären Genom stattfinden und damit zur Diversität der Viren beitragen. Ein bekanntes Beispiel sind die schnell transformierenden Retroviren (z. B. das Rous-Sarkoma-Virus), die ein von der Wirtszelle abgeleitetes Gen, sog. Onkogen, aufgenommen haben, das z. B. an der Regulation des Zellzyklus beteiligt ist. Nach der Infektion wird dieses Gen, das häufig noch Mutationen enthält, in die Zelle eingeschleust und kann zu deren Immortalisierung und Transformation führen (s. Kap. 7).

Die hohe Mutationsfrequenz von RNA-Viren, die im Wesentlichen auf einer geringen Ablesetreue der Nukleinsäurepolymerasen beruht, aber auch von zellulären, Nukleinsäure modifizierenden Enzymen (z. B. dsRNA Adenosin-Deaminase; ADAR) ausgelöst werden kann, hat sowohl evolutionäre als auch medizinische Folgen. Unter evolutionären Aspekten verschafft sich das Virus hierdurch einen Überlebensvorteil, indem es sich sehr rasch an veränderte Umweltbedingungen (Wirtszellen, Immunreaktionen) anpassen kann. Durch die hohe Mutationsfreudigkeit entsteht eine Vielzahl von Varianten desselben Virus (Quasispezies) mit z. T. unterschiedlichen biologischen Eigenschaften. Ein sehr gutes Beispiel hierfür ist das HIV (humanes Immundefizienzvirus), bei dem eindeutig gezeigt werden konnte, dass durch die Entstehung von Quasispezies bei HIV-infizierten Patienten bereits vor Beginn der AZT-Therapie AZT-resistente Mutanten vorhan-

den sind (AZT = 3'-Azido-3'-desoxythymidin, Zidovudin). Unter Therapie wird also eine bereits vorher vorhandene entsprechend resistente Quasispezies selektioniert. Zudem zeichnet sich mehr und mehr ab, dass unterschiedliche Krankheitsverläufe im individuellen Patienten bei Infektionen mit RNA-Viren (Mumps-, Masern-, Polio-, Enteroviren) nicht nur dem individuellen immunologischen Reaktionsmuster des Patienten, sondern auch der Bildung von Quasispezies der Viren zuzuschreiben sind.

Neben diesem aus Sicht des Virus eindeutigen Vorteil einer hohen Mutationsfrequenz entstehen aber auch Nachteile durch eine Akkumulation von Letalmutanten. Grundsätzlich gilt, dass die Mutationsfrequenz pro Nukleotid und Vermehrungszyklus bei maximal ca.  $1/V$  liegt ( $V$  = Länge des Genoms in Basen), da sonst die Zahl überlebensfähiger Viren ab- statt zunimmt.

### 2.1.2 DNA-Viren

Viele kleinere DNA-Viren sind vermutlich aus Neukombination zellulärer Gene und/oder beweglicher genetischer Elemente (Plasmide, Transposons etc.) entstanden. Hepadnaviren sind vermutlich Retroviren, die im Zuge der Evolution die Fähigkeit erhalten haben, das DNA-Replikationsintermediat in das Kapsid einzubauen. Grundsätzlich gilt, dass insbesondere große DNA-Viren zelluläre Gene in ihr Genom aufnehmen und auf diese Weise weitergeben können.

Bereits Transposons, Retrotransposons oder Plasmide erfüllen abgesehen davon, dass sie in der Regel keine Kapsidproteine bilden und somit nicht aus der Wirtszelle freigesetzt werden, alle Anforderungen an ein selbstreplizierendes genetisches System. Die Fähigkeit zur Freisetzung infektiöser Nachkommen unterscheidet grundsätzlich Viren von anderen beweglichen und zur Selbstreplikation befähigten Elemente. Das Intermediat zwischen beiden stellt der Bakteriophage Mu dar, der als temperenter Phage in das Bakterienchromosom integrieren kann. Kopien von Mu können dann als Transposons an anderer Stelle ebenso integriert werden, wobei Mu nun gleichzeitig für ein Kapsidprotein kodiert, das ebenso seine Verbreitung als Virus sicherstellt.

Auch bei den DNA-Viren gibt es Mutation, Transposition und Rekombination. Die Fähigkeit zur Rekombination erlaubt dabei den DNA-Viren auch zelluläre Gene zu akquirieren. Beispiele hierfür sind die Thymidinkinasegene der Herpesviren oder der Pockenviren. Andere Beispiele sind immunmodulatorische Gene, die im Rahmen der Integration in das Virusgenom auch häufig verändert werden und insbesondere bei großen DNA-Viren (Herpes-, Pockenviren) zu finden sind. Dazu gehören beispielsweise Gene zur Abwehr der Immunantwort, gelegentlich aber auch Gene, deren Produkte zur Transformation von Zellen führen können (z. B. HHV-8 und das Kaposi-Sarkom).

Diese Symbiose zwischen Virus und Wirt dient, wie im Beispiel des HHV-8, sowohl dem Überleben des viralen Ge-

noms als auch dem Überleben der befallenen Zelle. Ähnliche Verhältnisse gelten auch bei den onkogenen Retroviren, z. B. dem humanen T-Zell-Leukämievirus. Es überrascht nicht, dass solche Viren die Tumorbildung begünstigen, da bei der Zellteilung das Virusgenom mit vermehrt wird.

Auch DNA-Viren unterliegen Mutationen, wobei die Mutationsrate bei den DNA-Viren (außer bei den Hepadnaviren, die über eine reverse Transkription replizieren) grundsätzlich niedriger ist als bei RNA-Viren. Insoweit ist die Heterogenität der Quasispezies deutlich weniger ausgeprägt. Trotzdem bleibt auch hier die Mutationsfähigkeit der Viren von therapeutischem und diagnostischem Interesse, z. B. bei der Entstehung Aciclovir-resistenter Mutanten des Herpes-simplex-Virus oder Ganciclovir-resistenter Mutanten des Zytomegalievirus. Die Entstehung solcher Varianten ist jedoch aufgrund der höheren genetischen Stabilität dieser DNA-Viren im Vergleich zu den RNA-Viren deutlich verlangsamt.

### 2.1.3 Defekte Viren

Defekte Viren sind Viren, die ohne ein Helfervirus nicht zur Vermehrung befähigt sind. Während defekte Viren sehr oft im Verlauf der Replikation aus replikationskompetenten Wildtyp-Viren (wt-Viren) entstehen können, gibt es auch Virusarten, die prinzipiell defekt sind und von anderen Viren abhängen. Diese defekten Viren werden deshalb als Satellitenviren bezeichnet. Hierzu gehören bestimmte Parvoviren, wie das Adenovirus-assoziierte Virus (AAV), oder das Hepatitis-D-Virus, das lediglich zusammen mit dem Hepatitis-B-Virus produktiv repliziert.

Defekte Viren entstehen aus wt-Viren während der Replikation unter verschiedenen Umständen, z. B. durch den (ungenauen) Wechsel der Nukleinsäurepolymerase auf ein anderes Template. Wichtig ist, dass defekte Genome mit wt-Genomen um den Replikationsapparat des Virus und der Zelle konkurrieren und, soweit Verpackungssequenzen in den defekten Genomen vorhanden sind, auch um Kapside und Hüllen. Defekte Viren sind jedoch ohne Helfer nicht zur eigenständigen Replikation befähigt und interferieren daher häufig mit der Replikation des wt-Virus. Eine wesentliche Rolle spielen diese **defekten interferierenden Viren** vor allem bei der Züchtung von Viren in vitro, wo ihre Anhäufung zu einem dramatischen Abfall des Titers infektiöser Viren führen kann. Daneben kann dieses Phänomen in vivo bei der Etablierung einer persistenten Infektion eine Rolle spielen, indem die Vermehrung des wt-Virus so stark reduziert wird, dass es vom Immunsystem nicht mehr effizient erkannt wird.

## 2.2 Morphologie

Die Struktur von Viren ist zwar vielgestaltig, aber grundsätzlich von relativ einfachen Bauprinzipien bestimmt. Ein

einzelnes Viruspartikel, das im einfachsten Fall aus dem viralen Genom und der schützenden Proteinkapsel besteht, wird als **Virion** bezeichnet. Die Proteinschicht bezeichnet man als **Kapsid**, den inneren, die Nukleinsäure enthaltenden Kern, als **Core**. Folgen noch weitere Proteinschichten, sog. Hüllen (Envelope) oder Tegumente, so wird die innere diskrete Substruktur als **Nukleokapsid** bezeichnet. Das Nukleokapsid enthält somit sowohl die Nukleinsäure als auch Proteine (Abb. 2.1a–c). Aus morphologischer Sicht bestehen Kapside aus distinkten Substrukturen, den sog. **Kapsomeren**, die sich im elektronenmikroskopischen Bild klar bezeichnen lassen (z. B. spezifische Oberflächenstrukturen). Strukturell betrachtet bestehen Kapside aus Untereinheiten, die man auch als **Protomere** bezeichnet. Diese müssen nicht mit Kapsomeren identisch sein und können aus einer oder mehreren Proteinuntereinheiten bestehen.

Die Möglichkeit zur Bildung symmetrischer Strukturen aus asymmetrischen Protomeren ist begrenzt. Grundsätzlich möglich sind helikale Strukturen wie beim Tabakmosaikvirus oder Ikosaederstrukturen wie z. B. bei den Adeno-, Herpes- oder Picornaviren.

Zusätzlich können die helikalen oder Ikosaederkapsidstrukturen von Hüllen umgeben sein (umhüllte Viren). Diese Hüllen leiten sich von Lipidmembranen der Wirtszelle ab. Auch sog. komplexe Strukturen kommen vor (z. B. Pockenviren), bei denen kein definierbares Kapsid, wohl aber verschiedene Hüllstrukturen vorliegen (Abb. 2.14).

Die einzelnen Kapsidproteine müssen mindestens **4 Funktionen** erfüllen:

1. Sie müssen das virale Genom, das häufig eine **Verpackungssequenz** besitzt, **erkennen** und **binden** und bei der Kondensation des viralen Genoms im Kapsid die starken negativen Ladungen der Nukleinsäure neutralisieren.
2. Sie müssen an **weitere Kapsidproteine andocken** können, um die Bildung einer räumlichen Kapsidstruktur zu ermöglichen und die Nukleinsäure völlig zu verpacken.
3. Sofern es sich um unbehüllte Viren handelt, müssen sie nach Freisetzung aus einer infizierten Zelle **Oberflächenstrukturen** der nächsten Wirtszelle **erkennen** und an sie binden, um einen weiteren Replikationszyklus zu ermöglichen. Bei umhüllten Viren übernehmen diese Aufgabe die Hüllproteine. Hier müssen die Kapsidproteine den Kontakt mit der Hülle herstellen.
4. Nach Infektion einer neuen Zelle müssen die Kapside das **Genom wieder freigeben**, damit neue Genom- und Virusproteinkopien entstehen können.

Insbesondere die Molekularbiologie hat in Verbindung mit der Strukturbiologie in der Vergangenheit entscheidend dazu beigetragen, die molekularen Strukturen der beteiligten Interaktionsflächen aufzuklären und deutlich

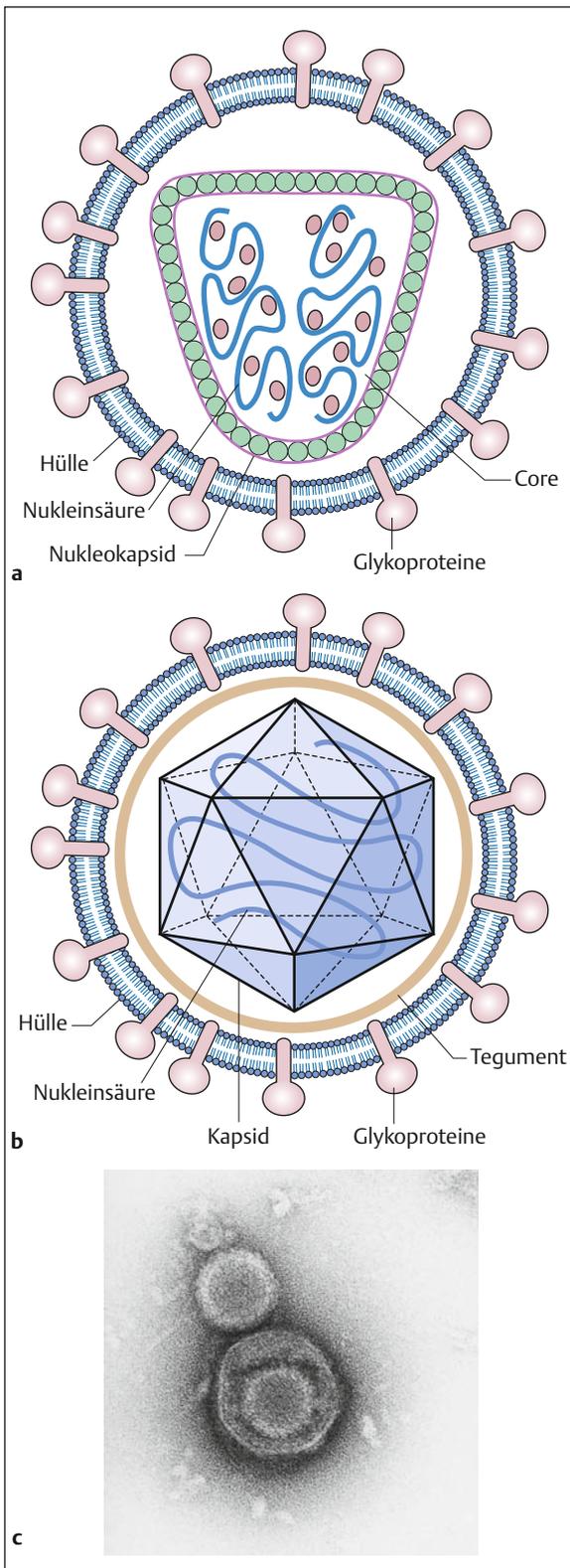


Abb. 2.1 Schematischer Aufbau von Viren.

a HIV.

b Herpesvirus.

c Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Herpesvirus (mit freundlicher Genehmigung von H. Zentgraf, Heidelberg).

zu machen. Die Kenntnis dieser Strukturen eröffnet in vielen Fällen auch neue Wege zur Auffindung antiviraler Substanzen.

### 2.2.1 Viren mit Ikosaederstruktur

Beispiele für Viren mit dieser Struktur sind die Picornaviren, die Adenoviren, die Papillom- und Polyoma-Viren sowie viele Bakteriophagen (z. B. phiX174). Ikosaeder sind 20-Flächner, die aus Dreiecken gebildet werden. Aufgrund ihrer Struktur haben Ikosaeder 2-, 3- und 5fache Rotationssymmetrie (Abb. 2.2a–c, Abb. 2.3a–c).

Kapside mit Ikosaederstruktur sind grundsätzlich aus identischen Untereinheiten aufgebaut. Strukturell unterscheidet man Penton-Protomere und Hexon-Protomere (Abb. 2.4). Penton-Protomere treten hierbei mit 5 weiteren identischen Protomeren in Verbindung, während Hexon-Protomere an 6 weitere identische Untereinheiten gebunden sind. Hierbei ergibt sich aus Hexonen eine flächige, aus Pentonen eine räumliche Struktur (Abb. 2.5). Ein Penton besteht also aus 5, ein Hexon grundsätzlich aus 6 Protomeren (Abb. 2.4), beim Adenovirus jedoch nur aus 3 Protomeren (Abb. 2.6a, b).

Aus Symmetriegründen sind sehr kleine ikosaederförmige Viren nur aus Penton-Protomeren, größere aus Penton- und Hexon-Protomeren aufgebaut. So bestehen die Picornaviren aus insgesamt lediglich 12 Penton-Protomeren. Diese Struktur ist die kleinste theoretisch mögliche und besitzt neben den 20 Dreiecksflächen 30 Kanten und 12 Spitzen. Insofern bilden jeweils 3 Protomere die Fläche eines Dreiecks (Abb. 2.7a–c). Die Anzahl der Subflächen der Dreiecke wird dabei mit der Triangulationszahl  $T$  angegeben (Abb. 2.7). Für eine effiziente Verpackung der viralen Nukleinsäure ist weniger der exakte geometrische Aufbau des Kapsids als vielmehr seine Rotationssymmetrie entscheidend.

Die Picornaviren stellen die kleinsten humanpathogenen Viren dar, bei denen das Bauprinzip des Ikosaeders verwirklicht wurde. Die nächstgrößeren Caliciviren (z. B. Norwalk-Virus) bestehen bereits aus 32 Hexonuntereinheiten. Die weiteren theoretisch möglichen Formen mit 42 Hexonen sind im Kapsid der Hepadnaviren (plus Envelope), 72 bei den Papovaviren und 92 Kapsomeren bei den Reoviren (Abb. 2.8) verwirklicht. Das Kapsid der Herpesviren besteht bereits aus 162 Hexonuntereinheiten (plus Envelope) und das Kapsid des Adenovirus schließlich aus 240 Hexonuntereinheiten und 12 Pentoneinheiten, an denen sog. Spikes sitzen und die die „Ecken“ des Kapsids bilden (Tab. 2.1).

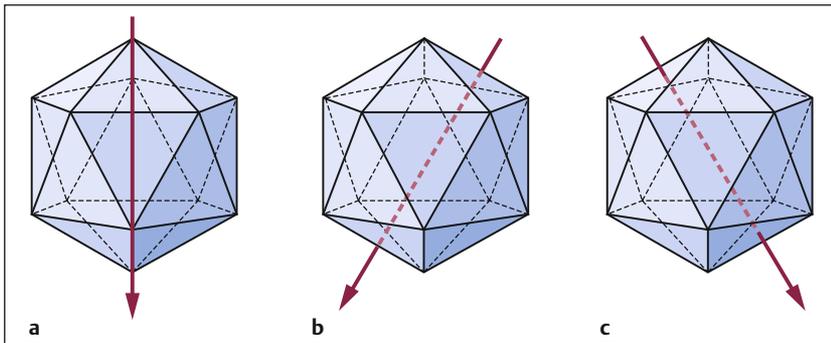


Abb. 2.2 Rotationsymmetrie von Ikosaedern.  
**a** 5fache Rotationsymmetrie.  
**b** 3fache Rotationsymmetrie.  
**c** 2fache Rotationsymmetrie.

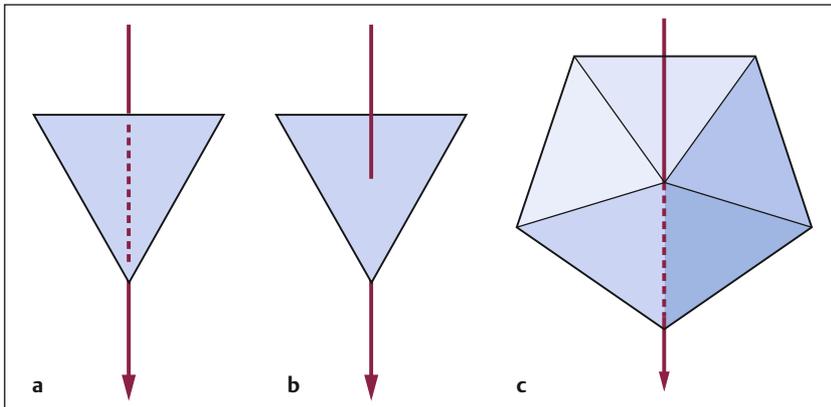


Abb. 2.3 Rotationsymmetrie von gleichseitigen Dreiecken und Pentagonen.  
**a** 2fache Rotationsymmetrie.  
**b** 3fache Rotationsymmetrie.  
**c** 5fache Rotationsymmetrie.

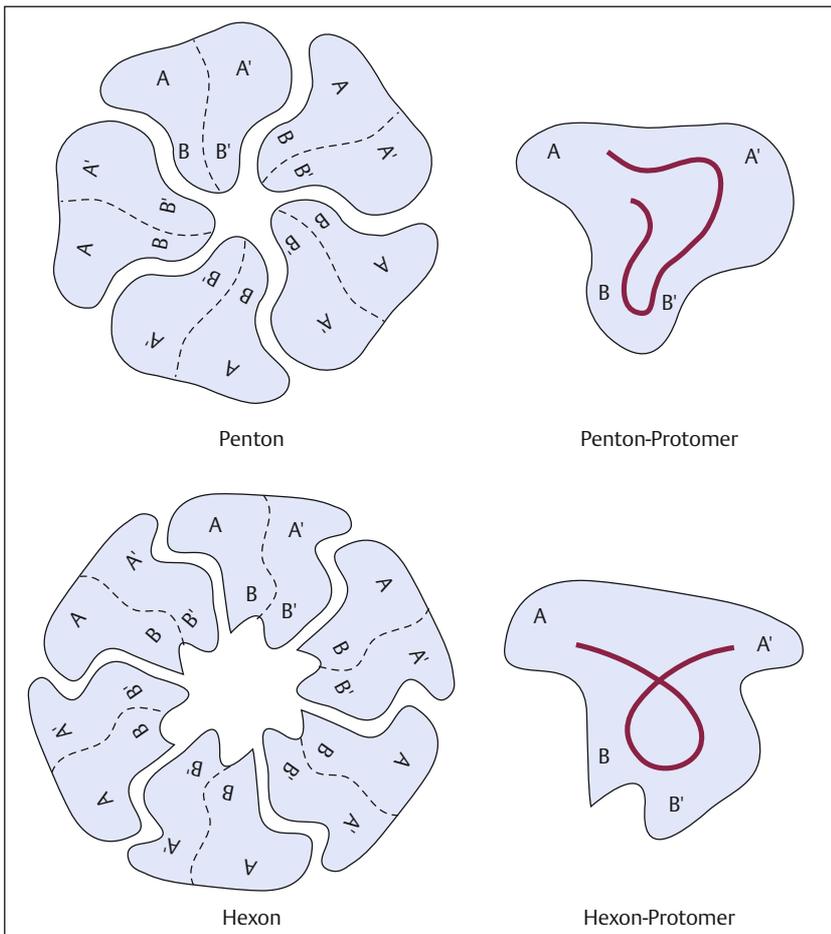


Abb. 2.4 Schematischer Aufbau von Pentonen und Hexonen. A-A', B-B': Bindungshomologe zwischen den Protomeren.

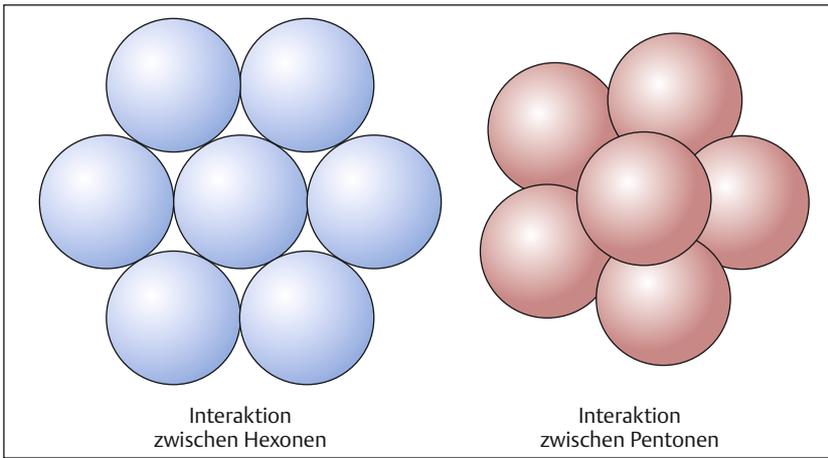


Abb. 2.5 Hexon- und Pentonsymmetrie; flächige Struktur bei Hexonen, räumliche Struktur bei Pentonen.

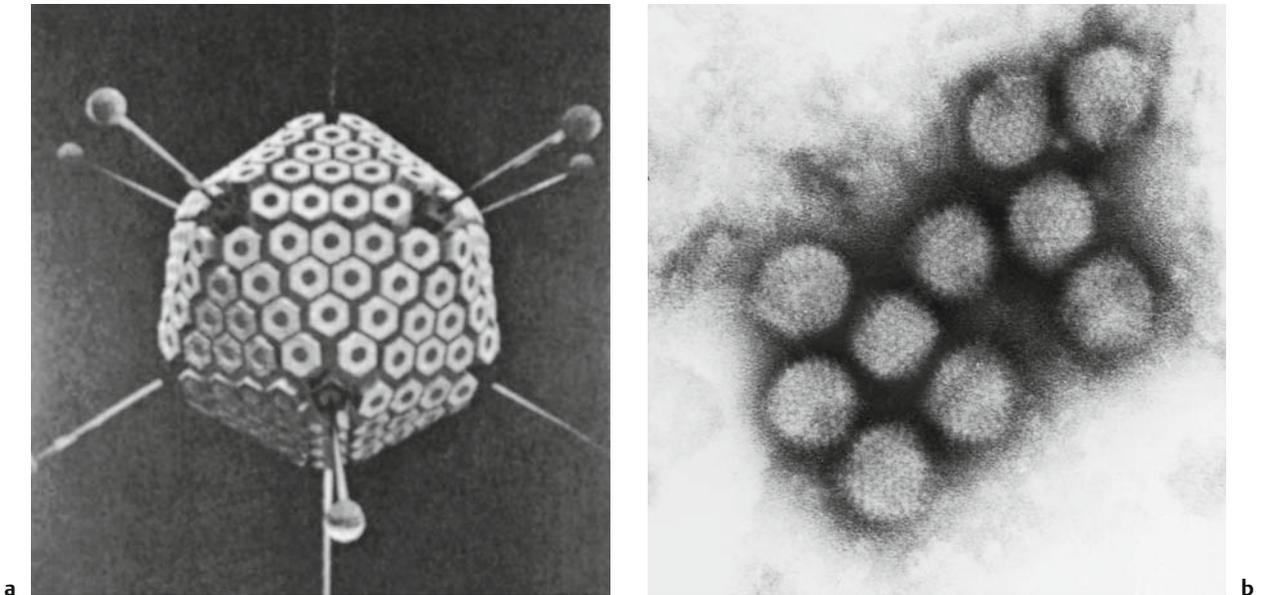


Abb. 2.6 Adenovirus.

a Modell.

b Elektronenmikroskopische Aufnahme (mit freundlicher Genehmigung von J. Kühn, Münster).

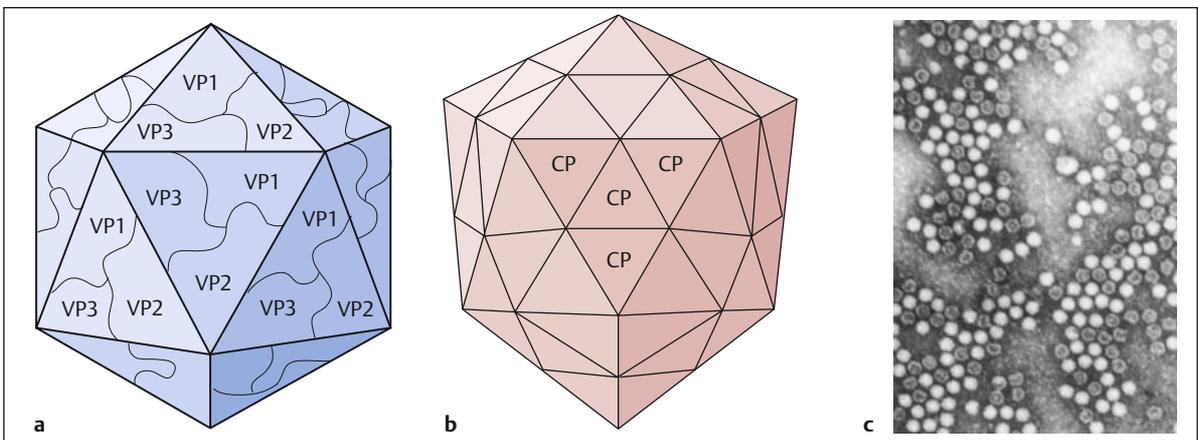


Abb. 2.7 Ikosaederförmige Viren.

a Schematischer Aufbau eines Picnaviruskapsids ( $T = 3$ ).

b Schematischer Aufbau eines Togaviruskapsids ( $T = 4$ ).

c Elektronenmikroskopische Aufnahme von Picnaviren (mit freundlicher Genehmigung von J. Kühn, Münster).

Tabelle 2.1 Kapsomerenzahl einiger Viren mit Icosaederstruktur.

Kapsomere (Anzahl)	Virus	Kapsidgröße (nm)
012	Parvoviren (AAV) Picornaviren (Entero-, Cardio-, Rhino-, Hepato-, Aphthoviren)	20–27
032	manche Pflanzenviren	28
042	Hepadnaviren	27
072	Polyoma-, Papillomaviren	45 und 55
092	Reoviren	70
162	Herpesviren	100
252	Adenoviren	60–90

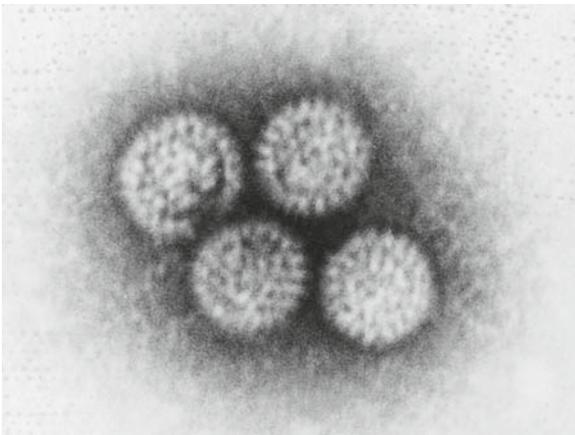


Abb. 2.8 Rotaviren mit doppeltem Kapsid (mit freundlicher Genehmigung von J. Kühn, Münster).

### 2.2.2 Viren mit helikaler Struktur

Helikale Kapside sind zylindrisch und daher in ihrem Aufbau relativ einfach (z.B. Tabakmosaikvirus; Abb. 2.9a). Ihr Aufbau besteht aus Protomeren, von denen jedes 6 Bindungsstellen für benachbarte Protomere aufweist (Abb. 2.9b). Diese mehrfache Bindung verleiht helikalen Kapsiden eine beträchtliche Stabilität.

Durchmesser und Steigung der Helix bestimmt sich aus den Charakteristika der Protomeren, die Länge nach der zu verpackenden Nukleinsäure.

Beispiele für Viren mit helikalen Kapsiden sind die Ortho- und Paramyxoviren, die Rhabdoviren sowie die Coronaviren. Alle 3 Virusfamilien besitzen eine zusätzliche Hülle (Abb. 2.10a, b).

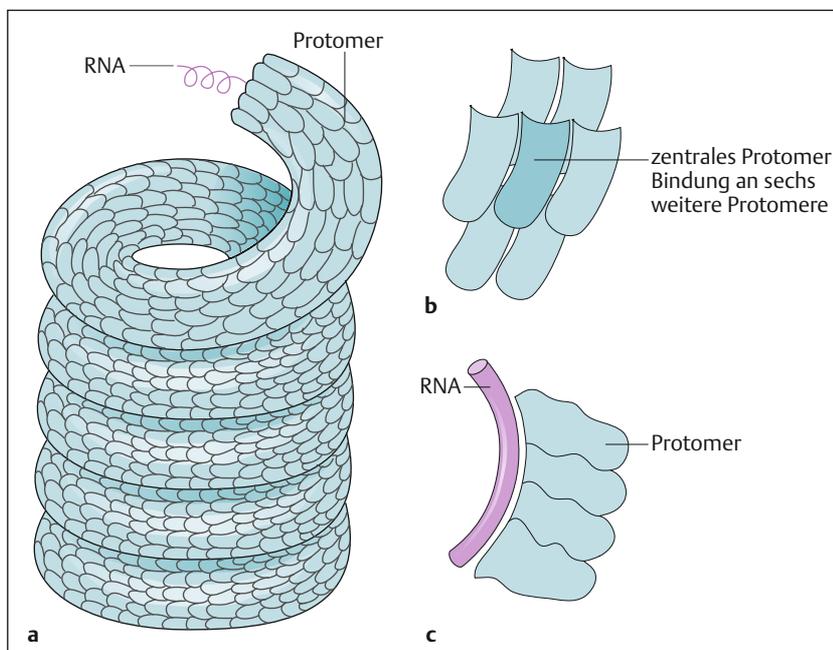


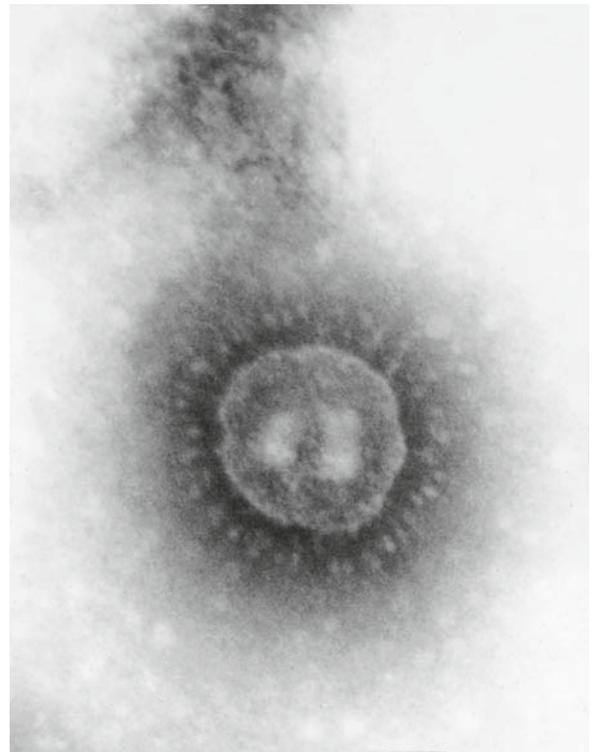
Abb. 2.9 Aufbau von helikalen Kapsiden.

- a** Schematische Struktur eines helikalen Kapsids.
- b** Protomere.
- c** Zusammenlegung RNA und Protomere.



a

Abb. 2.10 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Viren mit helikalen Kapsiden (mit freundlicher Genehmigung von J. Kühn, Münster).



b

a Rhabdoviren (Rabies).  
b Coronavirus.

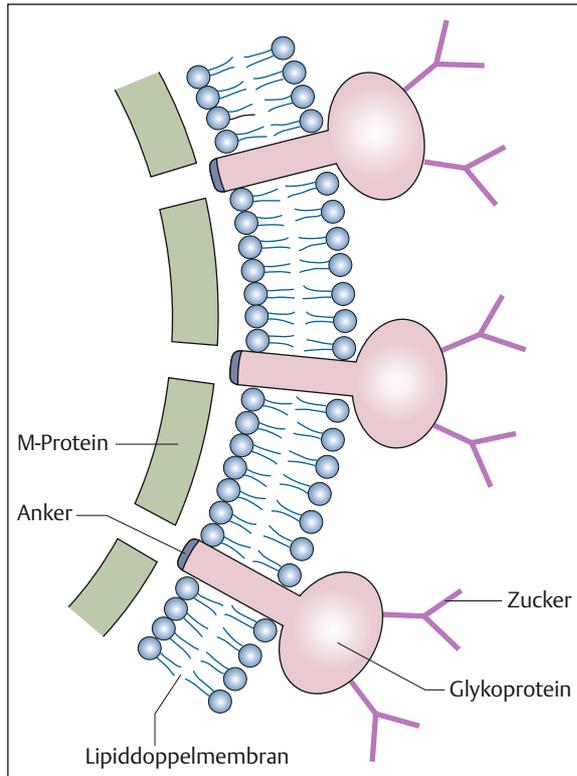


Abb. 2.11 Schematischer Aufbau der Virushülle und Interaktion mit M-Protein.

### 2.2.3 Komplexe Viren

Manche Viren, wie die Pockenviren, besitzen kein eigentliches Kapsid, sondern die virale Nukleinsäure wird direkt von verschiedenen Schichten Lipoprotein umgeben. Dieser Lipoprotein-Nukleinsäure-Komplex wird als Nukleoid bezeichnet, die Viren als „komplexe“ Viren.

### 2.2.4 Virushülle

Viele Viren besitzen zusätzlich zum Kapsid eine Hülle, die beim Durchtritt des Kapsids durch zelluläre Membranen (Membran von Kern, Zytoplasma oder endoplasmatischem Retikulum/Golgi) entsteht. Bei umhüllten Viren spielt die Virushülle eine wesentliche Rolle bei der Freisetzung des Virus aus der infizierten Zelle sowie für die Infektiosität und den Erhalt der Infektiosität. Die Virushülle setzt sich aus der zellulären Lipid-Membran, viralen Matrixproteinen (M-Proteinen; meist nicht glykosyliert) und viralen Glykoproteinen zusammen (Abb. 2.11). Daneben kann die Virushülle auch zelluläre Membranproteine enthalten.

M-Proteine sind zytosolisch orientierte Membranproteine, die die Anheftung des Kapsids an die Innenseite der Hülle vermitteln und daher für die Architektur der umhüllten Viren wesentlich sind.

Im Gegensatz zu den M-Proteinen besitzen Glykoproteine umfangreiche externe Domänen und sind meistens lediglich mit einer kurzen lipophilen Sequenz in der Hülle verankert (Ankersequenz). Ist das carboxyterminale Ende des Glykoproteins nach innen gerichtet, handelt es sich um ein Typ-I-Glykoprotein. Wird das Protein mit dem aminoterminalen Ende verankert, handelt es sich um ein Typ-II-Protein. Das aminoterminal hydrophobe Ende von Typ-I-Glykoproteinen stellt häufig eine Signalsequenz (mindestens 11 Aminosäuren lang) dar, mit deren Hilfe das am Ribosom wachsende Glykoprotein an das endoplasmatische Retikulum (ER) herangeführt und durch die Membran des ER transferiert wird. Diese Signalsequenz wird nach der Einschleusung in das ER in der Regel enzymatisch durch eine Signalpeptidase abgeschnitten. Das Glykoprotein wird anschließend in das Lumen des ER hineinsynthetisiert, bis eine weitere hydrophobe Sequenz das Protein in der Membran des ER verankert. Eine mehr oder weniger kurze Sequenz ragt dann noch in das Zytoplasma. Bereits im Lumen des ER erfolgt kotranslational eine erste Glykosylierung der luminalen Domäne des Hüllproteins. Danach erfolgt zumeist ein Transport der in der ER-Membran verankerten Glykoproteine zum Golgi-Apparat, wo die Zuckerreste modifiziert werden. Sodann wird das Glykoprotein zur Zelloberfläche oder anderen Kompartimenten transportiert und in deren Membranen inseriert. Je nachdem, an welche Aminosäure der Zucker angehängt wird, unterscheidet man N- und O-Glykosylierung (N-Glykosylierung: Asparagin; O-Glykosylierung: Serin, Threonin). Die N-Glykosylierung ist oft für die richtige Faltung und den Transport der Hüllproteine nötig. Eine weitere wesentliche Eigenschaft der Glykosylierung besteht im Schutz des eigentlichen Proteins vor Proteaseabbau und damit im Erhalt der Infektiosität des Virus. Glykoproteine dienen häufig der Anheftung des Virus an die Zellmembran sowie der Penetration der Zelle. Die Funktion der Glykoproteine bei der Anheftung von Viren spiegelt sich auch in deren Fähigkeit zur Bindung an Zellrezeptoren sowie zur Fusion der Virushülle mit der Zellmembran wider. Beispiele sind das Hämagglutinin des Influenzavirus oder das F-Protein der Paramyxoviren.

! Die Virushülle umfasst damit die folgenden **Funktionen**:

- **Anheftung** an eine Wirtszelle,
- **Fusion** der Hülle mit der äußeren Zellmembran oder nach rezeptorvermittelter Aufnahme mit einer inneren Zellmembran und damit
- **Durchtritt** des Kapsids in das Zytosol.

Im Vergleich zu einem reinen Kapsid erhöht die **größere Variabilität** einer Virushülle die Anpassungsfähigkeit des Virus.

Die **Freisetzung** des Kapsids durch die Zytoplasma- oder Kernmembran mittels einer Hülle (Exozytose) ist ohne Zerstörung der Wirtszelle möglich. Die Hülle **schützt** das

Virus zusätzlich vor Umwelteinflüssen, aber auch vor dem Angriff des Immunsystems, da die viralen Glykoproteine meistens weit weniger immunogen sind als die Kapside. Die Lipidhülle macht die Viren aber anfälliger gegen organische Lösungsmittel, Detergenzien oder Austrocknung.

## 2.3 Genetik

Nach Art ihrer Nukleinsäure und ihres Replikationsmodus lassen sich grundsätzlich 3 Arten von Viren unterscheiden: Viren mit RNA-Genom und Replikation über RNA-Intermediate mittels RNA-Polymerasen (Riboviren), Viren mit Genomreplikation über RNA- und DNA-Intermediate mittels reverser Transkriptase (Retroviren bzw. Pararetroviren) und Viren mit DNA-Genom und Replikation mittels DNA-Polymerasen (DNA-Viren).

Die Größe (Anzahl der Basen [b], bzw. Molmasse [ $M_R$ ]) der viralen RNA-Genome spannt sich über weite Bereiche. So enthält das Genom des Deltavirus ca. 1,7 kb ( $M_R$  ca. 550 kDa), während Coronaviren bis zu 32 kb RNA enthalten. Bei den DNA-Viren erstreckt sich die Größenvariabilität des Genoms über einen noch weiteren Bereich von ca. 1,7 kb bei den Circoviren des Schweins bis 1,18 Mbp bei Mimivirus, einem Virus von Amöben. Im Vergleich zu eukaryotischen Genomen ist der Anteil nicht kodierender Bereiche gering und die Kodierungskapazität von Viren pro Genomlänge sehr hoch.

Um eine möglichst große Menge genetischer Information in ihrem Genom zu speichern, haben Viren eine Anzahl unterschiedlicher Strategien entwickelt, den Informationsgehalt der Nukleinsäure zu erhöhen. Hierzu gehören:

- die Transkription von beiden Strängen einer ds-Nukleinsäure
- überlappende Leseraster, Splicing von mRNA (Abb. 2.12a–c)
- alternatives Splicing
- ribosomaler Frameshift
- die Verwendung alternativer Initiations-, Start- und Stopp-Codons pro Leserahmen
- die Transaktivierung von Genen der Wirtszelle und deren Nutzung für die virale Replikation
- alternative proteolytische Spaltung des viralen Proteins und andere mehr

Um sich besser an veränderte Wirtszell- und Umweltbedingungen anpassen zu können, haben Viren ein Arsenal von Instrumenten entwickelt, das ihre genetische Heterogenität erhöht. Bereits oben wurde auf die Bedeutung von Mutationen in viralen Genomen und die Signifikanz einer geringen Ablesetreue viraler Nukleinsäurepolymerasen hingewiesen. Hierzu kommt im Weiteren die Segmentierung viraler Genome, z. B. bei Influenzaviren, Reoviren und einigen Pflanzenviren, die ein schnelles Austauschen von Genomsegmenten und damit Reassortment der einzelnen Gene erlaubt. Daneben ist bei vielen Virusarten auch Re-

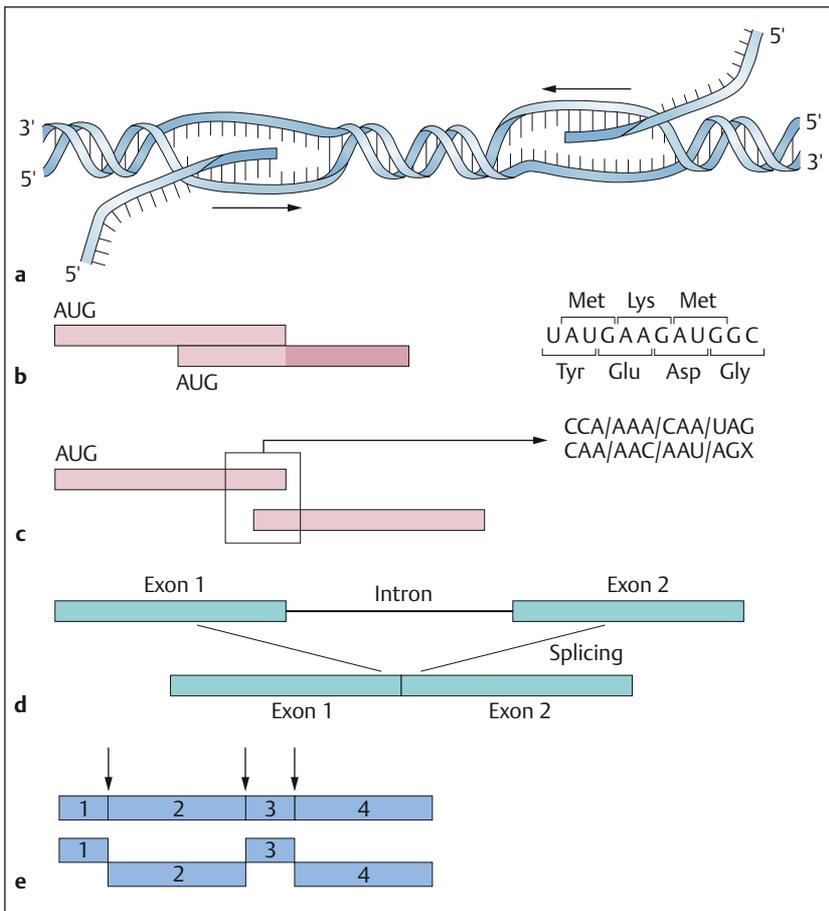


Abb. 2.12 Strategien von Viren zur Erhöhung des Informationsgehalts der Nucleinsäure.

- a Transkription von beiden Nucleinsäuresträngen
- b Überlappende Leserahmen.
- c Leserasterwechsel.
- d Splicing von RNA.
- e Polyprotein.

kombination zwischen 2 innerhalb einer Zelle gleichzeitig vorhandenen Genomvarianten möglich.

Nucleinsäuren sind lineare asymmetrische Polymere. Es entspricht internationaler Konvention, die Polarität der mRNA mit „plus“ festzulegen. Die Einzelstrang-Genome der RNA-Viren können daher nach diesem Kriterium definiert werden. So besitzen beispielsweise die Picornaviren eine plussträngige ssRNA als Genom, während die Myxoviren Minusstrang-ssRNA als Genom beherbergen. Arena- und zu einem gewissen Teil auch die Bunyaviren (Subgenus Phlebovirus) besitzen im Gegensatz zu den anderen tierpathogenen Viren eine sog. Ambisense-RNA, eine RNA also, die in einigen Teilen Pluspolarität, in anderen Minuspolarität besitzt. Hierdurch ergibt sich bei diesen Viren eine Kontrolle über die Proteinexpression, indem der Plusstrangteil nach Einschleusen in die Zelle direkt abgelesen werden kann, der Minusstrangteil aber erst nach der RNA-Replikation, d. h. nach dem Umschreiben in einen Plusstrang. Bei anderen Viren sind komplexere Regulationsmechanismen notwendig.

Die Art der Nucleinsäure eines Virus entscheidet weiterhin auch über den Ort der Virus- bzw. Nucleinsäurereplikation. So replizieren DNA-Viren mit Ausnahme der Pockenviren, die über eine eigene DNA-abhängige RNA-

Polymerase verfügen und damit Kern-unabhängig mRNA direkt nach der Infektion synthetisieren können, im Kern der Wirtszelle. Umgekehrt replizieren die meisten Riboviren vollständig im Zytoplasma (Ausnahme: Orthomyxo- und Bornaviren). Dies gilt insbesondere für Viren mit Plusstrang-RNA, da bei diesen die RNA direkt nach dem Eintritt in die Zelle als mRNA fungieren kann und auch direkt für die Synthese der RNA-abhängigen RNA-Polymerase genutzt wird.

Da die DNA von dsDNA-Viren und Retroviren in der Regel von zellulären DNA-abhängigen RNA-Polymerasen abgelesen wird, ist die Nucleinsäure der meisten DNA-Viren per se infektiös. Schleust man nackte Virus-DNA in eine Zelle ein, entstehen Nachkommenviren. Dies gilt wiederum nicht für die Pockenviren, da bei Transfektion die viruseigene RNA-Polymerase fehlt. Auch das RNA-Genom von Plusstrang-RNA-Viren ist infektiös, da es direkt als mRNA dient. Umgekehrt benötigen Viren mit einem Minusstrang-RNA-Genom eine eigene RNA-Polymerase als Bestandteil ihres Nucleokapsids, da die Zelle keine RNA-abhängigen RNA-Polymerasen besitzt. Insofern ist die RNA von Minusstrang-RNA-Viren selbst nicht infektiös. Die RNA von Retroviren ist, obwohl plussträngig, nicht infektiös, da hier die reverse Transkriptase aus dem Kapsid fehlt.

## 2.4 Replikation

Die Replikation von Viren unterteilt sich in verschiedene Phasen (Abb. 2.13):

- Adsorption
- Penetration
- Uncoating
- evtl. Genomreifung (z. B. Retro- und Pararetroviren)

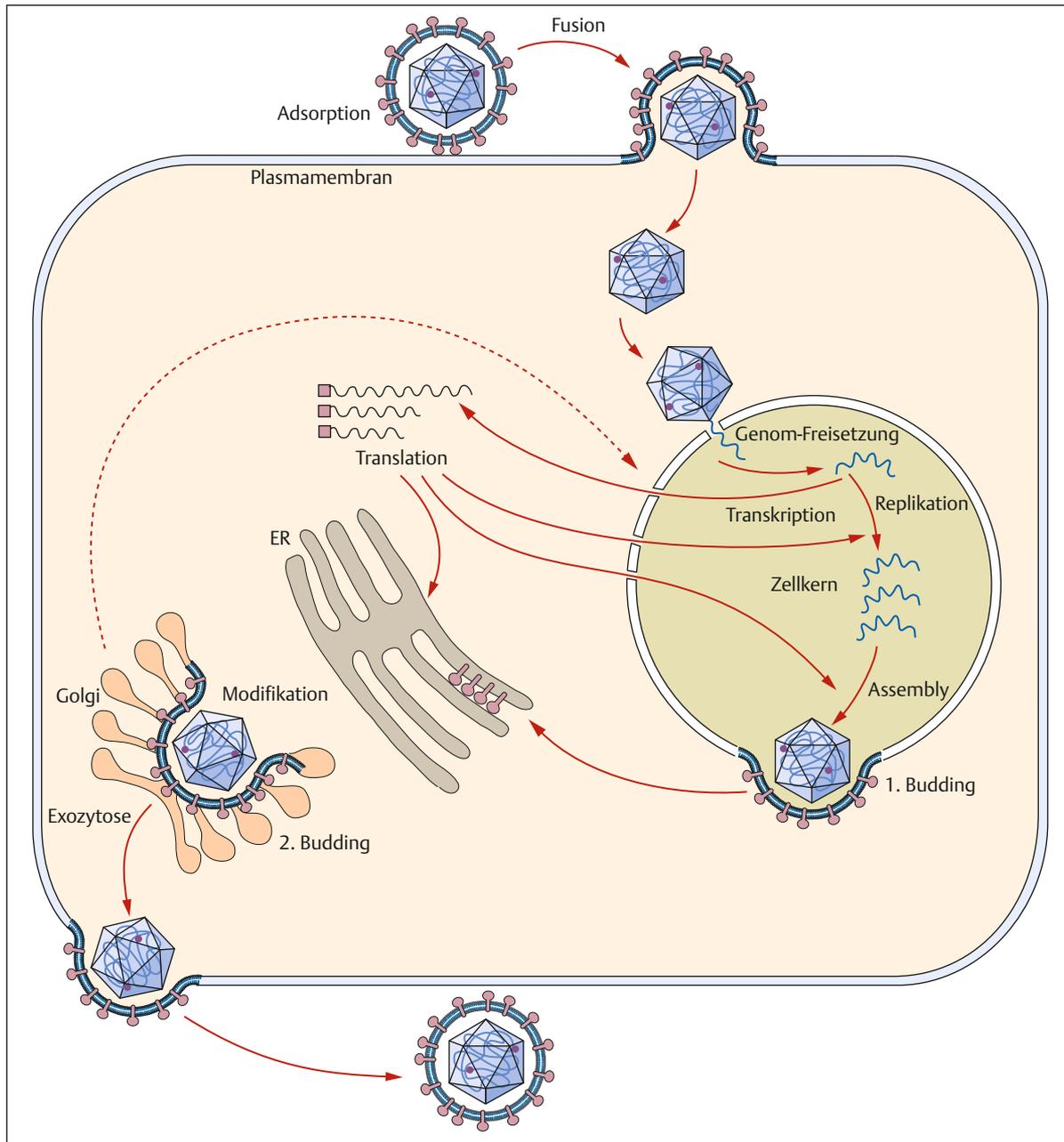


Abb. 2.13 Schematischer Ablauf der Virusreplikation am Beispiel des Herpes-simplex-Virus. Nach der Adsorption des Viruspartikels an die Plasmamembran verschmilzt diese mit der Virushülle und das Kapsid wird in das Zytosol freigesetzt. Dieses wird zur Kernhülle transportiert, wo das virale Genom in den Zellkern freigesetzt wird. Das Virusgenom wird transkribiert und die mRNAs im Zytosol translatiert. Ein Teil dieser Proteine dient der Vermehrung des viralen Genoms (Replikation), ein an-

derer Teil dem Zusammenbau neuer Viruspartikel (Assembly), die vermutlich durch Knospung an der inneren Kernmembran eine Lipidhülle erhalten. Man nimmt an, dass die Viren dann zum ER (endoplasmatisches Retikulum) oder dem Golgi-Apparat transportiert werden und über weitere Reifungsschritte (Modifikation), die zum Teil im Golgi-Apparat stattfinden, per Exozytose die Zelle verlassen.

- mRNA-Synthese (entfällt bei ss-Plusstrang-RNA-Viren)
- Proteinsynthese („frühe“ Proteine bei DNA-Viren)
- Replikation der viralen Nukleinsäure
- evtl. Genomreifung
- weitere Transkription und Translation („späte“ Proteine bei DNA-Viren)
- Zusammenbau und Reifung der Viruspartikel
- Freisetzung aus der Wirtszelle

Der pathogene Effekt, der von dem Virus auf die Wirtszelle oder den Wirtsorganismus ausgeübt wird, entsteht dabei auf unterschiedliche Weise:

- Durch die Virusinfektion kann es zu einer Lyse der Wirtszelle, z. B. aufgrund toxischer viraler Genprodukte kommen.
- Manche Viren kodieren auch für Proteine, die in der Wirtszelle ein Suizidprogramm (Apoptose) auslösen.
- Bei nicht lytischen Infektionen wiederum kann das Immunsystem des Wirtsorganismus zum Untergang der infizierten Zelle führen, ggf. sogar durch überschießende Reaktion zu Autoimmunreaktionen (para-/post-infektiöse Symptomatik) oder zu Organversagen führen (z. B. fulminante Hepatitis).
- Weiterhin kann die Virusinfektion durch Insertion viraler Gene oder Expression transregulierender Proteine zu Modifikationen des Wirtsstoffwechsels bis hin zur Tumorentstehung führen.

### 2.4.1 Adsorption

Das Auftreffen eines Virus auf die Oberfläche einer Zelle ist zunächst ein diffusionsgesteuertes physikalisches Er-

eignis. Die darauf folgende Bindung an die Zelloberfläche ist jedoch im Weiteren häufig rezeptorvermittelt, d. h. es kommt zu einer spezifischen Interaktion zwischen definierten Strukturen auf der Oberfläche des Virus und der Zelle. Diese Bindungen sind häufig recht stabil und abhängig vom umgebenden Milieu (Ionenkonzentration). Beispiele für zelluläre Rezeptorstrukturen sind in Tab. 2.2 aufgeführt.

Nicht jedes Virus geht jedoch für die Adsorption spezifische Antigen-Rezeptor-Bindungen ein. Insbesondere komplexere Viren, z. B. Herpes-simplex-Virus, adsorbieren nicht über spezifische Rezeptoren, sondern über eine Vielzahl schwächerer Wechselwirkungen an die Zelloberfläche. Häufig werden Viren durch solche Wechselwirkungen zuerst an der Oberfläche einer Zelle gebunden, bis sie mit dem eigentlichen Rezeptor interagieren.

Die Präsenz passender Rezeptoren auf der Wirtszelle bestimmt in weiten Teilen die Suszeptibilität der Zelle oder eines Organs für eine Virusinfektion, da Zellen ohne die passenden Rezeptoren gegenüber einer Infektion in der Regel resistent sind. Wird jedoch die nackte infektiöse Nukleinsäure in eine solche Zelle transfiziert, kann es dennoch zur produktiven Virusvermehrung mit Bildung von Nachkommenviren kommen. Die Zelle ist somit nicht **suszeptibel**, sehr wohl aber **permissiv** für die Infektion.

### 2.4.2 Penetration

Viren werden häufig über zahlreiche schwache Wechselwirkungen an der Zelloberfläche gebunden, bis sie mit dem eigentlichen Rezeptor (z. B. CD4 bei HIV) interagieren. In vielen Fällen bedarf es noch weiterer Interaktionen mit

Tabelle 2.2 Rezeptoren von Viren (Beispiele).

Virus	Rezeptor(en)
Adenovirus	Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor, Integrine
Coronavirus	Aminopeptidase-N, Angiotensin Converting Enzyme
EBV (Epstein-Barr-Virus)	Komplement-C3d-Rezeptor = CD21
Hepatitis-C-Virus	LDL-Rezeptor, Scavenger-Rezeptor-B Typ I, CD81, Claudin-1
HIV (gp 120)	CD4+ Korezeptoren (CCR 5, CXCR 4, CCR 2)
Influenza-A-Virus	Sialinsäure-haltige Strukturen
lymphozytäres Choriomeningitis-Virus	$\alpha$ -Dystroglykan
Masernvirus	CD46, SLAM/CD150
Parvovirus B19 (VP2)	Blutgruppenantigen P
Polioviren	Ig-Superfamily-Protein CD155
Rhinoviren	ICAM 1
Rabiesvirus	Acetylcholinrezeptor, NCAM, p75NTR

einem oder mehreren Korezeptoren (z. B. der CXCR4- oder der CCR5-Korezeptor bei HIV) für eine produktive Infektion.

Bei Viren mit einer Hülle gibt es zwei grundsätzliche Mechanismen der Penetration. Entweder die Virushülle verschmilzt direkt mit der Plasmamembran (z. B. HIV) oder das Virus wird per Endozytose aufgenommen und die Virushülle fusioniert mit der Endosomenmembran, was häufig durch niedrigen pH-Wert im Endosom ausgelöst wird (z. B. Influenza-Virus). In beiden Fällen wird die Membranverschmelzung durch virale Fusionsproteine vermittelt, wonach das Nukleokapsid in das Zytoplasma entlassen wird. Nicht umhüllte Viren gelangen häufig durch rezeptorvermittelte Endozytose in das Zellinnere.

Bereits in diesen frühen Phasen der Virusinfektion einer Zelle kann es zur Umstellung des zellulären Stoffwechsels auf die Bedürfnisse des Virus kommen. So enthält beispielsweise das Herpes-simplex-Viruspartikel ein Strukturprotein, welches zur Abschaltung der zellulären Proteinsynthese in den infizierten Zellen durch Desintegration der Polyribosomen führt (virus-host shut-off protein; vhs).

## ■ Uncoating

Die Phase des Uncoating umfasst einerseits die Freisetzung der viralen Nukleinsäure aus dem Kapsid, häufig durch pH-Wert-Erniedrigung oder Ionenverschiebung im Endosom, andererseits aber auch den Transport des Nukleinsäure-Kapsid-Komplexes oder der freien Nukleinsäure an den Zielort innerhalb der Zelle, d. h. in ein Kompartiment, in dem Transkription und Replikation stattfinden können. Da Pockenviren eine eigene DNA-abhängige RNA-Polymerase mitbringen, kann deren Replikation im Zytoplasma erfolgen. Die meisten anderen DNA-Viren sind für ihre Replikation aber auf zelluläre Hilfe angewiesen und replizieren daher im Zellkern, wo die notwendigen Zellfaktoren vorhanden sind und wohin die Viren auch transportiert werden müssen. Viele Virusgenome besitzen Proteinkomponenten mit Kerntransportsignalen, die die viralen Nukleinsäuren zu Kernporen leiten, wo sie aktiv hindurchtransportiert werden.

Eukaryotische Zellen besitzen keine RNA-abhängige RNA-Polymerase. RNA-Viren sind also für ihre Vermehrung auf eigene Enzyme angewiesen. Bei Plusstrang-RNA-Viren fungiert die infizierende RNA selbst als mRNA, sodass diese Viren keine RNA-Polymerase im Kapsid mitbringen müssen. Die virale RNA-Polymerase wird vielmehr direkt vom viralen RNA-Genom translatiert. Bei Minusstrang-RNA-Viren muss die virale RNA-Polymerase zusammen mit der RNA in die Zelle eingebracht werden, um zunächst eine funktionale mRNA-Kopie herzustellen. Während die meisten Minusstrangviren ihr Genom im Zytoplasma transkribieren und replizieren, müssen bei Influenza- und Bornaviren die genomischen Ribonukleoproteinkomplexe in den Zellkern importiert werden.

## 2.4.3 Replikation des viralen Genoms

Wie bereits ausgeführt, unterscheidet man DNA- und RNA-Viren, sowie innerhalb dieser Gruppen Viren mit ds- und ss-Genom und bei RNA-Genomen zusätzlich deren Polarität (Plus- und Minusstrang). Diese Unterschiede in der Art der Nukleinsäure führen zu verschiedenen Replikationsstrategien dieser Viren, die im Folgenden separat betrachtet werden sollen.

### ■ Viren mit Minusstrang-ssRNA-Genom

Zu dieser Gruppe gehören die **Orthomyxoviren, Paramyxoviren, Rhabdoviren, Filoviren, Bornaviren, Arenaviren** und mit Einschränkung die **Bunyaviren**.

Die Genome der Paramyxoviren, der Filoviren (Marburg-, Ebola-Virus), der Rhabdoviren (Tollwutvirus) und der Bornaviren sind nicht segmentiert. Man fasst diese Virusfamilien in der Ordnung **Mononegavirales** zusammen, da sie eine Reihe von Ähnlichkeiten in Genomorganisation und Replikationsstrategie aufweisen. Die anderen Familien besitzen dagegen segmentierte Genome. Bei den Arenaviren liegt eine Segmentierung in 2 Segmente vor. Die Bunyaviren schließlich besitzen 3 Segmente von RNA, von denen ein Teil aus Minusstrang-RNA, ein anderer aus sog. Ambisense-RNA besteht, d. h. ein Teil der RNA ist plus-, der andere minus-strängig. Das Genom der Orthomyxoviren ist segmentiert (Influenza-A- und -B-Virus 8 Segmente; Influenza-C-Virus 7 Segmente; Thogoto-Virusgruppe 6 oder 7 Segmente). Alle diese Viren besitzen eine Hülle, die nach Anheftung an die Zellmembran mit dieser verschmilzt und das Kapsid freisetzt. Replikation findet im Kern oder Zytoplasma statt.

Viren dieser Gruppe enthalten ferner eine **RNA-abhängige RNA-Polymerase** im Virion (Ribonukleoprotein) und beginnen nach Infektion sofort mit der mRNA-Synthese. Bei den Orthomyxoviren dient ein kurzes cap-haltiges RNA-Fragment, das von zellulärer RNA durch ein virales Protein (bei Influenzavirus PB2) abgespalten wird als Primer für die virale mRNA-Synthese. Nach Translation dieser mRNAs erfolgt mithilfe der dann bereitgestellten Genprodukte die Neusynthese genomischer RNA, die Primer-unabhängig initiiert und die wiederum auch als Matrize für mRNA dient. Die Ausschleusung der Viren erfolgt durch **Knos-pung** (budding) an der Plasmamembran.

### ■ Hepatitis-Delta-Virus

Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist ein **ssRNA-Virus** mit einem zirkulären Negativstranggenom, das aber ansonsten keinerlei Ähnlichkeit mit anderen Minusstrangviren zeigt. HDV ist insofern ein defektes Virus, als es seine Hülle von Hepadnaviren (HBV) bezieht und nur mit deren Hilfe freigesetzt werden kann. Außerdem nimmt das HDV eine Zwi-

schenstellung zwischen den Virusoiden und den Viren ein. Das HDV-Partikel besteht aus einem Nukleokapsid, gebildet von dem HDV-Protein (HDAg oder Delta-Antigen) und der RNA, und wird umgeben von der HBsAg-Hülle. Nach Infektion der Wirtszelle erfolgt Replikation im Zellkern, vermutlich auf irreguläre Weise mit Hilfe der zellulären DNA-abhängigen RNA-Polymerase II. Die Transkription in den Plusstrang und dann in den Minusstrang erfolgt im Rolling-Circle-Verfahren, wie bei Viroiden, wobei RNA von mehr als Einheitslänge gebildet wird. Diese wird aufgrund der viroidtypischen Ribozymaktivität (autokatalytische Nukleaseaktivität) der HDV-RNA in Einheitslänge gespalten und danach in HDAg-haltige Kapside eingebaut. Die HBsAg-haltige Hülle wird durch Knospung in das ER-Lumen akquiriert.

### ■ Viren mit Plusstrang-ssRNA-Genom

Zu diesen Viren gehören die **Picornaviren, Caliciviren, Flaviviren, Togaviren, Coronaviren** u. a. sowie formal betrachtet die **Retroviren** (s. unten). Aufgrund ihrer völlig anders gearteten Replikation über ein DNA-Intermediat werden die Retroviren separat behandelt.

Die Nukleinsäure der ss-Plusstrang-RNA-Viren ist per se infektiös. Da die Zelle keine RNA-abhängige RNA-Polymerase besitzt, müssten Viren dieser Klasse dieses Enzym entweder in die Zelle mit einschleusen, was nicht der Fall ist, oder es muss nach Infektion zunächst eine Translation des viralen Genoms mit Synthese einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase erfolgen. Die RNA dieser Viren enthält am 5'-Ende Strukturen, die eine Bindung von Ribosomen herbeiführt. Es kann dies, wie bei normaler zellulärer mRNA eine Cap-Struktur (z. B. bei der Gattung Flavivirus) oder eine interne Ribosomeneintrittsstelle (IRES) sein (Picorna-, Pesti-, Hepacivirus). Am 3'-Ende findet sich oft eine Poly-A-Sequenz, die zur Translation der viralen RNA beiträgt. Es entsteht zunächst ein Polyprotein, welches durch virale, aber auch zelluläre Proteasen prozessiert wird. Der carboxyterminale Anteil dieses Polyproteins enthält häufig die RNA-Polymerase. Beginnend vom 3'-Ende der parentalen RNA wird durch die RNA-Polymerase im Zusammenwirken mit anderen viralen und zellulären Faktoren ein Minusstrang synthetisiert und von diesem wiederum mehrere Plusstränge. Diese dienen als Matrize (template) für weitere Minusstränge oder als mRNA für die weitere Proteinsynthese oder als genomische RNA für den Aufbau der Nachkommenviren. Die Replikation dieser Viren findet im Zytoplasma statt. Bei Picornaviren und Flaviviren gibt es nur eine Plusstrang-RNA-Art. Bei anderen Viren dieser Klasse, wie z. B. den Togaviren und Caliciviren, wird zunächst nur der für die RNA-Polymerase kodierende Anteil des Genoms translatiert. Nach darauffolgender Synthese der Minusstrang-RNA werden davon Plusstrang-RNAs in voller Länge transkribiert, die wiederum als genomische RNA dienen, sowie kürzere RNAs, die dem bisher nicht

translatierten Anteil des Genoms entsprechen. Diese subgenomischen RNA werden in großen Mengen hergestellt. Sie kodieren die Strukturproteine, die für die Virusproduktion in großer Menge benötigt werden. Auch bei den Coronaviren finden sich mehrere subgenomische RNAs verschiedener Länge.

### ■ Viren mit dsRNA-Genom

Zu diesen Viren gehört die Familie der **Birnaviridae** mit 2 RNA-Segmenten sowie der **Reoviridae**, die 10 bis 12 Segmente und ein doppelschaliges Kapsid besitzen. Genera sind die humanpathogenen **Reo-** und **Rotaviren** sowie die mehrheitlich tierpathogenen **Orbi-** und **Coltiviren**.

Nach Infektion der Wirtszelle läuft der gesamte Vermehrungszyklus der Reoviren im Zytoplasma ab. Die genomische Plusstrang-RNA dient bei den Reoviren nicht als mRNA. Nach einer teilweisen Öffnung des viralen Kapsids kommt es zur Aktivierung der viralen RNA-Polymerase (Bestandteil des Virus) und im Kapsid zu einer Transkription des Minusstrangs in mRNA, die aus dem Kapsid, das weitgehend erhalten bleibt, entlassen wird. Diese mRNA wird zur Synthese regulatorischer und Strukturproteine genutzt und dann in ein Vorläuferkapsid eingebunden, wo sie als Template für die Synthese des zweiten Strangs durch die virale RNA-Polymerase dient, sodass am Ende Vorläuferkapside mit doppelsträngigen Genomsegmenten stehen. Diese Präkapside werden komplettiert und Knospen durch das ER, wo sie ihr zweites Kapsid wie eine Hülle erhalten. Die Freisetzung erfolgt durch Lyse der Zelle.

### ■ Retroviren

Retroviren sind ebenfalls **einzelsträngige RNA-Viren mit Plusstranggenom**, replizieren jedoch über eine DNA-Zwischenstufe. Hierzu bedarf es der Synthese von DNA an einem RNA-Template und damit einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase (reverse Transkriptase). Die Entdeckung dieses Enzyms durch die Virologen Howard Temin und David Baltimore war ein wichtiger Schritt in der Geschichte der Virologie und Biologie, da es bis dahin als Dogma galt, dass der Informationsfluss immer von DNA über RNA zu Protein läuft und eine Umkehrung nicht möglich sei.

Die Retroviren besitzen eine Hülle und ein Kapsid, das neben mindestens 2 Kopien der genomischen RNA auch die reverse Transkriptase (mit RNase-H-Aktivität) und die Integrase enthält. Bei Infektion der Zelle kommt es zunächst zur Verschmelzung der Hülle mit der Zellmembran und dadurch zur Freisetzung des Kapsids in das Zytoplasma, wo die reverse Transkription beginnt. Es erfolgt zunächst die Synthese eines DNA-RNA-Hybrids, anschließend der Abbau des RNA-Strangs durch die RNase-H-Aktivität der reversen Transkriptase und die diskontinuierliche Synthese des zweiten DNA-Strangs. Die nun entstandene dsDNA wird

mithilfe der Integrase in das Chromosom der Wirtszelle integriert. Dieses Integrat wird als Provirus bezeichnet. Bei den meisten Retroviren gibt es keinen Mechanismus für den nukleären Import der viralen DNA, sodass die Infektion nur in sich teilenden Zellen ohne Zellkernmembran möglich ist. Die so genannten Lentiviren, zu denen auch das HIV gehört, haben jedoch einen solchen Mechanismus und können somit auch ruhende Zellen infizieren. Die provirale DNA wird an beiden Enden von repetitiven Sequenzen, sog. „Long Terminal Repeats“ (LTR) flankiert, über die der Einbau in das Wirtszellchromosom erfolgt. Die virale RNA besitzt am 3'-Ende eine Poly-A-Sequenz, sowie am 5'-Ende eine Cap-Struktur. Distal der Cap-Struktur ist die t-RNA-Bindungsstelle lokalisiert. Die reverse Transkriptase benötigt zum Start der DNA-Synthese wie alle DNA-Polymerasen einen Primer, der bei Retroviren eine zelluläre t-RNA ist. Durch die Bindung dieser t-RNA nahe dem 5'-Ende der genomischen RNA kann die reverse Transkription an dieser Stelle initiieren und läuft auf das 5'-Ende zu. Da die RNase H gleichzeitig das RNA-Template abbaut, kann entweder nach intramolekularer Basenpaarung und daraus resultierendem Ringschluss die DNA-Synthese auf demselben RNA-Strang weiterlaufen (intramolekulare Synthese) oder die reverse Transkriptase auf das zweite RNA-Genom überspringen (intermolekulare Synthese).

Eingerahmt von den LTRs finden sich im Genom der Retroviren die Gene *gag* (gruppenspezifisches Antigen; dies sind die Strukturproteine des Kapsids und der Matrix), *pol* (Protease, Polymerase, RNase H, Integrase), *env* (Hüllproteine) und bei den tumorerzeugenden Retroviren ein tumorerzeugendes Gen, häufig zellulären Ursprungs, z. B. das *src*-Gen. Daneben und dazwischen liegen bei den komplexen Retroviren wie beispielsweise HIV regulatorische Gene in verschiedenen Leserahmen.

Wesentlich ist, dass in den LTRs regulatorische Sequenzen liegen, die mit zellulären Transkriptionsfaktoren interagieren, wodurch es bei Aktivierung der Zelle auch zu einer Aktivierung des Provirus kommt.

Vom proviralen Genom ausgehend kommt es in Abhängigkeit vom Aktivierungszustand der Zelle zur Transkription der viralen Gene durch zelluläre RNA-Polymerasen. Dabei werden sowohl Transkripte in voller Länge als auch kürzere gespleißte Transkripte gebildet. Virale Faktoren können zur Verstärkung der Transkription beitragen (z. B. *tat* bei HIV) sowie das Spleißen und den Transport der RNA in das Zytoplasma regulieren (z. B. *rev* bei HIV). Aus der genomlangen RNA entsteht durch Translation an den Polyribosomen zunächst ein *gag-pol*- und *gag*-Polyprotein, das im Wesentlichen durch die virale Protease in die funktionalen Proteine geschnitten wird. Die Protease kann sich dabei selbst aus ihrem Vorläuferprotein ausschneiden.

Die viralen Hüllproteine sowie die Regulationsproteine werden durch gespleißte RNAs erzeugt. Bei den meisten Retroviren werden die viralen Hüllproteine in die Zellmembran eingelagert, wo es zur Ausknospung neuer Viren kommt, in die nur genomlange RNAs verpackt werden. Die

Reifung der durch „Budding“ freigesetzten Viren erfolgt außerhalb der Zelle, indem die virale Protease das *gag*-Protein in die Strukturproteine spaltet.

## ■ Hepadnaviren

Die Familie der Hepadnaviridae wird formal zu den Doppelstrang DNA-Viren gerechnet, ähnelt aber in vieler Hinsicht den Retroviren und wird daher im Anschluss an diese behandelt. Die Familie beinhaltet das Genus Orthohepadnavirus mit dem humanpathogenen Hepatitis-B-Virus sowie einige tierpathogene Analoga, wie z. B. das Woodchuck-Hepatitisvirus oder „Ground Squirrel Hepatitis B Virus“ und das Genus Avihepadnavirus mit einer Reihe HBV-ähnlicher Viren bei verschiedenen Vogelarten.

Das HBV besteht aus einem Nukleokapsid, das aus 240 Kopien des HBC-Proteins gebildet wird. Das Nukleokapsid enthält neben der viralen DNA auch die reverse Transkriptase und ist von einer HBSAg-haltigen Lipidhülle umgeben. Das komplette Virion (nach dem Entdecker Dane-Partikel genannt) misst 45 nm, das Nukleokapsid 27 nm im Negativkontrast. Neben den infektiösen Viren sind große Mengen an leeren, nicht infektiösen Virushüllen mit einem Durchmesser von ca. 20 nm sowie Filamente unterschiedlicher Länge im Serum zu finden.

Nach Anheftung an die Wirtszelle und Transport des freigelegten Kapsids zur Kernpore wird das Genom in den Zellkern entlassen, die zirkuläre, partiell einzelsträngige und stark modifizierte DNA im Zellkern zunächst komplettiert, repariert und in eine kovalent geschlossene zirkuläre DNA (cccDNA) überführt. Ausgehend von mehreren Promotern und endend an einem gemeinsamen Stopp-Signal wird dann ein geschachtelter koterminaler Satz von mRNAs hergestellt. Diese dienen der Synthese der DNA-Polymerase/reversen Transkriptase und der Virionproteine. Die längste mRNA kodiert bicistronisch für das HBC-Protein und für die DNA-Polymerase und dient zugleich aber auch als Template für die reverse Transkription. Die reverse Transkription beginnt an einer Hydroxylgruppe eines Tyrosins in einer Domäne der multifunktionellen viralen Polymerase. Wie bei den Retroviren baut die RNase H den maternalen RNA-Strang ab bis auf ein kurzes Oligonukleotid, das dann als Primer für die virale DNA-Polymerase zur Synthese des Zweitstrangs dient.

Die reverse Transkription findet im Zytoplasma innerhalb der assemblierten HBC-Partikel statt. Nach Umschreiben des Genoms in eine DNA-Kopie erhält das Nukleokapsid seine Hülle beim Durchtritt durch intrazelluläre Membranen der multivesikulären Körperchen. Freisetzung erfolgt durch Exozytose.

Die Infektion mit Hepadnaviren kann langfristig zur Transformation der Wirtszelle führen. Wichtige Schritte hierfür scheinen die Integration der viralen DNA in das Wirtszellgenom sowie möglicherweise die Wirkung vira-

ler Proteine auf Zellwachstum und Zellüberleben zu sein. Von Relevanz sind vermutlich das HBx- und die Prä-S-Proteine sowie die Dauer und Aktivität der chronischen Hepatitis.

### ■ Einzelstrang-DNA-Viren

Zu dieser Gruppe gehört im Wesentlichen die Familie der **Parvoviren** mit den Genera **Parvo-**, **Erythro-** (B19-Virus), **Dependo-** (AAV) und **Densovirus** (Insekten). Darüber hinaus unterscheidet man die **autonomen Parvoviren** und die **defekten Parvoviren** (AAV), die zur Replikation ein Helfervirus benötigen. Die Parvoviren besitzen eine lineare ssDNA als Genom, die sowohl Plus- als auch Minuspolarität besitzen kann.

Die Genomgröße liegt zwischen 4 und 6 kb. Obwohl die Dependoviren, von besonderen Umständen (Zugabe von Mutagenen etc.) abgesehen, für ihre Replikation die Hilfe von Adeno- oder Herpesviren benötigen, unterscheiden sie sich in ihrer Replikation nicht wesentlich von den autonomen Parvoviren.

Parvoviren besitzen in ihrem Kapsid neben den Strukturproteinen keine weiteren funktionalen Proteine und sind für ihre Genom-Replikation sehr weitgehend auf die DNA-Polymerase der Wirtszelle bzw. eines Helfervirus angewiesen. Daher muss für eine Replikation der autonomen Parvoviren die Zelle die S-Phase durchschreiten, d. h. Parvoviren benötigen sich teilende Zellen für ihre produktive Vermehrung.

Parvoviren heften sich mithilfe eines Rezeptors an die Zellmembran an und werden über Endosomen ins Zytoplasma und dann zum Kern transportiert, wo das Uncoating erfolgt. Die DNA-Replikation findet im Kern mithilfe zellulärer DNA-Polymerasen statt. Dabei werden die palindromischen repetitiven Sequenzen am 3'-Ende des Genoms rückgefaltet und dienen als Primer für die Initiierung der DNA-Synthese. Die DNA-Synthese erfolgt dann kontinuierlich als Einzelstrangsynthese, wobei das entstehende ds-Intermediat als Template für die RNA-Synthese und für die Synthese neuer genomischer DNA dient. Der letzte Schritt der DNA-Synthese erfolgt in Präkapsiden, die dann fertiggestellt und durch Lyse der Zelle ausgeschleust werden.

Eine wesentliche Eigenschaft der Parvoviren besteht in ihrer Interaktion mit Tumorzellen. Da Parvoviren nur in sich teilenden Zellen vermehren, können sie in Tumorzellen besonders gut replizieren und aufgrund ihrer lytischen Eigenschaften diese Zellen zum Absterben bringen, während in ruhenden Geweben eine latente Infektion mit Integration der DNA in das zelluläre Genom erfolgt. Latente Infektionen mit Parvoviren sind häufiger als früher angenommen. Bei aviären Parvoviren konnte sogar eine vertikale Infektion nachgewiesen werden. Durch ihre Reaktivierung bei Zellaktivierung kommt es dann zur Interferenz mit der Tumorzelle. Bei Tieren konnte gezeigt werden,

dass die Infektion mit Parvoviren die Rate experimenteller Tumoren reduziert („onkolytische“ Viren).

Die Familie der Circoviridae (ringförmige ssDNA) beinhaltet tierpathogene Viren (z. B. Circovirus des Schweins). Auch das TT-Virus (Genus Anellovirus) des Menschen hat ein zirkuläres ssDNA-Genom. Es hat keine bekannte Pathogenität.

### ■ Doppelstrang-DNA-Viren

Zu den Viren mit dsDNA gehören die **Polyoma- und Papillom-Viren** mit zirkulärer dsDNA, sowie die **Adeno-, Herpes- und Poxviridae** mit linearer dsDNA.

#### Polyoma- und Papillom-Viren

Beide Virusfamilien haben eine ähnliche Replikations- und Überlebensstrategie. Daher wurden sie früher in der Familie Papovaviridae zusammengefasst, jedoch sind nach heutiger Auffassung die Unterschiede in der Genomorganisation zu groß, um sie in einer Familie zu belassen.

Viren dieser beiden Familien besitzen ein Kapsid mit Ikosaedersymmetrie und 72 Kapsomeren ohne Hülle. Ihr Genom besteht aus einem Molekül zirkulärer dsDNA mit einer Größe von ca. 5 kbp (Polyomaviren) bzw. 8 kbp (Papillomviren).

Das Genom der Polyomaviren teilt sich in eine früh und eine spät transkribierte Region. Nach Aufnahme des Virus durch Endozytose erfolgt Transport zur Kernmembran und dort Uncoating. Es kommt zunächst zur Transkription der frühen mRNAs, in denen die verschiedenen Tumor-Antigene (T-Antigene; large, small, middle) exprimiert werden, die für die Regulation der Replikation essenziell sind. Vermutlich aufgrund der DNA-Bindungseigenschaften sowie der Helikaseaktivität des großen T-Antigens wird die DNA-Replikation am „Origin of Replication“ initiiert. Die Replikation selbst erfolgt durch zelluläre DNA-Polymerasen in einem „Rolling Circle“, wobei ein Strang kontinuierlich, der andere diskontinuierlich synthetisiert wird (semidiskontinuierliche Synthese), wie dies auch bei der Replikation zellulärer DNA in der Regel der Fall ist. Aufgrund dieser bidirektionalen Replikation entstehen als replikative Intermediate sog. Concatenate, also ineinander hängende DNA-Ringe, die durch entsprechende Prozessierung getrennt werden.

Nach Beendigung der DNA-Replikation kommt es zur Expression der späten Proteine. Dies sind im Wesentlichen die Strukturproteine, die zum Kern transportiert werden. Dort erfolgt die Verpackung der viralen DNA zusammen mit zellulären Histonproteinen und sodann Fertigstellung und Ausschleusung der neuen Viruspartikel.

Die Replikation der Papillomviren ist aufgrund der Schwierigkeiten, die Viren in vitro zu züchten, weniger verstanden. Auch bei den Papillomviren ist das Genom

jedoch funktional in eine frühe (Early; E-Gene für regulatorische Proteine) und eine späte Region (Late; L-Gene für Strukturproteine) geteilt. Replikation erfolgt ebenfalls im Zellkern. Allerdings findet eine produktive Replikation nur in den differenzierten oberen Zellschichten der Epidermis statt, während in den Basalzellen die virale DNA in Plasmidform vorliegt und jeweils zusammen mit der Zell-DNA repliziert wird. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass bei Ausdifferenzierung der Zelle das Virus jeweils zu den oberflächlichen Hautschichten vordringt und sich dort vermehrt.

Den „Papovaviren“ gemeinsam ist ihre Fähigkeit zur Induktion von Transformation bzw. Tumoren (s. Kap. 7). Bei den Polyomaviren spielen die T-Antigene, v.a. das Large-T-Antigen hierbei eine wesentliche Rolle. So kann das T-Antigen die Tumorsuppressorproteine p53 und Rb105 binden und inaktivieren, aber auch Apoptose der Zelle verhindern. Ähnlich können verschiedene regulatorische Proteine der Papillomviren Transformation induzieren. So binden die E7-Proteine vieler humanpathogener Papillomviren (HPV) ebenfalls Rb105 und besitzen transaktivierende Aktivität. E6 vieler HPV-Typen bindet an p53 und destabilisiert es.

## Adenoviren

Die Familie der Adenoviren umfasst u. a. die Genera Mastadenovirus mit human- und tierpathogenen Adenoviren und Aviadenovirus mit den Adenoviren der Vögel. Adenoviren besitzen keine Hülle, das Virion besteht aus 252 Kapsomeren mit 240 Hexonen und 12 Pentonen. Aus diesen stehen sog. Fiberproteine heraus, die der Anheftung an die Wirtszelle dienen (Abb. 2.6). Das Genom umfasst eine lineare dsDNA mit 36 bis 38 kbp, die allerdings durch dimerisierte kovalent gebundene 5'-terminale Proteine quasi-zirkularisiert vorliegt.

Die Infektion der Wirtszelle erfolgt rezeptorvermittelt über Endozytose oder Makropinozytose und darauf folgenden Teilabbau des Kapsids an den Pentonbasen in den Endosomen. Diese angedauten Kapside treten durch die endosomale Membran und gelangen durch aktiven Transport entlang der Mikrotubuli an die Kernpore, wo die virale DNA in den Kern freigesetzt wird. Dort erfolgt zunächst eine sofortige „frühe“ Transkription der sog. E1A-Region und deren Translation. E1A (E: Early) wirkt transaktivierend auf die Promotoren anderer viraler Proteine, aber auch auf den Stoffwechsel der Zelle (durch E1A kann es auch zur ungehemmten Proliferation und Immortalisierung von Zellen kommen). Hierauf kommt es zur Expression weiterer früher Genprodukte, nämlich die Gene E1B, E2, E3 und E4. E2 enthält neben anderen Proteinen auch die virale DNA-Polymerase, sodass nach Expression der frühen Proteine die virale DNA-Synthese beginnt. Diese startet von beiden Enden des parentalen Genoms und nutzt ein Serin-Hydroxyl im viruskodierten terminalen Protein als Primer.

Nach der viralen DNA-Replikation werden die mRNAs für die späten Virusproteine synthetisiert, zu denen v.a. die Strukturproteine gehören. Alle späten Gene besitzen eine gemeinsame Leadersequenz, ihre Vielfalt entsteht durch umfangreiche Splice-Vorgänge.

Der Zusammenbau neuer Viren erfolgt im Zellkern. Dorthin werden zuerst die fertigen Strukturproteine transportiert. Die Hexone formen ein Präkapsid, in welches die DNA und weitere Proteine über Verpackungssequenzen eingebaut werden. Zum Schluss werden die Pentonbasen eingebaut. Die Freisetzung aus dem Zellkern erfolgt im Wesentlichen durch die Lyse der Wirtszelle.

## Herpesviren

Die Familie der Herpesviridae besteht aus folgenden Subfamilien:

- Alphaherpesvirinae mit den Genera Simplex-Varicellovirus, und Mardivirus (Marek's-Disease-ähnliche Viren)
- Betaherpesvirinae mit den Genera Cytomegalo-, Muro-megalo- und Roseolovirus (HHV-6 und HHV-7)
- Gammaherpesvirinae mit den Genera Lymphocryptovirus (Epstein-Barr- und ähnliche Viren), und Rhadinovirus (Kaposi-Sarkom-Virus: HHV-8 sowie Saimiri-Ateles-ähnliche Viren).

Herpesviren besitzen neben einer Hülle ein Tegument, das zwischen Kapsid und Hülle liegt und das regulatorische Proteine enthält, die in der Frühphase der Infektion eine wichtige Rolle spielen. Das Kapsid besteht aus 162 Kapsomeren und enthält eine lineare dicht gepackte dsDNA. Die Virionen haben einen Durchmesser von 160 bis 200 nm, die DNA umfasst je nach Virusart 120 bis 230 kbp. Das Genom der Herpes-simplex-Viren ist in einen langen und einen kurzen Abschnitt unterteilt, die jeweils von repetitiven Sequenzen flankiert sind. Durch Inversion dieser Abschnitte können bis zu 4 DNA-Isomere entstehen, die in äquimolaren Mengen vorliegen. Auch die anderen Herpesviren enthalten komplex angeordnete repetitive Elemente.

Die Infektion der Wirtszelle erfolgt über Rezeptoren und/oder eine Vielzahl schwacher molekularer Wechselwirkungen. Nach Fusion der Virushülle mit der Zellmembran kommt es zur Freisetzung des Kapsids, dessen mikrotubulären Transport an Kernporen und nachfolgend zur aktiven Einschleusung der viralen DNA in den Zellkern.

Dort erfolgt zunächst durch die zelluläre RNA-Polymerase II die Transkription sog. Immediate-Early-Gene (IE-Gene), die die Transkription der Early- und Late-Proteine (E-Proteine, L-Proteine) steuern. Die Replikation der Herpesviren erfolgt somit kaskadenartig in 3 sukzessiven Stufen. Nach Synthese der IE-Proteine erfolgt die Transkription und Translation der E-Proteine, zu denen auch die virale DNA-Polymerase sowie bei den Alphaherpes-

viren die Thymidinkinase gehört. Nach der folgenden Replikation der DNA, die über eine Rolling-Circle-Synthese abläuft, kommt es zur Transkription und Translation der L-Proteine, zu denen hauptsächlich die viralen Strukturproteine für den Aufbau des Kapsids und der Hülle gehören. Die Bildung neuer Kapside erfolgt im Zellkern. Die Kapside sprossen durch die Kernmembran, erhalten aber ihre endgültige Hülle mit den viralen Glykoproteinen erst im Zytoplasma.

Alle Herpesviren sind zur Etablierung lebenslanger Infektionen auf dem Wege der Latenz befähigt, wobei der Latenzort je nach Virusart unterschiedlich ist. Hierfür spielen je nach Herpesvirusart die latenzassoziierten Transkripte (LAT), aber auch virale und/oder zelluläre Proteine sowie so genannte microRNAs eine wesentliche Rolle. Auf welchem Wege Latenzetablierung und Reaktivierung aus der Latenz erfolgen, ist Gegenstand intensiver Forschung.

### Pockenviren

Die Familie der Pockenviren umfasst 2 Subfamilien, die Chordopoxvirinae mit den Pockenviren der Vertebraten und die Entomopoxvirinae mit den Pockenviren der Insekten. Die Chordopoxvirinae unterteilen sich wiederum in die Genera Orthopockenvirus (Variola-vera-Virus und Vacciniavirus), Parapockenvirus (Orf-Virus), Avipockenvirus (Geflügelpockenvirus), Capripockenvirus (Schafspockenvirus), Suipockenvirus (Schweinepockenvirus), Yatapockenvirus (Yaba- und Tanapockenvirus), Molluscipockenvirus (Molluscum-contagiosum-Virus) und Leporipockenvirus (Myxomvirus).

Pockenviren gehören zu den größten bekannten Viren mit einer Länge von bis zu 450 nm und einer Breite bis zu 260 nm in rautenförmiger Gestalt (noch größere Viren, z. B. das Mimivirus, werden nur bei Protisten gefunden). Unterhalb der Hülle befinden sich zusätzlich 2 Polkörperchen. Das Core beinhaltet eine lineare dsDNA, die auf Proteine aufgewickelt vorliegt. Die Enden sind kovalent geschlossen (Hairpin-Struktur). Das Virion umfasst mehr als 100 Proteine und Enzyme, die zur Replikation eingesetzt werden, wie u. a. virale DNA- und RNA-Polymerasen.

Nach Infektion der Zelle erfolgt im Zytoplasma zunächst eine Transkription der Early-Gene im Core des Virus durch viruskodierte Enzyme. Die Genprodukte wiederum führen zu einem weiteren Uncoating und darauf zur Replikation der viralen DNA an bestimmten Stellen im Zytoplasma (Viroplasma; Virusfabriken). Nach Synthese der DNA kommt es zur Transkription und Translation der späten Virusproteine, der Strukturproteine und Enzyme, die im Core verpackt werden. Der gesamte Replikationszyklus läuft im Zytoplasma ab. Die Freisetzung der umhüllten Viren erfolgt durch „budding“ an Stellen, an denen zuvor virale Glykoproteine in die Zellmembran eingelagert wurden. Wird die Zelle zuvor zerstört, so entstehen Viren ohne Hülle, die ebenfalls infektiös sind.

### 2.4.4 Zusammenbau und Freisetzung von Viren

Der Zusammenbau neuer Viruspartikel erfolgt in Abhängigkeit von der Art des Virus und seiner Nukleinsäure in mehreren Schritten. Dabei lassen sich zwei Grundprinzipien unterscheiden. Entweder bilden sich durch Zusammenlagerung der einzelnen Kapsidbestandteile genomfreie Präkapside, in die anschließend das virale Genom über spezifische Transport und Portal-Proteine eingeschleust wird (z. B. bei Herpesviren,) oder die Kapsidproteine lagern sich an das virale Genom und bilden dabei die Nukleokapsidstruktur aus (z. B. Tabakmosaikvirus). In einigen Fällen lagern sich Kapsidbestandteile zu hochmolekularen Komplexen zusammen, die als Bausteine für die Kapsidmontage dienen (z. B. die Pentonbasen bei Adenovirus; Abb. 2.6). Häufig ist die Nukleokapsidbildung ein selbstregulierter Prozess, der durch Interaktionen zwischen den Kapsidbausteinen getrieben wird. In vielen Fällen spielen aber auch zelluläre oder virale Hilfsfaktoren (Chaperone) eine entscheidende Rolle bei der Bildung und Reifung des Nukleokapsids. Die Inkorporation des viralen Genoms wird zumeist durch spezifische Interaktionen zwischen einem oder mehreren Kapsidbausteinen und dem Genom, das ein so genanntes Verpackungssignal besitzen kann, vermittelt. Kapsidbestandteile oder Präkapside können an bestimmten Stellen innerhalb der Zelle akkumulieren und bilden die häufig bereits lichtmikroskopisch zu beobachtenden Einschlusskörperchen. Hierzu gehören die zytoplasmatischen Einschlusskörperchen bei der Tollwut (Negri-Körperchen), Guarnieri-Einschlusskörperchen beim Pockenvirus oder die Kerneinschlüsse bei Infektionen mit Herpes- oder Adenoviren. Bei DNA-Viren können die Präkapside wieder in den Kern zurückwandern, wo es zu Enkapsidierung der viralen DNA aufgrund spezifischer Sequenzinteraktionen zwischen der Nukleinsäure und den Kapsidproteinen kommt.

Eine Freisetzung kann bei Viren ohne Hülle durch Lyse der Wirtszelle, aber auch durch Exozytose, bei umhüllten Viren häufig durch „Budding“ erfolgen. Als „Budding“ (Sprossung) bezeichnet man den Durchtritt des Nukleokapsids durch eine zelluläre Membran (Kern-, ER-, Golgi- oder Zytoplasmamembran) an Stellen, an denen bereits virale Proteine, Matrix- und Glykoproteine, in diese Membran eingelagert sind. An diesen Stellen kommt es dann zu einer spezifischen Interaktion zwischen viralen Membranproteinen und Nukleokapsidproteinen, die den Budding-Prozess ermöglichen. Während Retro-, Orthomyxo-, Paramyxo- und Rhabdoviren durch die Plasmamembran sprossen, erhalten Rotaviren ein zweites Kapsid durch „Budding“ am endoplasmatischen Retikulum (ER) und Corona- und Bunyaviren ihre Hülle durch „Budding“ am ER und Golgi-Apparat. Bei den Herpesviren erfolgt ein erstes „Budding“ an der inneren Kernmembran in das ER-Lumen (Abb. 2.13). Das Virus verliert diese Hülle jedoch wieder beim Austritt aus dem ER und durchläuft nach Transport

des Nukleokapsids zum Golgi einen zweiten „Budding“-Prozess in das Lumen des Golgi-Apparats.

Während der Virusmontage, z.T. aber auch erst nach dem Ausschleusen (z.B. HIV) kann es zu einer Reifung des Viruspartikels kommen, die mit strukturellen Umlagerungen einhergehen. Diese werden häufig durch virale Proteasen ausgelöst, die in das Viruskapsid eingebaut werden und durch Spaltung von Kapsidbestandteilen die Umlagerungen überhaupt ermöglichen. Eine Blockade dieser Reifung führt zu nicht infektiösen Viren, eine Eigenschaft, die man sich bei der HIV-Therapie mit Proteasehemmern zunutze macht.

## 2.5 Ordnungsprinzipien und Taxonomie

In früheren Jahren wurden Viren gegenüber Bakterien in erster Linie aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften abgegrenzt. Viren wurden als ultrafiltrierbar, im Lichtmikroskop nicht sichtbar und auf konventionellen Nährböden nicht züchtbar bezeichnet. Aufgrund dieser Charakteristika war eine weitere Einteilung der Viren nicht möglich. Erst in den 1950er Jahren mit Etablierung serologischer Methoden, Reinigungsmethoden durch Ultrazentrifugation und Untersuchungsmöglichkeit durch die Elektronenmikroskopie wurde die Erfassung weiterer Charakteristika möglich. Gleichzeitig erfolgte aufgrund neuer Methoden, vor allem auch der Möglichkeit der Virusanzucht, zunächst im bebrüteten Hühnerei, später in Zellkultur, in kurzer Zeit die Entdeckung neuer Viren. Entsprechend dem damaligen Wissen erfolgte eine Klassifizierung in erster Linie nach Art der Krankheitssymptome sowie nach Größe und morphologischen Kriterien. Mit der Entdeckung der DNA-Doppelhelix durch Watson und Crick hielt jedoch auch die Molekularbiologie Einzug in die Virologie, was dazu führte, dass vorwiegend molekularbiologische Kriterien wie die Art des viralen Genoms oder der Replikationsmodus in taxonomische Betrachtungen eingingen.

Bereits 1966 gründete eine Gruppe engagierter Virologen das bis heute bestehende „International Committee on Taxonomy of Viruses“ (ICTV), welches sich mit allen taxonomischen Fragen und viralen Ordnungsprinzipien befasst. Die derzeitigen taxonomischen Kriterien richten sich in erster Linie nach dem Typ der Nukleinsäure, dem

Grad der Sequenzhomologie mit bekannten Viren, der Art des Kapsids und dem Vorhandensein einer Hülle. Hieraus ergeben sich dann in absteigender Reihenfolge Virusfamilien, die als „-viridae“ bezeichnet werden, Subfamilien mit dem Suffix „-virinae“, Virusgenera mit der Bezeichnung „-virus“ und Spezies ebenfalls mit der Bezeichnung „-virus“. Unterhalb der Klassifikation als Spezies existiert noch der Virusstamm. Hauptkriterien für die Zusammenfassung von Viren in einer Familie ist ein gemeinsamer evolutionärer Ursprung, abgrenzbare Genomstruktur, vergleichbarer Replikationsmodus und abgrenzbare Morphologie. Diese Kriterien treffen auch auf die Mitglieder einer Virussubfamilie und eines Virusgenus zu, werden dort jedoch zunehmend enger ausgelegt. Insbesondere der gemeinsame evolutionäre Ursprung spielt hier eine entscheidende Rolle. Einige verwandte Virusfamilien wurden zu Ordnungen zusammengefasst, z.B. die Virusfamilien mit einem nicht segmentierten Minusstrang-RNA-Genom zur Ordnung Mononegavirales. Für die meisten Virusfamilien gibt es allerdings keine Ordnungen. Die wichtigste taxonomische Stufe ist die Spezies. Sie definiert sich zusätzlich zu den oben genannten Kriterien nach einheitlichen strukturellen und physikochemischen Eigenschaften, sowie einheitlichen molekularbiologischen, biochemischen und serologischen Kriterien.

Neben dem taxonomischen System der ICTV gibt es noch weitere Systeme der Virusklassifikation, deren bekanntestes das Baltimore-Schema ist (benannt nach dem Nobelpreisträger David Baltimore). Hierbei werden die Viren in Abhängigkeit von ihrem Genom (DNA, RNA, Doppelstrang, Einzelstrang) und ihrer Replikationsstrategie (Minus- oder Pluspolarität des Genoms, reverse Transkription) in die einzelnen Klassen eingeteilt. Hierbei umfassen die Viren der Baltimore-Gruppe I die Viren mit doppelsträngiger DNA als Genom, Viren der Baltimore-Gruppe II solche mit einzelsträngiger DNA als Genom, die Gruppe III Viren mit Doppelstrang-RNA, die Gruppe IV Viren mit positiver Einzelstrang-RNA, die Gruppe V Viren mit negativer Einzelstrang-RNA, die Gruppe VI Viren mit positiver Einzelstrang-RNA und reverser Transkription und die Gruppe VII Doppelstrang-DNA, die zur Replikation einen RNA Zwischenschritt benutzt (z.B. Hepdnaviridae).

Eine Liste der derzeit angewandten Kriterien zur taxonomischen Erfassung von Viren findet sich in Tab. 2.3, eine Übersicht über die Virusfamilien, Genera und Spezies in Tab. 2.4 sowie eine Übersicht über die morphologischen Eigenschaften der einzelnen Virusfamilien in Abb. 2.14.

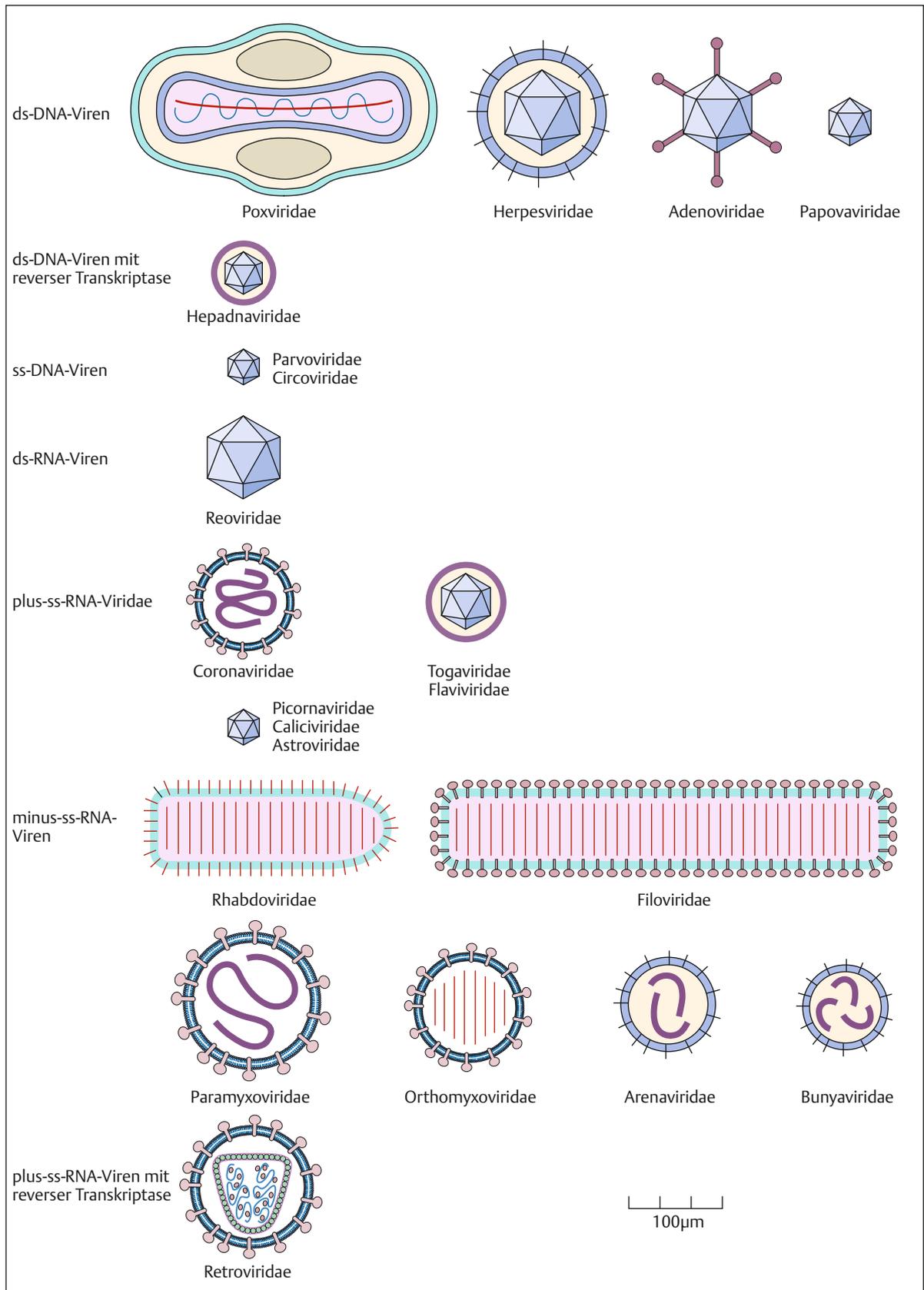


Abb. 2.14 Morphologie verschiedener Virusfamilien.

Tabelle 2.3 Kriterien für die taxonomische, physikalische und biologische Zuordnung von Viren.

Genomstruktur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Nukleinsäure: DNA/RNA</li> <li>• Einzel- oder Doppelstrangnukleinsäure (ss oder ds)</li> <li>• Polarität: plus/minus/ambisense</li> <li>• linear oder zirkulär</li> <li>• unsegmentiert/segmentiert/Zahl der Segmente</li> <li>• Genomlänge, Basenzahl</li> <li>• Zahl und Anordnung verwandter Gene</li> <li>• Sequenzhomologie</li> <li>• 5'-terminale kovalent gebundene Proteine</li> <li>• 5'-Capstruktur</li> <li>• Poly-A-Sequenz am 3'-Terminus</li> <li>• Variabilität, Genotypen, Subtypen</li> </ul>
Replikation, Expression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ort der Nukleinsäurereplikation</li> <li>• Art der Nukleinsäurereplikation</li> <li>• Transkription</li> <li>• RNA-Prozessierung, z. B. Spleißen</li> <li>• Translation</li> <li>• posttranslationale Modifikation</li> <li>• Ort der Virusmontage, Virogenese und Reifung</li> <li>• Art der Freisetzung</li> </ul>
Proteine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahl und Größe (Molmasse) der Proteine</li> <li>• Strukturproteine/Nichtstrukturproteine</li> <li>• Funktion der Proteine <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei der Anheftung und Einschleusung (Fusionsproteine, Hämagglutinine etc.),</li> <li>– im Replikationszyklus (Polymerasen, Proteasen, Transaktivatoren etc.),</li> <li>– beim Aufbau des Virions und dessen Ausschleusung</li> </ul> </li> <li>• Aminosäuresequenzähnlichkeit</li> <li>• Antigenität der Proteine (Gruppenantigene)</li> <li>• Kreuzneutralisierbarkeit</li> </ul>
Eigenschaften des Virions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe</li> <li>• Morphologie (ikosaederförmig/helikale etc.)</li> <li>• Aufbau des Kapsids aus Kapsomeren und Protomeren</li> <li>• evtl. Vorliegen von Tegumenten</li> <li>• Vorliegen einer Hülle</li> </ul>
physikalische Eigenschaften (diese Eigenschaften werden nicht zur Einteilung in Virusfamilien herangezogen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thermostabilität</li> <li>• pH-Stabilität</li> <li>• Licht- (UV-) und Strahlenstabilität</li> <li>• Lösemittelstabilität</li> <li>• Detergenzstabilität</li> </ul>
biologische Eigenschaften (diese Eigenschaften werden nicht zur Einteilung in Virusfamilien herangezogen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirtsspektrum</li> <li>• Organtropismus</li> <li>• Krankheitsspektrum</li> <li>• Pathogenität</li> <li>• Latenz/Persistenz</li> <li>• Zytopathischer Effekt</li> <li>• Art der Übertragung</li> <li>• Vektorabhängigkeit</li> <li>• geografische Verbreitung</li> </ul>

Tabelle 2.4 Übersicht über ausgewählte Virusfamilien, Genera und Spezies mit besonderer Berücksichtigung humanpathogener Viren.

Typ Nukleinsäure	Genom (Größe kb)	Hülle Struktur	Virusfamilie	Subfamilie	Genus	wichtige Spezies/Besonderheiten	
dsDNA	linear, kovalent geschlossene Enden (130–175)	rautenförmiges Virus mit Länge von 230–330 nm und Breite von 170–260 nm, externe Hülle, 2 Polkörperchen	Poxviridae	Chordopoxvirinae	Orthopoxvirus	Variola-Virus Vaccinia-Virus Extremelia-Virus	
					Parapoxvirus	Orf-Virus Pseudocowpox-Virus	
					Molluscipoxvirus	Molluscum-Contagiosum-Virus	
					Yatapoxvirus	Yaba-monkey-tumor-Virus Tanapox-Virus	
linear (125–240)	Virus mit Glykoproteinhülle und 162 Kapsomeren, Tegument Ø 150–220 nm, ikosaedrisches Kapsid (12 Pentone, 150 Hexone) mit Ø ca. 100 nm		Herpesviridae	Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Humanes Herpesvirus 1 (HSV-1) Humanes Herpesvirus 2 (HSV-2) Cercopithecines Herpesvirus 1, 2 (B-Virus)	
					Varicellovirus	Humanes Herpesvirus 3 (Varizella-Zoster-Virus) Schweineherpesvirus 1 (Pseudorabies-Virus) Rinderherpesvirus 1 (Rindertracheitisvirus)	
					Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Humanes Herpesvirus 5 (Cytomegalievirus)
						Roseolovirus	Humanes Herpesvirus 6 Humanes Herpesvirus 7
					Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Humanes Herpesvirus 4 (Epstein-Barr-Virus)
						Rhadinovirus	Humanes Herpesvirus 8 (Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus) Saimiriines Herpesvirus 2 Atelines Herpesvirus 2 (Herpesvirus saimiri und ateles)
linear, 5' terminales Protein (28–45)	keine Hülle, Ø ca. 60–90 nm, 240 Hexone, 12 Pentone mit Fibren		Adenoviridae		Mastadenovirus	Humanes Adenovirus A 12, 18, 31 Humanes Adenovirus B 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50 Humanes Adenovirus C 1, 2, 5, 6 Humanes Adenovirus D 8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51 Humanes Adenovirus E 4 Humanes Adenovirus F 40, 41	

Fortsetzung Tabelle 2.4

Typ Nukleinsäure	Genom (Größe kb)	Hülle Struktur	Virusfamilie	Subfamilie	Genus	wichtige Spezies/Besonderheiten
	zirkulär, kovalent geschlossen, superhelikal, Histon-assoziiert (5)	keine Hülle, Ikosaederform, 72 Kapsomere, Ø 45–55 nm	Polyomaviridae		Polyomavirus	BK Polyomavirus JC Polyomavirus Simian Virus 40
	zirkulär, kovalent geschlossen, superhelikal, Histon-assoziiert (7–8)	keine Hülle, Ikosaederform, 72 Kapsomere, Ø 45–55 nm	Papillomaviridae		Papillomavirus	Humanes Papillomavirus 1–82
ssDNA	linear plus/minus (4–6)	keine Hülle, Ikosaederform, 32 Kapsomere, T = 3, Ø 18–26 nm	Parvoviridae	Parvovirinae	Erythrovirus Dependovirus	B19-Virus Humanes Bocavirus 1, 2 Adeno-associated Virus 1–6
partiell ds/ssDNA (RT)	offen zirkulär, 5'terminales Protein am Minus-Strang, gecappter 5'RNA-Primer am Plus-Strang (3)	Hülle Ø 45 nm Kapsid (Ø 34 nm)	Hepadnaviridae		Orthohepadnavirus Avihepadnavirus	Hepatitis-B-Virus Woodchuck-Hepatitis-Virus Enten-HBV
ssRNA RT	linear, Dimer, plus (7–12)	Hülle, sphärisch Ø 80–100 nm, Kapsid	Retroviridae	einfache Retroviren	Alpharetrovirus	Rous-Sarcom-Virus
				Komplexe Retroviren	Deltaretrovirus	Humanes T-lymphotropes Virus 1 und 2
					Lentivirus	Humanes Immundefizienz-Virus 1, Gruppen M,N,O Humanes Immundefizienz-Virus 2, Clades A, B
dsRNA	linear, 10–12 Segmente (19–32)	keine Hülle, Doppelkapsid in Ikosaederform, Ø 80 nm	Reoviridae		Orthoreovirus	(Mammalian) Orthoreovirus Typ 1–3
					Rotavirus	Rotavirus A–E, F, G
					Orbivirus	Blauzungkrankheit der Rinder und Schafe
					Coltivirus	Subgruppe A: Colorado-tick-fever-Virus 1, 2 Eyach-Virus Subgruppe B: Banna-Virus
ssRNA	linear, minus (6)	Hülle	Bornaviridae		Bornavirus	Borna-Disease-Virus
	linear, minus (19)	Hülle, unregelmäßig gekrümmte Fäden, Länge bis 1000 nm, Ø 80 nm, Nukleokapsid helikal, Ø 50 nm	Filoviridae		Marburg-Virus	Marburg-Virus
					Ebola-Virus	Côte-d'Ivoire-Ebola-Virus Reston-Ebola-Virus Sudan-Ebola-Virus Zaire-Ebola-Virus

Fortsetzung Tabelle 2.4

Typ Nukleinsäure	Genom (Größe kb)	Hülle Struktur	Virusfamilie	Subfamilie	Genus	wichtige Spezies/Besonderheiten
linear, minus (15)		Hülle Ø 150–300 nm, Nukleokapsid helikal, Ø 12–18 nm	Paramyxoviridae	Paramyxovirinae	Respirovirus	Humanes Parainfluenza-Virus 1 und 3 Sendai-Virus
					Rubulavirus	Humanes Parainfluenza-Virus 2 und 4 (4a und 4b) Mumps-Virus Newcastle-Disease-Virus
					Morbillivirus	Masernvirus Rinderpestvirus
				Pneumovirinae	Pneumovirus	Humanes Respiratory-Syncytial-Virus (A2, B1, S2)
					Metapneumovirus	Humanes Metapneumovirus
					Henipavirus	Nipahvirus Hendravirus Menanglevirus Tiomanvirus
linear, minus (11–15)	Hülle Gewehrkegelform, Länge 130–150 nm, Ø 70–90 nm, Nukleokapsid helikal, Ø 50 nm	Rhabdoviridae		Vesiculovirus	Chandipura-Virus Cocal-Virus Piry-Virus Vesicular-stomatitis-Alagoas-Virus Vesicular-stomatitis-Indiana-Virus Vesicular-stomatitis-New-Jersey-Virus	
				Lyssavirus	Australian-bat-Lyssavirus Duvenhage-Virus European-bat-Lyssavirus 1 und 2 Mokolavirus Rabiesvirus	
linear, minus, 6–8 Segmente (10–15)	Hülle pleomorph, Ø 90–120 nm, Nukleokapsid helikal, Ø 9–15 nm	Orthomyxoviridae		Influenzavirus A Influenzavirus B Influenzavirus C Thogotovirus	Influenza-A-Virus Influenza-B-Virus Influenza-C-Virus	
linear, minus, 3 Segmente (11–12)	Hülle Ø 90–120 nm, 3 Nukleokapside helikal	Bunyaviridae		Bunyavirus	Batama-Virus Bunyamwera-Virus Bwamba-Virus California-Encephalitis-Virus Caraparu-Virus Guama-Virus Marituba-Virus Oriboca-Virus Oropouche-Virus Tacaiuma-Virus Tete-Virus	

Fortsetzung Tabelle 2.4

Typ Nukleinsäure	Genom (Größe kb)	Hülle Struktur	Virusfamilie	Subfamilie	Genus	wichtige Spezies/Besonderheiten
					Hantavirus	Andes-Virus Bayou-Virus Dobrava-Belgrade-Virus El-Moro-Canyon-Virus Hantaan-Virus Isla-Vista-Virus New-York-Virus Puumala-Virus Seoul-Virus Sin-Nombre-Virus Tula-Virus
					Nairovirus	Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber-Virus Dugbe-Virus Sakhalin-Virus
					Phlebovirus	Chandiru-Virus Punta-Toro-Virus Rift-Valley-Fever-Virus Sandfly-Fever-Naples-Virus Uukuniemi-Virus
	linear, plus/minus, 2 Segmente (11)	Hülle pleomorph, Ø 50–360 nm, 2 Nukleokapside helikal, pleomorph	Arenaviridae		Arenavirus	Alte Welt: Lassa-Virus Lymphocytic Choriomeningitis-Virus Mopeia-Virus Neue Welt: Guanarito-Virus Junin-Virus Machupo-Virus Sabia-Virus Tacaribe-Virus Arroyo-Virus u. a.
ssRNA viroidartig	zirkulär, minus (1,7)		Deltavirus		Hepatitis-Delta-Virus	HDV Genotyp 1 (USA, Europa, China), 2 (Japan), 3 (S-Amerika) Afrikanische Claden
ssRNA	linear, plus (7–8)	keine Hülle, Iko-saederform, 12 Kapsomere, T = 3, Ø 28–30 nm	Picornaviridae		Enterovirus	Human Enterovirus A: (Coxsackievirus A2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, Enterovirus 71) Human Enterovirus B: (Coxsackievirus B1–6, A9, Echovirus 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33, Enterovirus 69) Human Enterovirus C: (Coxsackievirus A1, 11, 13, 15, 17–22, 24) Human Enterovirus D: (Enterovirus 68, 70) Poliovirus: (Poliovirus 1–3)
					Rhinovirus	Human Rhinovirus A: (Rhinovirus 1, 2, 7, 9, 11, 15, 16, 21, 29, 36, 39, 49, 50, 58, 62, 65, 85, 89) Human Rhinovirus B: (Rhinovirus 3, 14, 72)

Fortsetzung Tabelle 2.4

Typ Nukleinsäure	Genom (Größe kb)	Hülle Struktur	Virusfamilie	Subfamilie	Genus	wichtige Spezies/Besonderheiten
					Cardiovirus	Encephalomyocarditis-Virus Theilovirus: (Vilynisk human Encephalomyelitis-Virus)
					Aphthovirus	(Maul- und Klauenseuche-Virus)
					Hepatovirus	Hepatitis-A-Virus
					Parechovirus	Human Parechovirus (1, 2)
		Keine Hülle, Ikosaederform, 32 Kapsomere, T = 3, Ø 35–40 nm	Caliciviridae		Norovirus	Norovirus (Norwalk-Virus)
					Sapovirus	Sapporo-Virus
linear, plus (7)		keine Hülle, Ø 27–34 nm	Hepeviridae		Hepevirus	Hepatitis-E-Virus
linear, plus (7–8)		keine Hülle, Ikosaederform, Ø 35–40 nm	Astroviridae		Astrovirus	Human Astrovirus (1–8)
linear, plus (27–31)		Hülle 120–160 nm, Kapsid helikal, Ø 20 nm	Coronaviridae		Coronavirus	Human Coronavirus 229E, OC43 SARS-Virus
					Torovirus	Human Torovirus
linear, plus (10–12)		Hülle Ø 40–50 nm, Nukleokapsid sphärisch Ø 30–35 nm	Flaviviridae		Flavivirus	Tick-borne: Kyasanur Forest-disease-Virus Omsk Hemorrhagic-ferver-Virus Powassan-Virus Tick-borne Encephalitis-Virus (FSME, RSSE) Mosquito-borne: Aroa-Virus Dengue-Virus (1–4) Japanese Encephalitis-Virus Murray-Valley Encephalitis-Virus St.-Louis Encephalitis-Virus Usutu-Virus West-Nile-Virus Yellow-Fever-Virus Kunjin-Virus u. a.
					Hepacivirus	Hepatitis-C-Virus(Cluster 1–6) Cluster 1: Genotyp 1a, b Cluster 2: Genotyp 2a, b Cluster 3: Genotyp 3a, 10a Cluster 4: Genotyp 4a Cluster 5: Genotyp 5a Cluster 6: Genotyp 6a, 11a
		Hülle Ø 60–70 nm, Kapsid Ikosaederform	Togaviridae		Alphavirus	Chikungunya-Virus O'nyong-nyong-Virus Ross-River-Virus Semliki-Forest-Virus Sindbis-Virus
					Rubivirus	Rubella-Virus (Rötelnvirus)

# 3 Eintritt und intrazellulärer Transport

M. Kann

## 3.1 Einleitung

Nach dem makroskopischen Anhaften oder Eindringen in den Wirt kann der Infektionsvorgang von Viren in drei übergeordnete Etappen unterteilt werden:

- das Finden und Anheftung an die Zielzellen,
- das Eindringen in die Zelle und
- den intrazellulären Transport in das zelluläre Kompartiment, in dem das virale Genom multipliziert wird. Der Ort der Multiplikation hängt von den benötigten Wirtsproteinen ab und kann entweder im Zytoplasma (die meisten RNA-Viren außer z. B. Influenza) oder im Kern (alle DNA-Viren außer Poxviridae) stattfinden. Vergesellschaftet mit dem intrazellulären Transport ist die Freisetzung des Genoms aus der umhüllenden viralen Proteinstruktur (Uncoating).

## 3.2 Bindung an die Zelle und Signalinduktion

Da Viren unterschiedliche Rezeptoren erkennen, wird diesbezüglich auf die jeweiligen virusspezifischen Kapitel verwiesen. Dennoch gibt es einige gemeinsame Charakteristika, die hier erwähnt werden sollen. Dazu gehört, dass man zwischen relativ unspezifischen **Anheftungsfaktoren** und spezifischen **Rezeptoren** unterscheiden kann. Während die Anheftungsfaktoren Viren auf der Zelloberfläche konzentrieren, können Rezeptoren Strukturänderungen der Viren induzieren und auch zumeist intrazelluläre **Signalkaskaden** aktivieren, die den Eintritt des Virus in die Zelle fördern (Marsh u. Helenius 2006).

Ungeachtet einer spezifischen Bindung zwischen dem einzelnen Rezeptormolekül und Virus ist die Affinität häufig nur gering. Die Bindung der repetitiv vorhandenen viralen Oberflächenproteine an viele Rezeptormoleküle bewirkt jedoch eine starke, nahezu irreversible Virusanheftung. Die dadurch ausgelöste Akkumulation von Rezeptoren an der Bindungsstelle ist vielfach die molekulare Grundlage für die Induktion von Signalkaskaden und/oder einer lokalen Anreicherung von intrazellulären Molekülen, die die Aufnahme des Virus bewirken. Adenoviren z. B. aktivieren durch die Bindung an Integrine und andere Rezeptoren Proteinkinasen, die eine lokale Polymerisation von Aktin und Clathrin bewirken, was wiederum die Virusaufnahme über Endozytose initiiert. Systematische Untersuchungen von Proteinkinasen, die an dem Eindringen von Viren über

Endozytose oder Cavaeolae (s. unten) beteiligt sind, zeigen ein überaus komplexes Bild: Unter 590 untersuchten Proteinkinasen waren 208 in mindestens eine der beiden Aufnahmepfade eingebunden (Pelkmans et al. 2005).

## 3.3 Eintritt in die Zelle

Generalisiert gilt, dass **umhüllte Viren** über Fusion ihrer Virushülle mit einer zellulären Membran in die Zelle eindringen, wohingegen **nicht umhüllte Viren** eine Pore in der zellulären Membran formen müssen, oder die Membran lysieren. Die zu passierende Membran ist entweder die Plasmamembran oder die Membran des Vesikels in das das Virus aufgenommen wurde. Eine Übersicht über die verschiedenen Wege ist in Abb. 3.1 dargestellt.

Die einfachste Form, die Fusion mit der Plasmamembran, ist für etliche umhüllte Viren beschrieben. Unter ihnen sind Herpesviren (Herpes-simplex-Virus 1 [HSV 1]), Paramyxoviren (z. B. Sendai-Virus) und etliche Retroviren inkl. HIV. Eine Gemeinsamkeit ist ein pH-unabhängiges hydrophobes **Fusionspeptid**, das nach Anheftung an die zellulären Rezeptoren exponiert wird. Das Peptid inseriert in die Zellmembran wobei es Hemifusion noch ohne Porenbildung auslöst. Benachbart zum Fusionspeptid befindet sich ein Bündel von 6 interagierenden alpha-Helices, die durch Umklappen die virale mit der zellulären Membran völlig verschmelzen und dann die Fusionspore erzeugen. Durch diese Pore gelangen die Nukleokapside in das Zytoplasma (Abb. 3.2).

Im Gegensatz dazu scheinen nicht umhüllte Viren die Plasmamembran nicht direkt zu durchdringen, sondern zunächst in ein Vesikel – wie z. B. Endosomen – aufgenommen zu werden. Ein Problem bei den Untersuchungen zur Virusaufnahme ist jedoch, dass viele Viren nicht nur einen, sondern mehrere verschiedene Aufnahmewege benutzen können. Vielfach ist dabei unklar, welcher Pfad zu einer produktiven Infektion führt.

Der beststudierte und wohl häufigste Aufnahmemodus ist die Clathrin-vermittelte Endozytose. Hierbei polymerisiert das Protein Clathrin an der Innenseite der Plasmamembran, gegenüberliegend der viralen Bindungsstelle. Über den Zwischenschritt einer Invagination formt sich ein mit einem Clathrin-Netzwerk umgebenes Vesikel, von dem sich nach Abschnürung von der Plasmamembran – vermittelt durch das zelluläre Protein Dynamin – und Eindringen in das Zytoplasma, die Clathrinmoleküle wieder lösen. Diesen Mechanismus nutzen z. B. Influenza-, Adeno-,

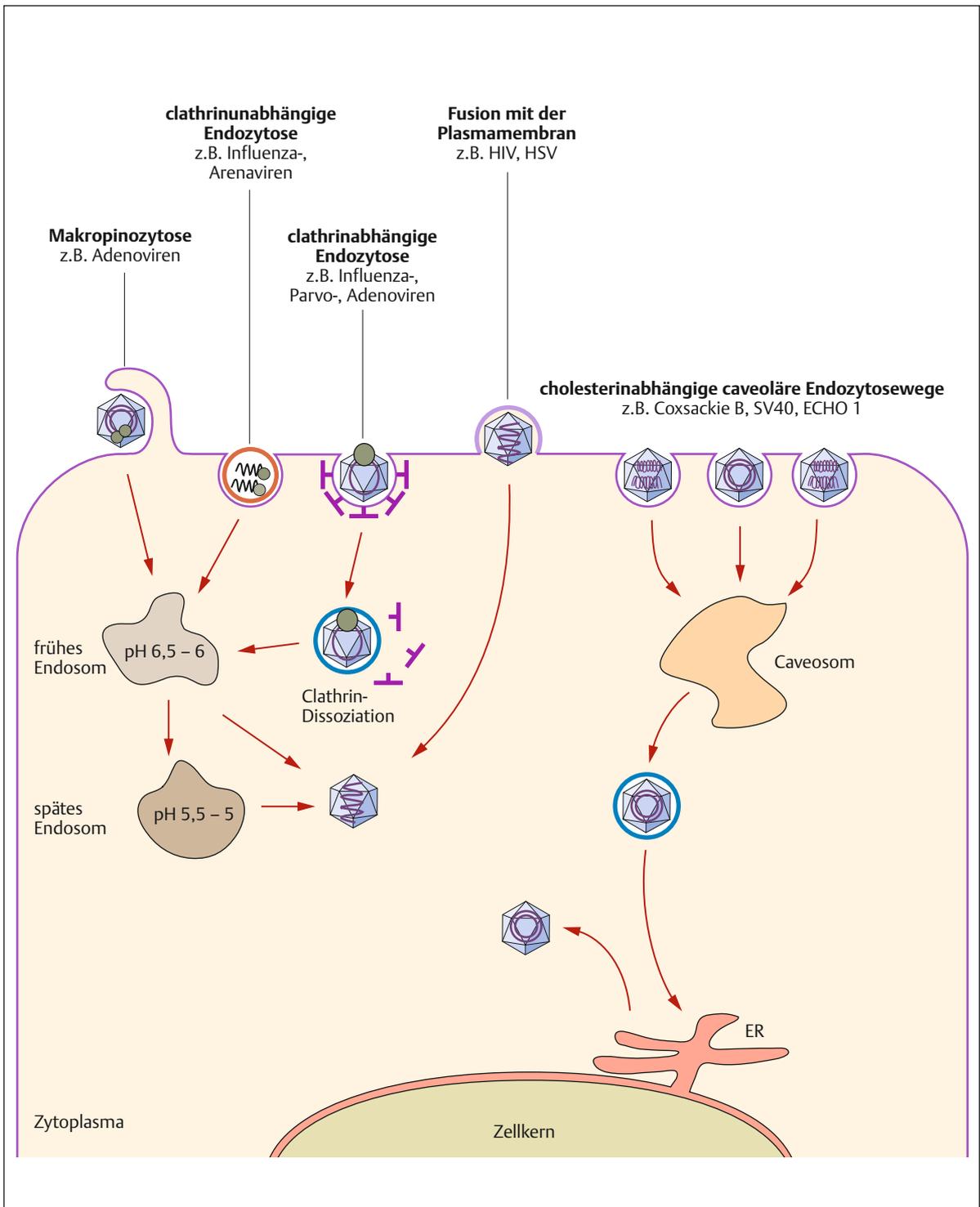


Abb. 3.1 Aufnahme von Viren in die Zelle. Schematische Darstellung der Aufnahmepfade. Die Pfeile stellen den Ablauf der Infektionen dar. Die T stellen Clathrin-

Moleküle dar. Die genannten Viren stellen Beispiele dar. Weitere Beschreibungen finden sich im Text (Quelle: Marsh u. Helenius 2006).

Parvo-, Ebolaviren, sowie das Vesikuläre-Stomatitis-Virus (VSV) und das SARS-Coronavirus. Die Virionen werden innerhalb der Endosomen zum einen in Richtung Zellkern transportiert, zum anderen einer zunehmenden Ansäuerung ausgesetzt. So beträgt der pH in frühen Endosomen 6,5 bis 6,0, in späten Endosomen 5,5 bis 5,0. Die Ansäu-

erung bewirkt eine Strukturänderung der Virushülle, die die Exposition des hydrophoben Fusionsseptids bewirkt. Der weitere Ablauf ist wie oben und detailliert für das Influenzavirus beschrieben, welches im sauren pH mit der endosomalen Membran interagiert und eine Pore bildet, durch die die viralen RNA-Protein-Komplexe in das Zytoplasma gelangen.

Neben der Ansäuerung unterliegen einige Viren zusätzlich noch Modifikationen durch pH-abhängige Proteasen (z. B. Cathepsin L und B), die erst die Freisetzung der Viren ins Zytoplasma erlauben (z. B. Ebola, SARS-Coronavirus und Reoviren).

**!** Unabhängig vom Mechanismus gilt jedoch, dass ein koordiniertes „Entkommen“ aus den Endosomen essenziell für die Infektion ist: Ein Verweilen in den Vesikeln würde entweder eine Degradation der Viren im Lysosom nach sich ziehen, oder – im Fall des Recyclings von Endosomen – zur Wiederfreisetzung der Viren aus der Zelle an der Plasmamembran führen.

Neben der Clathrin-vermittelten Endozytose existieren noch weitere – Clathrin-unabhängige – Pfade. Arenaviren, aber auch ein gewisser Anteil der Influenzaviren wird durch Clathrin-unabhängige Endozytose aufgenommen. Ein Teil der Adenoviren dringt über Makropinozytose – die eigentlich der Flüssigkeitsaufnahme dient – in die Zelle ein. Beide Aufnahmewege münden jedoch in der Fusion mit frühen Endosomen, sodass der weitere Weg der Viren identisch ist mit dem der Viren, die über Clathrin-vermittelte Endozytose aufgenommen werden (Abb. 3.1).

Daneben existieren weitere Eintrittsmechanismen, die pH-unabhängig sind. Diese Wege unterscheiden sich anhand einiger Schlüsselkomponenten (Caveolin, Dynamin 2) deren Diskussion aber der Spezialliteratur überlassen bleiben muss. Polyomaviren, das Coxsackie-B-Virus und das ECHO-1-Virus dringen über diese Pfade in ihre Zielzellen ein, die physiologisch der Aufnahme von Lipiden dienen. In so genannten Caveolae werden sie zu Caveosomen transportiert, wo eine „Umsortierung“ der Lipide stattfindet. In neue Vesikel verpackt werden die Viren von dort aus zum ER transportiert, wo die wenig verstandene Freisetzung ins Zytoplasma erfolgt.

## 3.4 Intra-zytoplasmatischer Transport

Zur Replikation ihres Genoms und ihrer Proteine verwenden alle Viren verschiedene wirtseigene Mechanismen. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Vervielfältigung viraler DNA, die Transkription und die Translation. Da die dazu notwendigen zellulären Enzyme in unterschiedlichen Kompartimenten vorhanden sind, müssen Viren

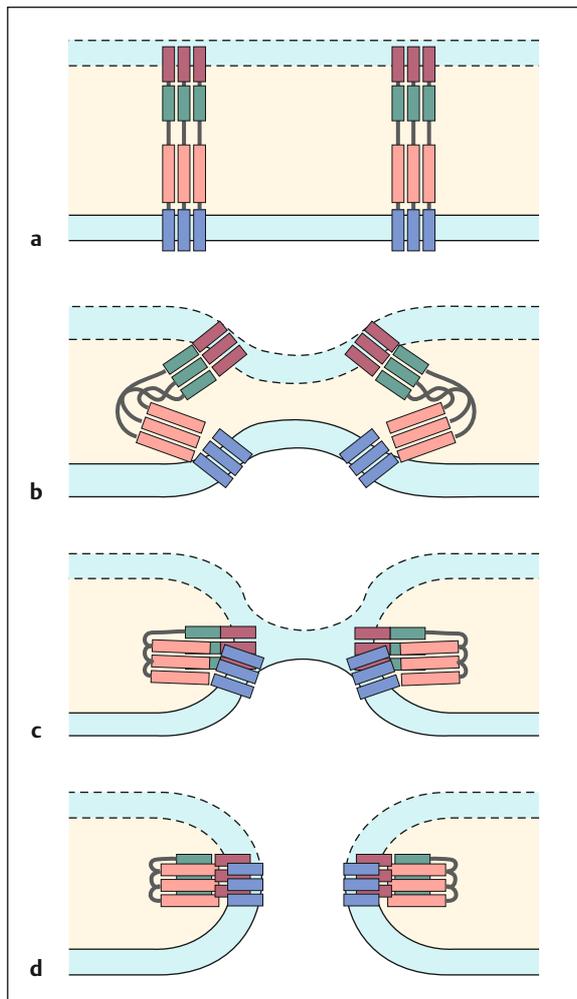


Abb. 3.2 Schematische Darstellung von Fusionsseptid-bedingten Membranfusionen. Das abgebildete Schema ist dem Fusionsvorgang von Influenzaviren nachempfunden und bezieht sich auf so genannte Klasse-I-Fusionsproteine. Das Prinzip ist auch auf Klasse-II-Fusionsproteine und unabhängig von der zellulären Membran anwendbar. (Quelle: Jardetzky u. Lamb 2004).

- Das Fusionsseptid (in violett) wird in die zelluläre Membran (gepunktete Linie) inseriert. Über 2 alpha-Helices (grün/braun) ist das Peptid mit einer in der Virusmembran (durchgezogene Linie) inserierten Ankerdomäne (in Dunkelblau) verbunden.
- Die Insertion in die zelluläre Membran verursacht eine Umfaltung, die zur Annäherung der Membran führt.
- Diese führt zur Verschmelzung der äußeren Membranen von Virushülle und zellulärer Membran (Hemifusion).
- Durch weitere Annäherung der Ankerdomäne mit dem Fusionsseptid kommt es schließlich zur Porenbildung.

ihr Genom zunächst an den passenden Ort transportieren (lassen).

Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Zellkern, in dem die verschiedenen zellulären DNA-anhängigen Polymerasen vorhanden sind. Das Genom von Viren mit einer nukleären Phase muss dabei zunächst das Zytoplasma passieren. Die hohe Proteinkonzentration des Zytoplasmas, ca. 30% (v/w) bzw. 300 mg/ml, bewirkt dabei eine hohe Viskosität, die in etwa dem 500-fachen einer wässrigen Lösung entspricht. Makromolekül-Komplexe – wie eben auch Viren – können daher nur sehr eingeschränkt diffundieren. So zeigten Mikroinjektionen von farbmarkierten Latexkügelchen, dass ein Durchmesser über 50 nm eine signifikante Diffusion verhindert.

Es existieren zwei unterschiedliche Möglichkeiten, wie Viren im Zytoplasma transportiert werden können: innerhalb oder außerhalb von Vesikeln (Abb. 3.3). Dabei sind jedoch sowohl die Vesikel als auch die Viren in der Regel größer als 50 nm. So haben z.B. Adenoviren einen Durchmesser von 70 bis 90 nm und HSV-Kapside einen

Durchmesser von 100 bis 110 nm. Daher bedienen sich solche Viren, aber auch die Vesikel, **aktiver, gerichteter Transportmechanismen**. Vermutlich aus Gründen der Infektionseffizienz gilt dies aber auch für kleinere Viren wie Parvoviren (18 bis 26 nm) oder Hepatitis-B-Viren (HBV; Kapsid-Durchmesser: 32 und 36 nm), die theoretisch per Diffusionem den Zellkern erreichen könnten.

Zum intrazytosolischen Transport stellt die Zelle zwei Systeme zur Verfügung: **Aktinfilamente** (auch als Mikrofilamente bezeichnet) und **Mikrotubuli**. Der Transport mittels Aktinfilamente erfolgt meist über Polymerisation des Proteins Aktin, welches zu wachsenden Filamenten führt, die dann die gekoppelte Fracht „durch die Zelle schieben“. Für den Transport von Viren – im Gegensatz zu intrazellulären Bakterien wie Listerien – scheint dieser Transport nur selten verwendet zu werden; so z.B. für das Nuclear-Polyhedrosis-Virus und für Vacciniaviren. Viel häufiger werden Mikrotubuli verwendet; so z.B. beim Transport von Adenoviren, HSV-1-Kapsiden, Parvoviren, Polyomaviren und HBV-Kapsiden, die alle im Zellkern repliziert werden.

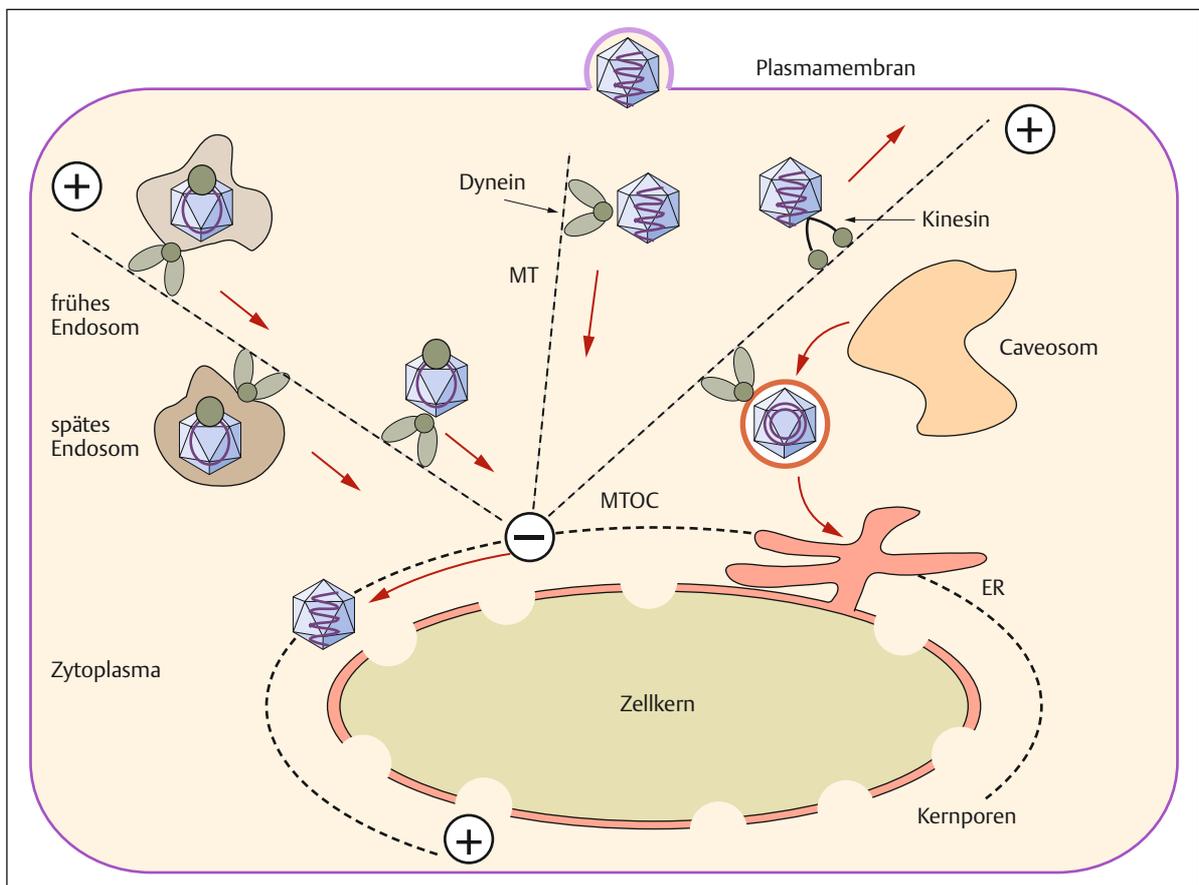


Abb. 3.3 Intrazytosolischer Transport von Viren entlang von Mikrotubuli – schematische Darstellung. Sowohl intrazytoplasmatische Vesikel (z. B. Endosomen), wie auch freigesetzte Viren/Viruskapside werden entlang von Mikrotubuli (MT) mittels Dynein-Motorkomplexen zum MTOC transportiert. Dort können sie die Mikrotubuli als auch vermutlich die Motorprote-

ine wechseln, um zu verschiedenen Stellen der Kernmembran zu gelangen. Die gleichen Motorproteine (Kinesine) sind am zentrifugalen Transport beteiligt. Die Mikrotubuli sind als gestrichelte Linien dargestellt. Ihre Enden sind mit (+) oder (-) gekennzeichnet.

Physiologisch dienen Mikrotubuli dem Transport zellulärer Organellen, wie z. B. Endosomen und Mitochondrien und einige kleinere Strukturen (RNA, Proteine wie p53).

Mikrotubuli sind polare Zylinder mit einem Durchmesser von 25 nm, die aus den Proteinen Tubulin Alpha und Beta aufgebaut sind. Sie weisen ein schnell wachsendes Plus-Ende und ein weniger dynamisches Minus-Ende auf. Letzteres ist typischerweise am so genannten Mikrotubuli-Organisationszentrum (Microtubule Organising Centre, MTOC) in der Peripherie des Zellkerns verankert. Die Dynamik der Mikrotubuli, d. h. die Polymerisation und Depolymerisation, kann zum Transport genutzt werden, z. B. in der Chromosomensegregation. Für Viren scheint diese Art des Transports jedoch unbedeutend zu sein.

Meistens stellen Mikrotubuli die Straßen dar, an denen entlang der Transport über so genannte Motorproteine/komplexe stattfindet. Aufzuzählen wären hier die Kinesine und die Dyneine, deren Auswahl auch die Orientierung des Transports – zentrifugal oder zentripetal – determinieren. Die Bewegung wird hierbei durch Hydrolyse von ATP bewirkt.

Kinesine werden in drei Klassen unterteilt (Kin-N, Kin-1, Kin-C). Kinesine der Klassen N und 1 wandern zentrifugal in Richtung auf das Plus-Ende der Mikrotubuli, wohingegen sich Kin-C zentripetal, auf das MTOC hin, bewegen. Da es bislang keine Belege gibt, dass Kinesine der Klasse C in den intrazellulären Transport von Viren beteiligt sind bedeutet dies, dass Kinesine ausschließlich in den zentrifugalen Transport im Rahmen der Virussekretion oder der peripheren Virusmorphogenese beteiligt sind.

Von zentraler Bedeutung für den Transport von Viren zum Zellkern hin sind zytosolische **Dynein-Motorproteinkomplexe** der Gruppe 1, die Organellen wie Endosomen und Mitochondrien, aber auch nicht membranäre Strukturen wie Aggresomen (ein Einschlusskörper, der aus aggregierten Proteinen besteht) und Neurofilamente transportieren. Im Gegensatz zu den relativ simplen Kinesinen, die aus einem Heterodimer (Kin-1) bzw. Heterotrimer (Kin-N) bestehen, sind Dyneine hoch komplexe Strukturen, die aus 11 Proteinketten aufgebaut sind (für Details s. Döhner u. Sodeik 2005).

Unter den Viren, die Dyneine für den intrazytosolischen Transport verwenden, finden sich sowohl Viren, deren Genom im Zellkern vermehrt wird (z. B. Adenoviren, HSV, HBV und Parvoviren), aber auch Viren, deren Replikation im Zytoplasma stattfindet (z. B. Reoviren, das Tollwutvirus, Polioviren und Vacciniaviren). Die Transportgeschwindigkeiten variieren stark; 1  $\mu\text{m}/\text{Sekunde}$  ist typisch. Dies bedeutet, dass ein intrazytosolisches Virus in einer kompakten Zelle nur Sekunden bis Minuten benötigt, um zum Zellkern transportiert zu werden. Anschaulicher ist die Notwendigkeit des aktiven Transports für HSV-1-Kapside in Neuronen (Sodeik 2000): HSV-1 dringt über Fusion mit der Plasmamembran in die Axone der Neuronen ein, muss aber zur Replikation in den mehrere Zentimeter entfernten Zellkern gelangen. Die hypothetische Dauer einer Diffusion

im Zytoplasma würde 231 Jahre pro Zentimeter dauern, wohingegen der aktive, Dynein-vermittelte Transport nur 2 bis 3 Stunden dauert.

Wie mittels Lebend-Zell-Mikroskopie von fluoreszenzmarkierten Viren in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, erfolgt die Bewegung entlang der Mikrotubuli nicht kontinuierlich sondern in Phasen, unterbrochen von Bewegungspausen. Die Ursache dafür ist Gegenstand von Hypothesen; als eventuelle Ursache wird eine Dissoziation der Viren von dem Dynein-Motorkomplex vermutet. Tatsächlich muss man davon ausgehen, dass die Interaktion der beiden Partner nicht extrem stabil sein darf, da am Ende des intrazytosolischen Transports eine Dissoziation stattfinden muss. Wie gezeigt wurde, weist ein geringer Prozentsatz von Viren sogar eine Bewegungsumkehr auf, d. h., sie wandern statt zum MTOC in Richtung auf die Zellperipherie hin. Die molekulare Grundlage hierzu ist wie die der Transportpausen weitgehend unbekannt, wobei unterschiedliche Virusstrukturen oder andere virusassoziierte Proteine die Ursache sein können.

Myosine, die ebenfalls intrazytoplasmatische Transportvorgänge vermitteln, wurden bislang nicht als wesentlicher Faktor für die intrazytoplasmatische Translokation von Viren beobachtet. Es gibt jedoch Beispiele, in denen einzelne virale Proteine Myosine für ihre intrazelluläre Verlagerung verwenden. Dazu gehören sowohl das G-Protein des VSV, als auch das Haupttegument-Protein VP22 des HSV-1. Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Kinesinen und Dyneinen verwenden Myosine nicht Mikrotubuli sondern die aus Aktin bestehenden Mikrofilamente als Transportwege.

Am MTOC endet der Dynein-basierte Transport, doch es bleibt noch die Distanz zwischen MTOC und Zellkernmembran. Auch bei deren Überbrückung scheint es sich nicht einfach um eine Diffusion zu handeln, da kurz nach experimenteller Infektion von Zellen in Kultur mit HSV-1 oder HBV eine weitgehend homogene Verteilung der Viren um den Zellkern herum – und nicht nur in sterischer Nähe des MTOC – beobachtet wurde. Dies impliziert, dass am MTOC Viren ihre Transportrichtung ändern können, um entlang der um den Kern gruppierten Mikrotubuli mit Orientierung auf das Plus-Ende verteilt werden zu können. Dies würde einen Wechsel des Motorproteinkomplexes von Dynein zu Kinesinen bedeuten, was tatsächlich durch erste experimentelle Belege anhand des HSV-1 unterstützt wird.

Dessen ungeachtet bleibt offen, ob die Dissoziation von den Mikrotubuli als Voraussetzung für die Interaktion mit dem Zellkern gerichtet stattfindet, oder – wie beim Pausieren während des Transportes zum MTOC – zufällig erfolgt.

### 3.5 Transport in und aus dem Zellkern

In sich nicht teilenden Zellen sind die tunnelartigen, ca. 40 nm langen Kernporen die einzige Verbindung zwischen Zytosol und Karyoplasma. Diese sind jedoch hoch selektiv, da sie nur den Transport kleiner Moleküle wie Ionen *per diffusionem* oder die Passage so genannter karyophiler Proteine über einen aktiven Transport erlauben. Kernporen sind supramolekulare Strukturen mit einer Masse von ~125 MDa, die aus ~30 verschiedenen Proteinen – so genannten Nukleoporinen (Nup) – bestehen (Fahrenkrog u. Aebi 2003). Da sich die Funktionen der einzelnen Nukleoporine erst innerhalb der letzten Jahre sukzessive erschlossen haben, werden sie zumeist nach ihrem Molekulargewicht bezeichnet (z. B. Nup153: Nukleoporin mit 153 kDa Masse).

! Nukleinsäuren, also auch alle viralen Genome sind nicht per se karyophil. Sie sind alleine nicht in der Lage, die Kernporen zu passieren.

Für Viren, die sich im Zellkern replizieren, kann somit das virale Genom über zwei verschiedene Strategien in den Zellkern gelangen:

- das Genom muss warten, bis die Kernmembran im Rahmen der Zellteilung aufgelöst wird oder
- das Genom liegt im Komplex mit karyophilen Proteinen vor und kann aktiv in den Zellkern importiert werden.

Viren, die der ersten Strategie folgen (alle Orthoretroviren mit Ausnahme von HIV) können keine Zellen infizieren, die sich nie oder nur selten teilen. Der prominenteste Vertreter humanpathogener Viren dieser Gruppe ist das HTLV-1 (Human T Cell Leukemia Virus), das CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen infiziert und in den Kern eindringt, während die Zellen sich bei Stimulation teilen.

Weitaus häufiger folgen Viren jedoch der zweiten Strategie, indem sie den Transport ihres Genoms in den Kern teilungsunabhängig bewirken (Whittaker et al. 2000). Kernporen weisen einen maximalen funktionellen Durchmesser von 39 nm auf, sodass der Komplex aus Proteinen und Virusgenom notgedrungen kleiner sein muss. Die meisten Viruskapside überschreiten dieses Größenlimit. Unter den relevanten animalen Viren liegen einzig Parvoviren und HBV-Kapside unterhalb des Kernporen-Durchmessers. Kapside mit größeren Radien müssen daher ihr Genom vor dem Transport in den Zellkern freisetzen. Der Ort dieser Freisetzung ist dabei virusspezifisch: HIV-Kapside entlassen ihr Genom nach dessen Konversion in DNA in Form des 28 nm messenden so genannten Präintegrationskomplexes (PIC). Obwohl die molekulare Zusammensetzung des PIC noch nicht abschließend geklärt ist, ist außer der viralen DNA noch zumindest ein virales, karyophiles Protein, die

HIV-Integrase, assoziiert. Bemerkenswerterweise kann die virale Integrase anscheinend nicht nur die Kernporen passieren, sondern auch mit den zellulären Motorkomplexen vom Dynein-Typ interagieren und so den PIC durch das Zytoplasma transportieren.

Der Transport in den Zellkern kann in verschiedene Etappen unterteilt werden, unabhängig davon, ob es sich um eine virale Struktur oder um ein einzelnes karyophiles Protein handelt. Der erste Schritt ist die Bindung eines so genannten nukleären Import-Rezeptors (Importine/Karyopherine), der mit einer Domäne auf der Oberfläche des Proteins bzw. Proteinkomplexes wechselwirkt. Es sind zurzeit etliche nukleäre Import-Rezeptoren beschrieben (z. B. Importin  $\beta$ , Importin 7, Transportin, Snurportin, RanBP5, RanBP7). Der bekannteste – aber keineswegs der bedeutendste – ist der Importin- $\alpha$ -/Importin- $\beta$ -Komplex, der mit einem so genannten Kerntransportsignal (NLS: Nuclear Localisation Signal) interagiert. Das Importin  $\alpha$  stellt dabei das Adaptermolekül dar, welches auf der einen Seite mit dem aus basischen Aminosäuren bestehenden NLS wechselwirkt und auf der anderen Seite – durch eine Importin- $\beta$ -bindende Domäne (IBB) – das Importin  $\beta$  bindet. Letzteres stellt dabei das eigentliche Effektormolekül dar, das den Transport vermittelt. Daher kann auch Importin  $\beta$  alleine den Kerntransport vermitteln, sofern das karyophile Protein eine IBB auf der Oberfläche exponiert. Ein Analog zum Importin  $\beta$  stellt das Transportin dar, welches jedoch mit einer M9 genannten Glycin-reichen Aminosäuresequenz interagiert. Importin  $\beta$  oder Transportin binden zunächst an die Nukleoporine der zytosolischen Seite der Kernpore, gefolgt von der eigentlichen Translokation durch die Kernpore. Experimentelle Daten lassen den Schluss zu, dass ca. 800 Makromoleküle, wie Proteine, eine Kernpore pro Sekunde passieren können.

Die Translokation endet im nukleären Basket, einer durch acht Filamente gebildeten Struktur aus verschiedenen Nukleoporinen. Der Importkomplex wird dort durch eine Wechselwirkung zwischen den Transportrezeptoren und dem nukleären Protein Ran (Ras-related Nuclear Protein) in seiner GTP-gebundenen Form dissoziiert. Während der Transportrezeptor-RanGTP-Komplex ins Zytoplasma exportiert, also „recycled“ wird, kann das karyophile Protein (oder der karyophile Komplex) tiefer ins Karyoplasma diffundieren. Eine umfassende Darstellung der Transportmoleküle und der Transportmechanismen ist von Görlich und Kutay publiziert worden (Görlich u. Kutay 1999).

Viren benutzen weitgehend den gleichen Mechanismus, sowohl für den Transport einzelner Proteine, als auch für den nukleären Import ihres Genoms. Das Genom von Viren, die ihr Genom bereits während des Eindringens in die Zelle (z. B. Influenzaviren) oder im Zytoplasma freisetzen (z. B. HIV), liegt dabei in einem flexiblen Komplex mit assoziierten Proteinen vor, die direkt nach Bindung der Transportrezeptoren die Kernporen passieren können. Bei Viren, deren Genom in einem ikosaedrischen Kapsid zum Kern transportiert wurde, scheint die Assoziation der

viralen Kapside mit der Kernpore immer mit der Genomfreisetzung vergesellschaftet zu sein (Abb. 3.4).

Der Kerntransport ist zurzeit nur für wenige virale Genome detailliert untersucht. So erfolgt der Transport des HBV-Genoms innerhalb des Kapsids. Nur Kapside mit einem reifen DNA-Genom exponieren ein NLS, welches von Importin  $\alpha/\beta$  gebunden wird. Aufgrund ihres geringen Durchmessers wird der Komplex durch die Kernpore in den nukleären Basket importiert, in dem höchstwahrscheinlich

die Genomfreisetzung erfolgt. Adenoviren weisen ebenfalls ein NLS auf, sind aber zu groß, um die Kernporen zu passieren. Nach sequenzieller proteolytischer Prozessierung während des Eindringens in die Zelle und dem Transport zum Zellkern binden sie an die Kernporen, wo die Freilegung des Virusgenoms erfolgt. Das Genom bleibt aber weiterhin mit viralen karyophilen Proteinen assoziiert, darunter das Hexon- und das „terminale Protein“ (TP). Anscheinend bindet dann ein Histon an das Hexonprote-

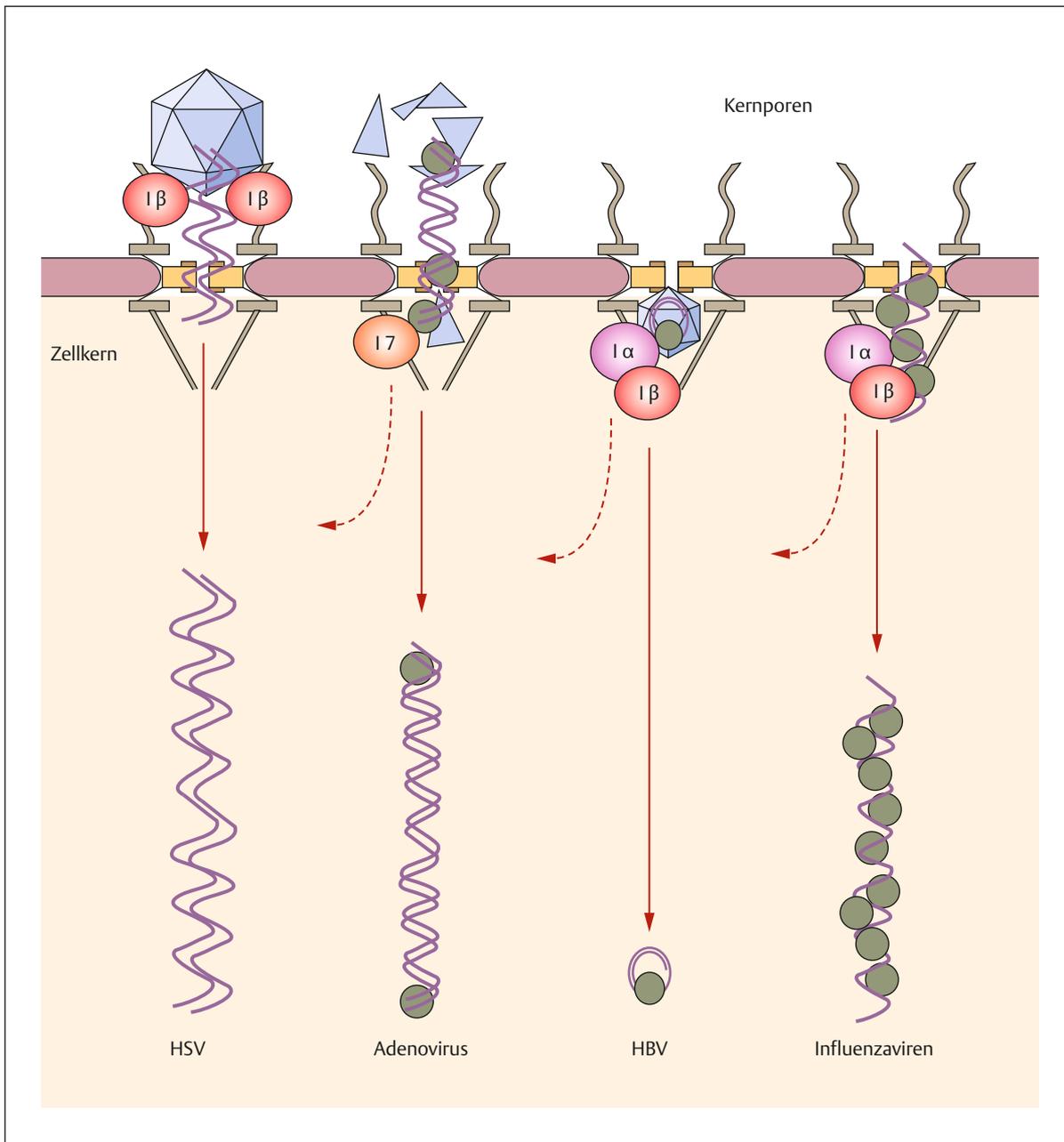


Abb. 3.4 Nukleärer Import von Virusgenomen. Schematische Darstellung. Die Transportfaktoren Importin  $\alpha$  sind mit I  $\alpha$ , Importin  $\beta$  als I  $\beta$  und Importin 7 als I 7 gekennzeichnet.

zeichnet. Die aufgeführten Viren sind Beispiele für das Prinzip. Nähere Erläuterungen befinden sich im Text.

in, welches direkt an der Kernpore exponiert ist, worauf die Importfaktoren Importin  $\beta$  und/oder Importin 7 den Komplex in den Zellkern translozieren. Die ebenfalls zu großen HSV-1-Kapside exponieren eine IBB, die direkt an Importin  $\beta$  bindet. Nach dem Binden an die Kernpore wird durch einen unbekanntem Mechanismus, der weitere Proteine auf der Kernmembran mit einbezieht, das Kapsid an der der Kernpore gegenüber gelegenen Seite geöffnet. Bedingt durch den Assemblierungsvorgang befindet sich das Genom unter Spannung, sodass die Öffnung des Kapsids eine injektionsartige Translokation durch die Pore nach sich zieht.

Trotz detaillierter Untersuchungen bleibt der Kerntransport einiger Viren mysteriös. Parvoviren scheinen z. B. ein NLS auf ihrem großen Kapsidprotein (VP1) zu exponieren, dessen ungeachtet kann jedoch keine Passage des Kapsids in den Zellkern beobachtet werden. Polyoma- und Papillom-Viren sind wiederum für eine Passage durch die Kernporen zu groß (45 bis 55 nm), scheinen aber dennoch als intakte Kapside in den Kern zu gelangen. Bedingt durch die Aufnahme dieser Viren durch Caveolae, die mit dem ER verschmelzen, wird daher eine Aufnahme aus dem ER – unter Umgehung der Kernporen – nicht ausgeschlossen. Ein ähnlich geartetes Beispiel, bei dem die Kernporen umgangen werden, lässt sich in dem Export herpesviraler Kapside finden, die in einem Exozytose-artigen Prozess die Kernmembran passieren.

Die Bedeutung der Kernporen in viralen Lebenszyklen ist nicht auf den Import des Genoms oder viraler Proteine beschränkt. So werden einige Proteine sowohl importiert, als auch exportiert („Shuttle“-Proteine). Ähnlich den zellulären Importfaktoren vermitteln sie je nach Orientierung der Translokation unterschiedliche Transportfunktionen. Ein Beispiel ist das Influenzavirus-NP-Protein (NP: Nukleokapsid-Protein). Nach Freisetzung der viralen Segmente vermittelt das genomgebundene NP den Transport des Genoms in den Zellkern. Zur Bildung neuer Segmente im Zellkern muss aber auch neu synthetisiertes NP in den Kern importiert werden. Nach Bindung an die virale genomische

RNA jedoch scheint NP den Export der Segmente aus dem Zellkern in das Zytoplasma zu vermitteln, da die sich anschließende Morphogenese der Virionen an Plasmamembran stattfindet. Die Orientierung des Transports ist für NP nicht geklärt. Bekannt ist aber für andere Shuttle-Proteine, dass posttranslationale Modifikationen und die jeweiligen Bindungspartner eine wichtige Rolle spielen können.

Natürlich benötigen alle Viren, deren Genom im Zellkern vervielfältigt wird, die Kernporen nicht nur für die oben genannte Zwecke, sondern auch zum Export ihrer mRNAs. Hierbei werden überwiegend die physiologischen Transportprozesse von zellulären, gespleißten mRNAs genutzt. Ausnahmen existieren bei HBV, deren mRNAs anscheinend nicht gespleißt werden und bei einigen retroviralen mRNAs. Diese RNAs weisen Strukturen auf, die entweder direkt oder indirekt mit zellulären Exportfaktoren interagieren können (Simian Type D Retrovirus: Constitutive Transport Elements [CTE]; HIV: Rev. Responsive Element [RRE]; HBV: Post translational Regulatory Element [PRE]).

#### Literatur

- Döhner K, Sodeik B. The role of the cytoskeleton during viral infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 285: 67–108
- Fahrenkrog B, Aebi U. The nuclear pore complex: nucleocytoplasmic transport and beyond. *Nat Rev. Mol Cell Biol* 2003; 4: 757–766
- Görlich D, Kutay U. Transport between the cell nucleus and the cytoplasm. *Annu Rev. Cell Dev Biol* 1999; 15: 607–660
- Jardetzky TS, Lamb RA. Virology: A class act. *Nature* 2004; 427: 307–308
- Marsh M, Helenius A. Virus entry: open sesame. *Cell* 2006; 124: 729–740
- Pelkmans L, Fava E, Grabner H et al. Genome-wide analysis of human kinases in clathrin- and caveolae/raft-mediated endocytosis. *Nature* 2005; 436: 78–86
- Sodeik B. Mechanisms of viral transport in the cytoplasm. *Trends Microbiol* 2000; 8: 465–472
- Whittaker GR, Kann M, Helenius A. Viral Entry into the Nucleus. *Annu Rev. Cell Dev Biol* 2000; 16: 627–657

## 4 Verlaufsformen viraler Infektionen

H. W. Doerr

### 4.1 Einleitung

Im Wechselspiel von Virulenz- und Resistenzfaktoren des jeweiligen Erregers und des individuellen Menschen kann eine Virusinfektion einen ganz unterschiedlichen Verlauf nehmen und je nach resultierenden Pathogenitätsfaktoren eine Infektionskrankheit auslösen oder inapparent bleiben. Im Folgenden sollen die prinzipiellen Verlaufsformen einer Virusinfektion und -ausbreitung im Organismus erörtert werden.

### 4.2 Virus-Zell-Interaktionen

Zellbiologische und molekularbiologische Methoden haben aufgezeigt, dass Viren als subzellulär strukturierte Infektionserreger nicht nur obligate Zellparasiten sind, sondern sich auf prinzipiell andere Weise vermehren als Zellen: Das in die Zelle eingeschleuste Genom veranlasst die Maschinerie des Zellstoffwechsels Virus-„Bausteine“ (Proteine, Nukleinsäure) zu produzieren, die dann prozessiert und zu neuen Viren zusammengesetzt werden. Die vollständig ablaufende Virusinfektion einer Zelle führt (definitionsgemäß) zur Produktion neuer infektiöser Viren (Virionen). Bei einer Vielzahl von Viren entstehen während einer **produktiven Infektion** daneben auch nicht infektiöse defekte Viruspartikel, beispielweise beim Herpes-simplex-Virus bis zu einem Verhältnis von 1000/1 Virion. Dringt das Virus in die Zelle ein, ohne dass es zur Virusproduktion kommt, spricht man von einer **abortiven** (abgebrochenen) Infektion. Dennoch kann auch eine abortive Infektion folgenschwer sein, z. B. wenn virale Genomfragmente die Zelle zu unkontrolliertem Wachstum befähigen (s. unten) und dabei während der Zellteilung weitergegeben werden. Die eingedrungenen Viren werden ansonsten restlos degradiert. Einige Viren (z. B. HSV) besitzen die Fähigkeit, von einer produktiven auf eine **latente Infektion** umzuschalten. Auch hier unterbleibt die Virusproduktion; das komplette virale Genom persistiert jedoch im Zellkern als „Provirus“, indem dieses entweder ringförmig episomal neben dem zellulären Genom verbleibt oder darin einfach oder multipel integriert wird. Sehr gut untersucht sind die Papillomviren als Verursacher von Warzen und malignen Tumoren, wobei im letzteren Fall die Integration des viralen DNA-Genomes die Voraussetzung für die **onkogene Infektion** darstellt. Latente Infektionen mit RNA-Viren entstehen durch reverse Transkription des Genomes zu einer proviralen, integrierten

cDNA. Namensgebend sind hier die onkogenen Retroviren zu nennen. Die latente Infektion animaler Viren entspricht somit den lysogenen (temperenten) Bakteriophagen. Wie bei diesen kann die latente Virusinfektion animaler Zellen zu einer produktiven Infektion reaktiviert werden. Viele Viren verfügen über das Potenzial, Zellen zur Proliferation zu stimulieren bzw. zu unreguliertem Wachstum zu transformieren. Meist wirkt sich dies nicht aus, weil die Virusproduktion die Zelle mehr oder weniger schädigt bzw. abtötet. Dieser zytopathogene Effekt ist in Zellkultur für viele Viren so charakteristisch, dass er mikroskopisch für eine erste Labordiagnose ausgenutzt werden kann. Dabei findet sich eine große Bandbreite von scheinbar non-zytopathogenen bis **zytolytischen Infektionen**. In einigen Fällen ist er für das Virus sogar namensgebend geworden wie z. B. für das Respiratory-Syncytial-Virus.

### 4.3 Klinischer Verlauf

Auf **makroskopischer Ebene** sind grundlegende Erkenntnisse über den Verlauf von Viruskrankheiten bereits durch die Beobachtung von übertragbaren Krankheiten gewonnen worden, noch bevor deren Erreger später als Viren identifiziert wurden. Nach Begründung der wissenschaftlichen Virologie wurde es möglich, die Festsetzung und Ausbreitung eines Virus im Organismus anhand von klinischem Probenmaterial aufzuklären und im Tierversuch näher zu analysieren.

Pocken und Poliomyelitis waren die beiden Infektionskrankheiten, deren Bekämpfung wesentlich die Erforschung von Verlauf und Pathogenese **akuter Virusinfektionen** vorangetrieben hat. Windpocken sind ein Beispiel einer Erkrankung durch eine Virusinfektion, die trotz Abheilung lebenslang im Organismus latent persistiert und später bei einem Teil der Infizierten zu einem **Krankheitsrezidiv** (Gürtelrose) führt. Die „Serumhepatitis“, verursacht durch die Infektion mit dem Hepatitisvirus B oder C, kann nach akutem oder subakutem (schleichendem) Beginn einen **chronischen Verlauf** nehmen und (10 bis 30 Jahre) später in ein Leberkarzinom übergehen. Aus Gründen, die bisher nicht voll verstanden sind, versagt bei diesen Patienten das Immunsystem zumindest partiell. Chronische, meist inapparente HBV-Infektionen, die perinatal erworben sind, verursachen im ausreifenden Immunsystem eine viruspezifische „Immunparalyse“ gegenüber infizierten Hepatozyten. Die Hepatitis selbst wird nur durch zytotoxische Immunreaktionen hervorgerufen.

Papillomviren setzen in der Haut oder Schleimhaut eine Infektion, die bei Kleinkindern mit noch ungeprägtem Immunsystem Warzen (als benigne Tumoren) hervorruft. Einige durch Intimkontakt übertragene Papillomavirustypen können Jahre bis Jahrzehnte später das Zervixkarzinom auslösen.

Neben Infektionen, die nur ein Organ betreffen, gibt es solche, die sich systemisch ausbreiten und den ganzen Organismus schädigen können. Neurotrope Virusinfektionen zeigen das ganze Spektrum von akuten, subakuten, chronischen und inapparent persistierenden und schubweise rezidivierenden Verläufen. Manche Virusinfektionen des Menschen haben nach dem infektiösen Kontakt eine extrem lange Inkubationszeit, ehe die Krankheit manifest wird (z. B. AIDS).

Nach klinischen Gesichtspunkten kann man also die Virusinfektionen einteilen nach

- dem akuten, subakuten oder chronischen Ablauf,
- dem Organtropismus,
- dem Manifestationsindex (Zahl der Erkrankten/Infizierten).

Abb. 4.1 gibt einen Überblick über die Kinetik der Virusinfektionen. Die akute, limitierte Infektion ist typisch für die meisten Viren, welche den Respirations- und Gastrointestinaltrakt befallen, aber auch für viele klassische Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps und Röteln. In der Regel wird der Infektionserreger aus dem Organismus eliminiert und eine mehr oder minder lang dauernde und belastbare, z. T. lebenslange Immunität aufgebaut. Schwere Infektionen wie das virale hämorrhagische Fieber finden auch durch das Versterben eines Individuums oder gar einer ganzen Population ein Ende.

Aus einer akuten kann sich eine chronische Infektion entwickeln, wobei es dem Erreger gelingt, in irgendeiner Weise den Immunreaktionen zu entkommen. Im Laufe der Evolution haben die Viren ganz verschiedene Strategien entwickelt, die Immunabwehr zu unterlaufen oder sich in immunprivilegierten Organen wie dem Zentralnervensystem (ZNS) festzusetzen: Eine virusinfizierte Zelle des ZNS (und ihre Nachbarzellen), z. B. in der Augennetzhaut, wird wegen der durch die Blut-Hirn-Schranke verzögerten Attraktion von zytotoxischen Lymphozyten nicht so schnell und wirksam von der Immunabwehr beseitigt wie Zellen anderer Organe. Der evolutionäre Sinn liegt evtl. darin, dass ein rascher immunzytotoxischer Effekt evtl. schwerer wiegt als die Infektion mit einem mehr oder weniger zytopathogenen Virus. Folglich ist das ZNS oft der Ort einer persistierenden, mäßig produktiven Virusinfektion, die sich kaum oder erst nach Jahren bemerkbar macht („Slow-Virus-Disease“). Im Extremfall bleibt das Virus latent, d. h. die Infektion bleibt unvollständig, indem die Virusproduktion abgeschaltet ist. Klassische Beispiele dafür sind die Herpesviren und endogene Retroviren. Ausgelöst durch bestimmte Stressfaktoren oder nachlassende Immunabwehr kommt es dann früher oder später zu Rezidiven mit oder ohne Krankheitsexazerbation. Bei Patienten mit Immundefekt oder unter immunsuppressiver bzw. -kompromittierender Therapie werden latente oder mäßig produktiv

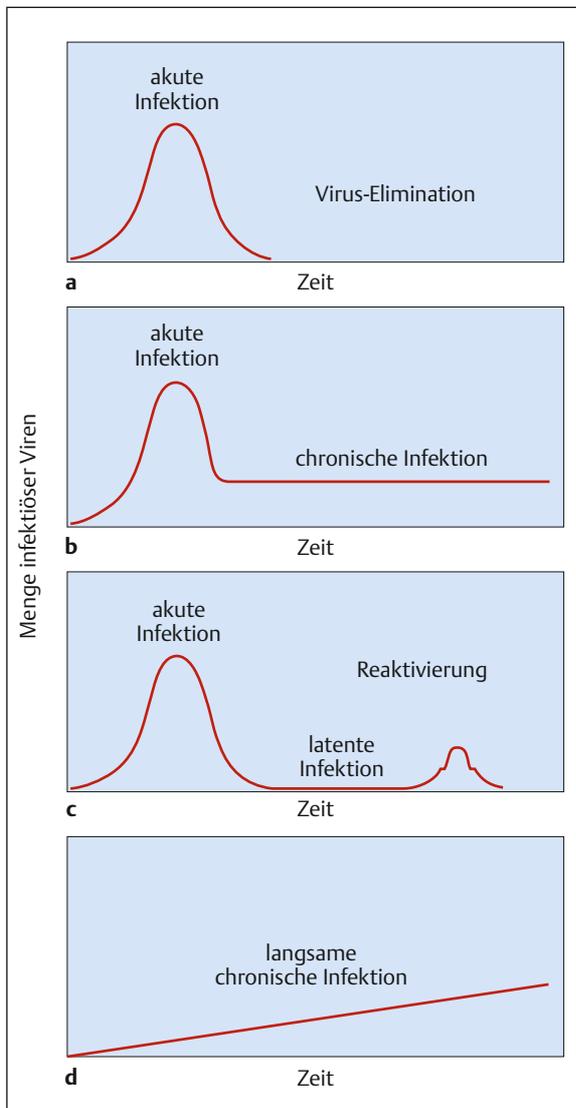


Abb. 4.1 Verlauf einer Virusinfektion.

#### Mechanismen zur Umgehung des Immunsystems

- Unterdrückung der viralen Genexpression
- Unterdrückung der Expression viraler Komponenten auf der Zelloberfläche
- Infektion an Orten, die vom Immunsystem nur schwer erreicht werden
- große Antigenvariation
- Unterdrückung der Zell-Oberflächenmoleküle, die zur T-Zell-Erkennung benötigt werden, z. B. HLA-Moleküle
- Expression viraler Moleküle, die mit antiviralen Zytokinen interagieren
- immunologische Toleranz
- Immunsuppression

persistierende Virus- und andere Infektionen reaktiviert, die neben ebenfalls „opportunistisch“ sich entwickelnden Tumoren das Krankheitsbild bestimmen.

Um in einen Organismus einzudringen, benutzen die Viren natürliche „Eintrittspforten“ (Abb. 4.2). Nach einer im lokalen Gewebe erfolgten ersten Virusvermehrung breiten sich viele Erreger über die Blut- und Lymphbahnen im Körper

aus und erreichen so ihre eigentlichen Zielorgane, deren Infizierbarkeit durch spezifische Zellrezeptoren prädestiniert ist (Abb. 4.3).

Wie bereits erwähnt, ist die Infektionsausbreitung abhängig von Virulenz- und Resistenzfaktoren. Die Virusfreisetzung aus dem Organismus erfolgt – wie ihr Eindringen – ebenfalls sowohl über natürliche als auch artifizielle

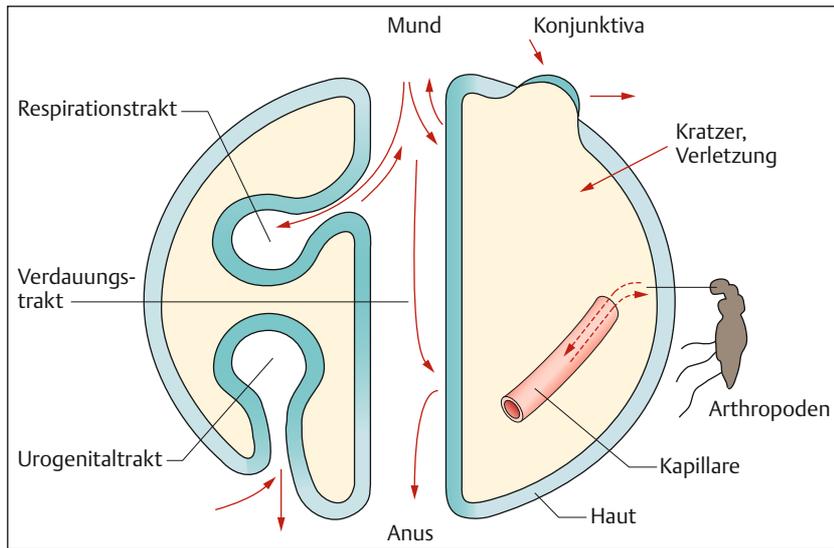


Abb. 4.2 Eintrittspforten eines Virus in den Wirt.

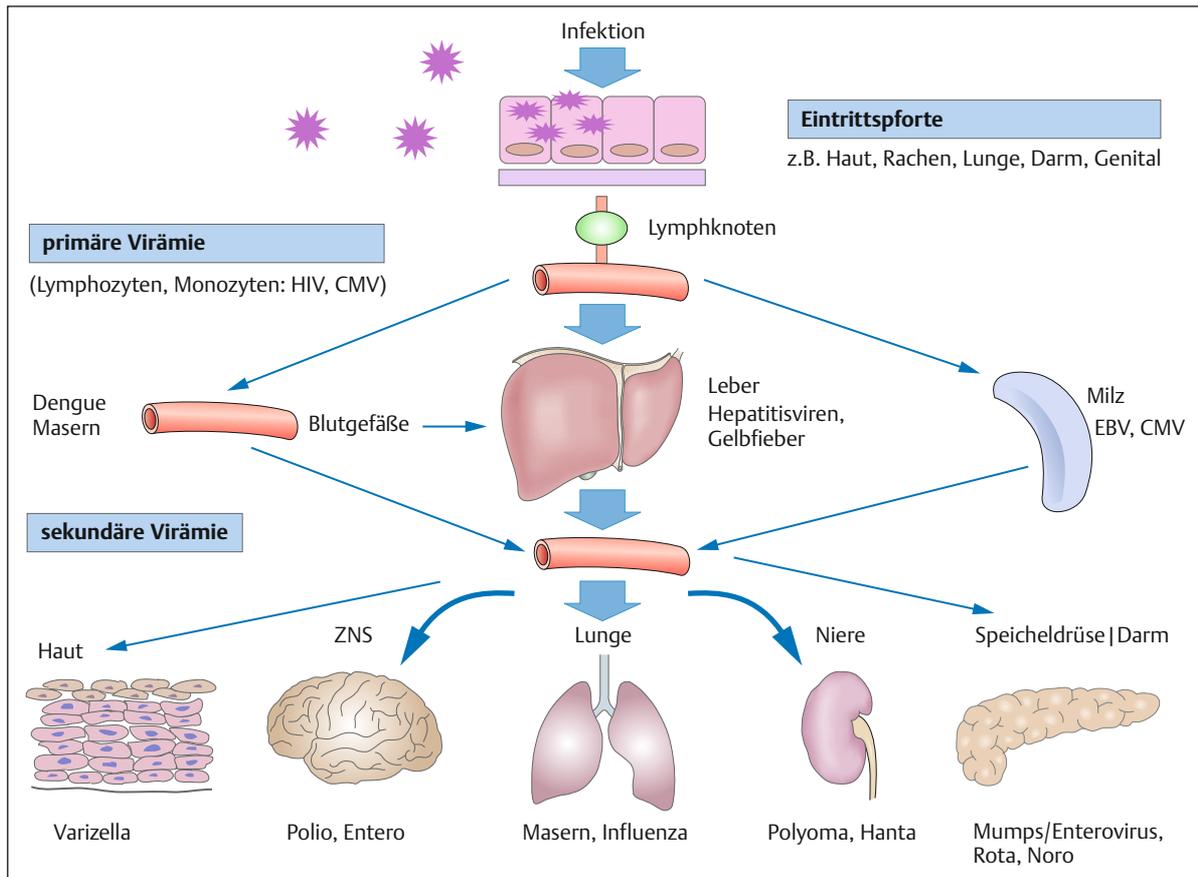


Abb. 4.3 Die Ausbreitung von Viren im Körper.

Körperöffnungen und Läsionen (Haut/Schleimhauteffloreszenzen, Insektenstiche, ärztliche Eingriffe).

### 4.3.1 Beispiel: Verlauf der Varizellen/Zoster-Infektion (Windpocken und Gürtelrose)

Am Beispiel der Windpocken und Gürtelrose (Varizellen/Zoster) kann der Ablauf einer akuten, dann latent persistierenden, später rekurrenten, im Wechsel klinisch manifesten und inapparenten Virusinfektion beschrieben werden (Abb. 4.4, Abb. 4.5). Eintrittspforte für die Infektion des Varizellen-Zoster-Virus (VZV) ist der Rachenraum. Im lymphoepithelialen Gewebe des Pharynx wird das Virus produktiv vermehrt. Nach ein bis drei Tagen klagen die Kinder über vorübergehende Halsschmerzen, evtl. begleitet von einer Fieberzacke. Das Virus wird als Aerosol an Rachentröpfchen mit der Atemluft in großen Mengen freigesetzt und so von anderen Kindern aufgenommen. Daneben besteht die Möglichkeit der oralen Aufnahme von Viren durch Schmierkontakt mit Vesikelmateriale des Windpocken- bzw. Gürtelrosenanthems. Die im Rachenraum replizierten Viren werden zunehmend über das Lymphbahnsystem, vor allem aber über die Blutbahn ausgestreut. Diese Virämie trägt die Viren in praktisch alle

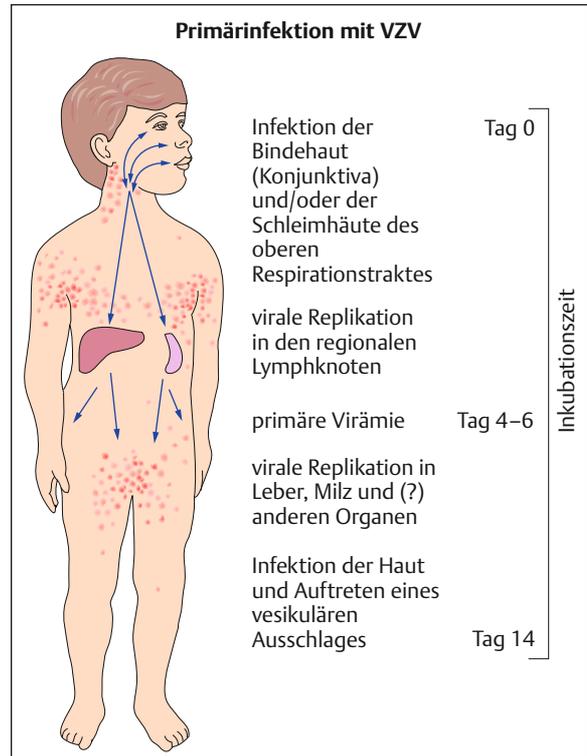


Abb. 4.4 Primärinfektion mit VZV.

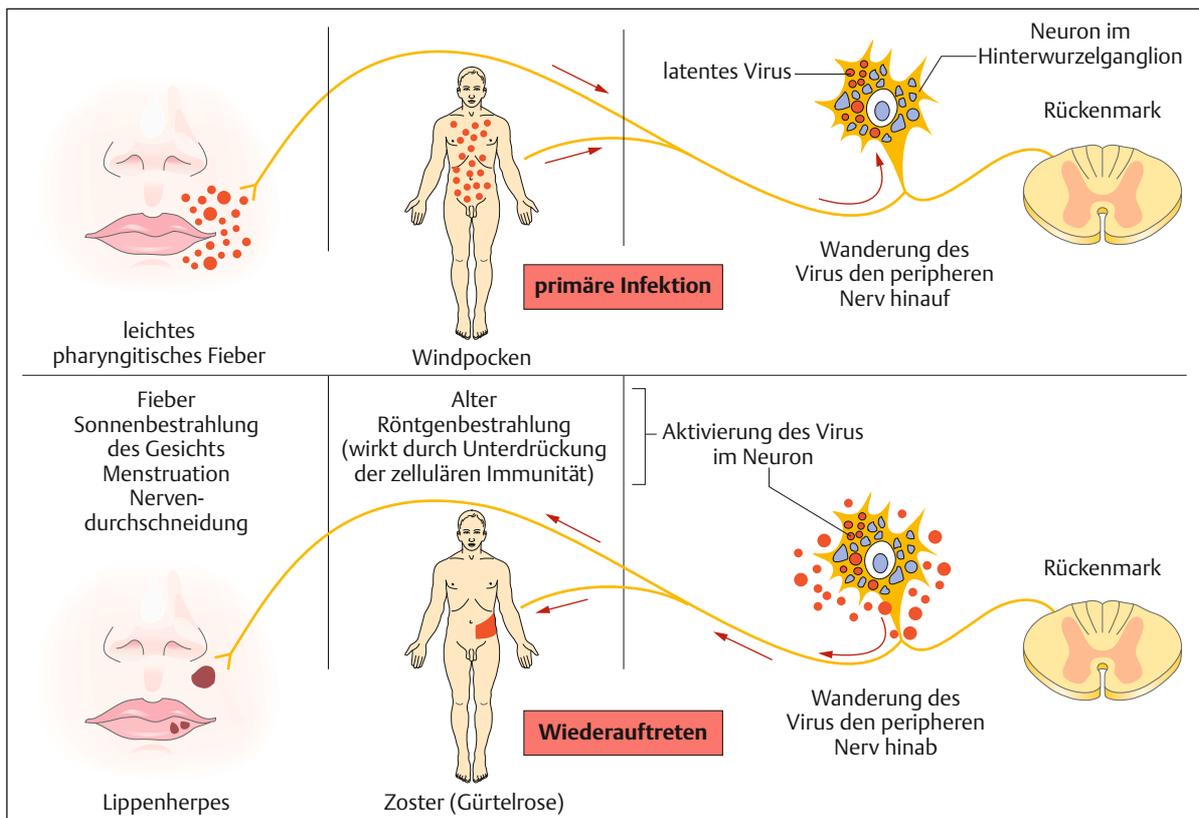


Abb. 4.5 Pathogenese der VZV-Infektion im Vergleich zur HSV-Infektion.

Körperorgane, deren Zellen mäßig infiziert die Erreger in einer sekundären Virämie weiter ausstreuen.

Nach zwei bis drei Wochen ist die Haut als Hauptzielorgan des VZV an multiplen Stellen des Kopfes und Rumpfes, weniger der Extremitäten infiziert. Es entwickeln sich zahlreiche Herde, die den klassischen Ablauf einer Entzündung zeigen: flächige Rötung (rubrifforme Macula), Schwellung (Papula), Exsudation zu einer Vesicula, die zunächst mit Viren und dann mit Leukozyten (Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen) angefüllt ist und dadurch zu einer Pustula wird. Die Abheilung führt zu einer Resorption der Flüssigkeit und Granulation, schließlich zu einer Vernarbung bzw. Verkrustung. Sobald diese ausgebildet ist, besteht keine Infektiosität mehr. Der Ablauf der Effloreszenzen ist sehr unregelmäßig, sodass Macula, Papula, Vesicula und Verkrustung nebeneinander eine „bunte Sternkarte“ auf der Haut bilden.

Der Patient leidet an hohem Fieber und starkem Juckreiz. Die Prognose der typischen Kinderkrankheit ist gut. Die Abheilung ist nach ein bis zwei Wochen Krankheitsdauer abgeschlossen. Danach besteht eine lebenslange Immunität gegenüber Folgeinfektionen, die bereits im Rachenraum durch IgA-Antikörper behindert und durch Serum-IgG-Antikörper an einer virämischen Streuung gehindert werden.

Einige Viren haben auch die Endfasern sensorischer Hautnerven infiziert. Mit dem Zytoplasmastrom erreichen sie den Zellkern des Neurons im paravertebralen Umschaltganglion, wo sie als ringförmig geschlossene (provirale) DNA episomal verbleiben. Gelegentliche Reaktivierungen dieser latenten Infektion als Folge bestimmter Stressfaktoren (Abb. 4.5) bleiben subklinisch. Auch exogene Reinfektionen sind im Allgemeinen nur noch durch Boosterung der Serumantikörper erkennbar. Wenn im höheren Lebensalter die Zahl der virusspezifischen Memory-T-Lymphozyten weitgehend reduziert ist, kann es zu einem massiven Rezidiv aus einem Ganglion kommen, wahrscheinlich am ehesten aus demjenigen, das während der in der Kindheit durchgemachten Windpocken am meisten belastet war. Die Viren gelangen über den axonalen Zytoplasmastrom zurück zu den neuronalen Endfasern der Haut und induzieren in diesem gürtelförmigen Hautfeld (Dermatom) erneut Miniwindpocken als sog. Gürtelrose (griech. Herpes Zoster). Die Exazerbation der latenten VZV-Infektion aus den anderen Ganglien wird durch die stimulierte Immunabwehr unterdrückt. Die produktive Virusinfektion im krankheitsrelevanten Ganglion kann so massiv sein, dass es zu einer Ganglionitis mit sehr starken Schmerzen und einer Aussaat des VZV in den Liquorraum kommt. Beim Herpes Zoster findet sich daher häufig eine Begleitmeningitis. Defektheilungen im Ganglion verursachen bei einem Teil der Patienten persistierende Schmerzen (postzosterische Neuralgie, PZN). Zum Teil werden auch motorische Nervenfasern geschädigt, sodass z. B. eine Fazialisparese entstehen kann. Auch innere Organe erleiden eine „Gürtelrose“, die sich über Schmerzsyndrome bemerkbar macht

und differenzialdiagnostisch Probleme aufwerfen kann, z. B. Herzbeschwerden (DD Herzinfarkt) oder enteritische Irritationen (DD Appendizitis). Es handelt sich um einen Herpes Zoster sine Herpete, also ohne Hauteffloreszenzen.

### 4.3.2 Beispiel: Verlauf der HIV-Infektion

Die HIV-Infektion verursacht eine akut beginnende, dann latente, schließlich subakut reaktivierte und chronisch-letale Viruskrankheit (Abb. 4.6). Die Infektionsübertragung erfolgt durch Blut- und Intimkontakt, wobei freies Virus und virushaltige Zellen übertragen werden. Zielzellen der Infektion exprimieren auf ihrer Membran das für die Immunregulation wichtige CD4-Molekül als Hauptrezeptor und einen von drei Korezeptoren, die gemeinsam das HIV-Envelope-Glykoprotein 120 binden und somit die Virusadsorption als ersten Infektionsschritt einleiten. Als Korezeptoren fungieren Galaktosylceramid auf den Mikrogliazellen des ZNS, die CXCR4-Chemokin-Membranstruktur auf CD4-Helfer-Lymphozyten und der CRC5-Chemokinrezeptor auf Makrophagen, der ebenfalls das CD4-Molekül exprimiert, wenn auch viel weniger dicht als die Lymphozyten. Folglich sind Helfer-Lymphozyten, Makrophagen und Makrophagen-abgeleitete Zellen (dendritische Zellen, Mikrogliazellen, mononukleär-phagozytierende Zellen, retikuläre Zellen) die wesentlichen Träger der Infektion. Die in hoher Variabilität vorliegenden HIV-Stämme sind primär lympho- oder makrophagotrop. Aufgrund der besonderen Dichte von dendritischen Zellen im Rektum ist der Analverkehr für die HIV-Übertragung besonders gefährlich. Das Virus vermehrt sich in den ersten Zielzellen mit hoher Replikationsrate; nach einer Woche besteht eine starke Virämie, die in ein bis zwei weiteren Wochen die Zahl der CD4-Helfer-Lymphozyten drastisch, d. h. um 30 bis 70% des Normwertes absenkt (500 bis 1000 Zellen/ $\mu$ l Vollblut). Die Infektion ruft eine starke Immunreaktion und Proliferation zytotoxischer CD8-Effektor-Lymphozyten hervor, welche die infizierten Zellen angreifen und zerstören, soweit sie nicht bereits durch den zytopathogenen Effekt der HIV-Infektion zugrunde gehen. Der „Bürgerkrieg“ der Lymphozyten führt in den Lymphknoten zu einer entzündlichen Reaktion und tastbaren Lymphknotenschwellung. Im Blutbild findet sich eine Mononukleose der CD8-Zellproliferation. Der Patient erlebt den Infekt als mehr oder minder schweren „grippalen Infekt“. In den meisten Fällen wird die Infektion durch die Immunreaktion erfolgreich gestoppt; die Zahl der CD4-Lymphozyten und Monozyten nimmt durch verstärkte Zellregeneration aus dem Knochenmark wieder fast auf Normalwerte zu.

Das HIV überlebt in Zellen des monozytären-retikulären Systems sowie in nicht proliferativen Memory-Lymphozyten (im Gehirn neben den Mikrogliazellen auch Astrozyten). In diesen Zellen verläuft die HIV-Infektion nur gedrosselt, zumal sie auf ihrer Oberfläche wesentlich

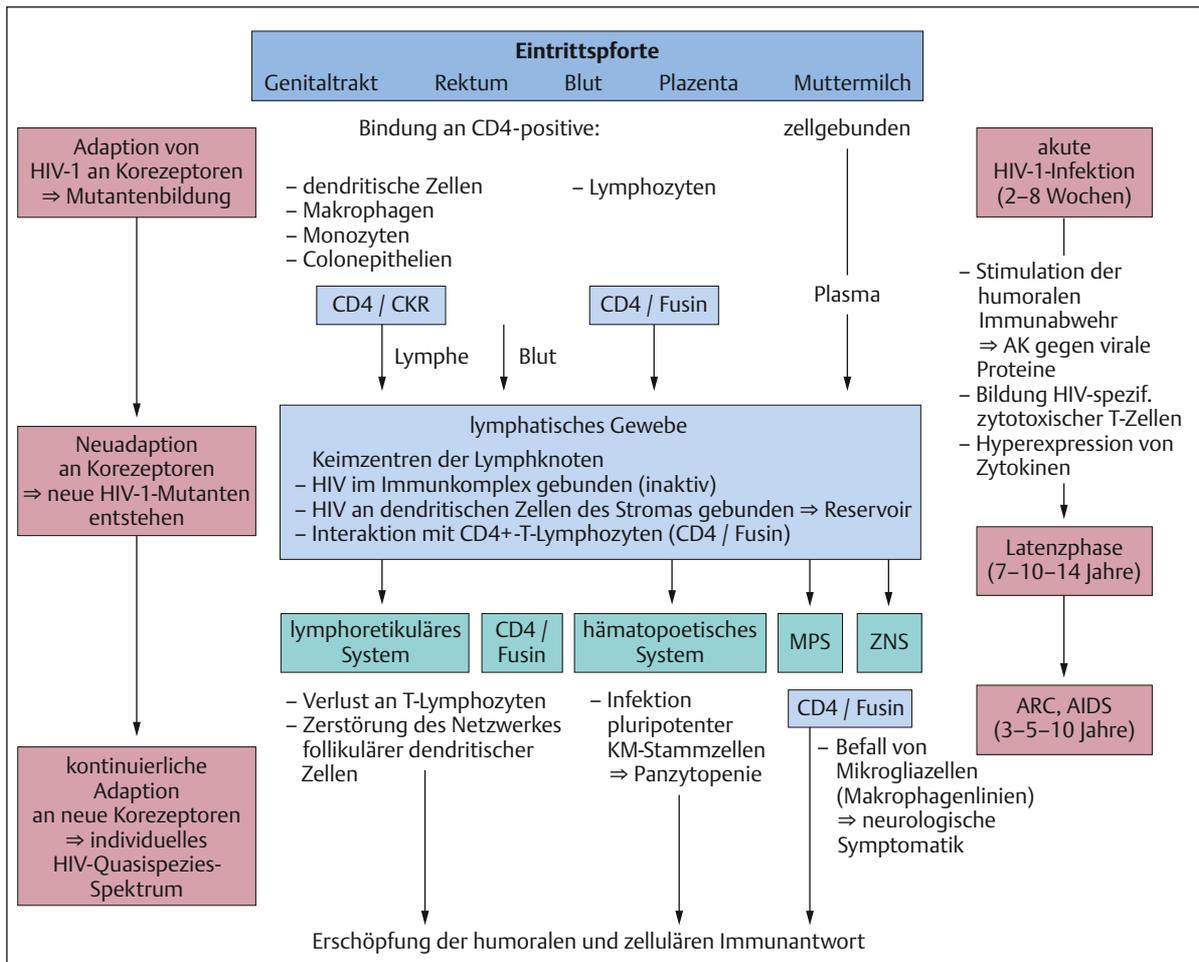


Abb. 4.6 Ausbreitung der HIV-Infektion im Organismus.

weniger Haupt- und Korezeptoren exprimieren. Die Infektion geht jetzt – individuell sehr verschieden – in eine Latenzphase über, die bis zu 25 Jahren dauern kann (im Durchschnitt 10 Jahre). In dieser Zeit wird das Immunsystem ständig aktiviert durch die hohe antigene Varianz des HIV, das nicht als einheitliche Spezies, sondern hoch variable Quasispezies im Körper fortlaufend in Erscheinung tritt, sodass nach und nach eine Immunerschöpfung eintritt. Dabei werden die CD4-Helferlymphozyten dezimiert und die Immunabwehr geschwächt. In dieser Phase des AIDS-related-Komplex treten opportunistisch sonst latent bzw. inapparent persistierende Virus- und mikrobielle Infektionen pathogen in Erscheinung, wodurch das Immunsystem weiterhin strapaziert wird und schließlich dekompenziert. Zusätzlich erscheinen „opportunistische“ Tumoren, vor allem Lymphome, die neben den vielfältigen Infektionen aller viszeralen Organe und des Gehirns das letale Krankheitsbild AIDS definieren.

#### 4.4 Pathogenesemechanismen

Varizellen/Zoster und AIDS sind Beispiele für zytopathogene Virusinfektionen, die akut, subakut oder chronisch verlaufen. Werden dadurch wichtige Zellsysteme ausgeschaltet, kommt es zur Organschädigung und Krankheit. Abwehr- und spezifische Immunreaktionen, die die Infektion eindämmen und eliminieren sollen, sind oft selbst pathogen. Das ist durch „Entzündungskrankheiten“ auf Haut und Schleimhaut allgemein bekannt. Bei bestimmten Virusinfektionen, die wenig zytopathogen sind, kann die Immunreaktion den wesentlichsten Pathogenitätsfaktor darstellen. So entsteht z. B. das Masernexanthem überwiegend durch die Aktivierung zytotoxischer CD8-T-Lymphozyten gegen infizierte Hautkapillaren. Bei genetisch bedingtem Lymphozytenmangel kommt es zu „weißen“ Masern, die lebensgefährlich sind, weil die Infektion ungehemmt in das Gehirn disseminieren kann. Die Virushepatitis ist Folge der Immunabwehr gegen die wenig zytopathogenen Viren, wobei durch Zytokinsekretion auch nicht infizierte Leberzellen abgetötet werden. Wie bereits oben erwähnt,

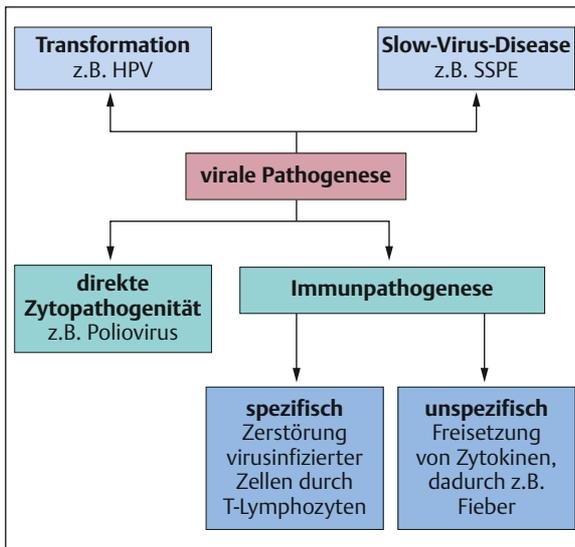


Abb. 4.7 Schema der viralen Pathogenese.

verfügen viele Viren über ein onkogenes Potenzial, wobei sich die eigentliche Malignisierung, d. h. Krebsentstehung, in einem mehrstufigen Schädigungsprozess durch weitere Kofaktoren meist erst über Jahre hinweg ausbildet.

Abb. 4.7 fasst schematisch die verschiedenen Pathogenesemechanismen der Viruskrankheiten zusammen, die je nach Virus und Wirtsorganismus unterschiedlich zusammenwirken.

#### Weiterführende Literatur

Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis and Immunity*. 2. Aufl. Amsterdam: Elsevier; 2007

Preiser W, Rabenau H, Doerr HW. *Viren – Viruserkrankungen*. Steinen: ZETT; 2002

# 5 Angeborene Immunabwehr

O. Haller

## 5.1 Einleitung

Die angeborene Immunabwehr (engl. „Innate Immunity“) stellt die erste Verteidigungslinie gegen Virusinfektionen dar und ist essenziell für das Überleben des infizierten Wirtes. Sie beruht einerseits auf der Aktivität spezialisierter Abwehrzellen, wie Monozyten, Makrophagen, plasmazytoide dendritische Zellen sowie natürliche Killerzellen. Andererseits sind humorale Faktoren beteiligt, wie das Komplement- und Interferonsystem. Charakteristisch ist, dass diese frühen Abwehrreaktionen nach einem genetisch vorgegebenen Programm in fast immer gleicher Weise ablaufen und nur kurzfristig aktiv sind, ohne ein immunologisches Gedächtnis zu hinterlassen. Deshalb werden diese Reaktionen auch als angeborene oder natürliche Immunabwehr bezeichnet im Gegensatz zur erworbenen oder adaptiven Immunantwort des Immunsystems. Die Ausstattung des angeborenen Immunsystems ist entwicklungs geschichtlich alt und beruht auf Komponenten und Signalwegen, die bereits bei Invertebraten wie der Fruchtfliege *Drosophila* ausgebildet sind; als Beispiele seien die Toll-like-Rezeptoren (TLR) oder die STAT-Signalmoleküle genannt. Die angeborenen Immunreaktionen werden nach einem Virusbefall sofort aktiv und sind darauf ausgerichtet, die Virusvermehrung zu limitieren. Die dadurch bedingte Verzögerung der Virusausbreitung gewährt dem Immunsystem die dringend notwendige Zeitspanne zum Aufbau der spezifischen, adaptiven Immunantwort als zweite Abwehrfront. Die große Bedeutung der natürlichen Abwehrmechanismen ist durch zwei Beobachtungen klar belegt. Erstens können sich auch relativ ungefährliche Viren bei genetisch bedingten Störungen der angeborenen Abwehr sofort ungehemmt ausbreiten, was zu schweren Verläufen mit oft tödlichem Ausgang führt. Zweitens haben hochpathogene Viren, die auch den Immungesunden krank machen, die Fähigkeit erworben, die angeborene Immunabwehr des Wirtes teilweise zu umgehen oder auszuschalten. Auf den folgenden Seiten sollen die wirksamen Komponenten der angeborenen antiviralen Immunabwehr kurz dargestellt werden und die neuesten Erkenntnisse zur Gegenstrategie der Viren dargelegt werden.

## 5.2 Komponenten der angeborenen Immunabwehr gegen Viren

Die angeborene Immunität äußert sich auf zwei unterschiedlichen Ebenen. Einmal manifestiert sie sich auf der Ebene der infizierten Wirtszellen. Man nennt diese Art der Immunität auch induzierbare zellautonome Immunität. Sie wird vermittelt durch das Zusammenspiel verschiedener Zytokine, wobei die Interferone eine herausragende Rolle spielen. Zum anderen werden angeborene Abwehrmechanismen durch mobile Immunzellen vermittelt. Dazu gehören in erster Linie die Monozyten/Makrophagen, die konventionellen und die plasmazytoiden dendritischen Zellen sowie die natürlichen Killerzellen. Die Granulozyten sind für die Abwehr bakterieller Erreger zuständig – ihre Rolle bei der Virusabwehr ist weniger klar.

### 5.2.1 Effektorzellen

**Monozyten, Makrophagen und konventionelle dendritische Zellen.** Die drei genannten Zelltypen sind wichtige Effektorzellen des angeborenen Immunsystems und der antimikrobiellen Abwehr. Sie dienen zudem als Zielzellen für bestimmte Virusinfektionen und spielen daher eine bedeutende Rolle in der Pathogenese und Virusabwehr. Im Vordergrund steht neben der Antigenpräsentation die Ausschüttung von immunmodulatorischen Zytokinen, die die angeborene und erworbene Immunantwort stark beeinflussen.

**Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen).** NK-Zellen sind spezialisierte Lymphozyten des angeborenen Immunsystems. Sie sind in der Lage, Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen sehr schnell zu zerstören. Dazu setzen sie zytolytische Substanzen wie Serinproteasen (Granzyme) und ein porenbildendes Protein (Perforin) aus vorgebildeten granulären Vakuolen frei. Sie verfügen daher über ein ähnliches Instrumentarium wie zytotoxische T-Zellen, ohne aber ihre Zytotoxizität in einem Lernprozess erst erwerben zu müssen. Dennoch benötigen sie eine gewisse Aktivierung, die durch Typ-I-( $\alpha,\beta$ )-Interferone (IFN) und pro-inflammatorische Zytokine, wie Interleukin-15 (IL-15), IL-12 und IL-18 bewerkstelligt wird. NK-Zellen produzieren ihrerseits IFN- $\gamma$ , das wiederum die Reifung und Effektorfunktionen von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen