



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Bahnbrechende Entdeckungen der Virologie und ihre weitreichende Bedeutung für die Biomedizin

F.X. Heinz

In der heutigen Virusepidemiologischen Information blicke ich auf ausgewählte Meilensteine der virologischen Forschung zurück, die nicht nur die Virologie, sondern auch die biomedizinische Forschung allgemein und in weiterer Folge die angewandte Medizin revolutionierten. Es handelt sich dabei um besonders herausragende Beispiele, die zeigen, wie Viren – neben der Erforschung ihrer Rolle als Krankheitserreger - auch als einfache genetische Modelle zur Aufklärung fundamentaler zellbiologischer Prozesse nutzbar gemacht wurden sowie zur Entwicklung der Gentechnologie und Immunologie beigetragen haben.

Gewebs- und Zellkulturen

Nach der Entdeckung der ersten tier- und humanpathogenen Viren vor etwas mehr als 120 Jahren konnten Forschungsexperimente für Jahrzehnte nur im Tierversuch durchgeführt werden. Das war überaus mühsam, zeitaufwändig und teuer. Ein gewisser Fortschritt ging in den 30er und 40er Jahren mit der Verwendung des embryonierten Hühnereis als experimentelles System zur Virusvermehrung einher; der echte Durchbruch gelang aber erst mit der Etablierung von Zellkulturen Ende der 40er und in den 50er Jahren. Diese Technologie befreite die virologische Forschung aus der Abhängigkeit von Tierpassagen und leitete sowohl die Ära der molekularen Virologie als auch der molekularen Zellbiologie ein.

Als herausragendes Beispiel der angewandten virologischen Forschung gelten die in den 50er Jahren entwickelten Polio-Impfstoffe, die als erste in Zellkulturen produziert wurden. Wie bedeutend dieser technologische Sprung war, geht auch daraus hervor, dass der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin im Jahr 1954 nicht den Entwicklern der Impfstoffe (Jonas Salk, Hilary Koprowski und Albert Sabin) verliehen wurde, sondern dem Wissenschaftler-Trio John Enders, Frederick Robbins und Thomas Weller für ihre Entdeckung, dass das Poliovirus in Zellkulturen verschiedener Gewebe gezüchtet werden konnte.

Die Zellkultur-Technologie wurde in weiterer Folge für zahlreiche erfolgreiche Virusimpfstoffe eingesetzt, wie z.B. jene gegen Mumps, Masern, Röteln, Tollwut, Japanische Enzephalitis, FSME und andere. Allerdings lassen sich nicht alle Viren in Zellkulturen zur Impfstoffproduktion züchten, wie die prominentesten Beispiele des Hepatitis-B-Virus (HBV) und der humanen Papillomviren (HPV) zeigen. Dieses Defizit wurde durch die Gentechnologie überwunden. In beiden Fällen konnten die relevanten Antigene als rekombinante Proteine in hoch-immunogener Form produziert werden und sind heute als erfolgreiche Impfstoffe etabliert. Während der Corona-Pandemie haben wir alle die Entwicklung der mRNA-Impfstoffe miterlebt, die noch einen Schritt weiter gingen und nicht einmal mehr die Produktion des Virusantigens erfordern, sondern nur mehr die für diese Antigene kodierende mRNA enthalten. Diese genetische Information wird in den Zellen der Geimpften abgelesen, die sich das immunisierende Antigen in weiterer Folge selbst produzieren. Die neuesten Vakzinen sind also Produkte der modernen zellbiologischen Forschung und insbesondere der Gentechnologie, zu deren Entwicklung Viren als Modellsysteme entscheidend beigetragen haben.

Viren und die Entwicklung der Gentechnologie, Zellbiologie und Krebsforschung

1972 zeigte Paul Berg an der Stanford University erstmals, dass es möglich ist, die DNA verschiedener Organismen miteinander zu verbinden, also genetische Information neu zu kombinieren. Für diese Pionier-Experimente verwendete er ein Affenvirus (Simian-Virus 40), in das er bakterielle Gene aus *Escherichia coli*

und Gene eines Bakteriophagen einbaute. Ein Modellvirus spielte also eine ganz entscheidende Rolle bei dieser bahnbrechenden Entdeckung, welche die gesamte biologische Forschung revolutionierte und für die Paul Berg 1980 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde.

Die vergleichsweise geringe genetische Information der Viren gekoppelt mit der Abhängigkeit ihrer Vermehrung von lebenden Zellen ermöglicht es, grundlegende zellbiologische Mechanismen losgelöst von der Komplexität der gesamten Zelle studieren zu können. Auf diese Weise haben Viren entscheidend zur Aufklärung fundamentaler zellulärer Prozesse beigetragen, wie beispielsweise der Regulation der Genexpression, der Biosynthese und der Veränderungen von mRNAs (entscheidend für die Entwicklung der mRNA-Impfstoffe), sowie des intrazellulären Transports und der Modifikation von Proteinen.

Ein besonders herausragendes Beispiel für die Rolle von Viren bei neuen Erkenntnissen in der Zellbiologie war die Entdeckung der Onkogene. Bereits 1909/1911, also nur etwa ein Jahrzehnt nach der Beschreibung der ersten tier- und humanpathogenen Viren, wurde das erste Tumovirus identifiziert. Peyton Rous zeigte am Rockefeller Institute in New York, dass ein Sarkom im Brustmuskel von Hühnern durch Bakterien-freie Filtrate von Gewebeextrakten auf gesunde Tiere übertragen werden konnte. Wie wir heute wissen, handelt es sich dabei um ein Retrovirus, und erst mehr als ein halbes Jahrhundert nach seiner Entdeckung (1966) erhielt Peyton Rous dafür im Alter von 87 Jahren den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Die weitere Erforschung des Rous-Sarkom-Virus sollte schließlich zur Identifizierung der viralen und zellulären Onkogene führen. Es dauerte allerdings bis 1970 und erforderte die Weiterentwicklung der molekularen Virologie, bis jener Teil des Virusgenoms identifiziert werden konnte, der für seine tumorigene Eigenschaft verantwortlich ist. Das gelang 1970 Peter Duesberg an der University of California, Berkeley und Peter Vogt an der University of Washington, Seattle durch elegante Versuche mit Virusmutanten, wodurch erstmals ein bestimmter genetischer Abschnitt eines Virus als Onkogen identifiziert werden konnte. Da das Gen aus einem Sarkom-

verursachenden Virus stammte, wurde es als src-Gen bezeichnet. Dieser Befund allein war schon aufsehenerregend, aber noch bahnbrechender war dann der Nachweis durch Harold Varmus und Michael Bishop (beide an der University of Southern California, San Francisco), dass Homologe des viralen Onkogens ein normaler Bestandteil des zellulären Genoms von Tieren und Menschen mit wichtiger physiologischer Funktion sind. Es war dies eine der weitreichendsten Entdeckungen im Bereich der Krebsforschung, die das ursprünglich virologische Problem auf die zelluläre Ebene der Krebsentstehung hob. Heute ist eine Vielzahl potentieller zellulärer Onkogene bekannt, die unter normalen physiologischen Bedingungen Wachstum, Teilung und Differenzierung von Zellen steuern und kontrollieren. Durch genetische Veränderungen, wie z.B. Mutationen oder Chromosomenumlagerungen, können solche Gene jedoch ihre streng regulierte Funktion verlieren, zur unkontrollierten Zellteilung führen und damit zur Entstehung von Tumoren beitragen. Für ihre Entdeckung der zellulären Onkogene wurden Harold Varmus und Michael Bishop 1989 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet.

Viren und die Entwicklung der Immunologie

Ein Leuchtturmbeispiel für die Rolle von Viren zur Aufklärung eines neuen immunologischen Phänomens ist die Entdeckung der sogenannten Major-Histocompatibility (MHC)-Restriktion. Diese geht auf Infektionsversuche von genetisch definierten Mäusen mit dem Lymphozytären-Choriomeningitis-Virus zurück, die 1973 von Rolf Zinkernagel und Peter Doherty an der University of Canberra in Australien durchgeführt wurden. Ihre Versuche führten zur epochalen Erkenntnis, dass die Initiation einer T-Zell-Immunantwort die gleichzeitige Erkennung eines Fremdartigen in Kombination mit einem körpereigenen MHC-Antigen erfordert. Histokompatibilitäts-Antigene weisen den höchsten Polymorphismus unserer Gene auf, sodass verschiedene Individuen eine Vielzahl einzigartiger Kombinationen aufweisen. Die Entdeckung von Zinkernagel und Doherty eröffnete eine neue Ära der Immunologie und unzählige ungeahnte Einsichten in Individuum-spezifische Mechanismen der Transplantatabstoßung, Tumor-Immunität sowie der

genetischen Prädisposition von Autoimmunerkrankungen, Allergien und Infektionen. Für ihre die Immunologie revolutionierende Arbeit erhielten Zinkernagel und Doherty 1996 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Diese wenigen Beispiele zeigen eindrucksvoll, wie Erkenntnisse, die aus der Erforschung von Viren gewonnen wurden, die Entwicklung verschiedener Wissensgebiete der biologischen Forschung geprägt haben und zu Erkenntnisschüben mit enormen Auswirkungen auf die praktische Medizin führten. Unabhängig von ihrer Rolle als einfache genetische Modellsysteme, ist natürlich auch die Rolle der Viren als Krankheitserreger mit globalem Bedrohungspotential jene treibende Kraft, die neuen Technologien zum Durchbruch in der praktischen medizinischen Anwendung verhelfen kann. Dies wird hervorragend illustriert durch die großen Erfolge bei der Entwicklung von hochwirksamen antiviralen Medikamenten (z.B. gegen HIV), sowie von rekombinanten Impfstoffen (z.B. gegen HBV und HPV) und – als rezentestes Beispiel - von mRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2.