



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

## **Endogene Retroviren, ihre Bedeutung für die Evolution des Zentralnervensystems und andere Effekte**

**Franz X. Heinz**

Viren haben auf verschiedene Weise einen großen Einfluss auf die biologische Evolution genommen. Sie waren als Krankheitserreger eine treibende Kraft für die Entstehung leistungsfähiger Mechanismen zur Infektabwehr, wie der zellulären Restriktionsfaktoren und des angeborenen sowie adaptiven Immunsystems. Unabhängig von dieser indirekten Rolle bei der Selektion von Resistenz- und Abwehrmechanismen haben jedoch bestimmte Viren (insbesondere Retroviren) die Genome von Organismen auch direkt verändert und erweitert, indem sie ihre eigene genetische Information in die ihrer Wirte dauerhaft eingefügt haben und dadurch Evolutionssprünge ermöglichten. Vor kurzem ist ein weiteres Beispiel eines solchen einschneidenden Ereignisses entdeckt worden, das – beginnend vor etwa 500 Millionen Jahren – die Entwicklung leistungsfähiger Zentralnervensysteme in Wirbeltieren ermöglichte.

### **Hintergrund**

Das menschliche Genom besteht aus mehr als 3 Milliarden DNA-Basenpaaren, von denen aber nur etwa 2% für Proteine kodieren. Vom großen Rest wurde lange Zeit angenommen, dass es sich mehr oder weniger um genetischen Müll („junk“) ohne funktionelle Bedeutung handelt. Mittlerweile ist aber klar, dass dieser ‚dunklen genetischen Materie‘ entscheidende Funktionen zukommen, insbesondere bei der Regulation der Genexpression. Ein wesentlicher Teil

unseres ‚dunklen Genoms‘ besteht aus direkten Nachkommen von Retroviren (etwa acht Prozent), die sich bekannterweise dadurch auszeichnen, dass sie beim Infektionsprozess ihre RNA in DNA umschreiben und in die DNA der infizierten Zelle einbauen. Wenn das bei der Infektion von Keimzellen passiert, kann die genetische Information des Virus als ‚endogenes Retrovirus‘ ein neuer und fixer Bestandteil des Genoms in allen Zellen der daraus entstehenden Organismen werden. Voraussetzung ist natürlich, dass der Einbau des Virusgenoms mit einer lebens- und vermehrungsfähigen Nachkommenschaft kompatibel ist. Im menschlichen Genom wurden mehrere tausend endogene Retroviren gefunden und an die 450.000 verwandte genetische Elemente, die mit anderen sogenannten ‚Transposons‘ insgesamt fast die Hälfte unseres Genoms ausmachen.

Der Einbau retroviraler Gene kann auf zwei verschiedene Arten zu genetischen Neuerungen führen: 1. Direkt, durch den Einbau von Genen für Proteine, die dem Organismus neue physiologische Eigenschaften verleihen. Das am besten dokumentierte Beispiel für diesen direkten Effekt der retroviralen Endogenisierung betrifft die Evolution der Plazenta in Säugetieren. Hier wurde das virale Hüllprotein, das bei der Infektion die Fusion der Virusmembran mit der Zellmembran vermittelt, zweckentfremdet und als ‚Syncytin‘ für die Fusion der Trophoblasten zur Bildung des Synzytiotrophoblasten in der Plazenta während der frühen Schwangerschaft ‚domestiziert‘. 2. Indirekt, durch den Einbau von DNA-Elementen, die zur Neuvernetzung von Steuerelementen der Genexpression führen. Zahlreiche Beispiele belegen, dass endogene Retroviren eine wichtige Quelle evolutionärer Neuerungen im Bereich der Genregulation darstellten. So lassen sich zum Beispiel genetische Regelkreise von Interferon auf den Einbau endogener Retroviren zurückführen. Angesichts des zunehmenden Wissens über die Bedeutung der Endogenisierung retroviraler Gen-Elemente für die biologische Evolution ist es nicht verwunderlich, dass auch die Entwicklung des Gehirns maßgeblich durch retrovirale Integrationsereignisse vorangetrieben wurde.

## Endogenes Retrovirus und Gehirnentwicklung

Eine vor kurzem in Cell publizierte Studie belegt nun in überzeugender Weise die zentrale Rolle retroviraler DNA-Abschnitte für die Synthese des basischen Myelinproteins und damit für die Evolution des Myelins bei Wirbeltieren durch die Endogenisierung eines Retrovirus (Ghosh et al. 2024, doi: 10.1016/j.cell.2024.01.011). Die Entstehung von Myelinscheiden war eine bahnbrechende Entwicklung der biologischen Evolution, weil durch die Isolierung von Axonen elektrische Impulse wesentlich schneller und über größere Distanzen übertragen werden konnten, ohne den Axon-Durchmesser zu erhöhen. Dies ermöglichte die kompakte Verpackung einer zunehmenden Anzahl von durch Myelin isolierten Axonen und damit die Entstehung leistungsfähiger Zentralnervensysteme auch in größeren Tieren.

Dem basischen Myelin-Protein kommt bei der korrekten Bildung der Myelinscheiden eine kritische Rolle zu. Die nun publizierten Ergebnisse zeigen, dass von der DNA eines endogenen Retrovirus (von den Autoren als ‚Retromyelin‘ bezeichnet) eine RNA abgelesen wird, die gemeinsam mit einem zellulären Faktor für die Biosynthese des basischen Myelinproteins erforderlich ist. Es handelt sich also um den Fall eines indirekten Effekts von endogenen retroviralen Sequenzen, durch die die Expression eines zellulären Gens gesteuert wird. Gleichzeitig ist es auch ein Beispiel für die vielen Funktionen, die RNA-Moleküle neben ihrer Rolle z.B. als messenger RNA ausüben können.

Retromyelin wurde bei allen Wirbeltieren mit Kiefern (Knorpelfische, Knochenfische, Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugetieren) gefunden, jedoch nicht bei den ersten, noch kieferlosen Wirbeltieren (z.B. Neunaugen), die vor mehr als 500 Millionen Jahren auftraten. Da die ersten ‚Kiefermäuler‘ vor 445 Millionen Jahren auftauchten, wird angenommen, dass die Endogenisierung des ‚Retromyelin‘-Retrovirus in der dazwischenliegenden Zeitspanne, also vor ungefähr 500 bis 400 Millionen Jahren stattfand und damit einen Evolutionssprung und eine neue Epoche in der Evolutionsgeschichte ermöglichte.

## Potentielle negative Auswirkungen von endogenen Retroviren

Angesichts der komplexen, über lange evolutionäre Zeiträume entstandenen und optimierten genetischen Regelkreise zur Steuerung der Genexpression ist es nicht verwunderlich, dass der unkontrollierte Einbau neuer viraler genetischer Elemente oder deren Reaktivierung in somatischen Zellen auch negative Auswirkungen haben können. Ein unmittelbar schädlicher Effekt bei der retroviralen Infektion von Keimzellen entzieht sich unserer Beobachtung, weil aus solchen Keimzellen üblicherweise keine vermehrungsfähige Nachkommenschaft entsteht. Jene endogenen Retroviren des Menschen, die es in die Keimbahn geschafft haben und keine neuen Funktionen (wie das beschriebene Retromyelin oder die für normale Zellen essentielle Kontrolle genetischer Regelkreise) ausüben, sind in den allermeisten Fällen durch verschiedenste Mechanismen genetisch ruhiggestellt und werden daher im Normalfall nicht exprimiert. Allerdings kann diese zelluläre Kontrolle auch durchbrochen werden, und tatsächlich gibt es zunehmende Hinweise, dass Genprodukte reaktivierter endogener Retroviren bei der Entstehung neuroinflammatorischer, neurodegenerativer und neuropsychiatrischer Erkrankungen wie multipler Sklerose, Alzheimer, amyotropher Lateralsklerose und Schizophrenie sowie verschiedenster Krebsarten beteiligt sind. Vertiefte Kenntnisse über die kausalen Zusammenhänge der Aktivierung endogener Retroviren bei der Entstehung dieser Erkrankungen können von diagnostischem Wert sein und auch Ansatzpunkte für neue Therapien liefern. Sie sind daher Gegenstand zahlreicher Aktivitäten nicht nur im Bereich der Grundlagenforschung sondern auch der industriellen Entwicklung (M. Eisenstein, Nature Biotechnology, News, April 2024).