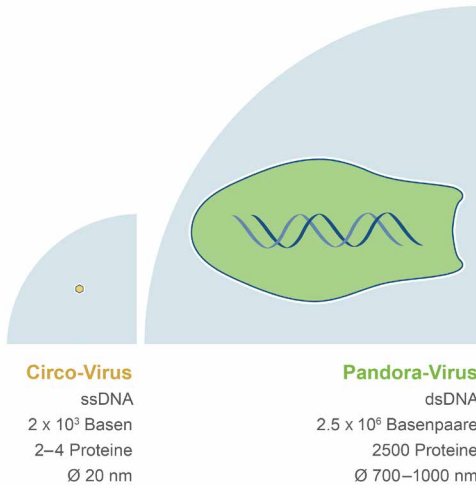


Abb. 1-1



**Kleine und große Viren.** Viren zeigen große Variationen bezüglich Größe, Form, Komplexität und Genomkapazität. Die erst kürzlich entdeckten Pandora-Viren sind ca. 50 Mal größer als die kleinsten bekannten Viren (Circo-Viren und Parvo-Viren), welche einen Durchmesser von ca. 20 Nanometern haben. Dies widerspiegelt sich auch in der Genomkomplexität: Die kleinen Circo-Viren z. B. besitzen ein Genom aus einzelsträngiger DNA mit einer Länge von 2000 Basen und kodieren 2–4 Proteine, während das doppelsträngige DNA-Genom der riesigen Pandora-Viren eine Länge von ca. 2 500 000 Basenpaaren aufweist und mehr als 2500 Proteine kodiert.

2. aus Komponenten der Zellen oder 3. aus intrazellulären Mikroorganismen entstanden sein. Hinweise, welche jede der 3 verschiedenen Theorien unterstützen sind in → Kap. 8.4 ausführlich beschrieben. Viren gab es aber mit ziemlicher Sicherheit bereits schon, bevor sich die ersten Mehrzeller entwickelten, und sie waren bestimmt auch ständige Begleiter des Menschen durch die Evolutiongeschichte. Epidemien und Pandemien spielten jedoch in der Urgeschichte der Menschheit eher eine untergeordnete Rolle, da die Anzahl der infizierbaren Individuen klein war und die Interaktionen zwischen verschiedenen Gruppen begrenzt. Dies änderte sich fundamental in den vergangenen ca. 10000 Jahren, als die Menschen sich niederließen, um Landwirtschaft zu betreiben und große Kulturen zu bilden. Dies begünstigte nicht nur einen starken Anstieg der Bevölkerung und damit der Anzahl infizierbarer Individuen, sondern, durch den aufkommenden Handel, auch den Kontakt zwischen den einzelnen Gruppen. Die Haltung von Nutztieren in Gehegen in unmittelbarer Nachbarschaft begünstigte auch die Verbreitung von Viren unter den Tieren, von Tier auf Mensch und umgekehrt.

Dokumentiert wurden virusbedingte Krankheiten bereits in der Antike. Vor allem Tollwut, Pocken und Polio wurden gelegentlich in babylonischen, griechischen, ägyptischen und römischen Schriften und Artefakten beschrieben oder dargestellt. Tollwut wurde z.B. erstmals

im 23. Jh. v. Chr. in babylonischen Gesetzestexten erwähnt (→ Tab. 1-1). Dabei handelt es sich um die erste beschriebene menschliche Krankheit überhaupt. Die Mumie des ägyptischen Pharaos Ramses V., der von 1150–1145 regierte, weist an mehreren Körperstellen Pockensymptome auf. Hippokrates, der als Vater der modernen Medizin gilt, beeinflusst noch immer verschiedene Aspekte der Human- und Veterinärmedizin sowie der biomedizinischen Forschung. Seine Werke (Corpus Hippocraticum) beinhalten zahlreiche Referenzen zu Infektionskrankheiten, einschließlich der Art der Infektion, der Hygiene, der Epidemiologie und der Immunantwort bis hin zur detaillierten Beschreibung der Syndrome von Mumps, Herpes, Pocken, Hepatitis usw.

Auch Maßnahmen gegen Viruskrankheiten waren bereits in der Antike bekannt. In China, Indien und im Nahen Osten wurde seit mindestens 2000–3000 Jahren und bis ins 18. Jh. die sogenannte **Variolation** praktiziert, bei welcher gesunde Menschen mit Material aus Läsionen von Pockenkranken inokuliert wurden. Die Maßnahme resultierte aus der Erkenntnis, dass Individuen, welche die Pockenkrankheit überlebten, vor weiteren Pockeninfektionen geschützt waren. Dabei handelte es sich aus heutiger Sicht um eine sogenannte Lebendvakzine, welche durch Mobilisation des Immunsystems zu einem Schutz der Inokulierten führte. Im späten 18. Jh. wurde die Variolation, welche oft fatale Folgen hatte, durch die viel weniger gefährliche **Vakzinierung** abgelöst. Diese Strategie resultierte aus der Beobachtung des englischen Arztes Edward Jenner (1749–1823), dass Patienten, die an einer milden Kuhpockeninfektion litten, vor der humanen Pockenkrankheit geschützt sind. Diese Erkenntnis setzte auch den Grundstein für die Entwicklung der modernen Vakzinierung (→ Kap. 11) und ist wegen der Tatsache, dass bis zur eigentlichen Entdeckung der Viren noch über 100 Jahre vergehen sollten, umso bemerkenswerter.

Erst um 1898 folgte nämlich Martinus Beijerinck (1851–1931) aus der Beobachtung, dass das Pathogen, welches die Tabakmosaik-Krankheit verursacht, Bakterienfilter passieren kann, also viel kleiner als alle damals bekannten Bakterien und deshalb eine unabhängige biologische Einheit sein muss. Doch erst die Entwicklung der Elektronenmikroskopie ca. 30 Jahre später ermöglichte schließlich die direkte Visualisierung von Viren. In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden sehr viele neue Viren entdeckt und mit zell- und molekularbiologischen Methoden erforscht. Diese Arbeiten bildeten die Grundlagen für die moderne Definition der Viren.

#### Definition «Virus»

1. **Viren sind infektiöse, obligate, intrazelluläre Parasiten.**
2. **Das Virusgenom besteht aus DNA oder RNA.**

3. In der Wirtszelle induziert das Virusgenom die Synthese der viralen Nucleinsäuren und Proteine mithilfe von zellulären Mechanismen.
4. Virusnachkommen werden *de novo* aus den in der Wirtszelle neu synthetisierten Virusbestandteilen aufgebaut.
5. Die Virusnachkommen transportieren das Virusgenom in neue Wirtszellen, wo ein nächster Infektionszyklus beginnt.

Diese fünf Eigenschaften trennen Viren eindeutig von anderen Mikroorganismen ab. Es gibt aber noch einfacher aufgebaute infektiöse Einheiten als Viren: **Viroide** z. B. sind infektiöse Nucleinsäuremoleküle, welche für keine Proteine kodieren, aber dennoch für bestimmte Krankheiten bei Pflanzen verantwortlich sind (→ Box 1-1). Satelliten sind kleine RNA-Moleküle, die zwar für ein oder zwei eigene Kapsidproteine kodieren, aber nur in Anwesenheit von Helferviren replizieren können. **Virusoide**, auch **Satellitenviren** genannt, sind den Satelliten ähnlich, sie kodieren jedoch nicht selbst für ihre Kapsidproteine, sondern verwenden solche von Helferviren (→ Box 1-1). **Prionen** sind infektiöse Proteine, die für verschiedene sogenannte transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) bei Menschen und Tieren bekannt sind (→ Box 1-2).

## Box 1.1

### Viroide und Virusoide

**Viroide** bestehen aus einer ringförmigen ssRNA mit einer Länge von etwa 200–400 Nucleotiden und besitzen im Gegensatz zu den Viren keine Lipid- oder Proteinhüllen. Es gibt keine Viroidproteine, und es findet keine Viroid-mRNA-Synthese statt. Einige Viroide besitzen aber eine Ribozymaktivität. Die genomische Viroid-RNA wird möglicherweise mithilfe von zellulären RNA-Polymerasen repliziert. Dies stellt eine Besonderheit dar, die bisher nur bei Viroiden und Virusoiden (siehe unten) beschrieben wurde, weil die zellulären Polymerasen normalerweise DNA und nicht RNA als Matrize verwenden.

Viroide sind vor allem als Krankheitserreger bei Pflanzen bekannt, z. B. bei Kartoffeln, Tomaten und Zitrusfrüchten.

**Virusoide** besitzen genau wie die Viroide ein ringförmiges ssRNA-Genom, das möglicherweise mithilfe von zellulären RNA-Polymerasen repliziert wird. Im Gegensatz zu den Viroiden besitzen Virusoide aber zusätzlich eine Hülle aus Proteinen, ohne jedoch selbst dafür zu kodieren. Das bekannteste Virusoid ist Hepatitis D, das nur bei gleichzeitiger Anwesenheit des Hepatitis-B-Virus (HBV) infektiöse Partikel bilden kann. Die ssRNA von Hepatitis D wird nämlich in Partikel verpackt, die Membranproteine von HBV enthalten. Ein weiterer Unterschied zu den Viroiden besteht darin, dass Virusoide eigene Proteine kodieren.

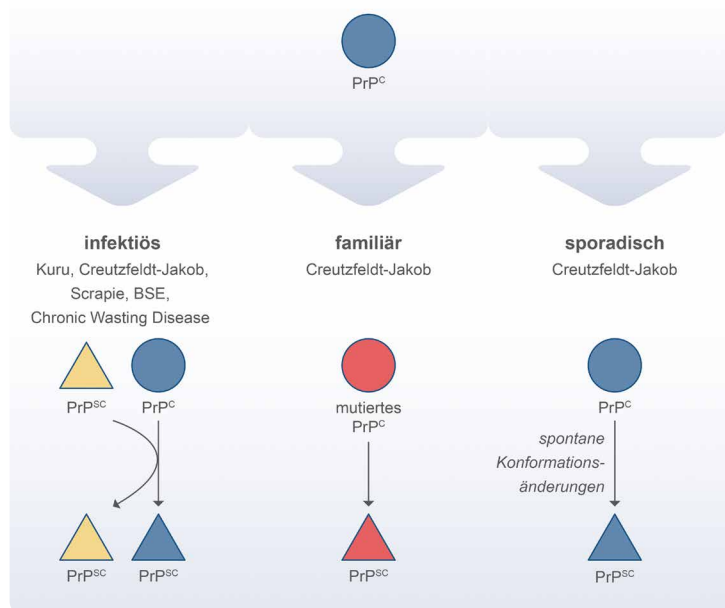
## Box 1.2

## Prionen («proteinaceous infectious particles»)

Prionprotein kann sowohl in physiologischer (PrP<sup>C</sup>) als auch in pathogener (PrP<sup>Sc</sup>) Konformation vorliegen. PrP<sup>C</sup> ist ein Membran-assoziiertes, zelluläres Protein von 35 kDa. Anders als PrP<sup>Sc</sup>, kann PrP<sup>C</sup> durch Proteinase K abgebaut werden. PrP<sup>Sc</sup> ist auch resistent gegenüber UV-Strahlen, Hitze und Formaldehyd (3.7 %).

PrP<sup>Sc</sup> ist infektiös und kann eine Konformationsänderung von PrP<sup>C</sup> zu PrP<sup>Sc</sup> bewirken. PrP<sup>Sc</sup> verursacht transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE), relativ seltene neurodegenerative Krankheiten bei Mensch (z. B. Kuru, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) und Tier (z. B. Scrapie, BSE, Chronic Wasting-Disease). Es gibt infektiöse, familiäre und sporadische Formen. Eine infektiöse Ursache konnte der TSE-Krankheit Kuru zugeschrieben werden, welche in Papua-Neuguinea epidemieartig auftrat. Kuru verschwand erst, nachdem der ritualisierte Verzehr von Fleisch und Gehirnen verstorbener Stammesgenossen eingestellt wurde. Autosomale Mutationen des *prp*-Gens kann zur familiären Creutzfeldt-Jakob-Krankheit führen. Es gibt aber

**Abb. 1-2 | Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE).** Es gibt infektiöse, familiäre und sporadische Formen von TSE. Alle sind auf die Konformationsänderung des zellulären Prionproteins von seiner physiologischen Form PrP<sup>C</sup> in seine pathogene Form PrP<sup>Sc</sup> zurückzuführen.



auch infektiöse (Transplantationen) und sporadische Ursachen für diese Krankheit. Scrapie ist eine schon seit mehr als 200 Jahren bekannte TSE-Krankheit der Schafe und Ziegen. Sie befällt in Großbritannien jedes Jahr etwa 0.5–1.0 % der Schafe. Mitte der 1980er-Jahre brach bei Rindern in Großbritannien die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) aus. Der Höhepunkt der Krankheitsfälle wurde im Jahr 1992 erreicht. Zeitlich verzögert, kam es auch zu häufigeren Fällen von «neue-Variante» Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen, wahrscheinlich als Folge des Verzehrs von mit BSE verseuchtem Rindfleisch. Ein ähnlicher Anstieg der BSE und «neue-Variante» Creutzfeldt-Jakob-Krankheitsfälle konnte auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz und in anderen Ländern beobachtet werden, allerdings in viel kleinerem Ausmaß. Erst das Verbot der Verwendung von Tiermehl als Futterzusatz in der Fleischproduktion führte zu einem allmählichen Rückgang der beiden Krankheiten.

## Etappen der Virusforschung

## | 1.2

Viren blieben aufgrund ihrer geringen Größe lange Zeit unentdeckt. Dennoch wurden Maßnahmen gegen Viruskrankheiten bereits lange vor ihrer Entdeckung getroffen. Diese mündeten schließlich im 18. Jh. in die Entwicklung der Impfung. Um 1796 vakzinierter Edward Jenner Menschen mit Kuhpocken-Viren, um sie vor einer Ansteckung mit den viel gefährlicheren humanen Pocken-Viren zu schützen (→ Tab. 1-1). Fast 100 Jahre später, um 1885 entwickelte Louis Pasteur die erste **attenuierte Lebendvakzine** gegen Tollwut-Viren, noch immer mehr als ein Jahrzehnt vor der eigentlichen Entdeckung der Viren. Die Erkenntnis, dass es sich bei den Viren um eigenständige infektiöse Partikel handeln musste, wurde nämlich erst im Jahr 1892 gewonnen. Damals beobachtete Dimitri Ivanovsky, dass die Mosaikkrankheit bei Tabakpflanzen durch infektiöse Agenzien verursacht wird, welche Bakterienfilter passieren können. Martinus Beijerinck folgerte schließlich 6 Jahre später aus derselben Beobachtung, dass diese Agenzien unabhängige biologische Einheiten sein müssen (Tabakmosaik-Viren), da sie viel kleiner waren als alle damals bekannten Bakterien; er gilt deshalb als der Entdecker der Viren. Im selben Jahr machten Friedrich Loeffler und Paul Frosch eine ähnliche Beobachtung und Folgerung für das Virus, welches die Maul-und-Klauenseuche verursacht. Infektiöse Agenzien, welche Filter passieren, die Bakterien zurückhalten, wurden fortan **unfiltrierbare Viren** genannt (*virus* lat. = Gift).

Zu Beginn der 20. Jh. wurden die ersten Viren entdeckt, welche Krankheiten beim Menschen verursachen. Dies waren das Gelbfieber-Virus (1901), das Tollwut-Virus (1903) und das Polio-Virus (1909).