

## **Virologie - ein Sonderforschungsbereich der Gießener Universität**

*Die Entwicklung der Forschung ist einerseits gekennzeichnet durch fortschreitende Differenzierung, andererseits hat sich die Tendenz zur Integration von verschiedenen Fachgebieten verstärkt. Gab es in der Vergangenheit noch Gelehrte, die das Wissen ihrer Zeit überschauen konnten, so ist es heute kaum möglich, die Gesamtentwicklung auch nur eines Fachs zu verfolgen. Das Spezialwissen wächst so schnell, daß komplexe wissenschaftliche Fragestellungen allein durch Kooperation geklärt werden können. Solche Großprojekte erfordern nicht nur einen erheblichen personellen Aufwand, sondern auch eine entsprechende apparative Ausstattung und langfristige Finanzierung.*

*Die traditionelle Universitätsforschung konnte diesen Ansprüchen immer weniger genügen. Sie war im wesentlichen fachwissenschaftlich orientiert, an die Person des jeweiligen Hochschullehrers gebunden und wurde sowohl durch die Knappheit der staatlichen Mittel als auch durch die Zunahme der Lehr- und Verwaltungsbelastungen der Hochschullehrer in ihrer Effektivität beeinträchtigt. Der drohenden Abwanderung der Wissenschaftler in Bereiche mit besseren Arbeitsbedingungen mußte durch geeignete Maßnahmen begegnet werden. Die Überlegung, daß in Anbetracht der begrenzten Ressourcen Prioritäten in der Forschungsförderung gesetzt werden müssen, führte 1967 zur Konzeption von institutionalisierten Forschungsschwerpunkten an den Universitäten, den sog. Sonderforschungsbereichen. In den Empfehlungen des Wissenschaftsrats heißt es dazu:*

*»Mit der Bildung von Sonderforschungsbereichen werden verschiedene Ziele verfolgt. Es geht um eine Konzentration der Kräfte, um die Förderung der Kooperation zwischen den Forschern und zwischen den verschiedenen Forschungseinrichtungen, um eine planvolle Abstimmung der Spezialisierungsgebiete, um die Schaffung leistungsfähigerer Forschungseinheiten in den Hochschulen und Hand in Hand damit um eine verstärkte und zugleich mit einer Leistungskontrolle verbundene finanzielle Förderung der Forschung.«<sup>1)</sup>*

*Es ist Aufgabe der einzelnen Universitäten, sich für bestimmte Schwerpunkte zu entscheiden und die Genehmigung von Sonderforschungsbereichen zu beantragen, deren Finanzierung Bund und Länder nach eingehender Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft übernehmen.*

<sup>1)</sup> »Empfehlungen des Wissenschaftsrates zum Ausbau der wissenschaftlichen Hochschulen für 1970«, vorgelegt 1967, S. 128.

An der Justus Liebig-Universität existieren z. Z. zwei Sonderforschungsbereiche, der eine hat Vergleichende Forschung in der Nervenheilkunde und Psychosomatik zur Aufgabe, der andere konzentriert sich auf die Virologie.

*Institute und  
Arbeitsgruppen*

Für die Bildung des Forschungsschwerpunktes »Virologie« waren die Ausgangsbedingungen an der Gießener Universität besonders günstig. Die virologischen Institute der Human- und Veterinärmedizin, die virologische Abteilung des Phythopathologischen Instituts, eine Arbeitsgruppe aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie sowie das Veterinärpathologische Institut schlossen sich im Herbst 1967 zum Sonderforschungsbereich »Virologie« zusammen. Durch die Aufnahme von Neuropathologen und einer pharmakologischen Arbeitsgruppe konnten noch bestehende Lücken im Untersuchungsprogramm ausgefüllt werden.

*Generalthema  
und Teilprojekte*

Unter dem gemeinsamen Generalthema »Untersuchungen zur Pathogenese von Virusinfektionen auf molekularer und zellulärer Basis sowie im Organismus« erforschen 45 Wissenschaftler aus 3 Fachbereichen die verschiedenen Aspekte der Wechselwirkung zwischen Viren und Zellen bzw. Organismen. Im einzelnen werden dabei folgende Teilprojekte bearbeitet: Struktur und Vermehrung von Viren, Stoffwechsel der Wirtszellen und dessen Veränderung durch die Virusinfektion, Virusgenetik, Untersuchungen an Viroiden, Pathogenese der Virusinfektion im Organismus, Mechanismen bei Vergiftung mit hochmolekularen Toxinen.

Bei der wöchentlichen Arbeitsbesprechung werden einmal laufende Arbeiten diskutiert, zum anderen auch Probleme besprochen, die noch nicht experimentell erforscht worden sind. Hypothesen werden aufgestellt, Prüfverfahren vorgeschlagen und neue Arbeitsgruppen gebildet. Prof. Dr. med. vet. Rudolf Rott schätzt die bisherige Zusammenarbeit positiv ein: »Unser Sonderforschungsbereich funktioniert sehr gut. Wir sind soviel im Gespräch, daß wir ganz genau wissen, wo die persönlichen Forschungsinteressen der einzelnen Wissenschaftler liegen bzw. wo die notwendige Kapazität und der entsprechende wissenschaftliche ‚background‘ vorhanden ist.«

Die Virus-Forschung hat in den letzten Jahrzehnten wachsende Bedeutung erlangt. Als Ursache vieler Krankheiten beim Menschen — wie Schnupfen, Influenza, Masern, Pocken u. a. — sind bis heute etwa 400 verschiedene Viren entdeckt worden. Man schätzt, daß Viren für mehr als die Hälfte aller menschlichen Erkrankungen verantwortlich sind. Auch Tiere, Pflanzen und Bakterien werden von diesen Erregern befallen, die, chemisch gesehen, im einfachsten Fall nur Nukleoproteide darstellen. Ihre relativ unkomplizierte Struktur macht sie hervorragend geeignet zum Studium biochemischer Vorgänge im Bereich der Zelle.

*Aufbau eines Virus*

Von einer Eiweißhülle umschlossen, enthält der Kern des Virus das Erbmaterial — die genetische Information — in Form von Nukleinsäure. Je nachdem,

ob es sich um Ribonukleinsäure oder Desoxyribonukleinsäure handelt, unterscheidet man RNS- und DNS-Viren. Der geringe Nukleinsäuregehalt der Virusteilchen und damit ihre begrenzte genetische Information reicht zur selbständigen Vermehrung nicht aus. Nur in Verbindung mit dem Syntheseapparat einer Wirtszelle kann sich das Virus vermehren. Der in das Zellinnere geschleuste Erreger entledigt sich seiner Proteinhülle und bewirkt mittels seiner Nukleinsäure eine Umsteuerung des normalen Stoffwechsels der Wirtszelle, die nun auf Kosten eigener Bausteine Virusbestandteile herstellt. Daraus werden neue Viren zusammengesetzt. Ein Teil der Viren besitzt neben der Minimalausstattung noch eine Außenhülle, die aus Proteinen, Lipid und Kohlenhydraten besteht. Diese Außenhülle stellt, wie Prof. Dr. med. Hans-Dieter Klensk fand, eine virusspezifisch veränderte Zellmembran dar. Bei der Reifung dieser Viren werden in die Zellmembran virusspezifische Glykoproteide — das sind Eiweiß-Kohlenhydrat-Verbindungen — eingelagert. Nach der Synthese des Viruskernes, des sog. Nukleokapsids, wird dieser von der so veränderten Zellmembran umgeben und anschließend das jetzt fertige Viruspartikel über feine Ausstülpungen der Zellmembran aus der Wirtszelle ausgeschleust (Abb.1).

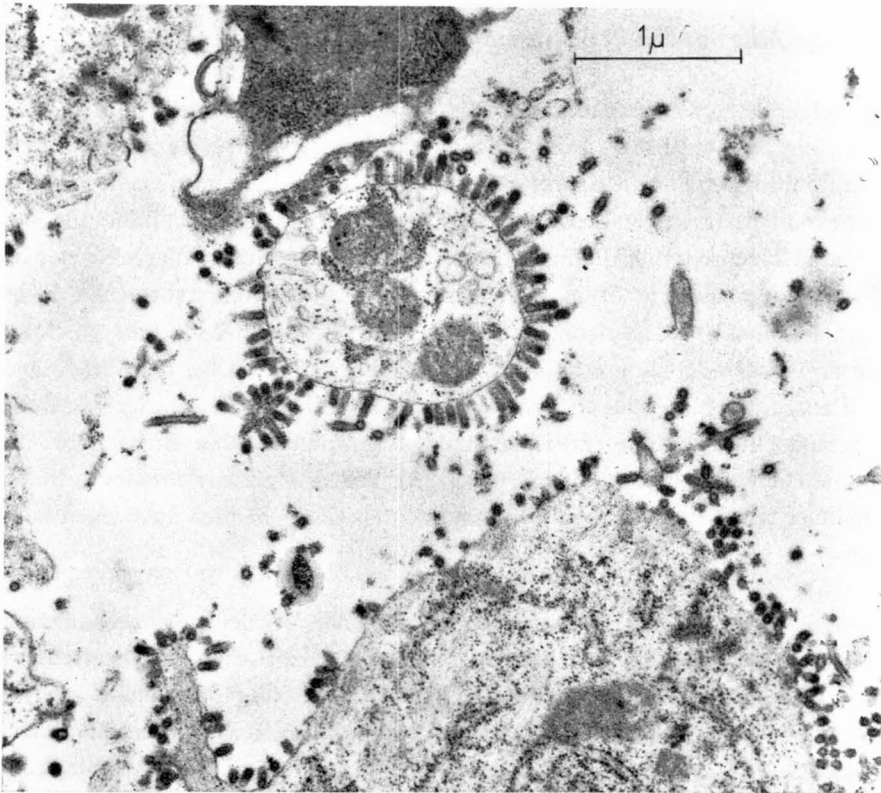


Abb. 1. Elektronenmikroskopische Aufnahme über die Ausschleußung von neugebildeten Influenzaviren aus der Wirtszelle.  
Foto: SFB Virologie

Viren sind auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung antigen wirksam. Sie lösen während einer Infektion die Erzeugung spezifischer Gegenkörper aus. Diese Antikörper verbinden sich mit den Antigenen; krankheitserregende Viren können auf diesem Wege im Organismus und im Reagenzglas unschädlich gemacht werden. Es gibt aber auch Infektionen, die erst nach der Bildung spezifischer Antikörper zur Krankheit führen.

Andere Viren vermehren sich so langsam und sind in einer so guten Balance mit der Wirtszelle, daß sie nicht abstirbt. Es ließ sich jedoch feststellen, daß bei der Vermehrung dieser Viren die Zellmembran so verändert wird, daß sie vom Organismus nicht mehr als eigen erkannt wird und daher Antikörper gegen sie gebildet werden. Aufgrund der nun möglichen Antigen-Antikörper-Reaktion können ebenfalls Krankheiten auftreten. Zur Aufklärung solcher Autoimmunkrankheiten arbeiten in Gießen Virologen und Immunologen zusammen. Prof. Rott sagte dazu: »Es ist sicherlich nicht so, daß die Zerstörung einer Zelle durch ein Virus die alleinige Ursache einer Krankheit darstellt. Das trifft nur dann zu, wenn funktionell wichtige Zellen befallen werden. Die Prozesse, die zur Krankheit führen, liegen noch im Dunkeln und wir können an diese Vorgänge erst herankommen, wenn wir das Wechselspiel zwischen der infizierten Zelle und den Reaktionsmöglichkeiten des Organismus kennen.«

Der eigentliche Schwerpunkt der Forschung liegt im Studium der Mechanismen, die zur Auslösung bzw. Verhinderung einer Viruserkrankung führen. Um Kenntnisse über die Struktur eines Virus zu erhalten, wird versucht, es in seine biologisch aktiven Bestandteile zu zerlegen, deren biochemische und biologische Eigenschaften dann bestimmt werden. Als Modell hierzu dienen in Gießen hauptsächlich Viren, die dem Erreger der Influenza nahestehen. Es ist Prof. Dr. med. vet. Hermann Becht und seinen Mitarbeitern gelungen, einige dieser Viruskomponenten zu isolieren und ihre Funktion bei der Virusinfektion aufzuklären. Bei diesen Untersuchungen wurden auch wichtige Hinweise zur Herstellung effektiver Virusimpfstoffe gewonnen. Man ist bestrebt, die immunisierenden Bestandteile in möglichst niedermolekularer, reiner Form zu erhalten, weil nicht notwendige Komponenten sich schädlich auswirken können.

Parallel zu den Strukturuntersuchungen wird der Vermehrungsmechanismus der Viren in der Zelle erforscht. Man will die spezifischen Syntheseschritte auffindig machen, um so u. a. Ansatzpunkte für eine therapeutische Beeinflussung der Virusinfektion zu gewinnen. Diese Arbeiten werden von Prof. Dr. rer. nat. Christoph Scholtissek und Prof. Klenk geleitet. Eine zentrale Frage ist z. Z. die Synthese virusspezifischer Glycoproteide. Wie bei vielen anderen wissenschaftlichen Entdeckungen wurden diese Untersuchungen durch einen

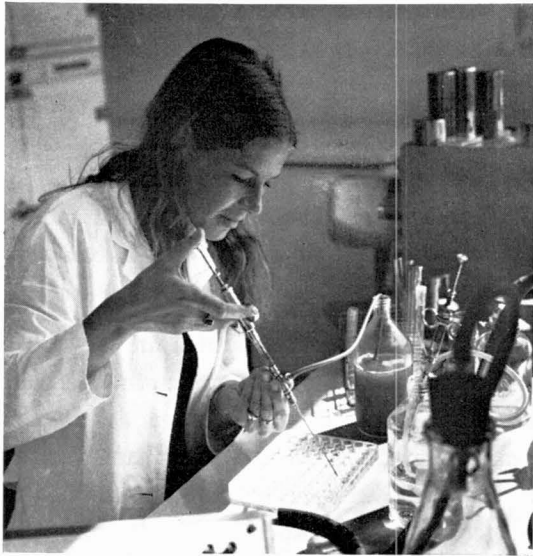


Abb. 2: Quantitativer Nachweis von Influenzavirus mit Hilfe der Hämagglutinationsreaktion



Abb. 3: Einsetzen eines Rotors in eine präparative Ultrazentrifuge zur Virusreinigung Fotos (Ms)

Zufall gefördert: In einem biochemischen Kolloquium erwähnte ein Referent, daß die Injektion eines bestimmten Aminosuckers, des Galaktosamins, bei den Versuchstieren zu einer Leberentzündung geführt habe. Dieser Effekt sei vermutlich dadurch zu erklären, daß Galaktosamin den Vorrat einer für die Kohlenhydratsynthese notwendigen chemischen Vorstufe schnell aufzehre.

Auf die Probleme der Virologie übertragen, bedeutete das: Wenn es gelingen würde, durch die Zugabe dieses Zuckers auf virusinfizierte Zellen die zur Kohlenhydratsynthese notwendige chemische Vorstufe aufzubrechen, dann würden auch die für den Aufbau der Viren erforderlichen Glykoproteide nicht mehr hergestellt werden können. Damit hätte man ein Mittel in der Hand, die Virusvermehrung zu hemmen.

Die Hypothese wurde in zahlreichen Versuchen überprüft. Das Galaktosamin zeigte jedoch nicht die erhoffte Wirkung. Erst nach weiteren Experimenten mit anderen Aminosuckern stieß man auf das Glukosamin mit einer sehr starken Hemmwirkung. Dieser Zucker kommt normalerweise in der Zelle nur in geringen Mengen vor. Im Überschuß allerdings hat er die Eigenschaft, das in der Zelle vorhandene Uridintriphosphat so vollständig zu leeren, daß die Nukleinsäure- und Kohlenhydratsynthese empfindlich gestört wird. Dabei wird nicht nur die Vermehrung der Viren durch den Mangel an Glykoproteiden gehemmt; der Ausfall lebenswichtiger Stoffwechselforgänge schädigt auf die Dauer auch die Zelle. Als Chemotherapeutikum ist Glukosamin also nicht

geeignet. Die Untersuchungen auf diesem Gebiet können aber dazu beitragen, einen Hemmstoff zu finden, der keine unerwünschten Nebenwirkungen hat.

Neben der Möglichkeit, die Synthese des Virus durch den Mangel an notwendigen Bausteinen zu verhindern, bietet sich noch eine andere Lösung an: die Hemmung der Vermehrung durch die Lieferung falscher Bausteine. Dieser Effekt trat bei der Behandlung von virusinfizierten Zellen mit einem anderen Zucker, der 2-Desoxy-D-Glukose, auf. Das Ziel war wieder, den Aufbau der in der Virusaußenhülle lokalisierten Glycoproteide zu unterbinden.

Glykoproteide bestehen aus einer Anzahl von Aminosäuren, an die seitlich Kohlenhydrate angelagert sind. Diese Kohlenhydrate setzen sich ihrerseits aus einzelnen Monosachariden zusammen. Die Strukturähnlichkeit des für den Aufbau der Kohlenhydratseitenketten normalerweise verwendeten Zuckers mit der »zellfremden« 2-Desoxy-Glukose führt dazu, daß der falsche Baustein an die Monosacharidkette angelagert wird, ohne jedoch in der Lage zu sein, weitere Monosacharide zu binden. Damit wird die Produktion der Glykoproteide gestoppt. Die unvollständigen Glykoproteide zerfallen entweder oder können von den Viren nicht als Bausteine verwendet werden — die Vermehrung ist gehemmt.

Mit Hilfe dieser Zucker ist es möglich, Aufklärung über den Synthesemechanismus von Glykoproteiden überhaupt zu erhalten. Die Behandlung infizierter Zellen mit Glukosamin und 2-Desoxy-Glukose ergab weiterhin, daß die sonst nach Infektion mit bestimmten Viren auftretende Zellfusionierung nicht stattfindet. Der Einbau von virusspezifischen Glykoproteiden in die Zellwand bewirkt wahrscheinlich deren Funktionsänderung. So wird bei der Zellfusionierung die Abgrenzung zu benachbarten Zellen aufgehoben: es entsteht ein Zusammenschluß mehrerer Zellen zu einer Riesenzelle mit vielen Zellkernen. Auch nach Infektion von Zellen mit Tumorigen läßt sich eine Funktionsänderung der Zellmembran beobachten: Während die Vermehrung normaler Zellen, sobald sie in engen Kontakt miteinander kommen, gehemmt wird, ist das bei Tumorzellen nicht der Fall. Sie wachsen weiter und schieben sich in der Gewebekultur übereinander, so daß es zu kleinen Tumoren kommt. Der Funktionswandel der Zellwand kann sowohl nach Infektion mit Glykoproteidhaltigen Viren als auch mit Tumorigen durch einen Extrakt bestimmter Pflanzen nachgewiesen werden — durch Zusatz von Concanavalin-A läßt sich die Zellfusionierung und die Aufhebung der Kontaktinhibition verhindern. Vereinzelt man derartige Zellen, werden sie durch den Pflanzenextrakt verklumpt.

Der Sonderforschungsbereich bietet gute Voraussetzungen, solche bisher ungeklärten Zusammenhänge zu untersuchen. Einer Arbeitsgruppe ist es z. B. gelungen, ein Enzym zu erfassen, daß für die Synthese von Virus-Ribonukleinsäure erforderlich ist. In Gegenwart dieser spezifischen Polymerase läßt sich unter

geeigneten Bedingungen das genetische Material eines Influenza-Virus — seine Ribonukleinsäure — im Reagenzglas synthetisieren.

Wie Prof. Rott ausführte, sind die virusspezifischen RNS-Polymerasen insofern von medizinischem Interesse, weil eine Hemmung der Enzymaktivität und damit eine Blockierung der Virusinfektion den normalen Zellstoffwechsel nicht beeinträchtigt. Hier scheint ein idealer Ansatzpunkt für eine Chemotherapie von Virusinfektionen zu liegen. Darüber hinaus haben Versuche gezeigt, daß die Polymeraseaktivität durch solche Temperaturen beeinflusst wird, die einer Fieberreaktion im Organismus entsprechen. Damit wurde eine molekulare Erklärung für den Einfluß des Fiebers auf die Virusinfektion gefunden.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und den Virologen erforschen Prof. Dr. med. vet. Eugen Weiß und seine Mitarbeiter die Ursache von Blutungen im Organismus nach der Infektion mit bestimmten Virusarten. Die Mechanismen, die zu diesen Blutungen führen, konnten zum Teil aufgeklärt werden.

Bei einem Pflanzenvirus ist es Prof. Dr. Heinz Ludwig Säger gelungen, ein infektiöses Agens zu isolieren, das nur aus RNS besteht, deren sehr geringer Informationsgehalt nur zur Bildung eines relativ niedermolekularen Proteins ausreicht. Es ist zu erwarten, daß die Aufklärung dieser als Viroid bezeichneten Systeme einen völlig neuen Typ von Vermehrungsmechanismen für Nukleinsäuren sichtbar machen wird, und daß damit die derzeitigen Vorstellungen über die Informations-Übertragung und -Realisation in lebenden Systemen erweitert werden. Man kann sich daher vorstellen, daß Viroide auch als Erreger bisher noch ungeklärter Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier eine Rolle spielen.

*Viroide*

Eine pharmakologische Arbeitsgruppe unter Prof. Dr. med. Ernst Richard Habermann wurde neu in den Sonderforschungsbereich aufgenommen, weil zwischen Viren und hochmolekularen Giften große Ähnlichkeiten in ihrer Reaktion mit Zelloberflächen angenommen werden.

Wie die nicht vollkommene Aufzählung der Arbeitsthematik zeigt, reicht das Spektrum der modernen Virologie von der Biochemie bis zur Pathophysiologie. Ohne eine entsprechende Konzentration und Zusammenarbeit von Spezialisten unter einem gemeinsamen Generalthema können derartige Untersuchungen nicht mehr wirkungsvoll durchgeführt werden. Dieser Tatsache wurde im Sonderforschungsbereich »Virologie« Rechnung getragen.