

25 Aminosäuren gegen die Vogelgrippe

Bei diesem Wettlauf können nur die schnellsten mithalten. Erst seit einigen Jahren sind Vogelgrippe-Hemmstoffe wie Tamiflu oder Relenza auf dem Markt, und schon beobachten Experten erste resistente Virusstämme. Die Gefahr einer Pandemie ist indes durchaus real, jederzeit könnte der Influenzaerreger auf den Menschen überspringen und Fuß fassen. Prof. Dr. Martin Schwemle und sein Team von der Abteilung Virologie des Universitätsklinikums Freiburg sind vor einem Jahr auf einen ganz neuen Ansatzpunkt im Kampf gegen die gefährlichen Viren gestoßen. Inzwischen versuchen sie zusammen mit der Züricher Firma Pike Pharma, ein Medikament zu entwickeln, das vielleicht auch längerfristig wirksam sein wird.

Der besonders aggressive Influenza-A-Genotyp H5N1 breitet sich vor allem in Vögeln aus. In den letzten Jahren haben sich aber immer wieder auch Menschen mit der Vogelgrippe angesteckt, in mehr als 50 Prozent der Fälle mit tödlichem Ausgang. Einer der Gründe, warum es bisher zu keiner Pandemie, also einer globalen Masseninfektion, kommen konnte, ist die Tatsache, dass das Vogelgrippe-Virus sich nur schwer von Mensch zu Mensch übertragen lässt. Es befällt die Zellen der Lunge und verlässt das feine Flimmergewebe kaum über die Atemluft. „Noch schützt uns dieses Manko vor einer Katastrophe wie der Spanischen Grippe im Jahr 1918“, sagt Prof. Dr. Martin Schwemle von der Abteilung für Virologie des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Freiburger Universitätsklinikums. „Aber das könnte sich bald ändern, Viren können sich unheimlich schnell anpassen.“

Verschwindende Schwachstellen

Zwei Möglichkeiten haben Viren, ihre Erfolgsaussichten zu verbessern. Zum einen baut das Enzym RNA-Polymerase, das das Virus-Erbgut in den Wirtszellen vermehrt, immer wieder Fehler ein, was zu genetischen Variationen und damit zu neuen Eigenschaften führt. Zum anderen tauschen die Erreger immer wieder auch ganze Gensegmente mit anderen Virusstämmen aus und übertragen so Eigenschaften aufeinander. Dazu brauchen sie im Falle der Vogelgrippe nur einen Wirt, der sowohl das H5N1-Virus als auch leicht zwischen Menschen übertragbare Influenzaviren beherbergt. Ein solcher Wirt ist das Hausschwein, und mit diesem steht der Mensch eng in Kontakt. Mischt sich in dem Haustier das Erbgut von zwei entsprechenden Virusstämmen, dann könnte der Mensch den neuen Erreger schnell aufnehmen und verbreiten.

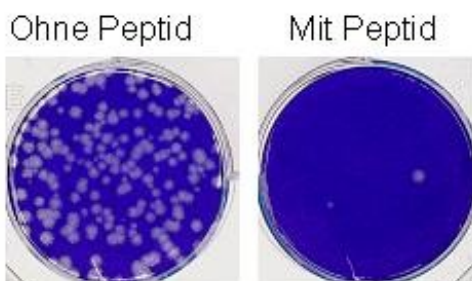
„Niemand weiß, wann eine Pandemie ausbrechen wird“, sagt Schwemle. „Die Bevölkerung sollte aber auf jeden Fall vorbereitet sein.“ Neben Plänen, die eher infrastrukturelle Aspekte einer

Pandemie wie die Bereitstellung von Krankenhausbetten betreffen, sollten auch Medikamente vorrätig sein, die eine Infektion mit den Erregern verhindern. Aber Hemmstoffe wie Tamiflu oder Relenza können gegen die in Zukunft auftretenden Virenstämme vielleicht nichts mehr ausrichten, denn schon jetzt haben sich einige Erreger an sie angepasst. Das Beispiel Tamiflu zeigt, was bei den meisten Hemmstoffen das Problem ist: Das Medikament blockiert die enzymatische Aktivität des viralen Proteins Neuraminidase und verhindert, dass die Viruspartikel sich von den Rezeptoren auf seinen Wirtszellen lösen kann. Auf diese Weise kann das Virus die befallenen Zellen nicht mehr verlassen und breitet sich im Körper nicht weiter aus. Aber die Neuraminidase kann sich sehr schnell durch genetische Mutationen verändern. Die Ansatzstrukturen für Tamiflu verschwinden dann und das Medikament wird wertlos. Wesentlich wirksamer wäre daher ein Mittel, das an einer sich kaum verändernden Schwachstelle des Virus angreift.



Schematische Darstellung eines Experiments, mit dem sich die antivirale Wirkung von Substanzen (z.B.: kurzen Proteinstücken, die als Peptide bezeichnet werden) feststellen lässt. (Abbildung: Prof. Dr. Martin Schwemmle)

Neuer Ansatzpunkt



In diesem so genannten Plaquetest wurde das 25 Aminosäuren lange Proteinstück (Peptid) auf seine antivirale Wirkung getestet. In seiner Abwesenheit wurden viel mehr Zellen vom Virus befallen (links) und abgetötet. Sie konnten den blauen Farbstoff deshalb nicht mehr aufnehmen. (Abbildung: Prof. Dr. Martin Schwemmle)

Eine solche Schwachstelle haben Schwemmle und seine Mitarbeiter möglicherweise vor einem Jahr gefunden. Sie sitzt tief im Inneren des viralen Enzyms RNA-Polymerase, welches das Erbgut des Virus vermehrt. Es handelt sich um einen lediglich 25 Aminosäuren umfassenden Bereich, der zwei

der drei Untereinheiten des Enzyms miteinander koppelt. Isoliert man es von der Polymerase-Einheit, zu der es gehört, und führt man es in menschliche Zellen ein, dann vermehrt sich ein Influenzavirus in diesen Zellen kaum noch. „Das kurze Stück blockiert offenbar die Verbindungsstelle der zwei Untereinheiten und verhindert so, dass das Enzym zusammengebaut werden kann“, erklärt Schwemmler. Das Proteinstück ist hochkonserviert, in mindestens 95 Prozent aller Influenza-A-Stämme ist es absolut identisch. Das ist ein Hinweis darauf, dass eine Mutation an dieser Stelle für das Virus kaum überlebensfähig ist. Würde ein Medikament hier angreifen, dann könnten sich die Influenzaviren möglicherweise nicht so leicht anpassen.

„Wir suchen jetzt nach Substanzen, die sich wie das kurze Proteinstück verhalten und als Medikament fungieren könnten“, sagt Schwemmler. Zu diesem Zweck kooperieren er und sein Team mit der Züricher Firma Pike Pharma. Die Arbeit steht am Anfang, etwa 100.000 bis 300.000 Stoffe müssen die Wissenschaftler testen, teure Roboter helfen ihnen dabei. Ist eine entsprechende Substanz gefunden, können erste Tests an Mäusen beginnen. Und wer weiß, vielleicht gibt es irgendwann auch ein Medikament, das in die klinische Testphase gehen kann. „Ein langer Weg liegt vor uns“, weiß Schwemmler. „Aber dieser Weg ist spannend.“

mn – 23.07.08

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen zum Beitrag:

Prof. Dr. Martin Schwemmler

Abteilung für Virologie

Universitätsklinikum Freiburg

Hermann-Herder-Straße 11

79104 Freiburg

Tel.: +49-(0)761/203-6526

Fax: +49-(0)761/203-6562 oder -6639

E-Mail: martin.schwemmler@uniklinik-freiburg.de

Fachbeitrag

28.07.2008

BioRegion Freiburg