

Transgene Mäuse in der Influenzaforschung zur Risikoabschätzung und Impfstoffentwicklung

Ein Freiburger Forscherteam entwickelt ein Verfahren, das für den Menschen gefährliche Grippeviren tierischer Herkunft erkennen soll. Hierdurch könnten vorbeugende Maßnahmen bei drohenden Pandemien verbessert werden. Die Forscher arbeiten in diesem Projekt mit genveränderten Mäusen. Auch bei der Entwicklung eines ‚universellen‘ Grippeimpfstoffs spielen transgene Mäuse eine Rolle.



Prof. Dr. Peter Stäheli, Forschungsgruppenleiter am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Freiburg
© Universität Freiburg

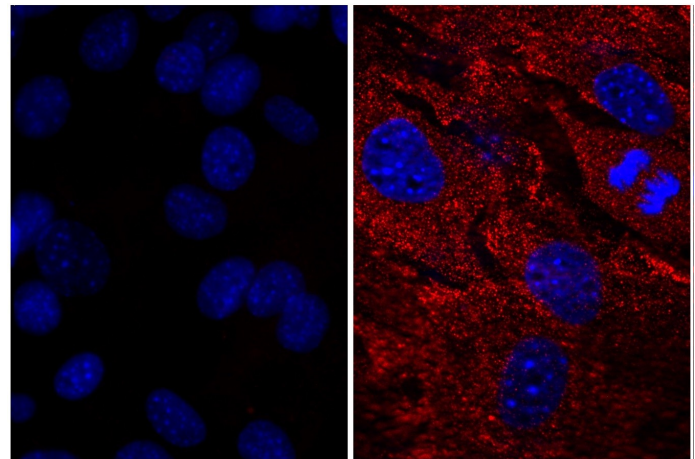
Das Institut für Virologie des Universitätsklinikums Freiburg betreibt neben der Wissensvermittlung an Studierende auch moderne Diagnostik und kompetitive Grundlagenforschung. Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. Peter Stäheli ist dort mit seinem Team in Forschung und Lehre tätig. Anhand transgener Mäuse untersuchen die Virologen, wie leicht neue Grippeerreger aus Vögeln es schaffen, auf den Menschen überzugehen und womöglich Pandemien auszulösen. Nicht erst seit der Schweinegrippe im Jahr 2009 weiß man nämlich, wie wichtig es ist, neue Influenzaviren bei Tieren frühzeitig zu identifizieren und deren Gefahrenpotenzial für den Menschen zuverlässig abschätzen zu können. Diese Früherkennung wollen Stäheli und seine Forschungsgruppe verbessern. Ob im Falle eines Falles eine größere Gefahr für die Menschheit besteht, lässt sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden Verfahren nämlich nicht zweifelsfrei feststellen.

Bei der Virusabwehr von Mäusen spielt ein spezielles Protein, Mx genannt, eine zentrale Rolle. Da Menschen das strukturell ähnliche Protein MxA besitzen, bedienen sich die Freiburger Forscher eines genveränderten Mausstamms, bei dem das Mx-Gen defekt ist. Dieser trägt

stattdessen ein großes Fragment des menschlichen Chromosoms 21, das die Tiere das MxA-Protein des Menschen produzieren lässt. „Wir wissen heute, dass das Abwehrsystem dieses transgenen Mausstamms in Bezug auf die Bekämpfung von Inflenzaviren eine große Ähnlichkeit zur Abwehrreaktion in der menschlichen Lunge aufweist“, berichtet Stäheli. Solche Tiere seien deswegen gut dafür geeignet, die immunologischen Ereignisse im menschlichen Respirationstrakt kurz nach einer Virusinfektion zu erforschen.

Neue Methode als Ergänzung bestehender Verfahren

Gegenwärtig sei es fast unmöglich vorherzusagen, ob eine bestimmte unbekannte Variante von H5- oder H7-Inflenzaviren aus Tieren eine ernstzunehmende Gefahr für die menschliche Gesundheit in sich birgt. Dies könne abschließend nur durch einen Infektionsversuch geklärt werden. Bisher gab es für solche Zwecke jedoch keine geeigneten Tiermodelle. Der Forschungsgruppenleiter konstatiert: „Das neue Mausmodell kann für die Einschätzung des Krankheitspotenzials eines neu auftretenden Inflenzavirus aus der Tierwelt nützlich sein.“ Es könnte bereits existierende diagnostische Methoden ergänzen und prophylaktische Maßnahmen optimieren. „Ein spezifisches Verfahren gibt es aber noch nicht“, ergänzt Stäheli. Deswegen wird nach wie vor an der Methode geforscht. Denn derzeit erlauben die gewonnenen Kenntnisse beispielsweise nur Aussagen über Grippeviren aus Vögeln. „Bekanntlich wurde die Pandemie im Jahre 2009 von einem Schweine-Inflenzavirus ausgelöst“, gibt der Virologe zu bedenken, „die Erforschung des Krankheitspotenzials von Schweine-Inflenzaviren mithilfe unserer transgenen Mäuse ist daher von großem Interesse.“



ohne IFN

+ IFN- α

Fibroblasten einer MxA-transgenen Maus unter dem Mikroskop. Diese wurden in normalem Kulturmedium (ohne IFN) oder für 18 Stunden in Medium mit Interferon (+ IFN- α) gehalten. Die Interferon-Behandlung führte zur Synthese des Restriktionsfaktors MxA, der dann im Zytoplasma nachweisbar wurde (rot angefärbt). Die Zellkerne (blau angefärbt) wurden mit einem anderen Farbstoff sichtbar gemacht.

© Universität Freiburg

Durch die schnelle Bestimmung des Genoms neu auftretender Viren könne man gewisse biologische Eigenschaften von Viren aufgrund der Gensequenzen schnell vorhersagen. „Erkenntnisse aus der Genomsequenz-Information lassen aber bisher keine Prognosen bezüglich der Resistenz neuer Viren gegen Hemmung durch den humanen MxA-Restriktionsfaktor zu“, sagt der Forschungsgruppenleiter. „Mit unserem neuen Mausstamm können wir diese Lücke schließen.“ Zurzeit ist allerdings noch unklar, welche gesundheitspolitischen Maßnahmen ergriffen würden, sollte sich – künftigen Studien mit transgenen Mäusen zufolge – ein neuer Virusstamm als für den Menschen gefährlich erweisen.

Entwicklung eines ‚universellen‘ Grippeimpfstoffs wünschenswert

Ein großes Problem bei der Influenza besteht darin, dass wirksame Impfstoffe nicht schnell genug entwickelt werden können. „Viele Forscher sind deshalb der Meinung, dass ein ‚universeller‘

Impfstoff entwickelt werden müsste, der gegen eine breite Palette von Influenzaviren wirksam ist.“ Dieser würde dann nicht mehr ständig neu angepasst werden müssen und somit immer zur Verfügung stehen. Bis es jedoch so weit sei, würden laut Stäheli nach heutigem Forschungsstand aber noch Jahre vergehen. Verschiedene Forscher würden hier unterschiedliche Ansätze verfolgen. Der Freiburger Virologe etwa ist Mitglied des internationalen Konsortiums UniVacFlu, welches einen Impfstoff zu entwickeln versucht, der den extrazellulären Teil des Influenzavirus-M2-Proteins (M2e) zum Ziel hat. „Im UniVacFlu-Projekt verwenden wir diverse transgene Mäuse zur Klärung der Frage, ob der Impfstoff die horizontale Virusausbreitung (Kontakt-Ansteckung) verhindern kann.“

Fachbeitrag

22.08.2017

DM

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Peter Stäheli
Institut für Virologie
Universitätsklinikum Freiburg
Hermann-Herder-Straße 11
79104 Freiburg
Tel.: +49 (0)761 203-6579
E-Mail: peter.staeheli(at)uniklinik-freiburg.de

- ▶ [Universitätsklinikum Freiburg \(Virologie\)](#)
- ▶ [MIVAC – Universal Influenza Vaccine \(UNIVACFLU\) network](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Impfstoffentwicklung



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen

Tierversuche

Virus

Impfstoff

Gentechnik

Immunsystem

Grundlagenforschung

Influenza

Pathogen