

Just a Virus! Kleine Viren – grosse Wirkung!

Saisonale Grippe, Vogelgrippe, Schweinegrippe – verantwortlich für diese Krankheiten ist ein winzig kleines, aber potenziell tödliches Virus mit einer Vorliebe zur schludrigen Reproduktion: Influenza.

1. Influenzavirus: ein tödlicher Winzling

Es ist winzig klein, kann sich nicht selbst bewegen, braucht keine Nahrung und besteht lediglich aus einer nanometerdünnen Hülle und darin acht Gensträngen, die die Informationen zum Bau neuer Viren enthalten. Es ist aber unfähig, den eigenen Nachwuchs selbst zu produzieren, dazu braucht es einen Wirt. Die Virushülle besteht aus fettähnlichen Molekülen (Phospholipiden) und kann mit Seife leicht zerstört werden. Daher lautet auch die erste Regel im Fall einer Grippeepidemie: Die Hände oft mit Seife waschen.

Und trotzdem ist das Influenzavirus nur scheinbar verletzlich: Jedes Jahr zwingt es alleine in der Schweiz während der alljährlich wiederkehrenden Grippewelle (saisonale Grippe) etwa 200'000 Menschen ins Bett. Und weltweit sterben jährlich bis zu 500'000 Menschen an diesem Winzling. Manchmal – in Abständen von Jahrzehnten – entsteht gar ein gänzlich neuer Influenza-Abkömmling, der den Erdball umrundet und Millionen von Menschen töten kann. Wie schafft das Virus das? Und was kann man gegen seine tödliche Wirkung unternehmen?

Definition Virus

Viren (lat. Gift, Schleim, Gestank) sind Partikel mit einem Genom aus doppelsträngiger oder einzelsträngiger DNA oder RNA von unterschiedlichster Grösse. Einige sind von einer Proteinhülle umschlossen (behüllte Viren), andere sind nackt. Vermehren können sie sich nur in lebenden Zellen, in die sie nach einem Schlüssel-Schlossprinzip andocken und eindringen. Viren besitzen keinen eigenen Stoffwechsel. Sie benutzen den Syntheseapparat der Zelle, die sie befallen haben.

2. Aufbau des Influenzavirus

Die Hülle

Influenzaviren sind von einer Membran umhüllt, dünn wie die Hülle einer Seifenblase. Die Membran schützt nicht nur das eingeschlossene Genom und die viralen Proteine, sondern hilft auch dabei, das Immunsystem des Wirtes zu überlisten und in Körperzellen einzudringen.

Die Stacheln

In die Virusmembran eingeflochten sind zwei Proteine, deren Köpfe wie Stacheln aus der Membran herausragen: Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) (siehe Bild). Mit Hilfe von HA kann das Virus Körperzellen entern. Das Protein ist vergleichbar mit einem Schlüssel, der ins Schloss (Rezeptor) der Wirtszellen passt. Auf diese Weise verschafft sich das Virus heimlich Zugang zur Zelle und kann dort die Virusvermehrung starten.

HA erscheint in verschiedenen Formen; diese tragen zur Aggressivität des Virustyps bei. Normalerweise befallen Influenzaviren die Lunge. Hochaggressive Influenza-Stämme

können sich hingegen in weiteren Geweben des Körpers einnisten und sind entsprechend gefährlicher für den Menschen.

NA hat eine andere Funktion: Es ist ein Enzym, das den neu gebildeten Viren ermöglicht, die Wirtszellen wieder zu verlassen.

HA und NA mutieren häufig!

Influenzaviren schleusen auch RNA-Polymerasen in die Wirtszellen ein, ohne die sie sich nicht vermehren können. RNA-Polymerasen arbeiten ziemlich schludrig: Sie fügen bei der Synthese relativ häufig falsche Basen ein. Bei den DNA-Polymerasen gibt es einen Korrekturmechanismus, der diese Fehler ausbügelt. Ein solcher Mechanismus fehlt bei den RNA-Polymerasen, weshalb die deren Fehlerrate viel grösser ist. Dies ist durchaus so gewollt und der Hauptgrund dafür, dass RNA-Viren in einem rasanten Tempo mutieren und die Erklärung, warum jedes Jahr eine neue Grippeimpfung entwickelt werden muss.

Das Genom

Das Genom enthält alle Informationen zum Bau neuer Viren, verteilt auf acht einzelne RNA-Stränge. Aus diesen Strängen können bis zu elf Proteine gebaut werden.

Die internen Proteine

Das Viruspartikel enthält auch einige wichtige Proteine, zum Beispiel den RNA-Polymerase-Komplex, der für die Vervielfältigung der RNA-Stränge verantwortlich ist.

Bezeichnung von Influenzaviren

Bei Influenza A sind 18 HA-Unterarten (Subtypen) (H1 bis H 18) und 11 NA-Subtypen (N1 bis N11) bekannt. Influenza A befällt vor allem Vögel, ist aber auch in andern Tieren nachgewiesen worden: z.B. Schweinen, Pferden, Katzen, Seehunden und Walen. Einige Influenza-Arten sind schon in Menschen identifiziert worden, besonders H1N1, H2N2 und H3N2. Influenza B hingegen kommt nur beim Menschen vor und es werden keine HA- und NA-Subtypen unterschieden.

Die Bezeichnung der Virenstämme (Subtypen) folgt dem Schema:

- Influenza A oder B
- Ursprung (Welches Tier? Ohne Bezeichnung ist der Ursprung der Mensch.)
- Ort der ersten Isolierung (Land oder Stadt)
- Nummer (von Laboratorien bestimmt)
- Jahr der Isolierung
- Subtypen werden in Klammern zugefügt (HxNy)

Beispiele:

- A/Switzerland/7729/98 (H3N2)
- A/swine/Iowa/157/30 (H1N1)
- A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)
- B/Yamagata/16/88

3. Verbreitung

Ist ein Mensch erst an Influenza erkrankt, wird er zu einer «Virenschleuder auf zwei Beinen» umfunktioniert: Die Viren nutzen die Maschinerie der Wirtszelle und zwingen sie dazu, nur noch neue Viren zusammenzubauen. Also vervielfältigt die Zelle virale RNA-Stränge und produziert virale Proteine. Sobald alle Virusteile hergestellt sind, knospen an der Zelloberfläche neue Virusbläschen, die sich mithilfe der NA von der Wirtszelle befreien.

Dieser Schritt kann durch Medikamente verhindert werden. Wenn dies nicht geschieht, können aus einer einzelnen, versklavten Zelle innerhalb von Stunden bis zu 10'000 funktionstüchtige neue Viren ausbrechen. Sie befallen weitere Körperzellen und dem Patienten drohen die bekannten Grippesymptome: hohes Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen.

Mit jedem Husten, mit jedem Niesen schleudert die infizierte Person nun Millionen neuer Viren durch die Luft (Tröpfchen), auf Tastaturen, Telefonen, Türgriffen. Viren, die nur darauf warten, neue Wirtszellen zu befallen. Die Epidemie beginnt.

4. Epidemie vs. Pandemie

Der Unterschied zwischen einer Grippeepidemie und einer -pandemie ist vor allem geografischer Natur: Eine Epidemie ist örtlich begrenzt, eine Pandemie ist weltumspannend. Ob Epi oder Pan – darüber entscheidet der Influenza-Typ.

Beim «normalen» Influenzavirus, das für die saisonale Grippe verantwortlich ist, ändert sich von einem Jahr auf das nächste meist relativ wenig. Oder bildlich gesprochen: Das Virus ändert einen Teil seiner Kleidung, zieht sich zum Beispiel eine neue Hose an oder ein neues Hemd über, worauf das Immunsystem des Menschen den Erreger nicht mehr richtig erkennen kann. Ein solches Virus kann eine Epidemie auslösen, aber keine Pandemie.

Wenn bei mindestens 1.5 Prozent der Patienten Grippe diagnostiziert wird, spricht man von einer Epidemie. Die wirtschaftlichen Folgen der saisonalen Grippe werden oft unterschätzt: In der Schweiz verursacht sie Behandlungskosten in der Höhe von 100 Millionen Franken und Arbeitsausfälle in der Höhe von 200 Millionen Franken.

Im Abstand von Jahrzehnten entsteht jedoch ein ganz neuer Influenza-Typ: Das Virus wechselt die gesamte Garderobe. Mit diesem neuen Virus ist das Immunsystem heillos überfordert, weshalb das Virus mehr Menschen befallen kann und für den einzelnen Menschen gravierendere Folgen hat. Es kommt zur Pandemie.

Im 20. Jahrhundert gab es drei grosse Influenza-Pandemien: 1918 mit der Kombination H1N1 (Spanische Grippe, 25-50 Millionen Tote), 1957 mit H2N2 (Asiatische Grippe, eine Million Tote) und 1968 mit H3N2 (Hongkong-Grippe, 700'000 Tote). Dazu zwei Vergleiche: Während des 1. Weltkriegs starben etwa 16 Millionen Menschen und seit der Entdeckung des HI-Virus 1981 sind etwa 35 Millionen Menschen an Aids gestorben.

Neuere Kombinationen, wie die Vogel- und Schweinegrippe, haben bislang zu keinen Pandemien geführt. 1997 brach die Vogelgrippe bei Hühnern in Hongkong aus,

hervorgerufen durch H5N1. Seither haben sich Hunderte von Menschen angesteckt, die in direkten Kontakt mit infizierten Vögeln (Kot, Federn, Sekret etc.) kamen. Etwa die Hälfte ist daran gestorben. 2009 und 2010 sprach man vor allem von der Schweinegrippe (H1N1). Dieses Virus hat sich schnell von Mensch zu Mensch übertragen. Bislang starben je nach Schätzung weltweit etwa 18'000 (WHO) bis zu 500'000 Menschen (Center of Disease Control and Prevention, USA) an diesem Erreger.

5. Worst-Case Szenario

Sorgen bereitet den Forschern stets ein nächster grosser Kleiderwechsel des Influenza-Erregers. Das Worst-Case Szenario wäre ein neues Virus mit einer hohen Letalität (Wahrscheinlichkeit, an einer Krankheit zu sterben) und leicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Die Folgen eines solchen Erregers könnten verheerend sein: Die Menschen werden Kinos und Restaurants, Trams und Züge meiden, Fluglinien werden eingestellt, Schulen, Kantinen, Kindergärten werden geschlossen. Menschen tragen Masken und Handschuhe und halten Abstand zum Gegenüber, um sich zu schützen. In den Unternehmen werden bis zu 40 Prozent der Belegschaft fehlen, entweder weil sie selbst erkrankt sind oder weil sie für den kranken Sohn oder die kranke Grossmutter sorgen müssen. So könnte das Worst-Case Szenario aussehen.

Die Behörden und auch viele Firmen haben darum für diesen Fall vorgesorgt und entsprechende Pandemiepläne erarbeitet sowie Medikamente für den Notfall gelagert. Die Pläne enthalten verschiedene Massnahmen, die im Pandemiefall ergriffen werden (z.B. Hygienemassnahmen). Auch die Impfstoffhersteller sind stets wachsam und bereit, bei Auftauchen eines neuen Erregers umgehend einen Impfstoff zu entwickeln. Allerdings dauert dies mehrere Monate.

Ob und wann ein solches Worst-Case Szenario eintreten wird, kann niemand vorhersagen. Sicher ist, dass die Forschung in den vergangenen Jahrzehnten viel über das Virus in Erfahrung gebracht hat und dieses Wissen zur Bekämpfung einsetzen kann.

6. Impfstoffherstellung

Die Herstellung von Influenza-Impfstoffen ist eine Kunst, die einerseits einen langen Atem und andererseits besondere Umsicht benötigt, denn kleinste Verunreinigungen in der Produktion können verheerende Folgen haben.

Meist werden zur Herstellung von Grippeimpfstoffen Hühnereier verwendet:

- a. In angebrüteten Eiern werden ausgewählte Virenstämme vermehrt. Danach werden die Viren isoliert, inaktiviert und zum Impfstoff aufbereitet. Dieser enthält keine infizierenden Viren mehr.
- b. Die Virusbestandteile werden weiter aufbereitet und die meisten Komponenten entfernt.
- c. Nur die beiden wichtigsten Antigene des Virus, HA und NA, werden für die Vakzine verwendet. Impfstoffe werden ohne oder, falls notwendig, auch mit Substanzen, die die Immunantwort verstärken, hergestellt (Adjuvans).

Jedes Jahr muss ein neuer Impfstoff entwickelt werden, da sich die Influenzaviren ständig verändern. Der saisonale Grippeimpfstoff 2018/2019 wirkt zum Beispiel gegen folgende Stämme:

1. A/Michigan/45/2015 (H1N1)
2. A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
3. B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)
4. B/Phuket/3073/2013 (nur beim quadrivalenten Impfstoff, Yamagata-Linie)

Die Herstellung von Grippeimpfstoffen in Hühnereiern ist zwar erprobt, hat aber einige gravierende Nachteile, wobei der Zeitfaktor der bedeutendste ist: Die Produktion in Hühnereiern ist aufwändig und braucht Zeit – die die Firmen im Fall einer Pandemie nicht haben. Daher haben Forscher neue Produktionssysteme entwickelt.

7. Neue Wege der Impfstoffherstellung

Mit biotechnologischen Methoden können Grippeimpfstoffe heute in Zellkulturen produziert werden. Zellkulturen bedeuten weniger Aufwand als die Kultivierung in Hühnereiern und sie enthalten keine Spuren von Hühnereiweiss, auf das einige Menschen allergisch reagieren. Die Gene werden als DNA-Sequenzen in Plasmide eingesetzt, vermehrt und in Hefezellen eingebracht, wo dann die rekombinanten Proteine produziert werden.

Universelle Grippeimpfung

Ziel der Forschung ist es, einen Impfstoff herzustellen, der einen langjährigen und universellen Immunschutz gegen alle Influenza-Typen bieten würde. Wenn das gelänge, müsste nicht jedes Jahr ein neuer Impfstoff entwickelt werden. Bislang sind jedoch alle derartigen Versuche gescheitert (zu Impfungen vgl. Kapitel [„Impfen“](#)).

Antivirale Medikamente

Schutz gegen Influenzaviren bieten nicht nur Impfungen: Verschiedene antivirale Medikamente greifen an unterschiedlichen Stellen in den Replikationszyklus der Viren ein und können diesen unterbinden. Einige Wirkstoffe verhindern den Eintritt des Virus in die Zelle, andere interagieren beim Verlassen der Zelle.

Arbeitsblatt

1. Entwerfen Sie einen Pandemieplan für die Schule.

Überlegen Sie anhand anderer, bereits bestehender Pandemiepläne (siehe unten), was man in Ihrer Schule konkret unternehmen könnte, um im Falle einer Pandemie möglichst viele Lehrerinnen und Lehrer sowie Schülerinnen und Schüler vor einer Infektion zu schützen.

Diese Dokumente können Ihnen weiterhelfen:

- [Influenza Pandemieplan Schweiz \(Bundesamt für Gesundheit\)](#)
- [Pandemieplan – Handbuch für die betriebliche Vorbereitung \(Bundesamt für Gesundheit, Staatssekretariat für Wirtschaft\)](#)

2. Inflenzaviren im Umlauf

Finden Sie heraus, welche Influenza-Stämme im Moment in der Schweiz im Umlauf sind oder im vergangenen Winter waren und ob die aktuelle Grippeimpfung gegen diese Stämme schützt.

[Saisonale Grippe – Lagebericht Schweiz: Meldungen von Influenzaverdacht in Sentinella-Meldesystem](#)

Bundesamt für Gesundheit BAG, 05.03.2019

3. Aktuelle Virenstämme unter der Lupe

Bei Grippeviren haben Mutationen im Hämagglutinin grosse Auswirkungen auf den Schweregrad von Grippeepidemien und werden daher genauestens untersucht. Nasen-Rachenabstriche werden von Ärzten an bestimmte Laboratorien geschickt. Sind Viren vorhanden, werden deren Genome analysiert. Bei Inflenzaviren mit einem Genom aus einzelsträngigen RNA-Stücken wird die Information zuerst in DNA überschrieben und dann sequenziert. Das Hämagglutinin-Gen enthält etwa 1'700 Nukleotide und hat als Protein eine Länge von etwa 570 Aminosäuren.

Ziel dieser Aufgabe ist es nun:

1. In den vorgegebenen Virensequenzen nach Mutationen zu suchen.
2. Mutationen aufzuzeigen, die Auswirkungen auf die Proteinsequenz des Hämagglutinins haben.
3. Im Vergleich zu Referenzstämmen den HA-Subtyp zu bestimmen.

Interessant dabei ist, dass man hier neuste Informationen zu den in der Schweiz neu aufgespürten Influenza-A-Viren bekommt, die im Grippe-Referenzzentrum in Genf analysiert worden sind.

Auf der Webseite <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/> (Kapitel „Just a Virus!“) findet man die zur Lösung der Aufgaben nötigen Dokumente. Viel Spass!

Dokumente

Download

Text zu Kapitel Just a Virus!

Links

[Saisonale Grippe – Lagebericht Schweiz \(BAG\)](#)