



Sylvia Rothenberger^{1,2}, Olivier Engler¹ und Stefan Kunz²

Neue Strategien zur Entwicklung antiviraler Medikamente gegen Hantaviren

Infektionen mit Hantaviren haben in Mitteleuropa in letzter Zeit stark zugenommen, das wird in Zukunft auch Auswirkungen auf die Schweiz haben. Hantavirus-Infektionen können tödlich sein, es gibt weder einen wirksamen Impfstoff noch eine spezifische Therapie. Das Ziel des gemeinsamen Projektes vom Labor Spiez und dem Institut für Mikrobiologie der Universität Lausanne besteht darin, neue therapeutische Ansätze zur Bekämpfung von Hantaviren zu entwickeln. Der Name des Virus stammt vom Hantan-Fluss in Südkorea. Dort erkrankten während des Koreakriegs in den 1950er Jahren über 3000 Soldaten an ungewöhnlich starkem Fieber. 1977 wurde der Erreger isoliert und Hantavirus genannt.

Hantaviren sind neue hochpathogene Viren

Hantaviren sind neu auftretende hochpathogene Viren, die weltweit vorkommen und in Europa vor allem in Skandinavien und Südosteuropa verbreitet sind [1–4]. In den vergangenen Jahren häufen sich Infektionen mit Hantaviren in Mitteleuropa, weshalb diese neuen Erreger unser Land zukünftig stärker betreffen könnten. Hantaviren sind Krankheitserreger der Risikogruppe 3, die zur Familie der Bunyaviren gehören, die eine Reihe

Aufgrund ihrer geografischen Ausbreitung, genetischer sowie serologischer Kriterien werden Hantaviren in Neu- und Altweltviren aufgeteilt. Das prototypische Hantaanvirus (HTNV), sowie das Seoulvirus (SEOV) treten in Asien auf, während Tulavirus (TULV), Puumalavirus (PUUV) und Dobravavirus (DOBV) in Europa weit verbreitet sind. Auf dem amerikanischen Kontinent stellen Andesvirus (ANDV) und Sin-Nombre-Virus (SNV) die wichtigsten pathogenen Hantaviren dar. Als natürliche Reservoir für Hantaviren dienen Mäuse, Spitzmäuse, Maulwürfe und Fledermäuse, in denen die Viren chronische, meist asymptomatische Infektionen verursachen [5,6]. In weiten Teilen Europas ist z.B. die Rötelmaus (*Myodes glareolus*) der Wirt für PUUV. In Osteuropa und im Balkan ist das DOBV in der Gelbhalsmaus (*Apodemus*-Arten) zu finden, während die amerikanische Hirschmaus (*Peromyscus maniculatus*) den wichtigsten Träger von SNV und ANDV darstellt. Die Übertragung von Hantaviren auf den Menschen erfolgt über Aerosole von Sekreten infizierter natürlicher Wirte [4,7]. Die Altweltviren HTNV, SEOV und DOBV können im Menschen ein schweres hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) verursachen, was zu einer gravierenden Nierenschädigung bis hin zum akuten Nierenversagen führen kann und in 5–15% der Fälle tödlich verläuft [4,5,8–11]. Infektion mit PUUV führt oft zu *Nephropathia epidemica*, einer mildereren Form der Nierenschädigung. In Amerika verursachen ANDV und SNV eine schwere Erkrankung der Atemwege, das Hantavirus-assoziierte pulmonale Syndrom (HPS), das in 40–50% der Fälle tödlich endet. Die

aerogene Übertragung stellt eine besondere Gefahr dar, wie der Ausbruch von Hantaviren im Yosemite-Nationalpark im Sommer 2012, bei dem drei Touristen starben, auf tragische Weise illustriert. Gegen Hantaviren gibt es weder eine zugelassene Impfung noch wirksame Medikamente, und die Therapie bleibt derzeit auf die Behandlung der Symptome beschränkt. Aus diesem Grund hat die Entwicklung einer spezifischen antiviralen Therapie gegen hochpathogene Hantaviren hohe Priorität.

Neue Ansätze zur antiviralen Therapie gegen Hantaviren

Unser gemeinsames Projekt stellt eine Zusammenarbeit der Virologie-Gruppe des Labors Spiez und des Instituts für Mikrobiologie am Universitätsspital Lausanne dar. Das Labor Spiez ist die nationale Institution zum Schutz der Bevölkerung gegen atomare, biologische und chemische Bedrohungen. Die Sektion Biologie ist verantwortlich für die Bereitstellung von modernen Methoden für die Detektion und Charakterisierung neuer hochpathogener Erreger und unterstützt nationale und kantonale Stellen mit entsprechender Expertise. Das Ziel unserer Zusammenarbeit ist die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente gegen pathogene Hantaviren (Abb. 1).

Ein erstes therapeutisches Ziel ist es, das Andocken und Eindringen von Viren in die Wirtszelle zu blockieren. Diese ersten Schritte der viralen Infektion sind vielversprechende Ansatzpunkte antiviraler Therapien, welche das Virus zu einem frühen Zeitpunkt blockieren können, noch bevor es die Kontrolle über die zelluläre Maschinerie übernehmen kann. Die

Ein erstes therapeutisches Ziel ist es, das Andocken und Eindringen von Viren in die Wirtszelle zu blockieren.

von hochpathogenen Erregern einschliesst. Hantaviren bilden umhüllte Partikel mit einem Durchmesser von 120–160 nm. Ihr genetisches Material besteht aus drei Ribonucleinsäure-(RNS)-Segmenten mit negativer Orientierung. Das grösste Segment (L) codiert für die virale Polymerase, die für die Transkription und Replikation des viralen Genoms verantwortlich ist. Das mittlere Segment (M) enthält die Information für das virale Glykoprotein, das die virale Hülle dekoriert und im Eintritt der Viren in die Wirtszelle eine zentrale Rolle spielt. Das virale Nukleoprotein (N), welches die genomische RNS verpackt, ist im kleinsten Segment (S) gespeichert.

1 LABOR SPIEZ, Bundesamt für Bevölkerungsschutz, Austraße, CH-3700 Spiez

2 Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 48 CH-1011 Lausanne



Abbildung 1

Gruppe Virologie des Labors Spiez verfügt über in der Schweiz einzigartige Expertise in experimenteller Arbeit auf den höchsten Biosicherheitsstufen und hat langjährige Erfahrung im Bereich der Hantavirenforschung. Die Forschungstätigkeit am Institut für Mikrobiologie fokussiert auf die molekularen Mechanismen der Virus-Zellinteraktion. Unter Anwendung unserer komplementären Expertisen und neuer Technologien erforschen wir derzeit die weitgehend unbekannt Mechanismen, mittels derer Hantaviren die schützende Barriere des menschlichen Atemtraktes durchbrechen können. Die Untersuchung der molekularen Prozesse, die das rasche Eindringen der Viren in Zellen des menschlichen Lungengewebes erlauben, wird zudem zu einem tieferen Verständnis dieser Erreger sowie zu einer besseren Abschätzung des Übertragungsrisikos führen. Ein Ansatz zur Entwicklung therapeutischer Interventionen beruht auf der Tatsache, dass Viren bei ihrem Zelleintritt fast vollständig auf die zelluläre Maschinerie angewiesen sind. Angriffspunkte sind in diesem Fall nicht wie klassischerweise die Viren selbst, sondern zelluläre Faktoren, welche für das Eindringen des Erregers essentiell sind. In einer komplementären Strategie un-

tersuchen wir den Replikationsmechanismus von Hantaviren, um virale Proteine zu identifizieren, welche sich als Ziele für einen therapeutischen Ansatz eignen. Trotz der hohen genetischen Vielfalt der Hantaviren sind die viralen Proteine, die für die Transkription und Replikation verantwortlich sind, hochkonserviert und stellen traditionell die aussichtsreichsten Ziele für die Entwicklung antiviraler Medikamente dar, insbesondere die virale Polymerase. Studien unserer Gruppen und anderer Laboratorien zeigten, dass die Polymerase der Hantaviren eine ungewöhnlich starke Endo-Nuklease-Aktivität enthält [12, 13]. Diese Endo-Nuklease-Aktivität ist von zentraler Bedeutung für die virale Replikation und Transkription. Die Hemmung ihrer Aktivität durch niedermolekulare Substanzen wird deshalb als vielversprechende antivirale Strategie evaluiert. Es ist uns gelungen einen robusten biochemischen Test für die Endo-Nukleasen von Hantaviren zu etablieren [12]. Dieser Zell-basierte Assay ermöglicht es, Inhibitoren rasch auf eine mögliche Wirkung gegen Hantaviren zu testen. Das Testformat ist speziell dazu geeignet, umfangreiche Sammlungen synthetischer Verbindungen, sogenannter «Chemischer Bibliotheken», auf neue Inhibitoren der Hantavirus-Endo-Nu-

Nouvelles stratégies pour le développement de médicaments antiviraux contre les hantavirus

Les hantavirus comptent de nos jours parmi les virus émergents les plus importants en Europe et leur mode de transmission par aérosols représente un danger particulier pour la santé humaine. La recrudescence des infections en Europe centrale aura certainement une incidence en Suisse dans le futur. Les infections par les hantavirus peuvent être mortelles, et il n'existe ni vaccin, ni thérapie spécifique efficace pour lutter contre ces agents pathogènes. Le but de notre projet commun, réalisé au laboratoire de Spiez et à l'Institut de Microbiologie de l'Université de Lausanne est de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour combattre les hantavirus. Nous étudions les mécanismes qui permettent aux hantavirus de franchir la barrière protectrice des voies respiratoires humaines à l'aide de techniques modernes de biologie moléculaire afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Dans une approche complémentaire, nous essayons d'identifier des médicaments capables d'inhiber la répllication virale.

klase zu screenen. Kandidaten für antivirale Medikamente, welche aus den verschiedenen Ansätzen resultieren, werden anschliessend im BSL-3/4-Hochsicherheitslabor in Spiez an authentischen Hantaviren weiter evaluiert. Das Projekt wird unterstützt durch den Bund, den Kanton Waadt sowie private Stiftungen wie die Schweizerische Lungenliga. Es erlaubt einzigartige Synergien zwischen der universitären Grundlagenforschung in molekularer Virologie und der angewandten Forschung im Hochsicherheitsbereich von Labor Spiez.

Korrespondenz
Olivier.Engler@babs.admin.ch
Stefan.Kunz@chuv.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 5-2017)