



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Zukunftsaspekte der virologischen Forschung

F.X. Heinz

Vor 50 Jahren wurde mit ‚Cell‘ eines der heute führenden Journale für die zellbiologische Grundlagenforschung gegründet. Die Verbindung zur Virologie ist vor allem dadurch gegeben, dass Viren für ihre Vermehrung die komplexe Infrastruktur lebender Zellen benötigen und ihre Erforschung daher zu einer Vielzahl von heute selbstverständlichen Erkenntnissen in der Zellbiologie geführt haben. Dazu zählen (neben vielen anderen bahnbrechende Erkenntnissen) die Entdeckung der Onkogene und Tumor-Suppressor-Gene, der reversen Transkriptase, der Rolle der Histokompatibilitätsantigene bei Immunreaktionen sowie die Herstellung erster rekombinanter DNA-Moleküle (siehe VEI 14/23). Anlässlich des 50-jährigen Bestandsjubiläums von ‚Cell‘ ist vor kurzem ein Artikel mit dem Titel ‚Virology – The next fifty years‘ erschienen, der sich mit der Bedeutung gegenwärtiger und potenziell zukünftiger Schwerpunkte der virologischen Forschung auseinandersetzt (Holmes et al., Cell 2024). Ich möchte das als Grundlage und zum Anlass nehmen, um in dieser VEI einige wichtige Zukunftsthemen der Virologie in aller Kürze zu umreißen.

Ko-Faktorrolle von Virusinfektionen für andere Erkrankungen

Seit ihrer Entdeckung vor mehr als hundert Jahren wurden Viren als Erreger spezifischer Erkrankungen beschrieben. Über dieses Grundkonzept hinaus, rückt die Erforschung der Wechselwirkung zwischen verschiedenen

Virusinfektionen (insbesondere solchen, die persistierende Infektionen verursachen) sowie deren Einfluss auf andere Krankheitsbilder (wie z.B. neurodegenerative Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen) ins Zentrum des Interesses. Bahnbrechende Beiträge zu diesem Thema sind vor kurzem an unserem Institut gelungen, und zwar durch den Nachweis der Assoziation bestimmter Antikörperreaktionen auf Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus und der Entstehung von Multipler Sklerose (MS). Diese Ergebnisse wurden übrigens in demselben prestigeträchtigen Journal ‚Cell‘ publiziert, das sein 50-jähriges Bestands-Jubiläum feiert (siehe VEI 24/23 und 24/24). Besonders bemerkenswert sind auch Befunde, die darauf hinweisen, dass Ko-Infektionen mit dem Cytomegalievirus der Entstehung von MS entgegenwirken und dadurch einen Nutzen für Patienten haben können. Die Mechanismen gegenseitiger Wechselwirkungen verschiedener Virusinfektionen und die Kofaktor-Rolle bei der Entstehung anderer Erkrankungen des Menschen wird sicher ein wichtiger Schwerpunkt der virologischen Forschung in der Zukunft sein.

Die Viroosphäre – bisher unbekannte und unerforschte Viren

Die Forschung zu Virus-Wechselwirkungen wird sich zunächst auf bereits bekannte Viren konzentrieren, insbesondere auf solche, die persistierende Infektionen verursachen. Aber wir sind weit davon entfernt, alle Viren des Menschen zu kennen. Das ist das Gebiet der sogenannten Viroosphäre, worunter man die Gesamtheit aller existierenden Viren versteht. Schätzungen zufolge sind weniger als 0,1 % der gesamten Viroosphäre sequenziert, noch viel weniger formal klassifiziert und noch weniger biologisch charakterisiert. Die zukünftige virologische Forschung wird sich daher unter anderem mit der Frage beschäftigen, wie viele und welche noch unbekannte Viren den Menschen (und alle anderen Lebewesen) infizieren. Es handelt sich dabei um das Forschungsgebiet der Metagenomik, bei dem genetisches Material direkt aus biologischen Proben extrahiert und sequenziert wird. Dadurch können nur durch Genomanalysen kombiniert mit dem Einsatz moderner Technologien der Datenverarbeitung neue Viren identifiziert werden, ohne sie kultivieren zu müssen. Die Weiterentwicklung der Analyse enormer Datenmengen und deren

Kombination mit künstlicher Intelligenz (KI) wird es vielleicht in der Zukunft ermöglichen, biologische Charakteristika wie Wirtsbereich, Virulenz, Pathogenität oder pandemisches Potential von Viren direkt aus der Genomsequenz abzuleiten.

Ein prominentes Beispiel für diese Forschungsrichtung sind die Anelloviren, die vor einiger Zeit als ubiquitäre Komponente des humanen Viroms identifiziert wurden, deren Vermehrung bis heute jedoch mit keinerlei Erkrankung assoziiert werden konnte. Da sie sich bei immunkompromittierten Patienten stärker vermehren als in Gesunden, eignet sich ihre Quantifizierung – sozusagen als nützlicher Kollateraleffekt - als Biomarker für den Immunstatus von Transplant-Patienten und das Risiko einer Transplant-Abstoßung (siehe VEI 24/17).

Neue Viren des Menschen und Pandemien

Wir stehen nach wie vor unter dem Eindruck der COVID-19 Pandemie, die durch ein neues, von Mensch zu Mensch übertragbares Virus verursacht wurde. Das Auftauchen (,emergence‘) solcher neuen Viren ist relativ selten und führte zu den bekannten Influenza-Pandemien seit 1918, zur Ausbreitung von AIDS sowie zu SARS und SARS-CoV-2 (COVID-19). Man lehnt sich sicher nicht zu weit aus dem Fenster mit der Vorhersage, dass auch in der Zukunft neue Viren des Menschen entstehen und zu Pandemien führen werden. Im Zentrum dieser Vorgänge steht die Schnittstelle zwischen Tier und Mensch, die das Überspringen von Speziesbarrieren und die Adaptierung eines tierischen Virus an den Menschen als neuen Wirt ermöglicht. Unter Verwendung der mit COVID-19 gesammelten Erfahrung wird man versuchen, durch entsprechende Forschung wichtige Aspekte der Entwicklung von Pandemien vorherzusagen, z.B. durch die noch bessere Kombination der Analyse von epidemiologischen und virologischen Daten, aus denen die Dynamik der Pandemie und seine Veränderungen ersichtlich sind und auf denen spezifische Interventionen aufgebaut werden können. All das sollte in nationale und internationale Pandemiepläne einfließen und verbesserte gesundheitspolitische Maßnahmen im Fall einer neuerlichen Pandemie ermöglichen.

In der virologischen Grundlagenforschung wird man sich mit dem Pandemiepotential von Viren jener Tierarten befassen, die aufgrund ihrer nahen Verwandtschaft zum Menschen ein Überspringen der Speziesbarriere begünstigen. Dazu zählen das Vogel-Influenza Virus, das derzeit durch Infektionen von Rindern und anderen Nutztieren näher an den Menschen heranrückt (siehe VEI 17/24), aber auch die Viren von Fledermäusen. Manche Arten dieser fliegenden Säugetiere beherbergen in bestimmten Regionen der Welt eine ganze Reihe tödlicher Viren, darunter das Tollwut-, Ebola- und Marburg-Virus sowie zahlreiche SARS-verwandte Viren, ohne an den Infektionen zu erkranken oder überschießende Immunreaktionen zu entwickeln. Durch die Ko-Zirkulation vieler verschiedener Viren in einzelnen Fledermäusen und Fledermaus-Kolonien werden genetische Rekombinationsereignisse begünstigt, die zur Entstehung neuer Viren führen können. Die Erforschung dieser Vorgänge wird daher ein wichtiges Zukunftsthema zur möglichen Vorbeugung von Pandemien sein.

Bedeutung des Klimawandels für die Ausbreitung von Viren und Virusökologie

Auch der Klimawandel hat Auswirkungen auf die Zukunft der Virologie, insbesondere - aber nicht nur - auf jene Virusinfektionen, die durch Arthropoden übertragen werden (ARBO-Viren) (siehe VEI 17/22). Deren Vektoren (Stechmücken und Zecken) können durch Klimaerwärmung ihre Verbreitungsgebiete erweitern und dadurch ARBO-Virus-Infektionen in historisch kühlere und vorher nicht betroffene Regionen bringen. So hat sich beispielsweise die Asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*, Überträger von Dengue- und Chikungunya-Viren) in Europa bis nördlich der Alpen ausgebreitet und zu autochthonen Infektionsketten von Dengue in Frankreich, Spanien, Italien und Kroatien geführt. Auch eine tropische Riesenzecke (*Hyalomma marginatum*, Überträger des Krim-Kongo-hämorrhagischen Fiebers) wurde vereinzelt nördlich der Alpen nachgewiesen und könnte sich - falls zunehmend mildere Winter ihr Überleben sichern - zu einem autochthonen Vektor einer neuen Virusinfektion in diesen Breiten entwickeln (siehe VEI 12/24). Die

Untersuchung der zugrundeliegenden ökologischen Faktoren und Veränderungen, die Ausbreitung von Virus-Vektoren und das Ausmaß der Bedrohung durch entsprechende Virusinfektionen wird daher ein wichtiges Forschungs- und Überwachungsgebiet in der Zukunft sein.

Schlussbemerkungen

Man kann davon ausgehen, dass es auch in Zukunft viele überraschende Entdeckungen in der Virologie geben wird. Das betrifft nicht nur das Auftreten neuer Pandemie-Viren, sondern auch neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die erst durch die Entwicklung derzeit noch nicht bekannter Technologien ermöglicht werden, wie das auch in der Vergangenheit der Fall war. Die Ausweitung der Verarbeitung riesiger Datenmengen kombiniert mit KI wird völlig neue Einsichten in die Dynamik von Virusinfektionen in einzelnen Individuen ermöglichen, möglicherweise in einem Gebiet, das man im Rahmen der personalisierten Medizin als ‚Klinisch-virologische Metagenomik‘ bezeichnen könnte. Diese Forschungsrichtungen können auch bisher ungeahnte Informationen über die gegenseitige Beeinflussung parallel ablaufender Virusinfektionen bzw. über den Beitrag von Viren auf die Entstehung nicht-viraler, vor allem chronischer Erkrankungen des Menschen liefern. Wie auch in der Vergangenheit werden Viren als Modelle für das tiefere Verständnis zellbiologischer Vorgänge dienen, möglicherweise sogar mit dem Effekt, dass antivirale Medikamente entwickelt werden, die nicht am Virus selbst, sondern an zellulären Ko-Faktoren angreifen, die das Virus für seine Vermehrung benötigt. In mehr als der Hälfte der klinischen Versuche humaner Gentherapie wurden Virusvektoren als Genfähre verwendet, und es ist abzusehen, dass die vertiefte Erforschung der Viren zu weiteren Verbesserungen und Innovationen auf diesem so wichtigen Gebiet führen wird. Vielleicht können sogar so ungelöste Rätsel wie die individuelle Suszeptibilität gegenüber Virusinfektionen gelöst werden. Hier geht es um Mechanismen der Resistenz, z.B. im Zusammenhang mit der Frage, warum nur einer von 100 Infizierten an der Poliomyelitis oder FSME erkrankt, oder warum nur bestimmte Menschen immer wieder klinisch manifeste Reaktivierungen bei

latentem Herpes-Virus-Infektionen bekommen. Die Möglichkeiten sinnvoller Forschung auf dem Gebiet der Virologie scheinen jedenfalls fast unbegrenzt.