

## Grosse Möglichkeiten mit kleinem Virus

Parvoviren töten mögliche Krebszellen ab. Sie können aber auch als Genfähren bei Gentherapien dienen.

### Von Anke Fossgreen, Les Diablerets

Die weissblaue Privatbahn ruckelt mit ihren zwei Waggons gemächlich bergan, kaum hat sie Aigle verlassen, das 30 Zugminuten südlich von Lausanne liegt. Bis nach Les Diablerets sind es weitere 50 Minuten. Die beschlagenen Fensterscheiben trüben bald den Blick auf grüne Täler. Es wird feucht. Je höher es geht, umso tiefer hängen die Wolken. Bergspitzen sind nicht zu sehen.

Die 150 Wissenschaftler, die aus Europa, den USA und Japan kürzlich nach Les Diablerets gekommen waren, störte die verhüllte Kulisse kaum. Sie verfolgten im abgedunkelten Konferenzzentrum neueste Forschungsergebnisse. Denn gelockt hatten sie nicht die grossen Berge, sondern winzige Viren, die so genannten Parvoviren.

### Parvoviren kommen fast überall vor

Peter Beard vom Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (Isrec) in Lausanne hatte die Konferenz zusammen mit dem gebürtigen Zürcher Michael Linden organisiert und den Tagungsort ausgesucht. Wichtig war Beard ein übersichtlicher, ruhiger Ort, wo sich die Teilnehmer während der gesamten Tagungsdauer wieder finden und austauschen konnten. «Das ist gelungen», bestätigte Michael Linden, der seit 16 Jahren an der Mount Sinai School of Medicine in New York arbeitet. Bis spät in die Nacht diskutierten die Wissenschaftler eifrig. Doch worüber? Was ist so besonders an den kleinen Viren?

Bei solch einer Frage können die Organisatoren ihren Enthusiasmus nicht verbergen: «Die Parvoviren kommen fast überall vor», sagt Linden. «Sie infizieren zahlreiche Tiere von Krabben über Mücken, Nutz- und Haustiere bis zum Menschen.» Sie sind die kleinsten Viren überhaupt, die den Menschen infizieren. Bei Kindern kann einer ihrer Vertreter, das so genannte B19-Virus, Ringelröteln hervorrufen, eine in der Regel harmlose Kinderkrankheit. Ein anderer Vertreter, das so genannte adenoassoziierte Virus (AAV), scheint dagegen kein Krankheitsbild beim Menschen auszulösen. Im Gegenteil. Das AA-Virus fiel den Krebsforschern auf, weil es eine ungewöhnliche positive Wirkung zeigte.

«Etwa 85 Prozent aller gesunden Menschen haben Antikörper gegen das AA-Virus im Blut», erklärte Peter Beard. Das heisst, sie haben bereits einmal das Virus im Körper getragen. «Vor 30 Jahren hat die Forscherin Heather Mayor herausgefunden, dass hingegen nur 14 Prozent der Frauen mit einem Genitalkrebs, meist Gebärmutterhalskrebs, Antikörper gegen das Virus haben.»

Zusammen mit anderen Krebsforschern ist Beard dabei, zu entschlüsseln, warum das AA-Virus diese Krebsart hemmen kann. Beard forscht in Lausanne ausserdem an Papillomaviren, die bösartige Geschwülste im Gebärmutterhals hervorrufen können. Zwischen diesen beiden Viren gibt es einen Zusammenhang: Das kleine AA-Virus ist so einfach gebaut, dass es sich nicht eigenständig in einer Zelle vermehren kann. Es braucht dazu andere Viren als Helfer. Der erste Helfer, den die Forscher entdeckten, war das Adenovirus, das dem adenoassoziierten Virus seinen Namen einbrachte. AA-Viren vermehren sich aber auch in Zellen, die mit Papillomaviren infiziert sind. Der für eine Krebsbekämpfung positive Effekt ist dabei, dass die AA-Viren sich so schnell vermehren und dabei giftige Proteine freisetzen, dass die Zelle stirbt. Damit ist eine Zelle eliminiert, die wegen des gefährlichen Papillomavirus zu einer Krebszelle hätte entarten können.

## Warum Krebszellen sterben

Beard schränkt ein, dass er mit dem AA-Virus nicht «morgen eine Therapie gegen Krebs entwickeln kann». Er erforscht aber an dem kleinen Virus den generellen Mechanismus, warum Krebszellen sterben - wie sie es auch nach Bestrahlungen oder Chemotherapien tun. Der molekulare Mechanismus ist nämlich ganz ähnlich der Reaktion auf das AA-Virus.

Das AA-Virus ist also harmlos und schwach. «Diese Schwäche ist jedoch seine Stärke», findet Michael Linden und spricht einen anderen Forschungszweig an, für den AA-Viren interessant sind. Sie sind hervorragende Kandidaten, um bei Gentherapien das intakte Gen in kranke Zellen zu transportieren. Sie dienen als Genfähre.

Parvoviren haben lediglich einen einzigen kurzen DNA-Strang als Erbgut in ihrer Virushülle. Diesen Strang können die Forscher fast vollständig entfernen und durch eine andere DNA, zum Beispiel ein intaktes, therapeutisches Gen, ersetzen. Andere Viren, die bisher als Genfähren eingesetzt werden, könnten ungewünscht das menschliche Immunsystem überstimulieren, weil sie stets eigene Virusproteine mitbringen. Das Parvovirus AAV nicht. Es benötigt keine weiteren eigenen Proteine ausser die in seiner Hülle.

Obwohl das AA-Virus den Vorteil hat, klein zu sein, ist das dann ein Nachteil, wenn grosse menschliche Gene repariert werden sollen. Etwa bei der muskulären Dystrophie, einer angeborenen Muskelschwäche. Linden erklärt jedoch, es sei in Zellkulturen und Tierstudien bereits gelungen, ein verantwortliches Krankheitsgen mit Hilfe des AA-Virus zu reparieren. Es wurde dabei aber nicht das gesunde Gen eingeführt, sondern ein anderes, mit dessen Hilfe sich die kranke Stelle im Gen quasi heraus schneiden liess.

«Derzeit starten mehrere klinische Studien zur Gentherapie mit AA-Viren als Genfähren», weiss Linden. Zum Beispiel zur Therapie von Parkinsonpatienten oder Kranken, die unter einer entzündlichen Arthritis leiden. Zunächst wird die Verträglichkeit geprüft.

In der Regel sind Parvoviren beim Menschen harmlos, obwohl das erwähnte B19-Virus in seltenen Fällen bei schwangeren Frauen Aborte auslösen kann. Parvoviren, die Nutz- und Haustiere befallen, sind weitaus aggressiver. Zum Beispiel in der Rinder- und Schweinezucht können die winzigen Viren grosse Schäden anrichten, indem sie die ungeborenen Nachkommen befallen, was zu Aborten oder Sterilität führen kann. Deshalb werden zahlreiche Nutztiere gegen Parvoviren geimpft. Doch Uwe Truyen von der Universität Leipzig berichtete am Kongress, dass er mit seinem Team einen hochinfektiösen Stamm des Schweineparvovirus gefunden habe, vor dem die herkömmliche Impfung nicht schützt.

## Von Katzen auf Hunde

Auch Hunde und Katzen werden gegen Parvoviren geimpft. Bei Katzen rufen die winzigen Viren die tödliche Katzenseuche hervor. Hunde waren bis vor etwa 30 Jahren lediglich von harmlosen Parvoviren heimgesucht worden, bis in den 1970er-Jahren ein aggressiver Verwandter auftrat, der vermutlich vom Katzensvirus abstammt.

Colin Parrish, der ebenfalls in Les Diablerets war, erforscht den molekularen Mechanismus, der es dem Katzensvirus plötzlich ermöglichte, Hunde zu befallen. Es waren bei dem Katzensvirus zum Beispiel nur zwei Änderungen in der Hülle nötig, damit es in Hundezellen eindringen konnte.

«Interessant an der Parvovirusforschung ist, dass sie mit zahlreichen anderen Gebieten verknüpft ist, von der Erforschung menschlicher oder tierischer Krankheiten bis zur Gentherapie oder sogar zur Verbesserung von Stammzellen», fasst Linden zusammen.

Als am letzten Tag der Konferenz die Wolken verschwunden waren und einen spektakulären Blick auf das Bergmassiv Les Diablerets freigaben, waren die meisten Forscher schon auf der Heimreise - im Gepäck: dicke Tagungsunterlagen und neue Ideen.

Bei Katzen können Parvoviren eine tödliche Krankheit auslösen.