

# Eingreiftruppe gegen Viren

Im Fall einer neuerlichen Sars-Epidemie könnten Antikörper aus Marburg viele Menschen retten.

Nachdem er bereits an der Identifizierung des Sars-Virus beteiligt war, stellte der Marburger Virologe Stephan Becker im Wissenschaftsjournal *Nature Medicine* eine neue Methode der effektiven Antikörpergewinnung vor.

18. März 2003, Nachmittag: An diesem Samstag brach für den Marburger Virologen Stephan Becker eine aufregende Zeit an. „Gerade hatte ich meine Tochter zum Mittagsschlaf ins Bett gebracht, da rief das Hessische Sozialministerium an“, berichtet Becker. Alarm: Ein mit über 150 Passagieren besetztes Flugzeug aus New York war in Frankfurt am Main gelandet und hatte drei vermutliche Sars-Patienten an Bord – einen Arzt aus Singapur, dessen Zustand sich während des Flugs Besorgnis erregend verschlechtert hatte, seine Ehefrau und seine Schwiegermutter. Die Abfertigung wurde sofort gestoppt, kurz darauf drängten sich die überraschten Passagiere in der Isolierstation des Flughafens. Der Patient und seine Begleiter wurden separat in Quarantäne genommen.

Die Verwirrung angesichts der ungewöhnlichen Situation war groß. Sars, das schwere akute Atemwegssyndrom (severe acute respiratory syndrome), hatte erst wenige Tage zuvor seinen Namen

erhalten – von einem Experten der Weltgesundheitsorganisation WHO, Carlo Urbani, der das ungewöhnliche Krankheitsbild als erster beschrieben, sich aber selbst infiziert hatte und am 28. März daran starb.

Schon damals schürte Sars enorme Ängste. Im Jahr 2002 waren in Südchina einige hundert Fälle aufgetreten, die aber zunächst unbeachtet blieben. Erst als im März 2003 in Hongkong und Vietnam vermehrt so genannte atypische Pneumonien auftraten, Lungenentzündungen mit ungewöhnlichem, teils tödlichem Verlauf und unbekanntem Erregern, nahm die Weltöffentlichkeit Notiz. Teilweise wurde in Proben der Patienten das hochgefährliche Vogelgrippevirus H5N1 nachgewiesen: Seine Wiederkehr war befürchtet worden, seit es bei seinem ersten Auftreten 1997 zum Tode mehrerer Menschen geführt hatte.

## Erstmals globale Warnmeldung

Entsprechend beunruhigt war die WHO, und als die Epidemie nach Kanada überschwappte, rief die Organisation erstmals in ihrer Geschichte eine globale Warnmeldung vor dem neuen Krankheitsbild aus. Kurz darauf hatte sie ein internationales Labornetzwerk etabliert, das aus elf führenden Laboratorien – da-

runter die Marburger Virologie – in neun Ländern bestand.

Stephan Becker war also schon vorbereitet. Als der Anruf aus Wiesbaden kam und einen Hubschrauber ankündigte, der Blutproben und Rachenabstrich nach Marburg transportieren würde, begann der habilitierte Virologe und Leiter des Sicherheitslabors sofort, ein Team zusammen zu stellen. Seine Kollegen Larissa Kolesnikova und Markus Eickmann sollten die elektronenmikroskopische und die molekularbiologische Diagnostik vornehmen, andere Kollegen im Haus trafen weitere Vorbereitungen. Immerhin hatten sie mehr Zeit als erwartet: Erst startete der Hubschrauber mit Verzögerung, und bis schließlich das Transportfahrzeug vom Landeplatz in die Virologie in der Marburger Innenstadt gefunden hatte, war es bereits 19 Uhr.

Die Arbeit dauerte die ganze Nacht, stundenlang standen die Wissenschaftler im Schutzanzug in ihrem L4-Hochsicherheitslabor. „Bereits am nächsten Tag hatte die molekularbiologische Untersuchung ergeben, dass sich kein bekannter Erreger für Lungenentzündungen finden ließ“, so Becker. Später am Sonntag aber hatte Kolesnikova Partikel eines Paramyxovirus gefunden, dessen bekannte Varianten Erkrankungen der Atemwege verursachen. „Wir waren zuerst völlig begeistert“, erzählt Becker, „dass wir das Virus so schnell gefunden hatten.“ Zumal fast gleichzeitig Frankfurter Kollegen, kurz darauf auch Forschergruppen aus Hongkong und Kanada mit ähnlichen Ergebnissen aufwarten konnten. Schnell aber folgte die Ernüchterung: Die gefundenen Viren waren nicht in allen Laboren identisch.

Zwei Wochen später, nach täglichen von der WHO organisierten Telefonkonferenzen innerhalb des Labornetzwerks und vielen weiteren Analysen, war es dann so weit: Das Sars-Coronavirus wurde von mehreren Forschergruppen, mehr oder weniger gleichzeitig, identifiziert und sequenziert. Sein Name leitet sich übrigens von seinem Aussehen ab: Auf der äußeren Hülle des Virus sitzen Glykoproteine mit keulenförmigen Enden, die im Mikroskop an einen Kranz, eine Corona, erinnern.

Nun wusste die Welt zwar, womit sie es zu tun hatte, spezifische medizinische Hilfe gab es zu jenem

## Pionierleistungen für Impfschutz

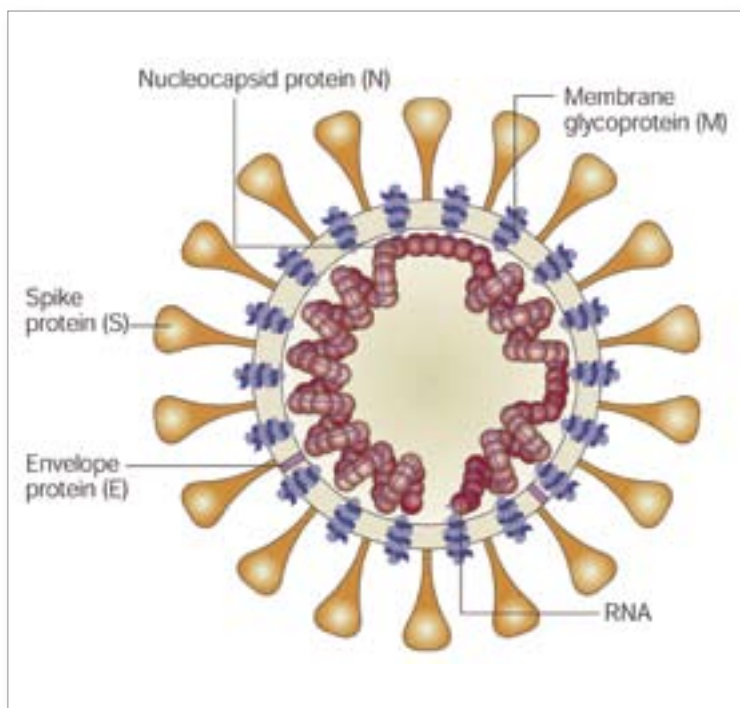


Chiron Vaccines ist seit mehr als 100 Jahren am Puls der Impfstoff-Revolution. Und wird es weiterhin bleiben.

- Mehr als eine Milliarde Menschen wurden mit einem unserer Impfstoffe geschützt.
- Jede Sekunde werden 25 Chiron-Vakzinen verimpft.
- Wir sind größter Impfstoffproduzent in Deutschland, Großbritannien und Italien.

CHIRON | VACCINES

Chiron Vaccines  
Emil-von-Behring-Straße 76  
35041 Marburg  
Deutschland  
Tel.: +49 (0) 6421 39 15  
Fax: +49 (0) 6421 39 23 36  
[www.impfen.de](http://www.impfen.de)  
[www.chironvaccines.com](http://www.chironvaccines.com)



Umkränzt es Coronavirus. So genannte Spike-Proteine mit keulenförmigen Enden auf der Hülle des Sars-Virus erinnern beim Blick durchs Mikroskop an einen Kranz („Corona“).



Philipps-Universität

Forscht an Sars-Antikörpern: Virologe Stephan Becker, hier mit Doktorandin Bettina Hartlieb

Zeitpunkt allerdings noch nicht. Nur dank strikter Quarantäne, für Becker eine „mittelalterliche, aber bislang die einzig effektive Methode“, verlief die Epidemie vergleichsweise glimpflich. 8.400 Infizierte zählte die WHO weltweit, über achthundert davon starben. Zum Vergleich: An Influenzaviren sterben allein in Deutschland jährlich zehntausend Menschen.

Dies alles ist jetzt zwei Jahre her. Mittlerweile ist Becker einen großen Schritt weiter. Im vergangenen August veröffentlichte er gemeinsam mit einem Wissenschaftlerkonsortium aus vier Ländern

– der Schweiz, den USA, China und Deutschland – einen Artikel im britischen Wissenschaftsjournal Nature Medicine (Nature Medicine 10, 871-875, 1. August 2004). Hier stellte er eine effiziente Methode zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern vor und konnte auch bereits von ihrer Wirkung berichten: Schon geringe Konzentrationen blockierten die Vermehrung des Sars-Coronavirus in infizierten Mäusen auf wirkungsvolle Weise.

Basis des Erfolgs war unter anderem auch die Arbeit von Elisabetta Traggiai und Antonio Lanza-

vecchia vom Institute for Research in Biomedicine (IRB) im schweizerischen Bellinzona. „Elisabetta gelang es, die so genannten B-Gedächtniszellen von Sars-Überlebenden zu einem bislang unerreicht hohen Prozentsatz zu immortalisieren“, erklärt Becker, sie also zu immerwährender Teilung zu veranlassen. Solche Zellen patrouillieren gewissermaßen als schnelle Eingreiftruppe gegen Eindringlinge ständig durch den Körper.

Jeder Mensch besitzt zehn bis hundert Millionen unterschiedlicher B-Zellen: Sie sind darauf spezialisiert, für den Körper fremde und damit möglicherweise gefährliche Proteine zu erkennen, mit deren Hilfe Bakterien oder Viren zum Beispiel an Zellen „andocken“ können. Die Erkennung der Proteine erfolgt über Antikörper, die auf der Oberfläche der B-Zellen sitzen.

Gelangen nun Viren (die größtenteils ebenfalls aus Proteinen bestehen) in den Körper, so werden diese über kurz oder lang von jenen B-Zellen gebunden, die den am besten passenden Antikörper besitzen. Dies wiederum aktiviert die B-Zellen, die nun die Antikörper auch in löslicher Form vermehrt produzieren. Letztere können dann im Blut zirkulieren, Bakterien oder Viren effizient erkennen und binden und so die Infektiosität der Eindringlinge vollständig hemmen.

Bis jedoch der Körper lösliche Antikörper in ausreichender Menge produziert, vergehen einige Tage: Deshalb gewinnt der Eindringling

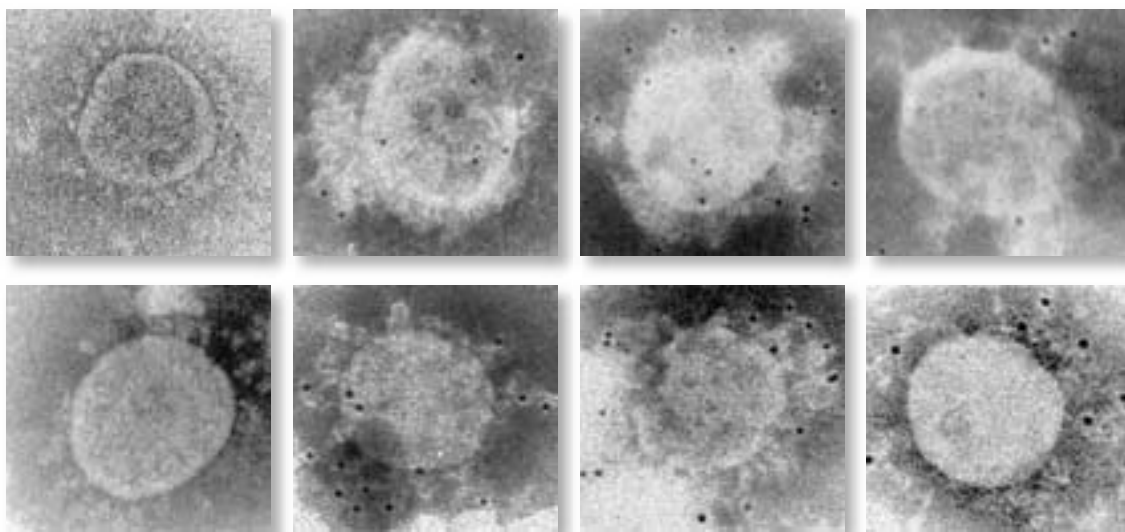
oftmals den Wettlauf mit dem Immunsystem, die Erkrankung bricht aus. Sind dann aber Antikörper gebildet, kann das Immunsystem das eingedrungene Virus oder Bakterium überwältigen, der Mensch wird wieder gesund.

Sobald die akute Gefahr vorbei ist, wird der Aktivierungszustand des Immunsystems heruntergefahren. Gleichzeitig bildet der Körper B-Gedächtniszellen, die ab sofort „auf Patrouille“ gehen. Kommt es anschließend zu einem erneuten Kontakt mit dem gleichen Erreger – der für das Immunsystem dann schon ein alter Bekannter ist – läuft die Immunantwort in rasanter Geschwindigkeit ab: Der Feind wird neutralisiert, bevor er eine Erkrankung auslöst.

### Immortalisieren per Infektion

Genau an diesen Gedächtniszellen müssen die Forscher ansetzen, um spezifische Antikörper auch im Reagenzglas in großer Menge herstellen zu können. Der wirkungsvollste Weg dazu ist, B-Gedächtniszellen aus einem Patienten zu isolieren, der die betreffende Infektion gerade durchgemacht hat. Hierzu werden die gewonnenen Zellen zunächst immortalisiert, was mit Hilfe einer Infektion durch das Epstein-Barr-Virus, einem Herpesvirus, gelingt. Dieses Virus ist auch für manche Krebskrankheiten mitverantwortlich, indem es Körperzellen – die normalerweise nach rund vierzig Teilungszyklen absterben – in unaufhörlich wuchernde Krebszellen verwandelt.

Bislang allerdings war es nie gelungen, bei diesem Prozess mehr als nur einen kleinen Bruchteil der B-Gedächtniszellen zu immortalisieren. Die IRB-Forscher entdeckten nun, dass dieser Prozess wesentlich effizienter verläuft, wenn sie bestimmte Aktivatoren, so genannte CpG-Oligonukleotide, hinzufügten. Auf diese Weise konnten sie auf einen Schlag weit über neunzig Prozent der B-Gedächtniszellen immortalisieren. Und noch eine andere wirkungsvolle Technik nutzten die Forscher: Mit Hilfe eines Facs-Geräts (fluorescence activated cell sorter) hatten sie die Zellen aus der Blutprobe nach ihren Oberflächenmerkmalen sortiert und konnten so an einer fast ausschließlich aus B-Gedächtniszellen bestehenden Probe arbeiten.



Larissa Kolesnikova

Elektronenmikroskopische Aufnahmen des Sars-Coronavirus. Die Bilder links zeigen es vor der Behandlung. Obere Reihe, von links nach rechts, Bilder 2 bis 4: Immunelektronenmikroskopische Untersuchung. Die Viren wurden mit einem Serum behandelt, das Antikörper gegen das Sars-Coronavirus enthält. Untere Reihe, Bilder 2 bis 4: Die Viren wurden mit dem neu gewonnenen monoklonalen Antikörper behandelt. Die gebundenen Antikörper wurden mit einer Goldmarkierung sichtbar gemacht (schwarze Punkte).

Das Ergebnis des Verfahrens ist beeindruckend: Gerade einmal hundert Milliliter Blut eines einzigen infizierten und dann wieder genesenen Patienten reichen aus, um Antikörper in praktisch beliebiger Menge zu produzieren. Und das ist noch nicht alles. Andere Methoden erfordern deutlich größeren technischen und zeitlichen Aufwand, um nur einen einzigen Antikörper zu identifizieren – Becker und seine Kollegen hingegen fanden auf diese Weise rund hundert verschiedene Antikörper, die an verschiedenen Stellen des Virus ansetzen, etwa an seinem Oberflächenprotein oder auch an inneren Strukturen.

„Auch gegen das Ebola-Virus wollen wir nun mit dieser Methode Antikörper herstellen“, erklärt Becker seine künftigen Pläne. Hierfür sind allerdings erst einmal organisatorische Probleme zu bewältigen: Die genesenen Patienten, die er als

Blutspender gewinnen will, leben in Afrika, häufig fernab der Großstädte in winzigen Dörfern. Mit Hilfe des Bernhard-Nocht-Tropeninstituts in Hamburg, dessen Mitarbeiter im Jahr 2000 während der Ebola-Epidemie in Uganda aktiv waren, versucht Becker nun, die ersten Kontakte aufzubauen.

Unterdessen unterziehen er und seine Kollegen das Sars-Coronavirus denselben Untersuchungen, die sie auch für Ebola- und Marburg-Virus durchführen: Die Wissenschaftler wollen wissen, auf welchen molekularen Wegen sich die Viren in einer Zelle vermehren und schließlich durch die Plasmamembran wieder nach außen dringen, um weitere Zellen zu befallen.

Erstaunlich bleibt, dass trotz des stets wachsenden Erkenntnis-schatzes jene Eigenschaften, die das Sars-Virus so gefährlich machen, bislang ungeklärt sind. „Das

wird auch noch lange dauern“, prognostiziert Becker, „derzeit kann man nur spekulieren.“ Einige verdächtige Gensequenzen gibt es immerhin, zum Beispiel solche, die von anderen Coronaviren nicht bekannt sind. Zudem wurde das Virus auch in Larvenrollern gefunden, einer in Süd- und Südostasien verbreiteten Schleichkatzenart, die möglicherweise der ursprüngliche Wirt des Sars-Virus ist. Beim Übersprung zum Menschen scheint das Virus einige Sequenzen verloren zu haben – auch dies ist ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen.

Was aber geschieht nun, wenn die Sars-Epidemie erneut ausbricht? Eine kleine Start-up-Firma ist mittlerweile beauftragt, die Antikörper mit Hilfe des neuentwickelten Verfahrens en gros zu produzieren. „Zugelassen für die Anwendung am Menschen sind sie natürlich nicht“, so Becker – das setzte Studien eben

auch am Menschen voraus. Angesichts der Sterblichkeitsrate von Infizierten, die bei rund zehn Prozent liegt, hält er das Risiko ihres Einsatzes im Notfall allerdings für vertretbar. „Das sind hochreine Präparationen von humanen monoklonalen Antikörpern“, so Beckers Einschätzung, „da dürfte die Gefahr eines allergischen Schocks sehr gering sein.“

&gt;&gt; tk

#### Kontakt

PD Dr. Stephan Becker  
 FB Medizin, Institut für Virologie  
 Robert-Koch-Straße 17  
 35037 Marburg  
 Tel.: (06421) 28 63061  
 E-Mail:  
 becker@staff.uni-marburg.de

*bioclimatic, das bedeutet 25 Jahre Kompetenz und Erfahrung auf dem Gebiet hochqualitativer Luftaufbereitungs- und Entkeimungssysteme. Die gezielte Verbesserung der Luftbedingungen in den unterschiedlichsten Lebensbereichen ist der Mittelpunkt unserer Forschungs- und Entwicklungsarbeit. Mit ausgefeilten Systemen und innovativen Lösungen setzen wir weltweit die Akzente in der Luftaufbereitungstechnik. Das umfassende Programm bietet für alle Einsatzbedingungen die richtige Lösung.*

#### Luftionisationssysteme

Gesunde, keimarme, geruchsneutrale Raumluft für optimale Arbeits-, Hygiene- und Lagerbedingungen.

#### Abluft-Reinigungssysteme

Patentertechnische Technik zum Abbau von Schadstoffen, Gerüchen und Lösemittelbelasteter Abluft.

#### Textile Luftverteilungssysteme

Systeme zur Textilen Luftverteilung, mit denen sich hohe Luftwechselraten zugfrei realisieren lassen.

**Vertrauen  
 in die Sicherheit**

**bioclimatic**  
 The Air-Quality-Company

bioclimatic GmbH  
 Im Niedernfeld 4 · D-31542 Bad Nenndorf  
 Fon +49 57 23 - 94 40 - 0 · Fax +49 57 23 - 94 40 - 30  
 E-Mail: info@bioclimatic.de · [www.bioclimatic.de](http://www.bioclimatic.de)