

Rhinoviren: Klein und gemein

Autor: Martina Bünnige | 28. August 2014



Hatschi! Rhinoviren infizieren ihre menschlichen Wirte schnell und sind bestens an diese angepasst, was möglicherweise ihre geringe Virulenz erklärt. © fotolia / Dirima

Erkältungen stehen auf der Rangliste der Infektionen des Menschen ganz oben. Eltern von Kleinkindern können ein leidvolles Lied davon singen, denn diese sind mit 4 bis 10 Episoden pro Jahr am häufigsten betroffen.

In den armen Ländern der Welt zählen Infektionen der Atemwege immer noch zu den Haupttodesursachen. In Industrienationen treiben sie den Krankenstand der Arbeitswelt in die Höhe und sorgen damit für erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden. Experten schätzen, dass Erkältungen die öffentlichen Kassen der USA jährlich mit rund 4 Milliarden Dollar belasten, inklusive 1,1 Milliarden Dollar für die unnötige Verschreibung von Antibiotika.

In den meisten Fällen lösen Rhinoviren die typischen Symptome wie z. B. Niesen, Frösteln und Halsweh aus. Schätzungen zufolge gehen zwischen 40 und 75 % aller Erkältungskrankheiten auf ihr Konto. Andere häufige Schnupfenviren sind das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Humane Enteroviren oder das neuerdings entdeckte Humane Metapneumo-Virus (HMPV sowie eine Reihe weiterer Virusarten.

Beim Niesen sausen zwar Millionen hochansteckende Viruspartikel mit bis zu 160 km/h in die Umgebungsluft. Doch nicht hier lauert die größte Gefahr. Haltegriffe, Tastaturen, Händeschütteln, dann Naseffassen oder Augenreiben: Rhinoviren bleiben außerordentlich lange außerhalb ihrer Wirtszellen infektiös und erreichen ihr Ziel meist über den Umweg einer Schmierinfektion. Als beste Vorbeugung gilt daher häufiges Händewaschen. [1]

Das ABC der Rhinoviren

Mit ihren kleinen Virionen zählen die Schnupfenerreger zur Gruppe der Picorna-Viren (pico: griech. für klein). Ihr 20-seitiges Kapsid misst nur 30 nm im Durchmesser und umschließt gerade mal 8.000 Basenpaare eines linearen Einzelstranges RNA.

Fast 60 Jahre nach ihrer Entdeckung ist weder ein Schutz noch eine wirksame Therapie gegen Rhinoviren verfügbar. Es scheint fast, als beiße sich die medizinische Forschung an den hochansteckenden Kleinstviren die Zähne aus.

Zu den möglichen Gründen, weshalb Rhinoviren so schwer bezukommen ist, zählt auch die Vielfalt ihrer Erscheinungsformen: Über 100 Subtypen sind heute bekannt, wovon die meisten aufgrund serologischer Eigenschaften bestimmt werden und bis vor kurzem zwei Arten zugeordnet wurden, den Rhinoviren A bzw. B. Das *International Committee on Taxonomy of Viruses* etablierte erst 2009 eine neue Rhinovirus-Art, nachdem alle verfügbaren Serotypen sequenziert worden waren. Auf die übliche Weise hätten die Forscher sie auch kaum aufgespürt: Rhinoviren der Gruppe C lassen sich, wie andere erst kürzlich entdeckte Viren auch, nicht in Zellkulturen vermehren.

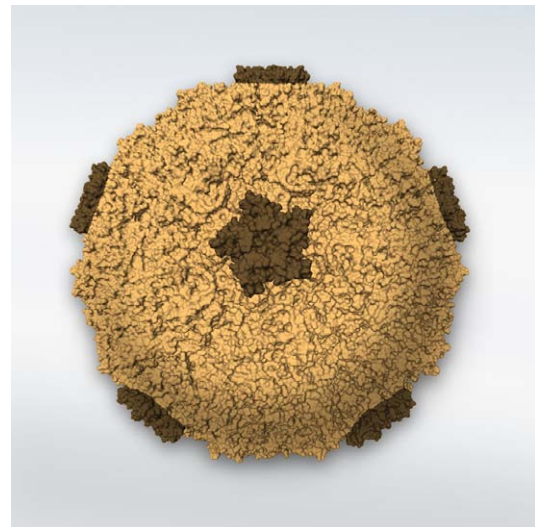
Bisher gibt es keine Anzeichen, dass es sich um einen neu entstandenen Virustyp handelt. Rhinoviren C weisen nur geringe genetische Unterschiede zu den anderen Rhinovirus-Arten auf. Wie seine Verwandten kommt Rhinovirus C weltweit vor und löst ähnliche Symptome aus.

Allerdings nutzen die C-Rhinoviren einen anderen, noch unbekanntem Rezeptor. Die meisten Viren der Gruppen A und B gelangen über ICAM I-Rezeptoren ins Zellinnere. Diese integralen Membranproteine spielen eine wichtige Rolle für die Kommunikation zwischen den Zellen. Ein kleiner Anteil nutzt als Eingangspforte den LDL-Rezeptor, der für die Versorgung der Zellen mit Cholesterin wichtig ist. Ob die neu entdeckte Art aggressiver ist und häufiger heftige Reaktionen wie starkes Keuchen in den unteren Atemwegen auslöst, ist Gegenstand laufender Untersuchungen. [2]

Auch in den unteren Atemwegen

Da sich Rhinoviren vor allem bei Temperaturen zwischen 33 und 35°C replizieren, hielt man sie lange Zeit für ein Problem der oberen Luftwege. Doch PCR-Screenings im Rahmen klinischer Studien fanden das ABC der Schnupfenviren auch in Lungen und Bronchien.

Heute sind Rhinovirus-Infektionen als häufige Erreger von Lungenentzündungen und Bronchitiden, insbesondere bei Kindern und immunsupprimierten Menschen, sowie als Auslöser von Anfällen – sogenannten Exazerbationen – bei Patienten mit Asthma oder COPD gefürchtet. [3] „Die meisten schweren Asthma-Anfälle werden von Rhinoviren hervorgerufen, und nicht, wie zuvor geglaubt, durch Pollen, Milben oder andere Allergene“,



Rhinoviren: Die unbehüllten Kleinstviren sorgen für mehr als die Hälfte aller Erkältungskrankheiten und belasten das Gesundheitswesen jährlich mit Kosten in Milliardenhöhe.
© wikimedia / Quibik

sagt Prof. Dr. Gernot Rohde. Er erforscht am Universitätsklinikum Maastricht die Pathophysiologie von Virusinfektionen und betont: „Während es für gesunde Erwachsene beim zwar lästigen, aber letztlich ungefährlichen Schnupfen bleibt, können Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen bei einer Infektion mit Rhinoviren in lebensbedrohliche Zustände geraten. Zusätzlich führt jeder Anfall zu einer die Verschlechterung der Grunderkrankung. Daher sind die vermeintlich harmlosen Schnupfenviren weitaus gefährlicher als vermutet. Je deutlicher die sozioökonomischen Folgen, je deutlicher die Auswirkungen der Rhinovirus- Infektion auf die Krankheitslast wird, umso eher können wir Erforschung der Rhinoviren weiter voranzutreiben.“

Vom Schnupfen zum Keuchen

Details ihrer Infektionswege blieben lange unzugänglich, da Rhinoviren ausschließlich Menschen und Affen infizieren. Erst 2007 gelang es dem Team um Sebastian Johnston, Professor am *National Heart and Lung Institute* des Imperial College London, Mausmodelle zu entwickeln – also Mausstämme, die zu Forschungszwecken mit Rhinoviren infiziert werden können. [4] Damit eröffnete sich erstmals die Möglichkeit, den Infektionsverlauf in vivo zu verfolgen und die Auswirkungen wiederholter Infektionen im Detail zu untersuchen.

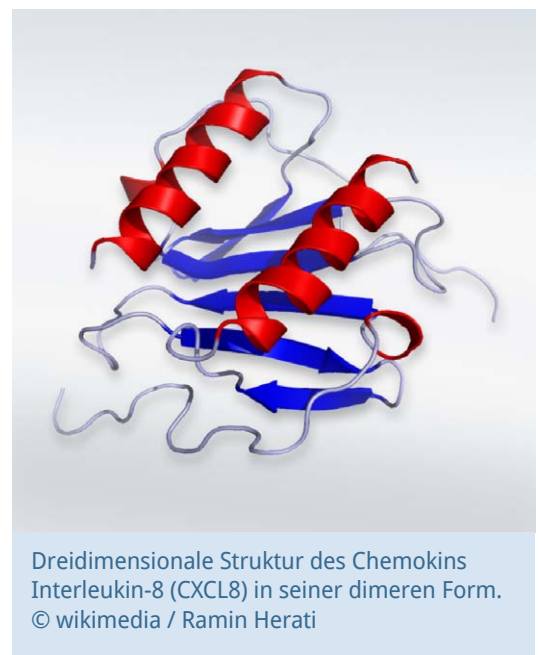
Dass Rhinoviren die Exazerbationen der Asthmatiker hervorrufen, wiesen die Londoner Forscher bereits 2002 nach. [5] Doch wieso die Schnupfenviren bei dieser Patientengruppe derartig heftig wirken, ist noch immer weitgehend unverstanden. Rhinoviren verursachen bei ihrem Eintritt in die Epithelien von Lungen und Bronchien selbst nur geringe Gewebeschäden, im Gegensatz zu z.B. Influenzaviren. Vorgeschädigte Epithelien und die starke Schleimbildung, beides typisch für Asthmatiker, könnten den Rhinoviren jedoch mehr Angriffsfläche bieten und so die Viruslast erhöhen, ist eine Vermutung.

Ein Schlüssel zum vertieften Verständnis der Pathophysiologie liegt auch in den komplexen Reaktionen des Immunsystems auf die Virusinfektion. Wie unterscheiden sich diese bei Asthmatikern im Vergleich zu gesunden Menschen? Die akute Infektion mit Rhinoviren induziert die Produktion einer ganzen Palette sogenannter Chemokine aus den Epithelzellen. Diese Signalproteine alarmieren spezifisch Immunzellen wie T-Zellen und Granulozyten. In den vorgeschädigten Epithelien von Asthmatikern potenziert dies die Entzündungsreaktion und die damit verbundenen Folgen wie Verengung der Luftwege und Atemnot.

Mit der Londoner Arbeitsgruppe um Prof. Johnston führte



Infektionen mit Rhinoviren können bei Asthma-Patienten zu lebensbedrohlichen Anfällen führen. © NIH / Heart, Lung and Blood Institute



Dreidimensionale Struktur des Chemokins Interleukin-8 (CXCL8) in seiner dimeren Form. © wikimedia / Ramin Herati

Prof. Rohde kürzlich eine Studie zur Rolle dieser interzellulären Botenstoffe durch. Besonders auffällig ist die hohe Konzentration des Chemokins CXCL8/IL-8. Es führt letztlich zur Freisetzung eines gewebschädigenden Peptids. In der gezielten Hemmung des bei Asthmatikern verstärkten Signalfaktors sehen die Forscher eine Möglichkeit, virusinduzierte Asthma-Anfälle zu unterdrücken. [6]

Auslöser oder Anzeiger?

Häufige frühkindliche Infekte mit Rhinoviren gelten als relevante Vorstufen für Asthma. Mehrere Studien ergaben, dass Kinder, die wegen einer schweren Bronchitis stationär behandelt werden mussten, ein 2 bis 3-fach höheres Risiko haben, später Asthma zu bekommen. Dies gilt insbesondere, wenn sie als Kleinkinder bei einer Rhinovirusinfektion mit starker Kurzatmigkeit reagierten. Ein familiäre Vorbelastung erhöht das Risiko weiter. Unklar ist jedoch, ob die Virusinfektion das Asthma selbst hervorruft oder die heftige Reaktion auf die Viren eine bestehende Veranlagung dafür anzeigt. [7]

Um den Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und dem Auftreten von Asthma besser zu verstehen und um neue Behandlungswege für die betroffenen Patienten zu finden, wurde von der Universität Athen 2010 die europaweite Predicta-Studie gestartet. [8] In diesem Forschungskonsortium untersuchen europäische Kliniken und Forschungslabore die Interaktion von Infektionen mit Viren, die Erkältungen auslösen, und der Erkrankung *Asthma bronchiale*. Ihre zentrale Hypothese ist, dass sich Immunreaktionen aufgrund wiederholter Infektionen im frühen Kindesalter langfristig verändern könnten.

Fehlleitung des Immunsystems

Eine Woche dauert es etwa, bis sich ein gesunder immunkompetenter Körper auf die viralen Angreifer eingestellt hat. Dann erledigen T-Zellen und Immunglobuline die Eindringlinge. Jedoch hinterlässt die Attacke keine dauerhaften Spuren in Form einer Immunisierung. Darum kommt der nächste Schnupfen auch bestimmt.

Warum der Körper keine Antikörper bildet, nahmen die Forscher der Medizinischen Universität Wien ins Visier. Die Wissenschaftler um Prof. Dr. Rudolf Valenta testeten eine Reihe von Kapsid-Proteinen des Virus und fanden, dass die außen präsentierten Peptide, die auch die Rezeptorbindung vermitteln, keine Antikörperbildung anregten. Zu ihrer Überraschung stellten sie jedoch fest, dass ein Epitop im Inneren des Viruskapsids eine Immunantwort auslöst. Doch diese läuft ins Leere, denn die danach gebildeten Antikörper docken nicht an der Virusoberfläche an und verhindern deshalb nicht das Eindringen des Virus in die Zellen. [9]

Schnupfen-Impfstoff ist denkbar

Im Rahmen der Predicta-Netzwerkes entwickeln die österreichischen Wissenschaftler auf Basis dieser Erkenntnisse aktuell einen Antikörpertest gegen Rhinoviren. Rudolf Valenta: „Bis-



Verschreibungsfreie Erkältungsmittel zählen zu den umsatzstärksten Präparaten.
© fotolia / Zerbor

her konnte das Virus nur mittels PCR-Test nachgewiesen werden. Das heißt, wir haben die genetische Information über seine Anwesenheit, wissen aber nicht, ob es auch krank macht. Mit unserem Antikörpertest können wir unter einer Vielzahl präsender Viren dasjenige ermitteln, das ursächlich für die Asthma-Anfälle ist.“

Die Wiener Forscher verifizieren ihre ersten Ergebnisse mit dem Antikörper-Test zur Zeit in Kooperation mit den Predicta-Kollegen des Imperial College, das in seinem Studienzentrum eine große Patientenkohorte betreut. Erste Ergebnisse stimmen Valenta optimistisch: „Wir können mit einem einfachen Bluttest bestimmte Virus-Subtypen nachweisen und andere sicher ausschließen. Im nächsten Schritt wird es auch sein möglich, gezielt Antikörper gegen bestimmte Rhinoviren-Subtypen in einem Impfstoff zusammenzustellen.“ Zusammen mit dem Wiener Biotech-Startup BioMey AG wollen die Wiener Forscher den Antikörper-Chip zur Marktreife bringen.

Literatur

- [1] Jacobs SE et al. (2013) Human Rhinoviruses. *Clin. Microb. Rev.* 26 (1): 135-162. DOI: 10.1128/CMR.00077-12
- [2] Miller EK et al. (2013) From Sneeze to Wheeze: What we know about Rhinovirus Cs. *Journal of Clinical Virology* 57:291-299. [dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.04.015](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.04.015)
- [3] Gern JE (2010) The ABCs of Rhinovirus, Wheezing, and Asthma. *Journal of Virology* 84 (15) 7418-7426. DOI:10.1128/JVI.02290-09
- [4] Bartlett NW et al. (2008) Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nat Med.* 14(2):199-204. DOI: 10.1038/nm1713
- [5] Corne JM et al. (2002) Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, Vol:359:831-834. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07953-9
- [6] Rohde G (2014) CXC chemokines and antimicrobial peptides in rhinovirus-induced experimental asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy.* 2014 Jul;44(7):930-9. DOI: 10.1111/cea.12313. DOI: 10.1111/cea.12313
- [7] Beigelman A & Bacharier LB (2013) The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr. Opin Allergy Clin Immunol* 13:211-216. DOI:10.1097/ACI.0b013e32835eb6ef
- [8] www.predicta.eu
- [9] Niespodziana K et al. (2012). Misdirected antibody responses against an N-terminal epitope on human RV VP1 as explanation for recurrent RV infections. *FASEB J.* 26, 1001–1008 (2012). www.fasebj.org. DOI: 10.1096/fj.11-193557