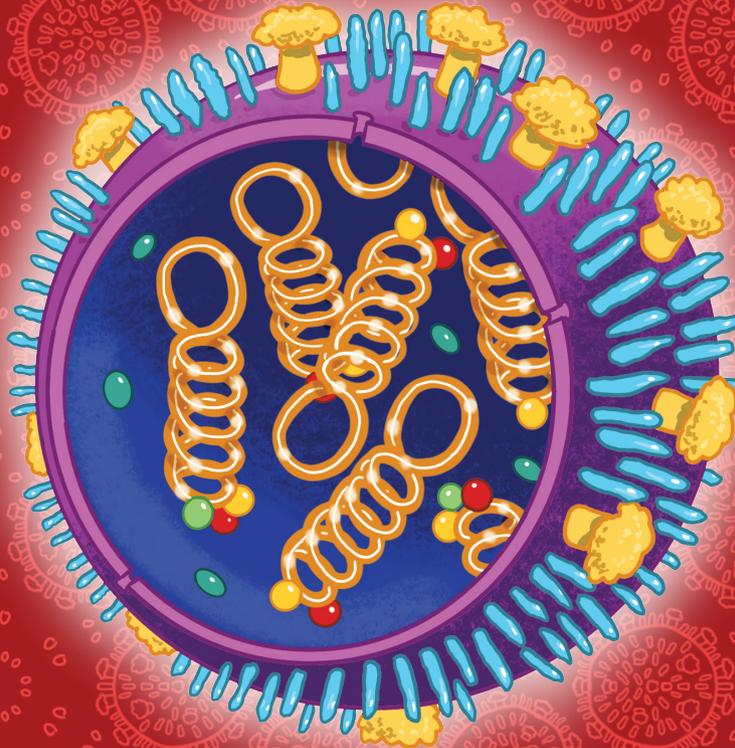


INFLUENZA VIRUS

EINE HERAUSFORDERUNG FÜR DAS IMMUNSYSTEM
UND DIE MEDIZIN MIT BLICK AUF EVOLUTION



TERESA NOGUEIRA • RITA PONCE

Ursprünglich veröffentlicht als
Vírus da Gripe: Desafios do Sistema Imunitário e da Medicina in Luz da Evolução, 2019
Veröffentlicht mit Unterstützung von APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva



Teresa Nogueira

Ist Biologin und hat einen Ph.D. in Mikrobiologie der Universität Paris Sud. Sie forscht im Bereich mikrobielle Genomik am Nationalen Institut für Agrar- und Veterinärforschung (INIAV) und am Zentrum für Ökologie, Evolution und Umweltveränderungen (cE3c), Portugal.



Rita Ponce

Ist Biologin und hat einen Ph.D. in Genetik der Universität Lissabon und einen Master in Wissenschaftskommunikation der Neuen Universität Lissabon. Sie ist Wissenschaftsautorin und Dozentin an der School of Health des Polytechnischen Instituts von Setúbal, Portugal.

Die Autorinnen haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

Design: Alexandre Algarvio

Diese Publikation entstand im Zusammenhang von COST ACTION CA 17127 "Building on scientific literacy in evolution towards scientifically responsible Europeans" (EuroScitizen), unterstützt durch COST (European Cooperation in Science and Technology).

COST (European Cooperation in Science and Technology) unterstützt Forschungs- und Innovationsnetzwerke finanziell. Die Aktionen tragen dazu bei, Forschungsinitiativen in ganz Europa zu vernetzen und ermöglichen Wissenschaftler*innen, ihre Ideen durch den Austausch mit ihren Kolleg*innen europaweit zu teilen. Dadurch werden ihre Forschung, ihre Karriere und ihre innovativen Aktivitäten gefördert.

www.cost.eu



Übersetzung und Anpassung:



Alexandra Moormann

Ist Diplom Biologin und Lehrerin für die Fächer Biologie und Physik für die Sekundarstufe I und II. Sie hat an der Humboldt-Universität zu Berlin promoviert und erlangte dort ihren Doktor in der Fachdidaktik und Lehr-/Lernforschung Biologie. Neben ihrem Studium hat sie als freie pädagogische Mitarbeiterin in einem Botanischen Garten und im Museum für Naturkunde Berlin gearbeitet. Dort ist sie seit 2015 für die Bildungsforschung zuständig.



Zelena Scholl

absolviert im Jahr 2021/22 ihr Freiwilliges Ökologisches Jahr an dem Naturkundemuseum in Berlin. Dort wirkt sie in Bildungs- und Forschungsprojekten, sowie in der Paläontologischen Sammlung mit. Im Jahr 2021 schrieb sie ihr Abitur in Berlin mit den Leistungskursen Biologie und Englisch. Gute Erfahrungen durch den schulischen Biologieunterricht, Praktika in Forschungsinstituten wie dem Max-Planck-Institut in Golm und beim Tierarzt Hellwig in Berlin bewegt sie derzeit zu einem Biologiestudium im kommenden Jahr.

Autorinnen: Teresa Nogueira und Rita Ponce

Design: Alexandre Algarvio

Wissenschaftliche Überarbeitung: João Piedade – Institut für Hygiene und Tropenmedizin (IHMT), NOVA Universität Lissabon

Übersetzung und Anpassung: Alexandra Moormann und Zelena Scholl

Korrekturlesen: KennisTranslations



INFLUENZA VIRUS:

EINE HERAUSFORDERUNG FÜR
DAS IMMUNSYSTEM UND DIE
MEDIZIN MIT BLICK AUF EVOLUTION

INFLUENZA IN DER GESCHICHTE

Der Herbst bringt jedes Jahr neue Grippeausbrüche¹ mit sich und es beginnt eine „Saison“, die den Herbst und Winter überdauert. Die Saisonalität der Krankheit erklärt sich durch die vorherrschenden Wetterbedingungen mit höherer Luftfeuchtigkeit und niedrigeren Temperaturen, welche die Ausbreitung des Virus, das die Krankheit verursacht, begünstigen. Hinzu kommt, dass wir anfälliger für die Übertragung des Virus werden, sobald wir mehr Zeit in Innenräumen und geschlossenen Umgebungen verbringen.

Die Krankheit wird als Grippe oder Influenza bezeichnet. Das Wort Influenza – so heißt auch das Virus, das die Krankheit verursacht –, spiegelt die Saisonalität der Krankheit wider und leitet sich von einem italienischen Wort ab, welches „Einfluss“ bedeutet. Ärzte im Mittelalter glaubten, dass die Krankheit durch den „Einfluss“ der Sterne eintrat² und gaben der Krankheit deshalb diesen Namen.

¹ Ausbruch: Eine plötzliche Zunahme des Auftretens einer Krankheit in einer bestimmten geografischen Region; ein Synonym für Epidemie.

² Das portugiesische Wort für die Krankheit – gripe – leitet sich vom französischen grippe ab, das „ein fester Halt“ bedeutet und die plötzliche Erscheinungsform der ersten Symptome widerspiegelt.

Obwohl jedes Jahr Grippeausbrüche eintreten, sind einige Ausbrüche oder Jahreszeiten mit höheren Fallzahlen und Infizierten verbunden als andere. In einigen Fällen kommt es zu globalen Ausbrüchen, die als Pandemien bekannt sind, wie im Fall der schrecklichen Pandemie von 1918 (auch bekannt als „Spanische Grippe“), bei der mehr junge Erwachsene starben als im Ersten Weltkrieg. Andere Beispiele sind die Pandemie von 1957-1958 (auch bekannt als „Asiatische Grippe“), die Pandemie von 1968 (auch bekannt als „Hongkong-Grippe“) und die neuere Pandemie von 2009.

Die Pandemie von 1918 war eine der schwersten bisher aufgezeichneten Pandemien. Es wird geschätzt, dass 500 Millionen Menschen infiziert waren (1/3 der damaligen Weltbevölkerung) und zwischen Frühjahr 1918 und Winter 1919 mindestens 50 Millionen³ Menschen starben. Die Pandemie trat zum Ende des Ersten Weltkriegs auf. Spanien, welches während des Krieges neutral blieb, war das einzige Land, in dem die Medien frei über die Krankheit berichteten. Darum wurde sie als „Spanische Grippe“ bekannt, obwohl sie nicht aus Spanien stammte. Es bleibt weiterhin noch zu klären, wo die Pandemie begann: Nordeuropa, Frankreich, China und die USA erlebten alle früher Ausbrüche als Spanien. Die Pandemie von

³ Im Jahr 2019 betrug die Bevölkerung Portugals 10,2 Millionen Menschen, während die des Vereinigten Königreichs 66,6 Millionen betrug.

1918 war auch ungewöhnlich, da die meisten Todesfälle bei jungen Erwachsenen zwischen 20 und 40 Jahren auftraten, statt bei den eher gefährdeten kleinen Kindern und älteren Menschen. Wir wissen jetzt, dass die Pandemie durch einen H1N1-Stamm verursacht wurde, und es wird noch erforscht, weshalb dieser Stamm so tödlich war.

Die Pandemie 1957-1958 wurde erstmals 1957 in Ostasien registriert und forderte weltweit zwischen einer und zwei Millionen Todesopfer. Diese Epidemie wurde durch einen H2N2-Stamm verursacht, der aus einer genomischen Mischung aus menschlichen und Vogelstämmen des Virus hervorgegangen ist. Die Pandemie von 1968 hatte ihren Ursprung in Hongkong und wurde durch einen neuen Virusstamm – H3N2 – verursacht, der eine neuartige Mischung viraler Genomsegmente war, ähnlich wie die vorherige Pandemie. Es wird geschätzt, dass diese Pandemie eine Million Todesfälle verursacht hat. 2009 kam es zu einer weiteren Pandemie, diesmal verursacht durch einen neuartigen H1N1-Stamm, der genetisches Material von Menschen-, Vogel- und Schweinegrippestämmen enthielt, die zwar nicht so tödlich war, wie die Spanische Grippe, aber hoch ansteckend.

Einige Stämme der Influenzaviren infizieren Vogelarten wie Hühner und Enten sowie Säugetiere wie Schweine, Pferde, Katzen,

Wale und Robben. Solcherart Stämme haben Eigenschaften, die sie für diese Arten spezifisch machen, obwohl sie im Laufe der Zeit Veränderungen durchlaufen können, die ihnen ermöglichen, neue Wirtsarten zu infizieren.

Das Influenzavirus verändert – oder entwickelt – sich schnell. Diese Veränderungen können durch die Anhäufung kleiner genetischer Veränderungen innerhalb eines einzelnen Stammes oder durch Umlagerungen von genetischem Material zwischen verschiedenen Stämmen auftreten (möglich, weil das Genom dieser Viren segmentiert ist).

Die aktuelle Forschung versucht zu verstehen, weshalb einige Stämme schädlicher sind als andere. Sie sucht unter anderem nach Antworten in der genomischen Evolution dieser Viren.

DAS INFLUENZA-VIRUS

STRUKTUR UND ORGANISATION

Influenza oder Grippe ist eine akute Atemwegserkrankung, welche im Allgemeinen gutartig ist, aber aufgrund ihrer Morbidität, Mortalität und Auswirkungen auf die Gesundheitsökonomie erhebliche Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit haben kann. Diese Krankheit wird durch ein Virus aus der Familie der Orthomyxoviridae verursacht. Es gibt vier Gattungen des Influenzavirus und mindestens drei von ihnen (Alphainfluenzavirus, Betainfluenzavirus und Gammainfluenzavirus) lösen beim Menschen möglicherweise eine Grippe aus, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere.

Allgemein betrachtet sind Viren Partikel aus genetischem Material (DNA oder RNA), umgeben von einem Kapsid (meist bestehend aus einem Protein). Diese Partikel sind außerhalb lebender Zellen inert (inaktiv), können aber in einigen Fällen für längere Zeit in der Umwelt verbleiben, wie es auch bei den Sporen und Samen einiger Lebewesen der Fall ist. Wenn Viren jedoch in die Wirtszellen eindringen, verhalten sie sich wie intrazelluläre Parasiten und nutzen die zelluläre Maschinerie zur Synthese neuer viraler Partikel – der viralen Nachkommen.

Mitglieder der Familie Orthomyxoviridae besitzen helikale Nukleokapside und ein Genom aus einzelsträngiger negativer RNA (der negative Strang ist der nicht-kodierende Strang). Das virale Genom ist in sechs bis acht Segmente unterteilt, wobei jedes der Segmente für ein oder zwei verschiedene virale Proteine kodiert.

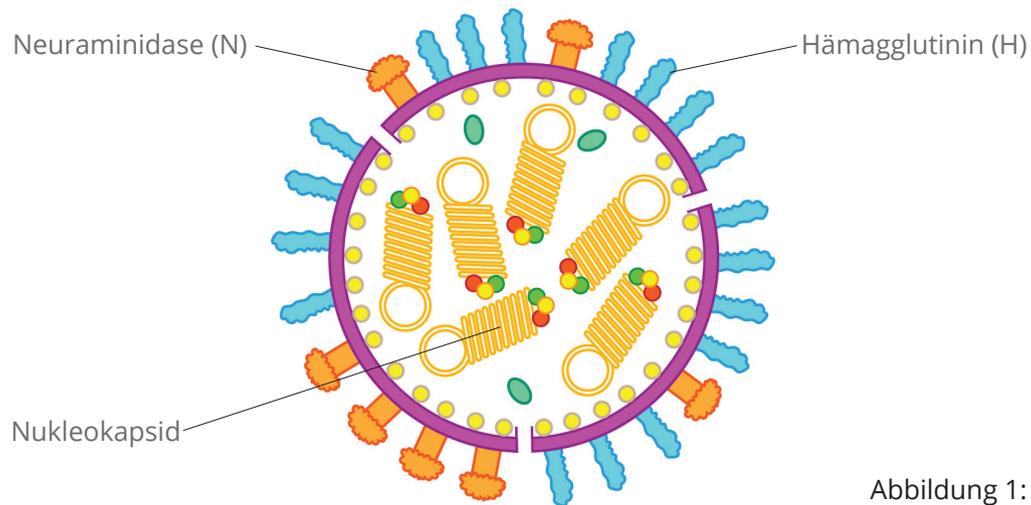


Abbildung 1:
Struktur des Influenzavirus

Jedes RNA-Segment ist mit viralen Proteinen verpackt, die strukturell unabhängige Nukleokapsid-Einheiten bilden (bei Influenza Typ A sind es acht Einheiten). Eines dieser viralen Proteine ist das Enzym RNA-abhängige RNA-Polymerase, welches für die Replikation des Virus essentiell ist, da es die Synthese neuer RNA-Moleküle, unter Verwendung des viralen Genoms als Matrize, ermöglicht. Diese Funktion ist für RNA-Virusgenome einzigartig.

Virale Partikel sind pleomorph, d. h. sie haben keine feste Struktur und können kugelförmig mit einem Durchmesser von 100 nm oder filamentös mit einer Größe von 80 nm bis 120 nm sein. Sie werden von einer Lipidhülle bedeckt, die aus der infizierten Wirtszelle stammt und an ihrer äußeren Oberfläche von zwei Glykoproteinen viralen Ursprungs besetzt ist: dem Hämagglutinin und der Neuraminidase. Diese Glykoproteine bilden Strukturen (Spikes), die etwa 10 nm aus der Partikeloberfläche herausragen und eine wichtige Rolle im Replikationszyklus und der Pathogenese des Virus spielen. Sie fungieren als wichtige Oberflächenantigene, die für die virale Antigenvariation und die Wirtsimmunität verantwortlich sind.

Es gibt mindestens drei Arten von Influenzaviren, die beim Menschen Krankheiten verursachen können: die Influenza-Typen A, B und C. Die Typen A und B sind am häufigsten und werden am engsten mit Epidemien in Verbindung gebracht. Typ B kann eine gewisse Antigenvariation aufweisen und ist im Allgemeinen für saisonale Ausbrüche verantwortlich, während Typ C antigenisch stabil ist und bei immungeschwächten Personen nur eine moderate Erkrankung verursacht.

Viren vom Typ A können mittelschwere bis schwere Krankheiten verursachen und auch auf andere Tiere übertragen werden. Sie weisen auch viele antigene Variationen auf, sind für die meisten Grippefälle verantwortlich und waren schon immer der Ursprung von Pandemien. Sie werden in verschiedene Subtypen unterteilt, wie Influenza A H1N1, H3N2, H5N1 oder H7N9. Diese Namen, weisen auf die verschiedenen Moleküle von Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) hin, welche sich an der Oberfläche des Viruspartikels befinden.

Hämagglutinin ist ein, an der Virushülle verankertes, Glykoprotein. Es ist für die spezifische Erkennung und Bindung an die Sialinsäure verantwortlich – ein Oberflächenrezeptor, der auf

der Oberfläche der Membranen der Epithelzellen der Atemwege oder des Verdauungstrakts vorhanden ist (in einigen seltenen Fällen kann das Grippevirus gastrointestinale Symptome verursachen). Die Hauptaufgabe von Hämagglutinin besteht darin, das Virus an den Wirtszellrezeptor zu binden. Sein Name leitet sich von den ersten Tests zur Identifizierung von Influenzaviren ab, die dazu führten, dass die in den Tests verwendeten roten Blutkörperchen verklumpten (oder agglutinierten). Es gibt verschiedene Varianten, nummeriert von H1 bis H15, obwohl nicht alle spezifisch für menschliche Zellen sind.

Neuraminidase ist das andere Protein, das sich auf der äußeren Oberfläche der Virushülle befindet und auch die Sialinsäure der Wirtszelle erkennt und abbaut. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung neuer Viruspartikel im Virusreplikationszyklus. Die verschiedenen Varianten werden von N1 bis N9 nummeriert.

VIRUS REPLIKATIONSZYKLUS

Viren sind Partikel, die in der Regel viel kleiner als Zellen sind. Das virale Partikel oder Virion dringt in eine Wirtszelle ein, um den viralen Replikationszyklus zu starten und alle notwendigen Moleküle zu synthetisieren, um neue Virionen zu erzeugen. Deshalb bezeichnet man Viren als obligate intrazelluläre Parasiten.

Der Replikationszyklus des Influenzavirus beginnt mit der Anheftung des Virions an die Wirtszelle. Die Vermittlung des Prozesses übernehmen die Hämagglutinin-Spikes auf der Oberfläche des Viruspartikels, die an die Sialinsäurerezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle binden. Nach dieser spezifischen Anheftung wird das Virus aufgrund seiner Lipidnatur internalisiert und es folgt die Freisetzung der Nukleokapside (die RNA-Moleküle enthalten) in das Zytoplasma der Wirtszelle.

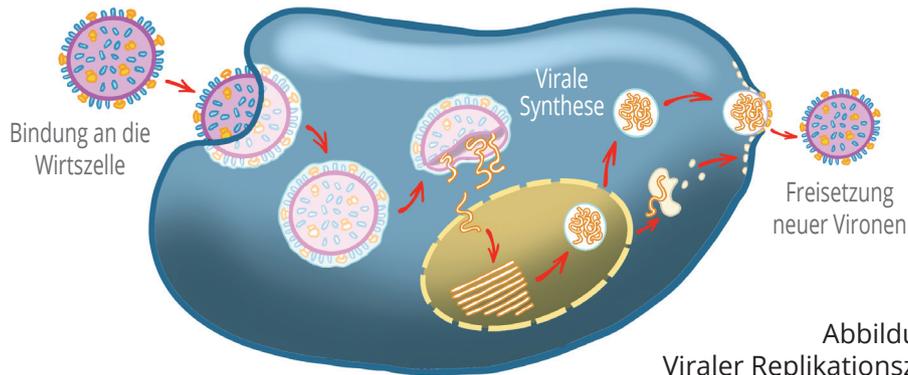


Abbildung 2:
Viralen Replikationszyklus

Ein zentraler Grundsatz der Molekularbiologie ist, dass genetische Informationen in einem biologischen System durch die molekularen Mechanismen der Transkription bzw. Translation von DNA zu RNA und von RNA zu Proteinen fließen. Es gibt jedoch mehrere Ausnahmen von der Richtung dieses Flusses der genetischen Information, wie etwa im Fall einiger Viren wie dem Influenzavirus. Da das genetische Material des Influenzavirus Negativ-Sense-RNA (der nicht kodierende Strang) ist, dient das virale genetische Material nur als Matrize für die Synthese der komplementären kodierenden Sequenz. Die Transkription der viralen Boten-RNA, die als Matrize für die Translation der viralen Proteine dient, findet innerhalb des Wirtskerns statt. Das RNA-abhängige RNA-Polymerase-Enzym,

welche im Virion vorhanden ist, das mit seinen Nukleokapsiden assoziiert ist, vermittelt den Prozess.

Damit die Replikation und Synthese neuer Negativ-Sense-RNA-Stränge eingekapselt und neue Virionen gebildet werden können, muss für jedes der Segmente des Genoms ein Positive-Sense-Zwischenprodukt synthetisiert werden. Während dieses Schrittes besteht eine relativ hohe Mutationsrate.

Diese neu synthetisierten viralen RNAs und Virusproteine, hergestellt aus der Boten-RNA im Zellzytosol, werden an die Zellmembran exportiert, woraufhin die Zusammensetzung neuer viralen Partikel stattfindet. Anschließend kommt es zur Freisetzung dieser Partikel.

DIE GRIPPE

Die Grippe ist eine Atemwegsinfektion, welche sich im Winter in der Bevölkerung weit verbreitet.

Wenn eine infizierte Person hustet oder niest, setzt dies Millionen von Viruspartikeln in Form von Tröpfchen und Aerosolen in die Umwelt frei, die sich in der Luft ausbreiten und auf Oberflächen landen können. Schlecht belüftete Umgebungen fördern die Persistenz dieser Partikel in der Luft und führen dazu, dass andere Personen sie einatmen. Die Übertragung kann ebenfalls durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen erfolgen.

Häufiges Händewaschen und Lüften potenziell kontaminierter Umgebungen bleiben daher sehr wichtige Maßnahmen zur Verhinderung einer Übertragung.

Wenn die Viruspartikel die Schleimschicht der oberen Atemwege erreichen, starten sie den Replikationszyklus und beginnen mit ihrer Verbreitung, wodurch einige Virionen die Lunge erreichen können. Die ersten Krankheitssymptome zeigen sich innerhalb von vier Tagen nach der Virusinfektion (Inkubationszeit). Die Schwere der Erkrankung kann jedoch von Person zu Person und je nach Immunsystem variieren.

Die durch das Virus induzierte Infektion und Entzündung führen zu Veränderungen der Funktion des Epithels des Atmungssystems, was opportunistische Sekundärinfektionen mit potenziell tödlichem Ausgang hervorrufen kann, wie zum Beispiel eine bakterielle Lungenentzündung durch *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* oder *Haemophilus influenzae*.

Während eine Antibiotikatherapie nur bei sekundären bakteriellen Infektionen zielführend ist, glauben laut Eurobarometer 2013 40% der Europäer fälschlicherweise, dass Antibiotika gegen die Grippe und Erkältungen wirksam seien.

Die Grippe wird häufig mit einer Erkältung verwechselt, da beide Krankheiten einige der häufigsten Symptome aufweisen, wie z. B. verstopfte Nase, Niesen, Halsschmerzen und Husten. Dabei handelt jedoch um zwei unterschiedliche Erkrankungen, die durch Infektionen der Atemwege mit verschiedenen Viren verursacht werden.

Eine Erkältung ist eine Infektion der oberen Atemwege, die als Nasopharyngitis oder Rhinopharyngitis bekannt ist und welche zu einer Ohrenentzündung führen kann. Die Grippe hingegen ist gekennzeichnet durch das plötzliche Auftreten allgemeiner Krankheitssymptome, hohes Fieber begleitet von Kopf-, Muskel- oder Gliederschmerzen und trockenem Husten. Es handelt sich um eine Erkrankung, die sowohl die oberen als auch die unteren Atemwege betreffen und zu Lungenentzündungen und Magen-Darm-Beschwerden führen kann.

DIE EVOLUTION DES INFLUENZA-VIRUS (ÖKOLOGIE)

Das Influenzavirus bietet ein gutes Modell für die Untersuchung evolutionärer Mechanismen. Genetische Variabilität ist der „Rohstoff“ der Evolution. Das Influenzavirus entwickelt sich schnell und weist eine hohe genetische Vielfalt auf. In aufeinanderfolgenden Generationen diversifizieren Influenzaviren ihre Genome durch zwei verschiedene Mechanismen: Antigendrift und Antigenverschiebung (durch Neuordnung von Genomsegmenten). Neue Varianten ermöglichen gegebenenfalls dem Virus, sich der Wirkung des Immunsystems zu entziehen und so einen adaptiven Vorteil zu erlangen. Diese neuen Varianten können dann persistieren (bestehen bleiben) und sich in Populationen anfälliger Wirte ausbreiten.

ANTIGENER DRIFT

Antigendrift bezieht sich auf die Punktmutationen, die in den Genen auftreten und akkumulieren, welche die viralen Proteine kodieren. Insbesondere in den Oberflächenproteinen des Virus, die von Antikörpern erkannt werden.

Diese Mutationen treten während der Replikation des genetischen Materials des Virus auf. Wenn das genetische Material durch die Wirkung der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase repliziert wird, können Fehler in der Synthese auftreten und somit Mutationen hervorrufen. Während die DNA-Polymerase, das für die DNA-Synthese zuständige Enzym, eine Korrekturlesefähigkeit besitzt (sie erkennt Fehler während der Synthese und korrigiert sie), hat die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase diese Korrekturlesefähigkeit nicht. Dadurch treten bei der Vervielfältigung des Erbguts des Influenzavirus viel mehr Fehler auf als beispielsweise bei der Vervielfältigung des menschlichen Erbguts.

Mutationen sind zufällig und können an jeder Stelle des Genoms auftreten. Die Folgen von Mutationen sind möglicherweise negativ (z. B. wenn ein Protein seine Funktionalität verliert), neutral (wenn es das Protein nicht beeinflusst, wie bei synonymen Substitutionen) oder positiv (wenn es einen Vorteil bringt). Treten diese Mutationen in den Genen auf, welche die Oberflächenproteine

kodieren, ermöglicht dies gegebenenfalls dem Virus, der Immunität des Wirts zu entkommen.

ANTIGENETISCHE VERSCHIEBUNG – NEUSORTIERUNG DES INFLUENZA-VIRUS-GENOMS

Ein molekularer Mechanismus, der zur schnellen Evolution des Influenzavirus beiträgt, ist die Reorganisation seines Genoms durch die Neuordnung seiner Segmente. Das Genom des Typ-A-Influenzavirus unterteilt sich in acht Abschnitte, welche in der Regel jeweils für ein oder zwei virale Proteine/Funktionen kodiert. Wird eine anfällige Wirtszelle gleichzeitig mit zwei oder mehreren verschiedenen Varianten des Influenzavirus exponiert und infiziert, können mehrere Abschnitte des Genoms gleichzeitig repliziert werden. Dabei werden zur gleichen Zeit verschiedene Nukleokapside aus genetisch unterschiedlichen Virusstämmen gebildet. Wenn die neuen Virionen freigesetzt werden, können jedoch unterschiedliche Kombinationen von Nukleokapsiden in jedem Virion eingekapselt werden. Jedes Virion wird von den acht verschiedenen Nukleokapsiden gebildet, die in ihrer Gesamtheit das komplette virale Genom bilden, obwohl jedes einen anderen Ursprung haben kann, wenn eine Reorganisation des Genoms stattgefunden hat.

Die Evolution des Grippevirus

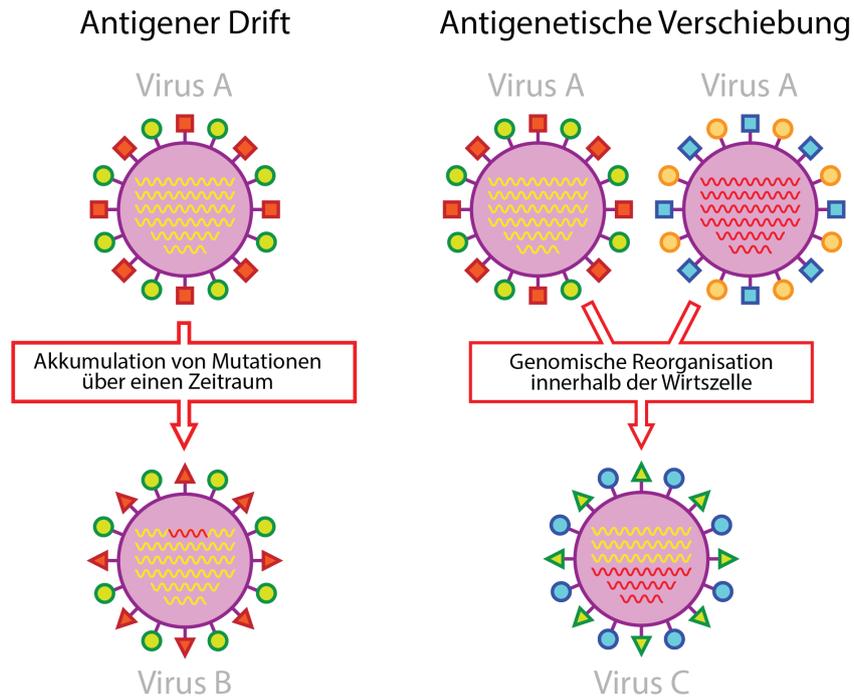


Abbildung 3: Die beiden möglichen Mechanismen, durch die sich das Genom des Influenzavirus entwickelt.

Dieser Mechanismus der genomischen Reorganisation entsteht dadurch, dass einige Tiere gleichzeitig mit verschiedenen Stämmen des Grippevirus infiziert sein können. Zum Beispiel sind Schweine sowohl für humane als auch für aviäre Virusvarianten anfällig. Wenn die Epithelzellen des Respirationstrakts von Schweinen gleichzeitig mit verschiedenen Varianten des Virus infiziert werden, können somit neue Virionen mit einer Kombination von genetischem Material aus Schweine-, Human- und Vogelgrippevirus gebildet werden.

Diese Umlagerung genomischer RNA aus verschiedenen Varianten des Influenzavirus kann zur Bildung neuer Kombinationen der H- und N-Proteine führen. Wenn sich diese neuen Virusproteine ausreichend von den, im Umlauf befindlichen, Proteinen unterscheiden und es immer noch keinen Immunschutz für sie gibt, kann sich diese neue Variante schnell in einer menschlichen Bevölkerung ausbreiten, die für diese neue Virusform anfällig ist. Darüber hinaus kann die Umlagerung auch zu einem virulenteren Stamm führen. Solche Reorganisationen viraler Genome führten zur Pandemie von 1918 (die „Spanische Grippe“), die Pandemie von 1957-1958 (die „asiatische Grippe“), die Pandemie von 1968 (die „Hongkong-Grippe“) und die Grippe von 2009.

EPIDEMIOLOGIE UND DER GRIPPEIMPFSTOFF

Grippeausbrüche treten typischerweise im Herbst und Winter auf. In Portugal liegt der Höhepunkt der Grippesaison normalerweise im Januar/Februar. Da das Virus seine Lebensfähigkeit unter feuchten Bedingungen beibehält (dies ist notwendig, damit die Lipidvirushülle intakt bleibt und somit eine Infektion auslösen kann), tragen die hohe Luftfeuchtigkeit und die niedrigeren Temperaturen im Winter zur Ausbreitung des Virus bei. Darüber hinaus begünstigt unser Verhalten im Winter die Übertragung, da mehr Menschen mehr Zeit in geschlossenen Räumen verbringen.

Eine in den USA durchgeführte Studie hat gezeigt, dass die Dauer von Grippeausbrüchen in Städten anscheinend auch von den Umständen in den Städten abhängt: In größeren Städten mit einer höheren Bevölkerungsdichte, einem Faktor, der die Übertragung begünstigt, sind die Grippesaisons im Allgemeinen länger und weniger abhängig von Wetterbedingungen; in kleineren Städten hingegen sind die Ausbrüche im Allgemeinen kürzer und abhängiger von den Wetterbedingungen.

EineweltweiteÜberwachungderGrippeausbrüche,beobachtet und identifiziert zirkulierende Stämme und ihre Auswirkungen auf die Bevölkerung, sodass jedes Jahr geeignete Warnhinweise und Impfstoffe entwickelt werden können. Diese Überwachung findet das ganze Jahr über statt, da die Grippesaison während des Winters der südlichen Hemisphäre im nördlichen Sommer stattfindet.

IMPFUNGEN

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt, dass bestimmte Gruppen (Pflegepersonal und Personen, die am stärksten gefährdet sind, schwere Komplikationen durch die Influenza-Infektion zu entwickeln) jedes Jahr vor Beginn der Saison gegen die Grippe geimpft werden.

So empfiehlt beispielsweise die portugiesische Gesundheitsbehörde (Direção-Geral da Saúde oder Generaldirektion für Gesundheit) jeden Herbst einen Impfplan für die am stärksten gefährdeten Gruppen. Da der „Höhepunkt“ der Grippesaison in der Regel in den Monaten Januar und Februar liegt, wird empfohlen, die Impfung vor diesem Zeitpunkt, ggf. deutlich früher, durchzuführen.

Wie bei anderen Impfstoffen besteht der Grippeimpfstoff aus Substanzen, die von einem bestimmten Infektionserreger abgeleitet oder chemisch identisch mit diesem sind⁴. Nach Verabreichung löst ein Impfstoff eine, für den Erreger spezifische, Immunreaktion aus, als wäre die Person infiziert worden (d. h. er ist „immunogen“), ohne jedoch die damit verbundene Krankheit zu verursachen. Das liegt daran, dass kein infektiöser Erreger mit der Fähigkeit enthalten ist, sich selbst zu reproduzieren und die Krankheit zu verursachen. Dadurch schützt diese Immunantwort vor der Krankheit. Im Falle einer Infektion der geimpften Person kann ihr Immunsystem schnell und effektiv reagieren.

Während eine Infektion für eine lebenslängliche Immunität gegen einige Krankheiten sorgt, hindert uns eine einjährige Grippe nicht daran, sie im folgenden Jahr erneut zu bekommen. Dies liegt an den genetischen Veränderungen (Mutationen und Umlagerungen), wodurch die zirkulierenden Stämme von einem Jahr zum nächsten Variationen aufweisen. Aus diesem Grund hat der Grippeimpfstoff jedes Jahr eine andere Zusammensetzung und soll uns für das jeweilige Jahr schützen.

⁴ Die verwendeten spezifischen Antigene und Herstellungsverfahren variieren je nach Impfstoff.

Die in Portugal verabreichten Impfstoffe folgen den Empfehlungen der WHO für die Grippezeit (Herbst-Winter) der nördlichen Hemisphäre⁵: Die WHO veröffentlicht jedes Jahr im Februar Informationen über die Varianten des Grippevirus, die voraussichtlich im folgenden nördlichen Winter im Umlauf sein werden. Daraufhin beginnen die Hersteller mit der Produktion des entsprechenden Impfstoffs. Da der Herstellungs-, Zulassungs- und Zulassungsprozess² bis zu sieben Monate dauern kann, ist der Impfstoff erst im September-Oktober des gleichen Jahres erhältlich.

Die Empfehlungen der WHO basieren auf den zirkulierenden Influenzaviren und dem Verständnis ihrer Populationsdynamik. Beispielsweise enthielt der trivalente Impfstoff für die nördliche Hemisphäre in den Jahren 2018-2019 inaktivierte Viren (oder Oberflächenantigene) der folgenden Stämme^{6,7}:

⁵ Die Empfehlungen der WHO für die nördliche und südliche Hemisphäre werden nach eigenem Kalender separat ausgegeben.

⁶ Die Nomenklatur der Influenzavirusstämme folgt internationalen Konventionen. Sie benennt die Art des Antigens (A, B oder C), den ursprünglichen Wirt, falls dieser nicht menschlich war, die geografische Region, die Nummer des Stamms und das Jahr der Isolierung. Bei Viren vom Typ A sind auch das Hämagglutinin und die Neuraminidase indiziert (z.B. H1N1)

⁷ Die Empfehlungen für das jeweilige Jahr werden auf der Website der WHO (www.who.int) angegeben. Informationen zur Zusammensetzung des Impfstoffs finden Sie auch in der Packungsbeilage des Impfstoffs.

- Ein Virusstamm A (H1N1) pdm09 identisch mit A/Michigan/45/2015;
- Ein Virusstamm A (H3N2) identisch mit A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016;
- Ein Virusstamm B (B/Victoria/2/87-Linie) identisch mit B/Colorado/06/2017

Der quadrivalente Impfstoff würde zusätzlich zu den, im trivalenten Impfstoff vorhandenen, Stämmen auch Folgendes umfassen:

- Ein Virusstamm B (Yamagata/16/88-Linie) identisch mit B/Phuket/3073/2013.

Für unterschiedliche Impfstoffe werden unterschiedliche Herstellungsverfahren verwendet. Während für die Herstellung des Grippeimpfstoffs mehrere Verfahren zugelassen sind, ist die gebräuchlichste die Methode, bei der die Viren in embryonierten Hühnereiern vermehrt werden, bevor sie anschließend gereinigt und inaktiviert werden. Der Prozess beginnt mit der Auswahl der Zielstämme, die in den Impfstoff aufgenommen werden sollen. Die befruchteten Hühnereier werden mit zwei Virusstämmen beimpft – einem Zielstamm und einem anderen, an die Hühnereier angepassten und für den Menschen ungefährlichen Stamm. Die Viren replizieren sich in den Eiern und eine Neuordnung findet zwischen den Genomsegmenten der beiden Stämme statt.

Anschließend werden die Viren selektiert, welche die H- und N-Segmente des Zielstamms und den Rest des Genoms (die verbleibenden sechs Segmente) des Stamms enthalten. Sie können sich somit effektiv in den Hühnerzellen replizieren. Diese neue Sorte wird in befruchteten Hühnereiern massenproduziert und später selektiert und inaktiviert. Es folgen weitere Aufreinigungs- und Testphasen. Dies ist zwar eine zuverlässige Methode, aber langsam und daher bei hoher Nachfrage oder während einer Pandemie unzureichend. Andere Komponenten in der endgültigen Zusammensetzung des Impfstoffs umfassen Stabilisatoren zur Aufrechterhaltung der Stabilität der Lösung während der Lagerung und Adjuvantien, welche die Immunantwort verbessern.

Die Fähigkeit eines Impfstoffs, vor der Grippe zu schützen, hängt von einer Übereinstimmung zwischen den im Impfstoff enthaltenen Stämmen (basierend auf Vorhersagen, die Monate zuvor gemacht wurden) und den in der Gemeinschaft zirkulierenden Stämmen ab. Zudem ist sie abhängig von den Eigenschaften der Person, welche den Impfstoff erhält. Darunter fallen beispielsweise das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand.

Derzeit werden schnellere Produktionsmethoden und „universelle Impfstoffe“ erforscht, welche vor allen Influenzastämmen schützen könnten.

DAS SPIEL

ENTWICKLUNG EINES VIRUS

Das Ziel dieses Spiels ist es, das Verständnis der Evolution des Influenzavirus-Genoms durch die Neuverteilung seiner Genomsegmente und genetischen Mutationen zu fördern.

Dieses Spiel zielt darauf ab, die saisonale Erzeugung neuer Varianten durch Umlagerungen zu erforschen, welche im Genom des Influenzavirus aufgrund der Interaktion zwischen verschiedenen infizierten Tieren natürlich vorkommen.

Jedes Team stellt ein anderes Wirtstier dar. Während des Spiels wird es verschiedenen Varianten des Virus ausgesetzt und kann sich somit potenziell infizieren. Der Virus wird sich auch während des Spiels ändern. Das Spiel endet, wenn ein neuer Stamm mit der Fähigkeit, menschliche Wirte zu infizieren, auftaucht.

Dieses Spiel eignet sich für Lernende der Sekundarstufe I und II bis hin zur Hochschulbildung, um wissenschaftliche Themen wie Evolution, Mikroorganismen, Gesundheit und Krankheit, Entwicklung von Medikamenten, individueller und gesellschaftlicher Gesundheit, usw. zu erforschen.

Es dient zur Förderung von kritischem Denken sowie von der Anwendung wissenschaftlicher Methoden bei der Entwicklung und Prüfung von Hypothesen.

EINLEITUNG

Das Grippevirus ist der Erreger der Grippe. Dieses Virus befällt nicht nur den Menschen, sondern auch eine Vielzahl anderer Wirbeltiere wie Vögel, Schweine und Pferde.

Auf der Oberfläche jedes Viruspartikels befinden sich die antigenen Glykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N). Im Gegensatz zu der großen Vielfalt von H-Proteinen (H1, H2, H3...) und von N-Proteinen (N1, N2, N3...), besitzt jedes Viruspartikel lediglich eine Kombination von einem einzelnen H- und N-Protein, welches zu seiner Identifizierung verwendet wird (zum Beispiel H3N2 oder H1N1).

Die Kombination von H und N bestimmt auch die Spezifität eines Virus für die Wirtszellen: So infiziert beispielsweise der H3N2-Stamm im Allgemeinen Schweine, kann aber auch den Menschen infizieren, während der H1N1-Stamm nur den Menschen infiziert.

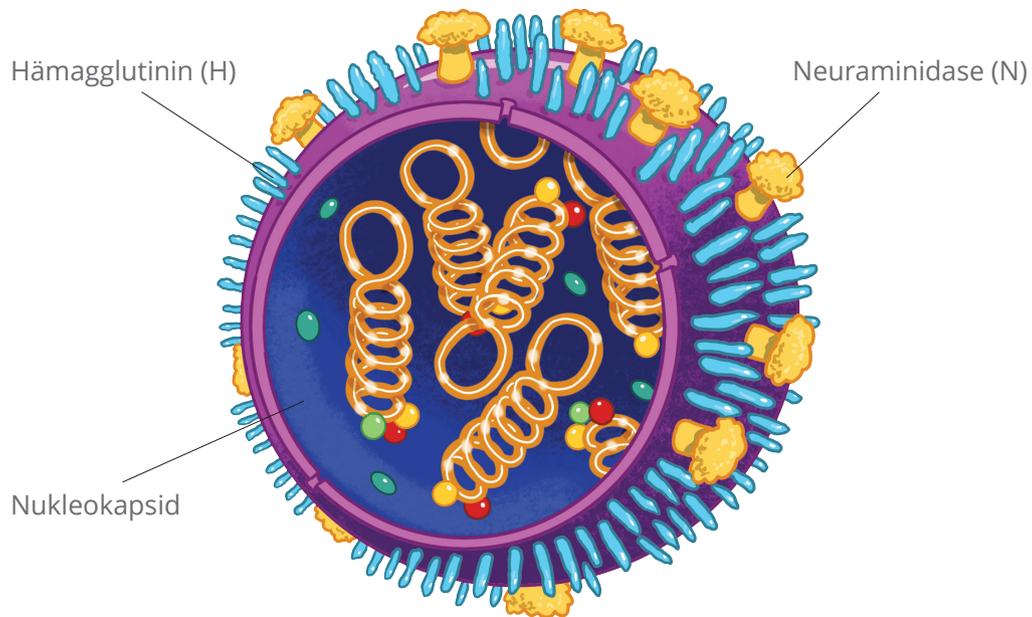


Abbildung 4: Dreidimensionale Struktur des Influenzavirus

Das Genom des Influenzavirus ist segmentiert und kodiert die Informationen zur Synthese viraler Proteine, einschließlich der H und N. Sobald das Virus eine Zelle infiziert, werden neue Viren gebildet, die andere Zellen infizieren können. Wird ein Wirt jedoch gleichzeitig mit zwei verschiedenen Varianten des Influenzavirus infiziert, können die Nachkommen dieser Viren eine Mischung der Genome der beiden ursprünglichen Viren enthalten und eine neue antigene Variante bilden.

In jeder neuen Generation von Viren können neue Mutationen entstehen.

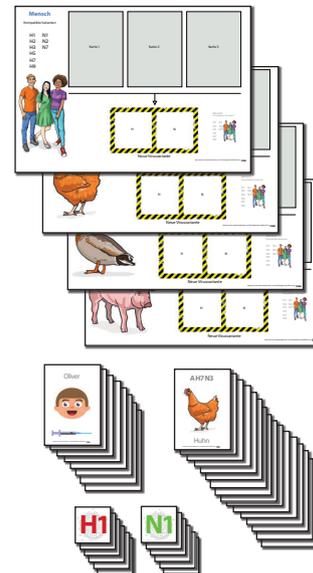
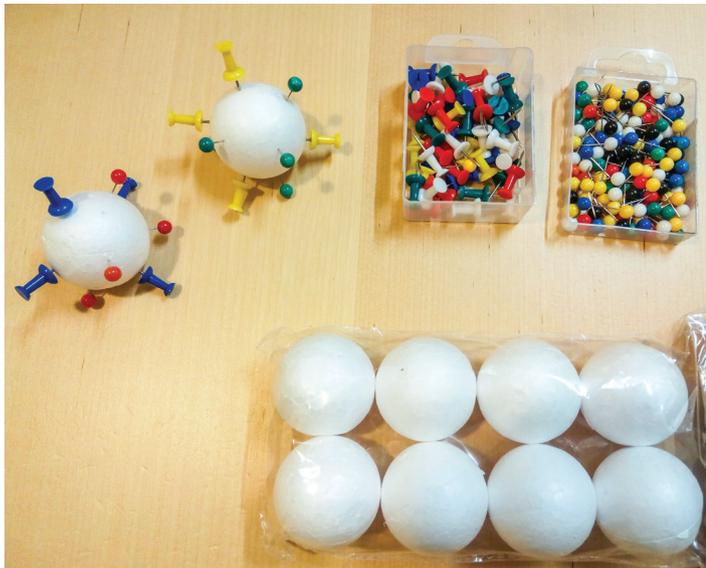
Neue Varianten besitzen möglicherweise die Fähigkeit, neue Wirte zu infizieren.

MATERIAL

- Eine Karte, die für das Team steht (eine pro Team);
- Ein Karton oder eine Tasche, welche die Wirtszelle für jedes Team darstellt;
- Styroporbälle, Tischtennisbälle oder Ähnliches für jede Mannschaft;
- Farbige Nähnadeln, Stecknadeln oder Aufkleber zur Darstellung der Oberflächenproteine H. Jede Farbe steht für einen bestimmten Typ (zum Beispiel blau für H1, rot für H2 usw.);
- Farbige Nähnadeln, Stecknadeln oder Aufkleber (anders als die zuvor

für H verwendeten), um die Oberflächenproteine N darzustellen. Jede Farbe steht für einen bestimmten Typ (zum Beispiel blau für N1, rot für N2 usw.)

- Ein Kartenspiel mit infizierten Tieren (in jeder Karte ist die Kombination der Antigene Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) des Virus angegeben, welches dieses bestimmte Tier infiziert);
- Ein Kartenspiel mit einer Karte für jedes der Gene, die die verschiedenen H und N kodieren;
- Optional: Ein Würfel (um das Auftreten von Mutationen zu simulieren).



SPIELANLEITUNG

Anfangen:

1. Welches Wirtstier bist du?

Ein ausgewähltes Mitglied des Teams nimmt eine Karte und repräsentiert den potentiellen Wirt des Influenzavirus. Die Tafel enthält eine Liste von Varianten der H- und N-Proteine, die es dem Virus ermöglichen, diesen Wirt zu infizieren.

2. Du hattest Kontakt mit einem infizierten Tier. Wirst du jetzt krank?

Abwechselnd sammelt jedes Team eine Karte aus dem Kartenstapel der, mit einem Virus infizierten, Tiere. Dieser Schritt stellt den Kontakt des Wirts mit einem, mit dem Influenzavirus infizierten, Tier dar, wodurch das Wirtstier des Teams dem Virus ausgesetzt wird. Dieser Wirt infiziert sich nur, wenn er einem Virus mit kompatiblen H und N ausgesetzt ist.

a) Der Wirt ist infiziert, wenn er einem Virus mit einer kompatiblen H/N-Kombination ausgesetzt wird. In diesem Fall sollte die Karte auf das entsprechende Feld auf dem Brett gelegt, und mit den Kugeln und Stiften ein kleines Modell des entsprechenden Virus gebaut

werden. Vier Stifte, welche H darstellen, und andere, die N darstellen (somit das genetische Material symbolisieren), werden ebenfalls in das Kästchen eingefügt, das eine Zelle des Atmungstrakts darstellt.

b) Der Wirt wird nicht infiziert, wenn H und N nicht mit den Wirtszellen kompatibel sind. In diesem Fall wird das Spiel fortgesetzt und das nächste Team ist an der Reihe. In jedem Zug wird eine neue Karte aus dem Virenstapel gesammelt und der Vorgang wiederholt sich.

3. Ist eine neue virale Variante im Umlauf?

Wenn sich zwei Viren (Anstecknadeln oder andere Objekte, die dem H und N entsprechen) in einer Schachtel befinden, wird die Schachtel geschüttelt und ein Satz H und N wird herausgenommen, ohne hinzusehen. Dieses Set wird auf der Tafel an der Stelle „Neue Variante“ platziert und ein Modell dieses neuen Viruspartikels gebaut. Es hat eine genetische Reorganisation stattgefunden.

Der Wirt ist diesem neuen Virus ausgesetzt und kann infiziert werden oder nicht.

4. Das erste Team, das eine neue Virusvariante generiert, die einen Menschen infizieren kann, gewinnt.

Optionale Spielvarianten:

1) Schnellere Version: Das Gewinner-Team sind diejenigen, die eine neue Variante generieren, die einen Wirt infizieren kann, welcher sich vom ursprünglichen Wirt unterscheidet.

2) Effekt von Mutationen: In jedem Zug eines Teams muss einer der Spieler*innen des Teams einen Würfel werfen. Wenn eine ungerade Zahl gewürfelt wird, mutiert das Virus zu einer virulenteren Form. Um einen neuen Wirt zu infizieren, muss das Virus mindestens eine Mutation durchlaufen.

3) Wirkung der Impfung: Für diese Option ist es erforderlich, die Zusammensetzung des Impfstoffs für das laufende Jahr zu kennen. Wenn ein neuer Virus generiert wird, wird eine Karte aus dem Wirte-Deck genommen. Einige dieser Personen wurden geimpft, andere nicht. Für den Fall, dass die zu infizierende Person geimpft ist, und die neue Virusvariante, die während des Spiels generiert wurde, den Menschen infizieren kann, einer der Stämme ist, die im diesjährigen Impfstoff vorhanden sind, wird das Virus nicht infiziert (und somit gewinnt das Team nicht). Das Spiel geht weiter, bis ein Stamm erzeugt wird, der geimpfte Menschen infizieren kann.

4) In jeder Runde stellt sich die/der Spieler*in eine Situation vor, in der sie/er mit dem infizierten Tier in Kontakt kommen könnte (zum Beispiel durch einen Parkbesuch).



LITERATUR

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Transmission of Influenza Viruses from Animals to People. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Past Pandemics. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Prevent Seasonal Flu. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/index.html>

Eurobarometer Special Surveys: Antimicrobial resistance report (2013) <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/1101>

Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (22nd Edition) by George F. Brooks (Editor), Stephen A. Morse (Editor), Janet S. Butel (Editor), Ernest Jawetz. (2001) ISBN0-07-112066-1

Donna M. Tscherne, Adolfo García-Sastre. Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *J Clin Invest.* 121(1):6–13 (2011)

Haibo Wu, Xiuming Peng, et al. Genetic and molecular characterization of H9N2 and H5 avian influenza viruses from live poultry markets in Zhejiang Province, eastern China *Scientific Reports* 5:17508 (2015)

Dalziel, B. D. et al. Urbanization and humidity shape the intensity of influenza epidemics in U.S. cities *Science* 362, 75-79 (2018)

Wong & Webby, Traditional and New Influenza Vaccines, *Clin Microbiol Rev.* 26(3): 476–492 (2013).

Zimmer, C. A planet of viruses, 2nd edition, The University of Chicago Press (2015)

