Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 33 (1977)

Artikel: Genetische bedingte Resistenz gegenueber Influenzavirus

Autor: Lindenmann, J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308126

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 33, 243-248 (1977)

Abteilung für experimentelle Mikrobiologie des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich

GENETISCH BEDINGTE RESISTENZ GEGENUEBER INFLUENZAVIRUS

J. LINDENMANN

Zusammenfassung

Ein an Makrophagen adaptierter Stamm von Influenzavirus vermehrte sich unter Ausbildung eines zytopathogenen Effekts in Makrophagen von genetisch empfindlichen Mäusen. In Makrophagen von genetisch resistenten Mäusen blieben sowohl Virusvermehrung wie Zellzerstörung aus.

Summary

A strain of influenza A virus adapted to macrophages replicated and caused a cytopathic effect in macrophages from susceptible mice. Neither replication nor cell destruction occurred in macrophages from genetically resistant animals.

Im Jahre 1891, als selbst der legendär langlebige K.F. Meyer, zu dessen Ehren wir heute versammelt sind, erst 7 Jahre alt war, hielt Emile Roux, der Mitarbeiter Pasteurs, vor dem Hygiene-Kongress in London einen Vortrag über erworbene und natürliche Immunität (1). Darin stellte er fest, dass die erworbene Immunität unvergleichlich viel leichter zu studieren ist als die angeborene. Das Heer von Wissenschaftern, das heute, mehr als ein Menschenalter nach Roux' Vortrag, vom Studium der erworbenen Immunität lebt, beweist, wie dankbar es ist, sich auf diesem Gebiet zu betätigen.
Demgegenüber bietet, wie Roux richtig erkannt hat, die Aufklärung der natürlichen Immunität, oder, wie ich mich lieber ausdrücke, der angeborenen Resistenz, ausserordentlich grosse Schwierigkeiten. "Comment, en effet, étudier l'immunité si nous ne pouvons la donner à volonté?" fragt Roux. Sich gute Versuche einfallen zu lassen, das ist die Hauptschwierigkeit bei jeder experimentellen Wissenschaft. Während sich Experimente auf dem Gebiet der erworbenen Immunität sozusagen von selbst massenhaft aufdrängen, sind sie bei der angeborenen Resistenz schwer zu ersinnen und in ihrer Aussage oft mehrdeutig.

Die Natur selbst spart nicht mit Hinweisen, dass es so etwas wie angeborene Resistenz gegenüber Infektionskrankheiten gibt, und sie lässt uns vermuten, dass diese Form der Abwehr für unser Wohlergehen weit wichtiger sein könnte als die raffinierten Reaktionen unseres immunologischen Apparates. So gibt es Tierseuchen, die den Menschen, auch denjenigen, der mit erkrankten Tieren in engem Kontakt steht, nie oder höchst selten befallen. Ein Beispiel dafür ist die Geflügelpest, die Hühner zu Tausenden hinraffen kann, ohne dass Menschen erkranken. Die Seuche kann bei Vögeln so verheerend sein, dass schon ganze Strände mit den Kadavern von Seeschwalben übersät waren, die der Tod gewissermassen im Flug überrascht hatte. Ist vielleicht der Erreger dieser Vogelseuche ein Parasit von höchster Eigenart, der überhaupt kein Gegenstück im Fächer der auf den Menschen spezialisierten Mikroorganismen hat? Keineswegs. Es handelt sich um einen alten Bekannten, das Grippevirus, Influenzavirus Typ A. Wohl sind die Stämme, die für Vögel pathogen sind, andere als jene, die man bei Grippeepidemien isoliert, und die Immunologen und bald auch die Molekularbiologen können Unterschiede feststellen, aber warum die einen pathogen für Vögel sind und die andern für Menschen, darüber geben sie uns keine Auskunft.

Nun sind allerdings Vögel und Menschen ganz verschiedenartige Lebewesen. Zum Beispiel haben die Vögel eine höhere Körpertemperatur. Es wäre also denkbar, dass die unterschiedliche Empfänglichkeit von Mensch und Vogel auf einem ganz trivialen Mechanismus beruht. Etwa zur Zeit von Roux' Vortrag, den ich eingangs erwähnte, tobten endlose Kämpfe über eine ähnliche Frage, die den Milzbrand betraf. Rinder sind empfänglich für Milzbrand, nicht aber Hühner oder Frösche. Eine Sache der Körpertemperatur? Hier ein Experiment: Man wärmt Frösche auf 37°C, indem man sie in warmes Wasser steckt; man kühlt Hühner ab, indem man sie in Eiswasser taucht. Und wirklich geht nun die Milzbrandinfektion bei diesen Tieren an. Ist damit die Frage beantwortet? Nein. Denn ein 37-grädiger Frosch ist ohnehin schon halbtot, und der um vier Grad abgekühlte Vogel ist in seinen sämtlichen physiologischen Prozessen derart durcheinandergebracht, dass keine vernünftigen Schlüsse möglich sind.

Wir brauchen also bessere Modelle. Tiere, die verschiedenen Spezies angehören, unterscheiden sich in zuvielen Merkmalen, als dass wir die entscheidenden je herauspräparieren könnten. Wir brauchen Tiere derselben Spezies, von denen die einen empfänglich für einen Krankheitserreger sind, die andern resistent. Und dieser Unterschied sollte im Idealfall auf einem einzigen Gen beruhen. Ja mehr noch; was wir eigentlich brauchen, sind Tierkollektive, die genetisch identisch sind bis auf dieses einzige Resistenzgen, die also "congen" sind.

HILARY KOPROWSKI, den Sie heute morgen gehört haben, hat eine solche Situation herbei-

geführt (2). Man weiss seit 40 Jahren, dass es Mäuse gibt, die gegen Gelbfiebervirus und eine Gruppe verwandter Virusarten resistent sind. Diese Resistenz beruht auf einem dominanten Gen. Koprowski und seine Mitarbeiter haben dieses Gen systematisch in einen Inzuchtstamm von empfänglichen Mäusen eingekreuzt. Sie verfügen heute über zwei Mäusepopulationen, eine resistent, die andere empfänglich, beide bis auf ein Chromosomenstück, welches das Resistenzgen trägt, weitgehend identisch. Nun schien es, als ob die Natur einmal mehr beweisen wollte, dass das Glück dem winkt, der vorbereitet ist. Sie richtete es so ein, dass die Klimaanlage in Koprowski's Mäusestall versagte und die meisten Mäuse einem philadelphischen Hitzschlag zum Opfer fielen. Alle Mäuse, bis auf jene, die das Resistenzgen trugen. Also doch eine Frage der Körpertemperatur, oder sagen wir besser, der Thermoregulation? Es wäre zu schön gewesen. Nicht einmal Herr Koprowski steht mit den Göttern auf so gutem Fuss.

Ich möchte jetzt auf ein Modell zu sprechen kommen, mit dem ich mich seit 15 Jahren erfolglos herumschlage. Ich habe durch Zufall gefunden, dass es einen Mäusestamm gibt, der gegen Influenzaviren resistent ist (3-5). Diese Resistenz beruht auf einem einzigen, dominanten Gen (6). Auf welchem Chromosom dieses Gen sitzt, weiss ich nicht. Ich hasse die Vorstellung, dass ich sterben könnte, ohne es zu erfahren, obschon dieses Wissen für mich nutzlos wäre.

Meine Leidensgenossen im Lauf der Jahre waren, neben andern, Derek Hobson, Christine Lane, Paul Klein, Otto Haller, Esther Deuel, Heinz Arnheiter, Sergio Fanconi. Und welches waren die Experimente, die wir uns einfallen liessen? Die naheliegenden natürlich. War bei den resistenten ein Serumfaktor nachweisbar, der das Virus neutralisierte? Nein. Fehlten den resistenten Zellen die Virusrezeptoren, die den Kontakt zwischen Wirtszelle und Virus vermitteln? Auch nicht. Eine zeitlang glaubten wir, diese angeborene Resistenz einfach als besonders schnell erworbene Immunität deuten zu dürfen. Das wäre sehr bequem gewesen, weil wir uns auf die Fortschritte der Immunologie hätten abstützen können. Also versuchten wir, durch Eingriffe am Immunapparat die Resistenz zu durchbrechen. Tatsächlich ist es bei einem andern System, der angeborenen Resistenz gewisser Mäuse gegen Mäusehepatitisvirus, gelungen, mit Cortison die Resistenz aufzuheben (7). Aber keiner der immunsuppressiven Eingriffe, die wir versuchten, beeinträchtigte die Resistenz im geringsten. Nicht Ganzkörperbestrahlung, nicht Thymektomie, nicht Cyclophosphamid (8). Ja als wir das Resistenzgen in Mäuse einschmuggelten, die ein defektes Immunsystem haben, sogenannte "nude"-Mäuse, wirkte sich die Resistenz voll aus (9). Wir glauben daraus schliessen zu dürfen, dass klassische Immunvorgänge humoraler oder zellulärer Natur nicht massgeblich an der angeborenen Resistenz beteiligt sind.

Also doch ein molekularbiologischer Vorgang? Sind die Zellen der resistenten Tiere einfach unfähig, einen gewissen Schritt bei der Virussynthese zu vollziehen, so dass nur wenig Virus oder verkrüppeltes Virus entsteht? Wenn man Gewebekulturen, zum Beispiel von Nieren- oder Nervenzellen, anlegt, so erweisen sich diese als gleicherweise befähigt, das Virus zu vermehren, ob sie nun von resistenten oder von empfänglichen Tieren stammen (10, und unveröffentlichte eigene Untersuchungen). Also scheinen die Zellen der resistenten Tiere an sich fähig zu sein, die Virussynthese zu unterhalten. Die Barriere kann nicht in jeder einzelnen Körperzelle vorhanden sein, wir müssen sie woanders suchen.

Man könnte einwenden, dass die Kulturzellen, die untersucht worden sind, nicht jenes Gewebe repräsentieren, worin sich das Virus in vivo vermehrt. Für die Nierenzellen gilt dieser Einwand sicher zu recht. Aber wo eigentlich befindet sich die primäre Ansiedelungsstelle des Virus? Eine einfache Frage, würde man meinen. Und doch können wir sie nicht sicher beantworten (11). Wir haben drei Varianten des Virus hergestellt: eine pneumotrope, die nach nasaler Infektion eine Pneumonie hervorruft; eine neurotrope, die nach intracerebraler Inokulation zur Encephalitis führt; und schliesslich eine hepatotrope, bei der eine intraperitoneale Infektion eine fulminante Hepatitis zur Folge hat. Und allen drei Varianten gegenüber wirkt sich die genetische Resistenz aus. Was immer die Virusvermehrung blockiert, es wirkt sich gleicherweise in der Lunge, im Gehirn und in der Leber aus. Was könnte das sein? Wir haben daran gedacht, dass vielleicht die Makrophagen, die in allen Geweben vorkommen sollen, auf irgendeine Weise diesen antiviralen Schutz bewirken könnten. Man wird mich fragen, warum wir nicht früher auf diese Idee gekommen sind. Denn bei den zwei andern Beispielen genetisch bedingter Resistenz, die ich gestreift habe, derjenigen gegen Gelbfieber und derjenigen gegen Mäusehepatitis, spielen Makrophagen eine wichtige Rolle (12, 13). Tatsächlich vermehrt sich das Influenzavirus in Makrophagen sehr schlecht. Eine neuere Arbeit ist in dieser Hinsicht aufschlussreich (14). Wenn man Mäusemakrophagen mit einem mausadaptierten Influenzavirusstamm infiziert, kann man mit erheblicher Mühe in ungefähr 6 % dieser Zellen eine Andeutung von Virusvermehrung feststellen. Hier handelt es sich natürlich um Zellen voll empfindlicher Tiere. Nehmen wir also an, dass die Makrophagen von resistenten Tieren völlig refraktär wären, dann hätten wir im Experiment zwischen 0 % und 6 % Syntheseaktivität zu unterscheiden. Das ist nicht die Art von Versuchen, für die ich mich begeistern kann. Wenn schon, dann will ich zwischen 0 % und 100 % unterscheiden.

Jetzt war es aber an uns, einmal Glück zu haben. Die hepatotrope Virusvariante, die Herr HALLER entwickelt hat (8), vermehrt sich kräftig in Makrophagen. Durch ein paar Passagen

über Makrophagenkulturen in vitro konnte Fräulein DEUEL das Virus so weit bringen, dass es sich nicht nur beträchtlich vermehrt, sondern auch einen höchst dramatischen cytopathogenen Effekt ausübt. Und nun der Schlusseffekt: Makrophagen von resistenten Mäusen sind resistent, Makrophagen von empfindlichen Mäusen sind empfindlich (15).

Haben wir damit die Lösung des Rätsels gefunden? Noch lange nicht. Wir haben das Problem lediglich etwas verschoben. Wir müssen jetzt fragen: Warum sind die Makrophagen resistent? Wie bewirken diese paar wenigen Zellen einen Schutz des Gesamtorganismus? Wie unterscheiden die Makrophagen zwischen Influenzaviren und anderen Viren? Verhalten sich fixe Gewebebestandteile, wie Kupffersche Sternzellen und Mikroglia, ähnlich wie Wanderzellen? Und zuletzt die vielleicht wichtigste Frage: Hat das irgend eine Relevanz für die Grippeinfektion des Menschen?

Am Ende meiner Ausführungen angelangt, möchte ich noch einmal zurückblättern und nachschauen, was EMILE ROUX vor 86 Jahren zum Thema "angeborene Resistenz" zu sagen hatte (1). Er schrieb: "Dans bien des cas, cette immunité trouvera son explication dans la résistance naturelle des leucocytes aux poisons des microbes." Wie gut, dass ich diesen Satz nicht schon am Anfang vorgelesen habe, sonst hätte ich Ihnen gar nichts zu erzählen gehabt.

1. Roux, E.: De l'immunité - immunité acquise et immunité naturelle. Ann. Inst. Pasteur 5, 517 (1891).
2. Gröschel, D. und Koprowski, H.: Development of a virus-resistant inbred mouse strain for the study of the innate resistance to Arbo B viruses. Arch. ges. Virusforsch. 17, 379 (1965).
3. Lindenmann, J.: Resistance of mice to mouse-adapted influenza A virus. Virology 16, 203 (1962).
4. Lindenmann, J., Lane, C.A. und Hobson, D.: The resistance of A2G mice to myxoviruses. J. Immunol. 90, 942 (1963).
5. Lindenmann, J. und Klein, P.A.: Further studies on the resistance of mice to myxoviruses. Arch. Virusforsch. 19, 1 (1966).
6. Lindenmann, J.: Inheritance of resistance to influenza virus in mice. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 116, 506 (1964).
7. Gallily, R., Warwick, A. und Bang, F.B.: Effect of cortisone on genetic resistance to mouse hepatitis virus in vivo and in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 51, 1158 (1964).
8. Haller, O., Arnheiter, H. und Lindenmann, J.: Genetically determined resistance towards infection by hepatotropic influenza A virus in mice: Effect of immunosuppression. Infect. Immun. 13, 844 (1976).
9. Haller, O. und Lindenmann, J.: Athymic (nude) mice express gene for myxovirus resistance. Nature 250, 679 (1974).
10. Vallbracht, A.: (Dissertation) Neurovirulenz in einem Influenza-A-Rekombinationssystem. Tübingen 1977.
11. Arnheiter, H., Haller, O. und Lindenmann, J.: Pathology of influenza hepatitis in susceptible and genetically resistant mice. Exp. Cell Biol. 4, 95 (1976).

12. Bang, F.B. und Warwick, A.: Mouse macrophages as host cells for the mouse hepatitis virus and the genetic basis of their susceptibility. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 46, 1065 (1960).
13. Goodman, G.T. und Koprowski, H.: Macrophages as a cellular expression of inherited natural resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48, 160 (1962).
14. Shayegani, M., Lief, F.S. und Mudd, S.: Specific and nonspecific cell-mediated resistance to influenza virus in mice. Infect. Immun. 9, 991 (1974).
15. Deuel, E., Haller, O., Fanconi, S. und Lindenmann, J.: In Vorbereitung.

Adresse des Autors: Prof. Dr. J. Lindenmann, Leiter der Abteilung für experimentelle Mikrobiologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Gloriastrasse 32B, CH-8028 Zürich (Schweiz)