

CAPNETZ AWARD 2014

## Studie zum Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus ausgezeichnet

Die CAPNETZ STIFTUNG vergibt alle 2 Jahre den CAPNETZ AWARD für eine herausragende Forschungsarbeit auf dem Gebiet der ambulant erworbenen Pneumonie und anderer Infektionen des unteren Respirationstraktes. Der mit 5000€ dotierte Preis wurde in diesem Jahr an die Doktorandin Anne Becher für ihre Arbeit „Emerging Human Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Widespread Infection and Alveolar Damage in Human Lungs“ verliehen, die in diesem Artikel kurz vorgestellt wird.

Im Sommer 2012 wurde in Saudi Arabien ein bis dahin unbekanntes Coronavirus aus dem Sputum eines 60 Jahre alten Patienten mit schwerer Pneumonie isoliert, welcher kurz darauf an akutem Lungen- und Nierenversagen verstarb. Das Virus wird heute als Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) bezeichnet. Coronaviren lösen beim Menschen i.d.R. lediglich leichte Erkältungskrankheiten aus. In den Jahren 2002 und 2003 jedoch führte das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) zu einer Pandemie mit weltweit 8098 bestätigten Fällen und 774 Toten. Ähnlich zu SARS-CoV führt das MERS-CoV beim Menschen zu schweren Infektionen des unteren Respirationstraktes. So entwickeln MERS-CoV-infizierte Patienten häufig eine schwere, schnell fortschreitende Pneumonie mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS). Das MERS-CoV ist gegenüber dem

SARS-CoV jedoch mit einer deutlich höheren Letalität verbunden. Von den bisher weltweit 572 bestätigten Fällen verliefen laut WHO 173 tödlich. Im Gegensatz zum SARS-CoV, welches sich über Tröpfcheninfektion durch Mensch-zu-Mensch-Übertragung innerhalb kurzer Zeit verbreitete, handelt es sich bei der MERS-CoV-Infektion um eine Zoonose meist kleineren Clustern von Mensch-zu-Mensch-Übertragung. Obgleich die als Primärfälle eingestuft Erkrankten häufig Kontakt zu Dromedaren hatten, ist ein beträchtlicher Teil der Primärfälle nicht über bekannte zoonotische Quellen erklärbar. Derzeit bestehen noch keine Daten, die eine anhaltende Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung anzeigen. Durch Anpassung an den menschlichen Wirt könnte das Virus jedoch ebenfalls die Fähigkeit zur direkten Mensch-zu-Mensch-Übertragung erlangen und eine Pandemie auslösen.

Die der Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bislang weitgehend unbekannt. Zudem nutzen bisherige Studien zur MERS-CoV-Infektion vor allem Zellkultursysteme und Tiermodelle, welche nur eingeschränkt die Situation beim Menschen widerspiegeln. So wurde z.B. gezeigt, dass die Maus im Gegensatz zu Primaten für MERS-CoV nicht permissiv ist. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die murine Prolixozeptidase 4 (DPP4) keinen funktionellen Rezeptor des MERS-CoV darstellt. Da bis heute keine Autopsiestudien vorliegen, fehlen wegweisende Informationen zur Virus-Wirts-Interaktion in der menschlichen Lunge. Um diese zu analysieren, wurde ex vivo kultiviertes humanes Lungengewebe mit MERS-CoV infiziert und hinsichtlich des viralen Replikationsvermögens, des Zelltropismus und des ausgelösten alveolaren Schadens untersucht.

MERS-CoV replizierte sehr effizient und mit ähnlicher Kinetik wie ein hochpathogenes H5N1-Influenza-A-Virus (Thai/04), welches vergleichend untersucht wurde. Mittels spektraler Konfokalmikroskopie an MERS-CoV- und H5N1-koinfizierten Gewebe war es methodisch erstmalig möglich ein virales Antigen beider Viren zelltyp-spezifisch und subzellulär nachzuweisen und direkt zu vergleichen. Die Analysen ergaben, dass sich beide Viren, trotz gleicher Kinetik der Replikationskurven, hinsichtlich ihres Zelltropismus stark unterscheiden. Während das hochpathogene H5N1-Virus lediglich Typ-II-Zellen infizierte, zeigte das MERS-CoV eine massive Infektion des gesamten pulmonalen Kompartiments: MERS-CoV-Antigen war sowohl in Bronchialepithel-, alveolären Typ-I- und Typ-II-Epithel- als auch in Endothelzellen nachweisbar. In dieser Studie wurde zudem erstmalig die Expression des funktionellen Rezeptors des MERS-CoV, DPP4, in der menschlichen Lunge dokumentiert. Spektrale Konfokalmikroskopie nicht-infizierter Gewebeprobe ergab eine konstitutive Expression des Rezeptors in allen infizierten Zelltypen sowie darüber hinaus in Alveolarmakrophagen. Welche Rolle DPP4 bei der Aufnahme des Virus in die Zelle hat, ist bisher nicht geklärt. Die ubiquitäre Expression des MERS-CoV-Rezeptors DPP4 macht diesen jedoch zu einem potenziellen Zielmolekül für therapeutische Ansätze.

Während der mikroskopischen Analyse infizierter Gewebeprobe fanden sich zudem MERS-CoV-infizierte Typ-II-Zellen,

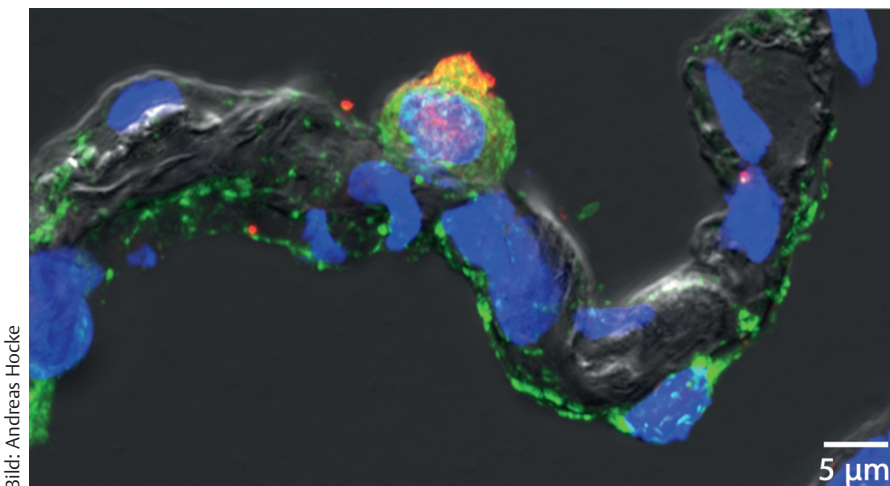


Bild: Andreas Hocke

Massive Infektion: Während das hochpathogene H5N1-Virus lediglich in Typ-II-Zellen repliziert (rot), infiziert das MERS-Coronavirus das gesamte Alveolarepithel (grün).

welche sich im Prozess der Apoptose befanden und sich von der Basalmembran ablösten. Außerdem konnte die dabei stattfindende Trennung alveolarer, junctionaler Verbindungen wie Occludin dokumentiert werden. Zusammen mit der Detektion von MERS-CoV-infizierten apoptotischen Pneumozyten in der broncho-alveolären Lavage eines MERS-CoV-infizierten Patienten, weist dies auf einen erheblichen infektionsbedingten, strukturellen alveolären Schaden hin, welcher auf verschiedene Weise zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen kann: So kann z. B. die weitflächige Infektion von Typ-I-Zellen zu einem verminderten Gasaustausch und einem Verlust der Barrierefunktion führen, während die Infektion von Typ-II-Zellen nicht nur eine Reduktion der Surfactantproduktion und einem alveolären Kollaps nach sich zieht, sondern auch die alveolä-

re Reparatur verhindert. In Anbetracht des in dieser Studie dokumentierten Endothelzelltropismus könnte die Schädigung der alveolären Barriere in MERS-CoV-infizierten Patienten dazu führen, dass die MERS-Viren in den Blutstrom gelangen und sich systemisch verbreiten. So liegen in der Tat Fallberichte vor, bei denen virale RNA des MERS-CoV im Respirationstrakt, im Blut, im Urin und im Stuhl gefunden wurde.

Der Verlust der alveolären Epithelzellbarriere ist ein grundlegender Mechanismus respiratorischer Erkrankungen mit schwerem akutem Lungenversagen. Die hier gezeigte massive Infektion des alveolären Kompartiments mit der einhergehenden Schädigung ist konsistent mit der hohen Letalität bei MERS-CoV-Patienten. Die Studie trägt wesentlich zum pathophysiologischen Verständnis einer neuen

pulmonalen Infektion bei und zeigt erste zentrale Mechanismen des ausgelösten Schadens direkt in der menschlichen Lunge. Das genutzte Ex-vivo-Infektionsmodell aus humanem Lungengewebe stellt ein wertvolles und innovatives Verfahren zur Untersuchung von Pathomechanismen respiratorischer Erreger in menschlichem Primärgewebe dar.

*Anne Becher, Berlin*

#### Literatur

- 1 Hocke AC, Becher A, Knepper J et al. Emerging human Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus causes widespread infection and alveolar damage in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 882–886