

Von Mäusen und Menschen Fortschritte in der Norovirus Forschung

Noroviren sind die perfekten humanpathogenen Erreger, so sieht es zumindest Aron Hall am Center for Disease Control (CDC) und wer möchte diesem widersprechen (Hall AJ, *et al.* J Infect Dis 2012)? Noroviren besitzen alle Eigenschaften, die man an einen idealen Erreger stellen würde, sie sind hochinfektiös, vermehren sich reichlich, haben eine hohe Umweltresistenz, sind anpassungsfähig und breiten sich schnell aus. Da humane Noroviren bisher nicht effizient in Zellkultur angezüchtet werden können und sich nur einzelne Stämme aufwendig in Großtieren oder eingeschränkt im Kleintiermodell untersuchen lassen, wissen wir sehr wenig über diesen weitverbreiteten Gastroenteritis Erreger.

Nun, über 40 Jahre nach der Entdeckung des Norwalk-Virus in Stuhlproben eines Gastroenteritis-Ausbruchs in Norwalk, Ohio, ist es erstmals gelungen ein humanes Norovirus in Zellkultur zu vermehren. In ihrer Veröffentlichung "*Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells*" deckt die Gruppe von S. Karst, Florida einen neuen spannenden Infektionsweg auf und zeigt, dass sowohl humane, als auch murine Noroviren B-Zellen infizieren können (Jones MK, *et al.* Science 2014).

Untersuchungen mit murinen Noroviren im Mausmodell hatten bereits mehrere Hinweise geliefert, dass B-Zellen empfänglich für Noroviren sind. Jones und Kollegen haben dies nun experimentell bestätigt und konnten zeigen, dass murine Noroviren zusätzlich zu Makrophagen und dendritischen Zellen auch B-Zellen in der Maus und in Zellkultur (z.B. M12 und WEHI) infizieren können. Überraschend war, dass dies auch für den humanen Norovirus Stamm (GII.4 Sydney) geglückt ist. Dieser Stamm war in dieser Studie in der Lage die humane B-Zelllinie (BJAB) zu infizieren, allerdings benötigte das humane Virus hierfür Unterstützung durch Blutgruppenantigene (*histo-blood group antigens, HBGA*). Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Infektion von humanen Noroviren. Jones und Kollegen haben nun gezeigt, dass HBGA tragende Bakterien der kommensalen Mikrobiota die Infektion auch in Zellkultur unterstützen. Aufgefallen war dies zunächst, da Virus aus sterilfiltrierten Stuhlproben signifikant schlechter replizierte, als Virus aus nicht sterilfiltrierten Proben. Durch selektive Zugabe eines HBGA tragenden Bakteriums (*Enterobacter cloacae*, Miura T, *et al.* J Virol 2013) konnte die Replikation der sterilfiltrierten Probe dosis-abhängig wieder hergestellt werden. Diese Daten unterstützen aktuelle Beobachtungen, dass die kommensale Mikrobiota den Verlauf viraler Darminfektionen (z.B. Polio oder Maus-Mammatumovirus, MMTV) beeinflussen kann. Der gemeinsame B-Zell Tropismus zwischen murinen und humanen Noroviren erlaubt es nun diesen Aspekt der Infektion weiter zu untersuchen. Zusätzlich ist auch ein effizientes Zellkultursystem für humane Noroviren in greifbare Nähe gerückt, aber es bleibt dennoch abzuwarten, ob andere Labore diese vielversprechenden Ergebnisse reproduzieren können.

Interessanterweise ziehen Noroviren aber nicht nur Nutzen aus dem bakteriellen Mikrobiom, sondern können auch umgekehrt die vorteilhaften Funktionen kommensaler Bakterien ersetzen, wie die Gruppe von Ken Cadwell am New York University Langone Medical Center in ihrer Arbeit "*An enteric virus can replace the*

beneficial function of commensal bacteria“ gezeigt hat (Kernbauer E, *et al.* Nature 2014). Hier zeigten die Autoren eindrucksvoll, dass eine persistente Norovirusinfektion in der Maus Darmanomalien in keimfreien oder mit Antibiotika behandelten Mäusen umkehren und sogar vor Entzündung durch pathogene Darmbakterien schützen kann. Mit diesen Untersuchungen wurde erstmalig experimentell gezeigt, dass eine persistente virale Infektion, analog zu kommensalen Bakterien, symbiotisch verlaufen und für den Wirt von Vorteil sein kann. Allerdings funktioniert das nicht uneingeschränkt, das gleiche murine Norovirus kann bei entsprechendem genetischen Hintergrund auch zum Auslöser einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden, wie Cadwell in vorherigen Arbeiten gezeigt hat.

Kommensale Bakterien der Mikrobiota im Darm können einen großen Einfluss auf Verlauf von viralen Darmerkrankungen nehmen. Die beiden Studien von Jones et al. und Kernbauer et al. zeigen am Beispiel von Noroviren, wie vielschichtig dieses komplexe Zusammenspiel von Wirt, Mikrobiota und Virus Infektion ist. Neben dem Mikrobiom gewinnt nun auch das Virom an Bedeutung.

Hall, Aron J. 2012. “Noroviruses: the Perfect Human Pathogens?.” *The Journal of Infectious Diseases* 205 (11): 1622–24.

Jones, Melissa K, Makiko Watanabe, Shu Zhu, Christina L Graves, Lisa R Keyes, Katrina R Grau, Mariam B Gonzalez-Hernandez, et al. 2014. “Enteric Bacteria Promote Human and Mouse Norovirus Infection of B Cells.” *Science* 346 (6210): 755–59.

Kernbauer, Elisabeth, Yi Ding, and Ken Cadwell. 2014. “An Enteric Virus Can Replace the Beneficial Function of Commensal Bacteria.” *Nature* 516 (7529): 94–98.

Miura, Takayuki, Daisuke Sano, Atsushi Suenaga, Takeshi Yoshimura, Miyu Fuzawa, Toyoko Nakagomi, Osamu Nakagomi, and Satoshi Okabe. 2013. “Histo-Blood Group Antigen-Like Substances of Human Enteric Bacteria as Specific Adsorbents for Human Noroviruses.” *Journal of Virology* 87 (17): 9441–51.

Stefan Taube Universität zu Lübeck