



## Gene des Bornavirus in der Keimbahn des Menschen

Franz X. Heinz

Der Name Bornavirus (im Englischen Borna Disease Virus – BDV) leitet sich von der deutschen Stadt Borna ab, in der es im Jahr 1885 zu einem epidemischen Auftreten von tödlichen ZNS Erkrankungen bei Kavalleriepferden gekommen war. Wie man heute weiß, wird diese Erkrankung von einem Virus hervorgerufen, das auch andere Nutz- und Haustiere (Pferd, Rind, Schaf, Katze, Hund) sowie Vögel befallen kann und einen ausgeprägten Tropismus für Neuronen besitzt, in denen es persistierende Infektionen verursacht. Die Frage, ob BDV-Infektionen auch beim Menschen vorkommen und eventuell neuropsychiatrische Störungen hervorrufen, wird nach wie vor äusserst kontroversiell diskutiert. Nach Einschätzung der ‚Gesellschaft für Virologie‘, der wissenschaftlichen Gesellschaft der Virologen im deutschsprachigen Raum „*beruht die Behauptung, dass BDV ein humanpathogenes Agens ist, mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einer Fehleinschätzung von Daten und ist durch wissenschaftliche Experimente nicht belegt*“. Auf einer ganz anderen Ebene ist das Bornavirus nun wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, denn japanische Forscher haben kürzlich nachgewiesen, dass genetische Elemente des Bornavirus ein normaler Bestandteil des menschlichen Genoms sind (Horie et al., Nature Jan. 7, 2010).

Das Bornavirus ist ein RNA Virus, bei dessen Vermehrung normalerweise keine DNA entsteht. Wie kann es also passieren, dass Bornavirus-Sequenzen in die chromosomale DNA einer Spezies gelangen? Den Schlüssel zu dieser Frage liefern höchstwahrscheinlich endogene Retroviren bzw. deren mehr oder weniger degenerierte Abkömmlinge, die sogenannten Retroelemente. Retroviren sind zwar auch RNA Viren, besitzen aber eine reverse Transkriptase, mit deren Hilfe sie eine DNA Kopie ihrer RNA

herstellen und in die chromosomale DNA der infizierten Zelle einbauen. Wenn diese Infektion eine Ei- oder Samenzelle betrifft, kann aus einem exogenen Retrovirus (das wie ein normales Virus horizontal von Individuum zu Individuum übertragen wird), ein endogenes Retrovirus werden, das wie jedes andere zelluläre Gen vertikal von Generation zu Generation weitervererbt wird. Dieser Prozess wird als Endogenisierung bezeichnet. Unser Genom ist voll von endogenen Retroviren bzw. Retroelementen, die fast 50% unserer gesamten chromosomalen DNA ausmachen. Manche der Retroelemente sind noch in der Lage, reverse Transkriptase zu produzieren und als mobile genetische Elemente an verschiedene Orte des Genoms zu wandern. Mit Sicherheit haben die durch Retroviren und Retroelemente hervorgerufenen genetischen Veränderungen eine große Bedeutung für die biologische Evolution gehabt.

Die Arbeit von Horie et al. erbringt nun erstmals den Nachweis, dass es in der Evolutionsgeschichte von Mensch und Tier nicht nur zur Endogenisierung von Retroviren sondern auch von genetischer Information eines ‚normalen‘ RNA Virus gekommen ist. Begünstigt wurde dies wahrscheinlich durch die Tatsache, dass das Bornavirus seine RNA ausschließlich im Zellkern der infizierten Zellen vermehrt und persistierende Infektionen verursacht. Durch die von Retroelementen gebildete reverse Transkriptase kann es dann – wie von Horie et al. auch experimentell an Bornavirus-infizierten Zellen nachgewiesen - zu einem Kopieren der viralen RNA in DNA und deren Einbau in die chromosomale DNA kommen. Dieser Vorgang ist offenbar auch bei Keimbahnzellen möglich und in der Natur gar nicht so selten vorgekommen. Durch die Analyse der mehr als 200 heute in ihrer Sequenz bekannten eukaryontischen Genome konnten die Autoren eine Vielzahl von Bornavirussequenzen in verschiedensten Säugetieren (neben dem Menschen auch im Schimpansen, Gorilla, Orang-Utan, Makaken, Lemuren, Nagetieren und Elefanten) nachweisen und darüber hinaus zeigen, dass die Endogenisierung in multiplen Säugetier-Familien unabhängig voneinander und zu verschiedenen Zeitpunkten stattgefunden hat. Die phylogenetische Analyse der beim Menschen und anderen Primaten gefundenen Borna-Sequenzen beispielsweise zeigt, dass deren Einbau vor mehr als 40 Millionen Jahren erfolgt sein muss, während Eichhörnchen ihre Borna-Sequenzen erst viel später erworben haben. Bornaviren sind

also nach den Retroviren die ersten RNA Viren, deren prähistorische Existenz bestätigt werden konnte.

In allen beschriebenen Fällen wurde nicht das gesamte Bornavirus-Genom in der chromosomalen DNA gefunden, sondern nur jener Teil, der für das virale Nucleokapsid-Protein kodiert. Offensichtlich besitzt dieser Genabschnitt Eigenschaften, die den Prozess der Endogenisierung begünstigen. Die viralen Sequenzen waren in den meisten Fällen zu sogenannten Pseudogenen degeneriert, also so verändert, dass es zu keiner Genexpression mehr kommen konnte. In 2 Fällen allerdings schienen die Gene genauso intakt wie andere zelluläre Gene, und es konnten entsprechende mRNAs und Proteine gefunden werden. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass die viralen Gene auch eine funktionelle Bedeutung für die entsprechende Spezies haben und Bornaviren als Quelle der genetischen Erneuerung ihrer Wirte dienen können. Die Tatsache, dass es - zumindest in Zellkulturen – sehr leicht zum Einbau viraler Genabschnitte in die zelluläre DNA und damit zu genetischen Veränderungen in diesen Zellen kommen kann, wird wahrscheinlich auch wieder zu einer Belebung der Diskussion über mögliche Bornavirusinfektionen des Menschen und deren Bedeutung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen führen.