



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Humane Polyomaviren –Ein Überblick

Lukas Weseslindtner

Polyomaviren sind unbehüllte, doppelsträngige DNA Viren. Bereits in den 1950er Jahren wurden ihre ersten Vertreter, das Murine Pneumotrope Virus und das Murine Polyomavirus, identifiziert. Beide Viren induzieren bei Mäusen die Entstehung multipler Tumore, was den Namen der Familie („Poly-“ von πολύς = viel, verknüpft mit der in der medizinischen Nomenklatur für Tumore verwendeten Endung „-oma“) bestimmt hat. Außer bei Mäusen kommen Polyomaviren allerdings noch bei zahlreichen anderen Tierarten vor (andere Nagetiere, Hasen, Fledermäuse, Rinder, Pferde, Vögel, Affen u.a.). 1971 wurden dann erstmals zwei Humane Polyomaviren (HPyV) identifiziert. Diese erhielten, nach den Initialen der Patienten, bei denen sie erstmals nachgewiesen wurden, die Namen JC- und BK Virus. Für mehr als 35 Jahre blieben sie die einzigen bekannten Polyomaviren beim Menschen, aber durch die Entwicklung neuer molekularer Nachweisverfahren kommt es seit 2007 immer wieder zur Entdeckung weiterer HPyV. Vor wenigen Monaten wurde nun das insgesamt 14. Virus dieser Gruppe identifiziert, was wir zum Anlass nehmen, Ihnen einen kurzen Überblick über diese Viren zu geben.

Alle bisher erforschten HPyV sind weltweit verbreitet und zeigen eine mit dem Alter ansteigende Durchseuchung. Dabei wird bei Erwachsenen, je nach Virus, eine Seroprävalenz zwischen 30 und 90% gefunden. Die Erstinfektion mit den verschiedenen HPyV erfolgt also wahrscheinlich bereits im Kindesalter, wobei diese aber in den allermeisten Fällen asymptomatisch bzw. ohne typische Symptomatik verläuft. Dies erklärt auch, weshalb nach wie vor nicht gänzlich geklärt ist, wie die einzelnen Viren übertragen werden

(diskutiert werden aerogene, fäko-orale und urino-orale Transmissionsrouten). Wenn HPyV Symptome bzw. Krankheitsbilder verursachen, treten diese fast ausschließlich unter Immunsuppression auf (also z.B. bei Transplantatempfängern, bei der medikamentösen Behandlung von Autoimmunerkrankungen, bei mit HIV Infizierten oder Lymphom- und Leukämiepatienten). Von den vierzehn entdeckten HPyV konnte man bisher allerdings nur vier Viren ein eigenes Erkrankungsbild zuordnen. Die klinische Bedeutung der anderen HPyV ist bis jetzt unklar bzw. wurde noch nicht ausreichend untersucht.

Am besten erforscht sind die Erkrankungen, die von dem JC- (JCPyV) und dem BK-Virus (BKPyV) verursacht werden. Beide Viren persistieren nach der Primärinfektion lebenslang im Wirtsorganismus (BKPyV in der Niere und im restlichen Harntrakt, JCPyV in Niere, Knochenmark und Gehirn), wobei virusspezifischen T-Zellen die Hauptrolle bei der Kontrolle der latenten Virusinfektion zukommt. Dabei kann es zeitlebens zu intermittierenden Reaktivierungen kommen, die bei immunkompetenten Personen typischerweise zu Episoden symptomloser Virusausscheidung im Harn führen. Bei Immunsupprimierten können BKPyV und JCPyV hingegen schwere Krankheitsbilder verursachen. Bei Nierentransplantierten kann eine starke BKPyV Replikation (mit dem Nachweis hoher Viruslasten in Harn und Blut) zur Entstehung der Polyomavirus assoziierten Nephropathie (PVAN) führen, die bei ca. 10% aller Nierentransplantierten auftritt. Die PVAN ist durch eine Schädigung des Nierengewebes gekennzeichnet, die sowohl durch die Virusreplikation als auch die durch sie bewirkte Entzündungsreaktion vermittelt wird. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen führt die PVAN zum Verlust des Transplantats (je nach Studie bei 10%-100%). Außerdem kann BKPyV bei Stammzelltransplantierten eine hämorrhagische Zystitis verursachen. Besonders schwerwiegend ist die Erkrankung, die bei Immunsupprimierten durch die Reaktivierung der latenten JCPyV Infektion im Gehirn ausgelöst wird. Sie wird als Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) bezeichnet, da es dabei zu einer progredienten Zerstörung von Oligodendrozyten und zur multifokalen Demyelinisierung des zentralen Nervensystems kommt. Die PML äußert sich klinisch in einem

progredienten Verlust motorischer oder kognitiver Funktionen und endet in den meisten Fällen tödlich (für weitere Informationen siehe VEI 13/05)

Die ersten nach JCPyV und BKPyV entdeckten HPyV wurden nach den Forschungseinrichtungen benannt, an denen ihr Nachweis jeweils gelang: Karolinska Institut (KI) Virus und Washington University (WU) Virus (siehe auch VEI 10/07). Beide Viren sind dahingehend ähnlich, dass sie meistens in respiratorischen Sekreten gefunden werden und wahrscheinlich im Respirationstrakt replizieren. Dabei sind sie sowohl bei Patienten, die Symptome eines akuten respiratorischen Infekts aufweisen, als auch bei gesunden Personen nachweisbar (je nach Studie bei 0,4% - 9% der entnommenen Proben) und es gilt derzeit als unwahrscheinlich, dass sie pathogen sind.

Im Gegensatz dazu kommt dem 2008 erstmals beschriebenen Merkel-Zell Polyomavirus (MCPyV) eine klinisch bedeutende Rolle zu. Geringe Mengen dieses Virus sind Teil des Viroms, das auf der Haut gesunder Personen gefunden wird (bei ca. 15% aller Menschen). Allerdings kommt es bei verschiedenen Formen der Immunsuppression durch Nachlassen der T-Zellkontrolle zu einer starken Virusvermehrung. Das MCPyV besitzt analog zu seinen murinen Verwandten, onkogenes Potential (siehe hierzu auch VEI 23/08) und dürfte an der Entstehung des Merkelzellkarzinoms, einer seltenen, aber sehr aggressiven Form des Hautkrebses, beteiligt sein. Welche Mechanismen dafür genau verantwortlich sind ist bis jetzt noch nicht vollständig aufgeklärt, aber ein bestimmter Virusbestandteil (das sogenannte T-Antigen), das die Integration des viralen Genoms in die menschliche DNA vermittelt, wirkt als starker Inhibitor des körpereigenen Tumorsuppressorsystems und kann in Krebszellen des Merkelkarzinoms nachgewiesen werden.

Auch die 2 Jahre später entdeckten HPyV, das Humane Polyomavirus 6 und 7 werden auf der Haut gesunder Personen gefunden (bei ca. 20% aller Abstriche). Allerdings geht man derzeit davon aus, dass sie kausal nicht an der Entstehung von Erkrankungen beteiligt sind. Das Trichodysplasia spinulosa assoziierte Virus (TSPyV), das ebenfalls 2010 identifiziert wurde, zeigt ebenfalls einen Hauttropismus, allerdings wird es nur selten in

Hautabstrichen von Gesunden gefunden. Bei Immunsupprimierten (bei Transplantatempfängern oder Leukämiepatienten) kann es die seltene Hautkrankheit Trichodysplasia spinulosa verursachen, von der weltweit aber nur etwas mehr als 30 Fälle beschrieben sind. Durch eine Hyperplasie der virusinfizierten, hornproduzierenden Zellen der Haarbulbi kommt es zur Bildung von erythematösen Papeln vor allem im Gesicht, aus denen kleine Hornspitzen hervorragen. In einer kürzlich erschienenen Studie wurde gezeigt, dass die Trichodysplasia spinulosa vor allem im Rahmen der Primärinfektion auftritt, wenn es bei fehlender Immunität zur systemischen Ausbreitung von TSPyV mit hohen Viruslasten im Blut kommt (van der Meijden et al., Journal of Infectious Diseases 2017, 2017; 215: 1080–4).

Das 2011 entdeckte Humane Polyomavirus 9 (HPyV 9), scheint bei Nierentransplantierten systemische Infektionen zu verursachen, wobei meistens nur sehr niedrige Viruslasten detektiert werden. Bis jetzt konnte HPyV 9 aber keine pathogene Bedeutung zugeordnet werden.

Wie unterschiedlich der Tropismus der verschiedenen HPyV ist, zeigt sich an den daraufhin entdeckten Viren, die allesamt im Stuhl nachgewiesen wurden: dem Humanen Polyomavirus 10 (da es 2012 gleichzeitig in mehreren Laboratorien erstbeschrieben wurde, wird es auch Malawi oder Mexiko Polyomavirus genannt), dem Saint Louis Polyomavirus (Humanes Polyomavirus 11, entdeckt 2013) und dem Humanen Polyomavirus 12 (HPyV 12, ebenfalls 2013 erstidentifiziert). HPyV 10 und HPyV 11 replizieren wahrscheinlich direkt im Darm und führen bei Kleinkindern zu subklinischen gastrointestinalen Infektionen mit intermittierender Virusausscheidung. HPyV 12 scheint hingegen ein hepatotropes Virus zu sein, das womöglich über die Galle in den Darm gelangt. Über das 2014 identifizierte New Jersey Polyomavirus (Humanes Polyomavirus 13), das in einer Muskelbiopsie eines Pankreastransplantatempfängers mit Myositis nachgewiesen wurde, und das erst kürzlich in Hautabstrichen von Gesunden entdeckte Lyon IARC Polyomavirus weiß man derzeit nur sehr wenig. Weitere Studien über die klinische Bedeutung dieser Viren müssen abgewartet werden.

Die fortschreitende Entdeckung von immer mehr HPyV weist jedenfalls wieder darauf hin, dass bei weitem noch nicht alle beim Menschen

vorkommenden Viren entdeckt wurden. Außerdem zeigt sich auch hier wieder, dass viele Viren, wenn überhaupt, nur unter Immunsuppression symptomatische Erkrankungen verursachen, und dass das Immunsystem einen starken Einfluss auf die Pathogenese von Viruserkrankungen hat.