

*Charité*

## **Institut für Virologie**

*Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. H. Krüger*

**Nationales Konsiliarlaboratorium für Hantaviren**

**Universitätsklinikum Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin**

**Schumannstr. 20/21**

**10117 Berlin**

**Postadresse: 10098 Berlin**

**Tel. +49-30-450-52 50 92**

**Fax +49-30-450-52 59 07**

**[www.charite.de/virologie/](http://www.charite.de/virologie/)**

# **Jahresbericht 2002**

**Berichte des Instituts für Virologie, Band 12 (2002)**

**Berlin, im März 2003**

## Inhalt

	Seite
A. Vorwort.....	2
B. Kollegium des Instituts.....	3
C. Lehre.....	5
D. Vorstellung der Forschungsprojekte.....	6
E. Medizinische Versorgung.....	18
F. Publikationen.....	21
G. Vorträge, Poster, Abstractpublikationen.....	28
H. Verzeichnis der öffentlichen Institutskolloquien/Gastvorlesungen.....	35
Anlage 1	„42 years ago“: Titelseite einer Instituts-Publikation aus dem Jahre 1960
Anlage 2	Auszug aus dem Vorlesungsverzeichnis 2002
Anlage 3	Leistungsspektrum in der Krankenversorgung
Anlage 4	„Seminarsprecher des Jahres“ am Institut für Virologie
Anlage 5	Programm des vom Institut organisierten „4 <sup>th</sup> Symposium on CMV-related Immunopathology“, 26.-28. September 2002

## A. Vorwort

Das Jahr 2002 brachte eine noch engere Interaktion unseres Institutes mit der Gesamtuniversität: Das Fach Virologie wurde offiziell als Nebenfach im Studiengang Biologie etabliert, außerdem erhielt der Institutsleiter die akademische Zweitmitgliedschaft in der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt-Universität verliehen. Das Institut verbindet damit in der Lehre (wie in der Forschung) zwei Fakultäten, und genau diese Wechselwirkungen der Medizin mit benachbarten Fakultäten macht ja den Mehrwert des wissenschaftlichen Lebens im Rahmen einer Universität aus.

Zum internationalen wissenschaftlichen Leben des Jahres 2002 haben wir mit der erfolgreichen Durchführung des 4. Internationalen Symposiums über „Cytomegalievirus-assoziierte Immunpathologie“ einen Beitrag geleistet. Dieses Ereignis folgte auf den 3. Internationalen Workshop „Virusähnliche Partikel als Vakzine“ am Institut im Jahre 2001, und auch für das neue Jahr steht eine Herausforderung bevor: Erstmals findet die Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie in Berlin statt.

Die Publikationstätigkeit unserer Forschungsergebnisse in der internationalen Fachliteratur hat 2002 zu einem neuen Erfolg geführt. Nach der nicht unumstrittenen, aber inzwischen üblichen Wertung nach Impact-Punkten der Fachzeitschriften erreichten wir zum ersten Mal eine Impact-Summe von 85 Punkten. Dies ist für eine verhältnismäßig kleine Einrichtung wie die unsere schon bemerkenswert. Bezogen auf die Zahl der hauptamtlichen Professoren liegen wir mit diesem Impact (wie auch mit unseren Drittmittelinwerbungen) in der vordersten Gruppe der Wissenschaftlichen Einrichtungen der Fakultät und des Berliner Raums.

Neben den Ergebnissen in Lehre und Forschung konnten wir im vergangenen Jahr einen weiteren Leistungszuwachs in der klinischen Virusdiagnostik erzielen, und zwar nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Hinsicht. Der hier vorgelegte Jahresbericht gibt auch einen Einblick in die Ergebnisse der Krankenversorgung.

Mit meinem Dank an die Mitarbeiter des Institutes verbinde ich den Dank an alle Kooperationspartner, Geldgeber und viele andere Verbündete, darunter die Akademische Verwaltung der Charité und die Charité-Bibliothek. Gemeinsam gehen wir in das Jahr 2003, in dem das Institut den 45. Jahrestag seiner Gründung begeht.

Berlin, 31.02.2003

Detlev H. Krüger

Ich danke Christina Grübel für die technische Redaktion des Jahresberichtes.

## **B. Kollegium des Instituts**

### *Hauptamtliche Professoren*

Krüger, Detlev H., Univ.-Prof. Dr. med. (Direktor des Institutes)

### *Professoren mit Lehrauftrag*

Kurth, Reinhard, Prof. Dr. med. (Robert Koch-Institut Berlin)

Scherneck, Siegfried, Prof. Dr. rer. nat. (Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin)

### *Arbeitsgruppenleiter(innen)*

Meisel, Helga, Dr. rer. nat. (Stellv. des Institutsdirektors)

Prösch, Susanna, PD Dr. rer. nat.

Reuter, Monika, PD Dr. rer. nat.

Schönrich, Günther, PD Dr. med.

Ulrich, Rainer, Dr. rer. nat.

### *Mitarbeiter(innen)*

Auste, Brita

Bergemann, Andrea

Braun, Sabine, Dipl.-Biol.

Brehmer, Hildegard

Bunn, Carmen, Dipl.-Biochem. (seit Aug. 2002)

Conrad, Claudia (z. Z. beurlaubt)

Dauer, Karin

Demakowski, Marina

Dorn, David (seit Dez. 2002)

Dürrenfeld, Astrid

Endres, Anne-Sophie, Dr. med.

Ernst, Doreen, Dipl.-Biol. (seit Sept. 2002)

Fischer, Friederike (seit Dez. 2002)

Friedrich, Ingrid

Geldmacher, Astrid, Dipl.-Biol.

Grade, Katrin

Grübel, Christina

Grünberg, Marina

Hanemann, Jeannette

Hegele, Anna (bis Okt. 2002)

Heider, Harald, Dr. med.

Jantschak, Joachim, Dr. rer. nat.

Just, Monika

Kerger, Gabriele

Kershaw, Olivia, Dr. med. vet. (seit März 2002)

Kersten, Sigrid

Kleinkauf, Niels, Dr. med.

Klempa, Boris, Dipl.-Biol.

Knippel, Karl

Koschke, Sylvia

Kraus, Annette, Dipl.-Biol. (seit April 2002)

Kühnaß, Beate

Lerch, Heike

Mackeldanz, Petra

Märsch, Stefanie, Dipl.-Biol.

Mertens, Christiane

Möncke-Buchner, Elisabeth, Dipl.-Biol.

Mücke, Merlind, Dr. rer. nat. (bis Juni 2002)

Müller, Dagmar, Dipl.-Biol.

Muske, Karin

Noack, Ulrike

O'Connor, Arthur (bis Nov. 2002)

Piehl, Dirk

Pohl, Brigitte

Priemer, Christina, Dipl.-Biol.

Raftery, Martin, Dipl.-Biochem.

Reich, Stefanie, Dipl.-Biol.

Scherneck, Ursula (Leitende MTA)

Schilf, Rita

Schories, Astrid

Schweickert, Brigitta, Dr. med. (bis Feb. 2002)

Stein, Angela, Dr. med.

Steinführer, Simone

Stephan, Christine

Tromp, Hannelore

von Grüner, Annett

Woellner, Diana (seit Sept. 2002)

Woskobochnik, Ina

Wuttke, Antje Regine, Dipl.-Biol. (bis Okt. 2002)

Ziaja, Beate (bis Aug. 2002)

***Gastdozenten und Gastmitarbeiter***

Baier, Michael, Dr., Robert-Koch-Institut Berlin  
 Fahlbusch, Tim (seit Sept. 2002)  
 Gedvilaite, Alma, Dr., Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Okt. 2002)  
 Niedrig, Matthias, PD Dr. rer. nat., Robert Koch-Institut Berlin  
 Petraityte, Raza, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Nov. 2002)  
 Tillner, Regina, Zentralbibliothek der Charité  
 Voronkova, Tatyana, Dr., Biozentrum der Universität Lettlands, Riga (April, Okt.-Nov. 2002)

***Studentische und wissenschaftliche Hilfskräfte***

Chopra, Sascha (Jan.-Mai 2002)	Ozar, Yasmin (bis Nov. 2002)
Ellinghaus, Ulla (Jan.-März 2002)	Petter, Cordula (bis Jan. 2002)
Gronewald, Stefanie (seit April 2002)	Reichel, Annett (bis Feb. 2002)
Hoffmann, Heinrich (seit Aug. 2002)	Reinhard, Henrike (bis Jan. 2002)
Kremer, Kaspar (Juni/Juli 2002)	Ritzi, Andreas
Lawatscheck, Robert (seit Mai 2002)	Sandmann, Stefanie
Lehmann, Nicole (Aug./Sept. 2002)	Schmidt, Jonas (seit April 2002)
Lindner, Iris (bis Jan. 2002)	Siebörger, Johanna
Marzahn, Ulrike (bis März 2002)	Wieland, Dörte (seit April 2002)
Meier, Johannes (seit Oktober 2002)	
Milatz, Susanne (März-Juni 2002)	

***Zivildienstleistende***

Fahlbusch, Tim (bis April 2002)

***Auszubildende***

Marjanović, Klaudija (bis Feb. 2002)  
 Widera, Doreen (März-Aug. 2002)

## C. Lehre

Für die Studenten der Medizinischen Fakultät wird das Fach Virologie in den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin und Medizinpädagogik/Pflegepädagogik unterrichtet. Der Unterricht erfolgt in Vorlesungen, interdisziplinären Seminaren und Praktika. Insgesamt werden pro Jahr 300 Studenten der Humanmedizin, 240 Studenten im Regelstudiengang und 60 Studenten im Reformstudiengang, 60 Studenten der Zahnmedizin und ca. 20 Studenten der Medizinpädagogik/Pflegepädagogik unterrichtet. Für Studenten im Regelstudiengang Humanmedizin werden pro Semester eine Semesterwochenstunde (SWS) Hauptvorlesung und eine SWS Praktikum angeboten. Für die 60 Studierenden der Zahnmedizin wird pro Jahr zusätzlich eine Vorlesung (1 SWS) und ein zweitägiges Praktikum durchgeführt. Die Praktika werden gemeinsam mit dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene und dem Institut für Medizinische Immunologie realisiert. Hierzu werden den Studenten selbsterstellte Skripten zur Verfügung gestellt.

Der Unterricht für Studierende im Reformstudiengang erfolgt überwiegend innerhalb interdisziplinärer Seminare zu ausgewählten Krankheitsfällen, sog. POL-Fällen („Praxisorientierte Lehre“), an deren Erstellung Mitarbeiter des Instituts beteiligt sind. Zusätzlich wird ein eintägiges Praktikum im Block „Entzündung und Abwehr“ angeboten.

Für den Diplomstudiengang Biologie wurden bisher eine Vorlesungsreihe „Allgemeine und Molekulare Virologie“ mit zwei Semesterwochenstunden und ein vierzehntägiges Komplexpraktikum durchgeführt. Die Wertschätzung für diese Lehre wird dadurch deutlich, daß die Virologie ab Sommersemester 2002 als Nebenfach laut Studienordnung Biologie etabliert wurde. Unser Institut übernimmt pro Studienjahr die Ausbildung von 10 Studierenden des Diplom-Studienganges Biologie im Nebenfach Virologie. Die Ausbildung umfaßt neben der obengenannten Vorlesung (2 SWS) und dem Komplexpraktikum (5 SWS), die Vorlesung „Medizinische Virologie“ (1 SWS), eine Vorlesung zum Thema „Probleme der modernen Virologie“ (1 SWS) sowie ein mehr spezialisiertes Praktikum in einer der Arbeitsgruppen des Institutes (4 SWS). Innerhalb eines Oberseminars (1 SWS) werden „Neueste Publikationen in der Virologie“ vorgestellt und diskutiert.

Siehe auch Anlage 2

## D. Übersicht zu den Forschungsprojekten

### *D. 1. Förderung mit fremdbegutachteten Drittmitteln*

#### **D. 1. 1. Untersuchungen zum Mechanismus der TNF $\alpha$ -abhängigen (Re)aktivierung des humanen Cytomegalievirus in Vorläuferzellen der Monozyten/Granulozyten**

Projektleiter: Susanna Prösch, Detlev H. Krüger

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 421),  
Universitäre Forschungsförderung

Systemische Entzündungen sind wichtige Auslöser von Reaktivierungen des humanen Cytomegalievirus in immunkompetenten wie auch immunsupprimierten Patienten. Molekulare Vermittler sind das Cytokin TNF $\alpha$  und der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B. Interessanterweise spielt NF- $\kappa$ B auch für die Replikation des Virus in permissiven Zellen eine Rolle. Nachdem der molekulare Mechanismus der TNF $\alpha$ -vermittelten (Re)aktivierung von HCMV bzw. der Stimulierung des Haupt IE1/2 Enhancer/Promotors in den letzten Jahren aufgeklärt werden konnte, richtet sich unser Augenmerk jetzt auf die Suche nach neuen Therapeutika, die über die Hemmung von NF- $\kappa$ B die Reaktivierung von HCMV verhindern und die Replikation einschränken können.

Unsere Untersuchungen im vergangenen Jahr haben gezeigt, daß Proteasomen-Inhibitoren die TNF $\alpha$ -abhängige Stimulierung des HCMV IE1/2 Enhancer/Promotors in HL-60 Zellen (einem Modellsystem für latent infizierte Vorläuferzellen der Monozyten/Granulozyten im Knochenmark) bereits in nicht-toxischen Konzentrationen vollständig aufheben können und die Vermehrung des Virus in humanen embryonalen Lungenfibroblasten drastisch reduzieren. Der Block der HCMV Replikation erfolgt während der sehr frühen Phase der Virusreplikation, ein deutlicher Vorteil gegenüber dem in der Klinik etablierten Ganciclovir, das die Virusvermehrung erst in einer späten Phase der Replikation hemmt. Dadurch können Proteasomen-Inhibitoren im Unterschied zu Ganciclovir zumindest auch Teile der immunmodulatorischen Aktivität des Virus, z. B. Erhöhung der ICAM-1 Synthese oder Herunterregulation der EGF-R-Expression, blockieren. Weiterführende Experimente sollen jetzt klären, inwieweit Proteasomeninhibitoren auch *in vivo* die Vermehrung von CMV hemmen können.

In unseren vorangegangenen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß Glukokortikoide die Replikation des HCMV über eine direkte positive Wirkung auf den HCMV IE1/2 Enhancer/Promoter stimulieren und damit für eine Therapie zur Verhinderung der HCMV Reaktivierung kontraindiziert sind. In Kooperation mit der Firma Schering wurden jetzt erste „nicht-steroidale Glukokortikoide“ hinsichtlich ihrer Wirkung auf die TNF $\alpha$ -vermittelte Stimulierung des HCMV IE1/2 Enhancer/Promotors in monozytären Zellen und die Virus-Replikation in humanen embryonalen Lungenfibrobla-

sten untersucht. Diese Substanzen sollen ihre transkriptionsstimulierende Wirkung unter Erhalt der anti-inflammatorischen Wirkung verloren haben und könnten somit eine echte Alternative für die Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für eine Reaktivierung der HCMV-Infektion darstellen.

In einem weiteren Schwerpunkt wurde die Etablierung eines Tiermodells (Ratte) für die TNF $\alpha$ -abhängige Reaktivierung von CMV fortgesetzt.

Kooperationen: H.-D. Volk, C. Höflich, Institut für Med. Immunologie, Charité  
 C. Bruggeman, C. Vink, Institut für Med. Mikrobiologie, Akademisches Krankenhaus, Maastricht  
 K. Asadullah, W. D. Döcke, H. Schäcke, Research Business Area Dermatology, Schering AG, Berlin  
 P. M. Kloetzel, Institut für Biochemie, Charité  
 M. Hummel, Dept. Surgery, Northwestern Med. School, Chicago, IL  
 P. Reinke, Klinik für Innere Medizin m. S. Nephrologie und Intensivmedizin, Charité

### **D. 1. 2. Störungen der Funktion von Dendritischen Zellen nach Infektion mit Herpesviren**

Projektleiter: Günther Schönrich

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 421),  
 Universitäre Forschungsförderung

Die Virus-Wirts-Beziehung ist von einer dynamischen Balance geprägt. Auf der einen Seite versucht das Immunsystem, die Virusvermehrung zu unterdrücken und virusinfizierte körpereigene Zellen zu eliminieren, ohne daß der Organismus dabei allzusehr geschädigt wird. Auf der anderen Seite sind Viren in der Lage, den antiviralen Mechanismen des Immunsystems zu entkommen (virale Immunevasion). Die virale Immunevasion folgt dabei drei grundsätzlichen Strategien: Flucht („Escape“), Widerstand („Resistance“) und Gegenangriff („Counterattack“). Beim „Escape“ versuchen Viren die Erkennung von infizierten Zellen durch Zellen der Immunabwehr zu unterbinden. Dagegen bedeutet „Resistance“, daß virale Mechanismen den frühzeitigen Tod von infizierten Zellen verhindern, damit eine effiziente Virusproduktion ermöglicht wird. Bei der „Counterattack“ gelingt es Viren, die Zellen der Immunabwehr anzugreifen und physisch oder funktionell auszuschalten. Die Erforschung dieser viralen Strategien wird nicht nur dazu beitragen virusinduzierte Krankheiten besser zu verstehen; sie wird vielmehr auch ein neues Licht auf die Arbeitsweise des Immunsystems werfen. Darüber hinaus kann die Medizin von den Viren lernen, wie unerwünschte Immunreaktionen unterdrückt werden. Dieser Lernprozeß wird zu neuen immunmodulatorischen Therapieformen führen, die in der Transplantationsmedizin und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden können.



Für die Immunevasion haben große DNA-Viren (Herpesviren, Pockenviren) Raubkopien von Genen ihres Wirtsorganismus angelegt und in ihre Erbinformation integriert. Die kopierten Wirtsgene kodieren für Schlüssel-moleküle des Immunsystems. Viren setzen nun die "gestohlenen" Bauanleitungen für die virale Immunevasion ein. Mit anderen Worten: Viren schlagen das Immunsystem mit seinen eigenen Waffen. Während der Evolution haben Viren die Raubkopien entsprechend dem aktuellen Stand der Virus-Wirts-Beziehung immer wieder verändert, so daß die Raubkopien den Ursprungsgenen des Wirtes nur noch mehr oder weniger ähnlich sind. Beispielsweise kodiert das humane Cytomegalievirus (HCMV) für ein Molekül, welches eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Interleukin-10 (IL10) des Menschen aufweist und daher als cmvIL10 bezeichnet wird. Das IL10 ist ein Zytokin des menschlichen Immunsystems und spielt bei der Aufrechterhaltung von Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen eine wichtige Rolle. Wir untersuchen, ob das cmvIL10 die Funktionsweise der Dendritischen Zellen (DCs) umprogrammiert. DCs sind besonders als Antigen-präsentierende Zellen essentiell für das Zustandekommen einer Immunantwort. Deshalb sind DCs strategisch betrachtet ein ideales Ziel für Viren, welche die Immunantwort unterwandern. Wir konnten bereits nachweisen, daß HCMV die DCs infiziert. Unsere kürzlich durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß das cmvIL10 tatsächlich die Funktion der DCs entscheidend beeinflußt: In Gegenwart von cmvIL10 erreichen DCs nicht den Aktivierungszustand, in dem sie T-Zellen effizient zur Proliferation anregen können.

Kooperationen: P. Kramer, H. Walczak, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  
 Y. Samstag, T. Giese, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg  
 B. Arnold, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  
 I. Mohr, New York University School of Medicine, New York  
 G. Kolde, M. Preiser, Dermatologie, Charité  
 M. Messerle, Medizinische Fakultät, Universität Halle-Wittenberg  
 G. Hahn, Max-von-Pettenkofer Institut, München

### **D. 1. 3. Molekulare Diversität und Epidemiologie der Hantaviren**

Projektleiter: Detlev H. Krüger, Helga Meisel

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung

Hantaviren werden von Nagetieren auf den Menschen übertragen. Sie sind in Europa die Erreger einer Erkrankung, die Nephropathia epidemica genannt wird und in ein dialysepflichtiges Nierenversagen münden kann. Unser Interesse bezieht sich auf die molekulargenetische Charakterisierung der in Mitteleuropa existierenden Hantaviren, ihre molekulare Epidemiologie und Evolution.

Im vergangenen Jahr haben wir vor allem das Dobrava-Hantavirus studiert, das interessanterweise in zwei verschiedenen Nagerreservoirien (Gelbhalsmaus und Brandmaus) vorkommt. Wir konnten zeigen, daß zwischen den Viruslinien dieser beiden Reservoirien in ihrer Evolution ein Transfer genetischen Material stattgefunden hat, und zwar durch Austausch ganzer Genomsegmente (genetisches Reassortment), sowie durch intragenetische Rekombination. Beide Mechanismen sind für Hantaviren erst sehr selten beschrieben worden. Es ist bisher unklar, ob und wie genetische Unterschiede zwischen den Dobravavirus-Stämmen zu einer veränderten Virulenz gegenüber dem Menschen führen. Es wird bisher angenommen, daß aus der Gelbhalsmaus stammende Viren zu schwereren klinischen Verläufen führen als Infektionen mit Viren von der Brandmaus. Wir haben aber erste Befunde dafür, daß in Mitteleuropa leichte bis moderate Verläufe auch durch Gelbhalsmaus-Dobravaviren hervorgerufen werden.

Im Zusammenwirken mit unseren klinischen Partnern konnten wir große Fortschritte bei der Charakterisierung der Infektionen beim Menschen machen. So haben wir erstmalig Hinweise für eine mögliche Humanpathogenität des Tulavirus erhalten, das sowohl Nieren- als auch Lungenaffektionen hervorruft. Auch ungewöhnliche pulmonale Manifestationen bei Infektionen mit dem Dobravavirus wurden gezeigt. Bemerkenswert ist auch die erstmalige Amplifikation von Dobravavirus-Genabschnitten aus dem Serum eines Patienten. Damit können neben der Typisierung neutralisierender Antikörper erstmals sehr direkte Aussagen über den Genotyp des infizierenden Virus und seine phylogenetische Einordnung erfolgen.

Untersuchungen zur Verbreitung von Tulaviren im natürlichen Reservoir (Feldmaus) in der Nähe des Auftretens eines klinischen Falles führten zur Amplifikation und Sequenzierung von Segmenten des Virusgenoms. Die nordostdeutschen Tulavirus-Stämme bilden phylogenetisch eine dritte Gruppe innerhalb des Stammbaumes der Tulaviren.

Kooperationen: M. Labuda, Institut für Zoologie, Bratislava  
 B. Hjelle, University of New Mexico, Albuquerque, NM  
 M. Schütt, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Lübeck  
 S. Räth, Spreewaldklinik Lübben

#### **D. 1. 4. Aufklärung der Domänenorganisation und Struktur der Restriktionsendonuklease EcoRII**

Projektleiter: Monika Reuter

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung

Die gegenwärtig mehr als 3500 identifizierten Typ-II-Restriktionsendonukleasen spalten DNA sequenzspezifisch und sind deshalb unentbehrliche Werkzeuge in der Molekularbiologie. Sie bilden eine der größten Gruppen von Enzymen mit gleicher

Funktion, aber unterschiedlicher DNA-Spezifität und Proteinstruktur. Während ortho-doxe Typ-II-Restriktionsendonukleasen einzelne symmetrische Sequenzen in der DNA erkennen und schneiden, gehört EcoRII zu den Typ-II-E-Restriktionsendonukleasen, die zwei Kopien einer definierten Sequenz binden müssen, um katalytisch aktiv zu sein. Ähnlich wie DNA-Rekombinationsenzyme interagieren Typ-II-E-Restriktionsendonukleasen mit zwei entfernten Erkennungsorten auf einem DNA-Molekül durch die Bildung einer DNA-Schleife. Die strukturelle Grundlage für die simultane Wechselwirkung von EcoRII mit zwei Kopien der Sequenz 5'CCA/TGG sind zwei separate Proteindomänen, die unabhängig voneinander spezifisch DNA binden können. Nachdem wir die C-terminale Domäne von EcoRII (EcoRII-C) als verkürztes Protein herstellen konnten, stellten wir fest, daß dieses DNA spezifisch und sehr effizient auch an singulären 5'CCA/TGG Sequenzen spalten kann. Die Erkennungssequenz der Restriktionsendonuklease EcoRII wurde von 5'CCA/TGG...N<sub>i</sub>...5'CCA/TGG auf 5'CCA/TGG im Fall von EcoRII-C verändert.

Es ist in diesem Jahr gelungen, sowohl vom EcoRII-Wildtyp als auch von einer Enzym-Mutante Kristalle zu erzeugen. Die Röntgenstrukturanalyse der Kristalle der EcoRII-Mutante haben die Zwei-Domänen-Organisation von EcoRII auf eindrucksvolle Weise bestätigt. Die N-terminale Domäne von EcoRII zeigt eine bisher nicht bekannte Topologie und scheint die C-terminale Domäne, die das aktive Zentrum des Enzyms beherbergt, für DNA räumlich unzugänglich zu machen. Dieser von eukaryotischen Proteinen bekannte Mechanismus der Autoinhibition veranlaßt uns zu der Vermutung, daß erst nach Bindung von DNA an die N-terminale EcoRII-Domäne das katalytische Zentrum des Enzyms durch größere Umlagerungen im Enzym-Substrat-Komplex für die Bindung einer zweiten 5'CCA/TGG-Sequenz frei wird.

Kooperationen: L. Chen, Dept. of Chemistry, University of Alabama in Huntsville  
 V. Pingoud, A. Pingoud, Institut für Biochemie, Justus-Liebig-Universität Gießen  
 J. Behlke, G. Grelle, R. Kraft, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin  
 V. Siksnys, G. Tamulaitis, Institut für Biotechnologie, Vilnius

#### **D. 1. 5. DNA-Erkennung durch Typ-III-Restriktionsendonukleasen**

Projektleiter: Detlev H. Krüger, Walter Messer, Monika Reuter

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung, Fonds der Chemischen Industrie

Die bakterielle Restriktionsendonuklease EcoP15 hat ebenfalls die interessante Eigenschaft, zwei Kopien ihrer Erkennungssequenz in der DNA für das Schneiden der Nukleinsäure zu benötigen. Gleichzeitig unterscheidet sie sich in einer Reihe von Eigenschaften von Endonukleasen wie EcoRII, weshalb EcoP15 als Typ-III-Restriktionsendonuklease klassifiziert wird.

Zwei ungewöhnliche Eigenschaften von EcoP15 – die Erkennung repetitiver Trinukleotid-Sequenzen (CAGCAG) sowie der ungewöhnlich große Abstand zwischen Erkennungs- und Schnittort im DNA-Molekül von 25-27 Basenpaaren – haben uns zu der Frage geführt, ob eine Nutzung des Enzyms für angewandte, molekulardiagnostische Fragestellungen eröffnet werden kann. Im Berichtszeitraum konnte gezeigt werden, daß eine molekulare Diagnostik von genetisch bedingten Erkrankungen, die durch Trinukleotidexpansionen bedingt sind (z. B. Chorea Huntington), mittels EcoP15-gestützter Restriktionsanalyse exakt und reproduzierbar möglich ist. In neuesten Arbeiten haben wir eine weitere molekulardiagnostische Methode unter Nutzung des großen Abstandes zwischen Erkennungs- und Spaltort im DNA-Molekül entwickelt, die für Genexpressionsnachweise dienen soll und für die gegenwärtig das Patentierungsverfahren läuft.

Weitere Untersuchungen galten der Aufklärung der molekularen Mechanismen der DNA-Erkennung durch EcoP15. Mit Hilfe verschiedener molekularer Methoden konnten dazu neue Einblicke gewonnen werden. Mittels Kraftfeldmikroskopie (Scanning Force Microscopy) wurden einzelne DNA-Moleküle und die mit ihnen interagierenden EcoP15-Moleküle sichtbar gemacht. Ein EcoP15-Molekül bleibt an einen der beiden Erkennungsorte gebunden und bildet DNA-Schlaufen, um schließlich mit einem zweiten EcoP15-Molekül gemeinsam den enzymatisch aktiven Komplex zu bilden.

Diese Ergebnisse ermöglichen ein tieferes Verständnis der Erkennung von DNA durch komplexe Proteinmoleküle.

Kooperationen: I. Goessl, P. Rabe, Institut für Physik der Humboldt-Universität zu Berlin  
 G. Kahl, P. Winter, Fachbereich Biologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main  
 R. Terauchi, H. Matsumura, Iwate Institut für Biotechnologie, Iwate, Japan  
 R. Henderson, T. Berge, University of Cambridge, Dept. of Pharmacology  
 J. Langowski, N. Mücke, DKFZ, Heidelberg  
 E. Wanker, Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

#### **D. 1. 6. Immunevasion von Herpesviren durch Induktion von T-Zell-Apoptose**

Projektleiter: Günther Schönrich

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung

Im Gegensatz zum Humanen Cytomegalievirus kann das Herpes-simplex-Virus (HSV) aktivierte T-Zellen direkt infizieren, obwohl es sich hauptsächlich in Epithelzellen der Haut bzw. der Schleimhäute vermehrt. Dies führt zu einem Mechanismus der viralen

„Counterattack“, der als Brudermord (Fratricid) bezeichnet wird: Die infizierten antiviralen T-Zellen treiben sich gegenseitig in den „Selbstmord“ (Apoptose). Die Apoptose wird beim HSV-induzierten Fratricid durch Interaktion von Todesrezeptoren mit ihren Liganden ausgelöst, die beide auf aktivierten T-Zellen vorhanden sind. Normalerweise sind jedoch frisch aktivierte T-Zellen resistent gegenüber Apoptose-Induktion. Deshalb nehmen wir an, daß das Virus infizierte T-Zellen für Todessignale sensibilisiert. Dieses virale „Competence-to-die“-Signal wird von uns gegenwärtig untersucht. Wir konnten bereits zwei Apoptose-assoziierte Proteine identifizieren, deren Expression durch HSV1 moduliert wird. Mit Hilfe der kürzlich entwickelten Methode der RNA-Interferenz werden wir nun die Expression dieser Proteine ausschalten und die veränderte Apoptosesensitivität messen.

Kooperationen: P. Krammer, H. Walczak, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  
 Y. Samstag, T. Giese, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg  
 I. Mohr, New York University School of Medicine, New York

#### **D. 1. 7. Europäische Hantavirus-Vakzine**

Projektleiter: Detlev H. Krüger, Rainer Ulrich

Förderung: Europäische Union, Universitäre Forschungsförderung

Ziel des europäischen Verbundprojektes ist es, die wissenschaftlichen Voraussetzungen für die Entwicklung einer Hantavirus-Vakzine zu schaffen. Eine solche Vakzine soll insbesondere gegen Infektionen durch die beiden in Europa verbreiteten Hantaviren schützen – das Puumalavirus (PUUV) und das Dobravavirus (DOBV). Wir verfolgen verschiedene Strategien zur Entwicklung des Impfstoffes, so die Herstellung rekombinanter, immunogener Virusproteine in Hefezellen oder die Konstruktion von chimären virusähnlichen Partikeln.

Nachdem wir bereits zeigen konnten, daß das Nukleokapsidprotein vom PUUV-Stamm Vranica/Hällnäs in Hefen hochexprimiert werden kann, wurden nunmehr auch die Nukleokapsidproteine weiterer Hantavirustypen, des asiatischen Hantaanvirus (HTNV), zweier genetischer Linien des DOBV (Stämme Slovenia und Slovakia) und weiterer Stämme des PUUV (Kazan und Sotkamo), in Hefezellen exprimiert und für immunologische Charakterisierungen eingesetzt. Bei Immunisierungen von 2 unterschiedlichen Labormausstämmen (BALB/c und C57BL/6) mit DOBV-Slovenia-Nukleokapsidprotein wurde eine starke Antikörperantwort nicht nur gegen das homologe Nukleokapsidprotein (DOBV-Slovenia) und Nukleokapsidproteine nahe verwandter Hantaviren (DOBV-Slovakia, HTNV), sondern auch entfernter verwandter Hantaviren (PUUV, Andes- und Sin Nombre-Virus) beobachtet. Bei Untersuchungen unter Verwendung von Mausseren, die erhalten worden sind durch Immunisierung mit

chimären Hepatitis-B-Virus (HBV)-Corepartikeln, die 120 N-terminale Aminosäuren des DOBV-Nukleokapsidproteins tragen, konnte gezeigt werden, daß in dieser Region immundominante, kreuzreaktive Epitope lokalisiert sind.

Für Untersuchungen zur Charakterisierung der DOBV-Nukleokapsidprotein-spezifischen T-Zell-Antwort sind stabile Transfektanten hergestellt und ein T-Zell-Proliferationstest etabliert worden. Zum Nachweis cytotoxischer T-Zell-Antworten gegen das DOBV-Nukleokapsidprotein in BALB/c- und C57BL/6-Mäusen sind autologe Targetzellen (P815, MC57G) hergestellt worden, die stabil das DOBV-Nukleokapsidprotein exprimieren. Die Expression des DOBV-Proteins konnte mittels Immunfluoreszenztest unter Verwendung Nukleokapsidprotein-spezifischer Antikörper gezeigt werden. Bei Immunisierung von BALB/c-Mäusen mit DOBV-Nukleokapsidprotein und *in vitro*-Restimulation von Lymphknotenzellen konnte im Bromdesoxyuridin-Proliferationstest eine spezifische Proliferation von DOBV-Nukleokapsidprotein-spezifischen T-Zellen gezeigt werden.

Nachdem von uns bereits gezeigt werden konnte, daß chimäre HBV-Corepartikel mit Insertion von 120 Aminosäuren des Nukleokapsidproteins von DOBV in Labormäusen eine starke und kreuzreaktive Nukleokapsidprotein-spezifische Antikörperantwort induzieren, wurde nunmehr getestet, inwieweit bereits existierende HBV-Core-spezifische Antikörper die Immunogenität des DOBV-Inserts beeinflussen. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, daß bereits existierende Antikörper gegen HBV-Core die Antikörperantwort gegen das DOBV-Nukleokapsidprotein-Segment nicht verringert.

Kooperationen: K. Sasnauskas, A. Razanskiene, A. Gedvilaite, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen  
 P. Pumpens, G. Borisova, D. Skrastina, V. Ose, I. Petrovskis, A. Dislers, T. Voronkova, A. Kazaks, Biomedical Research and Study Centre, Riga, Lettland  
 H. R. Gelderblom, M. Özel, Robert-Koch-Institut, Berlin  
 U. Steinhoff, T. Aebischer, MPI für Infektionsbiologie, Berlin  
 Å. Lundkvist, Swedish Institute for Infectious Disease Control and Dept. of Virology, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden  
 B. Hjelle, University of New Mexico, Albuquerque, NM

#### **D. 1. 8. Rolle der Sequenzheterogenität des Hepatitis-B-Virus in der Pathogenese der chronischen Hepatitiden unter Immunsuppression**

Projektleiter: Helga Meisel, Detlev H. Krüger

Förderung: BMBF, Europäische Union, Universitäre Forschungsförderung

Im Rahmen dieses Projektes untersuchen wir die Pathogenese der Leberzirrhose bei der chronischen Hepatitis B in immunsupprimierten Nierentransplantatempfängern. In

der Vergangenheit hatten wir gezeigt, daß die Anreicherung und Persistenz von komplexen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Varianten mit einem bestimmten Mutationsmuster signifikant mit der Entwicklung einer Leberzirrhose assoziiert ist. Insbesondere wurden Deletionen und Insertionen in regulatorischen Genen, Deletionen in den Genen, die für das Nukleokapsid und die Oberflächenproteine kodieren, sowie Aminosäureaustausche im Coreprotein des Virus gefunden.

Um zu klären, welchen Einfluß die Akkumulation dieser Mutationen im HBV-Genom auf die phänotypischen Eigenschaften des Virus hat, wurde eine humane Leberkrebszelllinie (HuH 7) mit klonierter HBV-DNA von repräsentativen Virusvarianten transfiziert, die in unterschiedlichen Stadien der Lebererkrankung gewonnen worden waren. Da die Varianten zum größten Teil für ihre Vermehrung und Partikelbildung auf die Komplementierung mit intakten Nukleokapsid- und Oberflächenproteinen angewiesen sind, wurden Kotransfektionen mit einem Wildtyp-HBV durchgeführt. Dies entspricht auch der Situation im infizierten Patienten, wo HBV-Varianten zu jedem Zeitpunkt neben dem Wildtyp vorliegen. Die HBV-Varianten zeigten einen neuen Phänotyp der durch eine gestörte Proteinexpression, eine veränderte Transkription und eine deutlich verstärkte Replikation gegenüber dem Wildtyp charakterisiert ist. Eine Anreicherung der Variante auf Kosten des Wildtyps wurde mit Hilfe der Pyrosequencing-Methode nachgewiesen. In weiteren Experimenten sollen nun die Ursachen des Replikationsvorteils der Varianten geklärt werden.

Darüber hinaus fanden wir Hinweise darauf, daß auch einzelne Aminosäuresubstitutionen im Coreprotein bei der Entwicklung der Leberzirrhose eine Rolle spielen. Zum einen sind verschiedene Aminosäureaustausche im Coreprotein mit dem Zustand der Leberzirrhose assoziiert, zum anderen scheint ein Austausch an Position 63 des Coreproteins ein Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose bei immunsupprimierten Nierentransplantatempfängern zu sein.

Kooperationen: S. Günther, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg  
G. Kristiansen, Institut für Pathologie, Charité  
A. Brinckmann, P. Nürnberg, Gene Mapping Centre, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin  
T. Kozlovska, A. Kazaks, P. Pumpens, Biozentrum der Universität Lettlands, Riga  
H. R. Gelderblom, Robert-Koch-Institut, Berlin

## ***D. 2. Ansubfinanzierung durch Universitäre Forschungsförderung***

### **D. 2. 1. Immunpathogenese von Hantavirusinfektionen**

Projektleiter: Günther Schönrich, Detlev H. Krüger

Die Fähigkeit eines Virus zu vielfältigen Formen der Immunevasion muß nicht a priori auf ein besonders ausgeprägtes pathogenes Potential hinweisen. Es kann auch Ausdruck einer langen und erfolgreichen Adaption von Virus und Wirt sein. Umgekehrt können Viren mit fehlender Adaption an einen Wirt und fehlenden Evasionsmechanismen sehr pathogen sein. Hantaviren sind an Nagetiere adaptiert, die als natürliche Wirte fungieren und nicht krank werden. Werden Hantaviren jedoch auf den Menschen übertragen, dann können sie schwere Symptome wie z.B. hämorrhagisches Fieber hervorrufen, bei dem die Funktion des Endothels beeinträchtigt wird.

Wir haben entdeckt, daß Hantaviren humane Dendritische Zellen (DCs) infizieren können. Im Unterschied zum Humanen Cytomegalievirus nutzen Hantaviren jedoch die DCs nicht für die Immunevasion. Im Gegenteil, humane DCs besitzen nach Infektion mit Hantaviren eine starke T-Zell-stimulatorische Kapazität. Außerdem exprimieren sowohl DCs als auch Endothelzellen nach Infektion mit Hantaviren wesentlich mehr HLA-I-Moleküle auf ihrer Oberfläche. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß das Immunsystem in der Pathogenese der Hantavirus-assoziierten Erkrankungen des Menschen eine Rolle spielen könnte. Deshalb untersuchen wir die molekularen Zusammenhänge der viralen HLA-I-Hochregulierung und mögliche immunologische Mechanismen, die zur Schädigung des Endothels führen. Wir wissen bereits, daß pathogene und apathogene Hantaviren sich hinsichtlich des Mechanismus und der Kinetik der HLA-I-Modulation unterscheiden. Außerdem werden wir prüfen, wie Hantaviren den Phänotyp und die Funktion von murinen DCs beeinflussen, um durch den Speziesvergleich weitere Hinweise auf die Hantavirus-Pathogenese zu bekommen.

Kooperationen: S. Hippenstiel, N. Suttorp, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie, Charité

T. Giese, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

### **D. 2. 2. Entwicklung eines Enzymimmunoassays zum Nachweis importierter Hantavirusinfektionen**

Projektleiter: Rainer Ulrich, Helga Meisel

Nachdem von uns hochsensitive und -spezifische Enzymimmunoassays zum Nachweis europäischer und asiatischer Hantavirus-Typen entwickelt worden sind, ist das Ziel des neuen Forschungsvorhabens, Tests zum Nachweis importierter Infektionen mit den Typen Andesvirus (ANDV) und Sin Nombre Virus (SNV), den Auslösern des



Hantaviralen Pulmonalen Syndroms, zu etablieren. Diese Virustypen sind in Süd- und Nordamerika als humanpathogene Viren gefunden worden, die Erkrankungen mit hoher Letalität auslösen. ANDV ist zudem das einzige Hantavirus, für das eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung beschrieben worden ist.

Plasmide, die die kompletten kodierenden Sequenzen der Nukleokapsidproteine von SNV und ANDV enthalten, wurden uns freundlicherweise von Brian Hjelle (Albuquerque, NM, USA) und Åke Lundkvist (Stockholm, Schweden) zur Verfügung gestellt. Die Nukleokapsidprotein-kodierenden Regionen von SNV und ANDV wurden PCR-amplifiziert und in einen Hefe-Expressionsvektor inseriert, der bereits für die Hochexpression des Hauptkapsidproteins verschiedener Polyomaviren und der Nukleokapsidproteine von europäischen und asiatischen Hantaviren verwendet wurde. Inzwischen sind beide Nukleokapsidproteine in Hefezellen exprimiert und mittels Nickelchelatchromatografie mit hoher Ausbeute gereinigt worden. Gegenwärtig wird die immunologische Reaktivität der Proteine unter Verwendung verschiedener Antikörper untersucht.

Kooperationen: B. Hjelle, University of New Mexico, Albuquerque, NM  
K. Sasnauskas, A. Razanskiene, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen  
M. Niedrig, Robert-Koch-Institut, Berlin

### **D. 2. 3. Untersuchungen zur Rolle von DNA-Methylierung und Chromatin-Remodellierung für die Etablierung und Aufrechterhaltung der viralen Latenz**

Projektleiter: Susanna Prösch, Monika Reuter

Herpesviren verbleiben nach der Primärinfektion lebenslang latent im Körper. Die Mechanismen der Latenz und ihrer Aufhebung sind bisher wenig verstanden, könnten aber wesentlich zur Entwicklung neuer Therapieansätze zur Verhinderung von Reaktivierungen beitragen.

Das humane Cytomegalievirus (HCMV) nutzt für die „Überwinterung“ im Körper undifferenzierte Vorläuferzellen der Monozyten/Granulozyten im Knochenmark. In diesen Zellen befinden sich mehrere Kopien des Virusgenoms fest verpackt in hypoacetylierte Histone in einem transkriptionsinaktiven Zustand. Untersuchungen am Modell undifferenzierter und differenzierter Teratokarzinomzellen haben gezeigt, daß eine Remodellierung der DNA, verbunden mit einer Histonacetylierung, eine Voraussetzung für die HCMV-Reaktivierung ist. Unsere früheren Arbeiten haben zusätzlich wahrscheinlich gemacht, daß auch DNA-Methylierungen zur Latenzetablierung des HCMV beitragen können. Eine stabile Inaktivierung von Genen erfolgt, so weiß man inzwischen, durch die Methylierung der DNA und ihre Verpackung in feste Chromatinstrukturen. Die Reaktivierung des HCMV ist essentiell an die Differenzierung der

Vorläuferzellen entlang der Monozytenlinie zu Makrophagen und die Bereitstellung von zellulären Faktoren gebunden, die die Genexpression des Virus anschalten können.

Ziel unserer Untersuchungen ist es zu klären, inwieweit DNA-Methylierung und Chromatin-Remodelling zur Reaktivierung von HCMV in monozytären Zellen beitragen können. Erste Ergebnisse zeigen, daß undifferenzierte Vorläuferzellen (HL-60, nichtpermissiv für HCMV) und Monozyten/Makrophagen (THP-1, partiell permissiv für HCMV) eine vergleichbare Menge an Histondeacetylasen (HDAC-1,-2 und -3) exprimieren, jedoch deutlich mehr als die für HCMV permissiven humanen embryonalen Lungenfibroblasten. Nach Differenzierung mit Phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) nimmt die Menge der HDACs besonders in THP-1 Zellen deutlich ab, was damit korreliert, daß PMA-behandelte THP-1 Zellen, aber nicht PMA-behandelte HL-60 Zellen, die Replikation des HCMV ermöglichen.

In Transfektionsexperimenten konnte darüber hinaus gezeigt werden, daß allein durch Hemmung der HDACs mittels Trichostatin oder 2-Propylpentansäure (Valproic Acid) die Aktivität des HCMV IE1/2 Enhancer/Promotors nicht erhöht werden kann. Im Unterschied hierzu war gezeigt worden, daß eine Hemmung der HDACs in Teratokarzinomzellen die Promotoraktivität erhöht und eine Virusreplikation ermöglicht. Das deutet darauf hin, daß die Reaktivierung des HCMV in undifferenzierten Vorläuferzellen der Monozyten/Makrophagen anders reguliert ist als im Modellsystem der Teratokarzinomzellen. Weitere Untersuchungen richten sich jetzt auf die Ausstattung differenzierter und undifferenzierter monozytärer Zellen mit Methylasen/Methylcytosin-bindenden Proteinen und die Methylierung der HCMV DNA in diesen Zellen.

Kooperationen: J. Sinclair, Addenbrook Hospital, Cambridge

## **E. Medizinische Versorgung**

Der Laborbereich Virusdiagnostik hat im letzten Jahr (ohne Berücksichtigung der Untersuchungen im Blutspenderscreening) ca. 36.000 virusdiagnostische Einsendungen bearbeitet. Der Schwerpunkt unserer virologischen Diagnostik lag wie in den Vorjahren bei den Infektionen unter Immunsuppression, insbesondere von knochenmarkstransplantierten Kindern und Erwachsenen, den Infektionen des Nervensystems und den Infektionen während der Schwangerschaft. Es besteht eine 24-Stunden-Rufbereitschaft. Regelmäßige Visiten (auf den Intensivstationen Campus Mitte) zusammen mit den Kollegen aus der Mikrobiologie haben die Zusammenarbeit mit den klinisch tätigen Kollegen weiter vertieft.

### HIV-Diagnostik

Die Resistenzentwicklung des HI-Virus gegenüber den antiretroviralen Medikamenten bleibt trotz der steigenden Zahl der zur Verfügung stehenden Substanzen ein zentrales Problem im modernen HIV-Management. In diesem Zusammenhang konnten wir eine zunehmende Inanspruchnahme der genotypischen Resistenztestung verzeichnen. Gegenüber dem Vorjahr (2001) stieg die Anzahl der Anforderungen zur HIV-Genotypisierung um 57 % auf 155 Bestimmungen. Epidemiologisch bemerkenswert ist die Zunahme der Non-B-Subtypen auf mittlerweile 27 % der Gesamteinsendungen.

### Herpesviren

Die phänotypischen Resistenzbestimmungen von Herpesviren ist um die genotypische Untersuchung (Sequenzierung der Thymidinkinase) von VZV und CMV ergänzt worden.

### LightCycler PCR

Insgesamt sind siebzehn 5'-Nuklease-PCRs am LightCycler etabliert, sechs davon sind im letzten Jahr hinzugekommen (HHV7, Parvovirus B19, Enteroviren, BK/JC-Viren und HIV-LTR).

### Blutspenderscreening

Seit Einführung des HCV-Genomscreenings für die Blutspende wurde von uns eine sehr große Zahl von Erythrozyten-/Thrombozyten-Konzentraten getestet, außerdem führten wir die Bestätigungsdiagnostik für im serologischen Screening auffällige Spenden durch. Von den insgesamt durch die Abteilung Infektionsserologie (Standort Charité Mitte) ermittelten 0,26 % anti-HCV-reaktiven Konserven bestätigten wir weniger als ein Viertel (insgesamt 0,06 %) als serologisch anti-HCV-positiv. Von diesen waren wiederum zwei Drittel (insgesamt 0,04 %) auch HCV-RNA-positiv. Drei der Spender erwiesen sich als isoliert HCV-RNA-positiv (mittlere Viruslast 63.000 IE/ml). Zwei der drei isoliert HCV-RNA-positiven Spenden wurden auch mit dem neuen HCV-Core-ELISA (trak-C von Ortho Clinical Diagnostics) als HCV-infiziert

erkannt, was auf eine Bedeutung des HCV-Core-Antigens als indirekter Marker der Infektiosität hinweist.

### Konsiliarlaboratorium für Hantaviren

Die im Rahmen unserer Tätigkeit als Konsiliarlaboratorium für Hantaviren durchgeführten Untersuchungen auf IgM-, IgA- und IgG-Antikörper gegen die Nukleokapsidproteine (N) von Puumala-, Hantaan- und Dobrava-Viren (PUUV, HTNV, DOBV) sowie auf neutralisierende Antikörper mit dem Fokusreduktionsneutralisationstest an Serumproben von Patienten mit klinischer Nephropathia epidemica und Risikopersonen zeigten eindeutig PUUV und DOBV als Ursache der akuten oder durchgemachten Infektionen in Deutschland. In keinem Fall wurde bisher eine Infektion mit Hantaan- oder Seoul-Virus nachgewiesen. Eingesandte Seren mit isolierter IgM-Reaktivität gegen PUUV-N oder HTNV-N in kommerziellen Testkits erwiesen sich bisher immer als unspezifisch reaktiv. Von den mit Verdacht auf Hantavirusinfektion an uns eingesandten Seren erwiesen sich in der Regel zwischen 10 und 15 % als spezifisch Hantavirus-Antikörper-positiv.

### Klinische Studien

Einige klinische Studien zum Monitoring von antiviralen Therapien bei HIV-Patienten (gemeinsam mit der Nervenklinik der Charité) und HCV-Patienten (Omega-IFN-Studie, Biomedicine, CA) wurden 2002 abgeschlossen und zum Teil bereits ausgewertet.

Die Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azidothymidin, Lamivudin und Abacavir bei Therapie-naiven HIV-infizierten Patienten ergaben, daß die Viruslast im Liquor durch Kombinationsbehandlung effektiv über 12 Monate unterdrückt werden kann bei gleichzeitiger Stabilisierung und teilweiser Verbesserung neurophysiologischer und psychologischer Parameter. Diese Studie wird zur Zeit an Therapie-naiven bzw. antiretroviral vorbehandelten Proteinase-naiven HIV-infizierten Patienten mit einer Indinavir-/Ritonavir-haltigen Kombinationsbehandlung weitergeführt.

Eine retrospektive Untersuchung von Herpesvirusinfektionen nach Leber- bzw. Nieren- und Pankreastransplantationen und zum prädikativen Wert von virusdiagnostischen Methoden für die Früherkennung von CMV-Erkrankungen ist gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Professor Neuhaus (Charité Campus Virchow-Klinikum) durchgeführt worden. Die Auswertung der regelmäßigen Untersuchungen auf die CMV-Marker pp65-Antigen (Immunfluoreszenztest, Argene), CMV-DNA quantitativ (CMV Monitor Roche) und pp67 mRNA (NASBA, Organon) von 135 Patienten nach Lebertransplantation ohne Ganciclovir-Prophylaxe und präemptive Therapie ergab überraschenderweise ein seltenes Auftreten von CMV-Erkrankungen nach Lebertransplantation und einen gleich hohen Vorhersagewert (90 %) mit den beiden CMV-Markern pp65-Ag und CMV-DNA quant. (bei einem Schwellenwert von 2 Antigen-positiven Zellen pro 200.000 Leukozyten bzw. 5.000 Kopien/ml) für eine CMV-Erkrankung und damit für die Einleitung einer präemptiven Therapie.

### *Interessante Fälle aus dem letzten Jahr*

#### HCV als neurotropes Virus?

Anlässlich des Nachweises von HCV-RNA im Liquor von zwei chronisch HCV-infizierten Patienten mit einer Myelopathie bzw. einer schwer verlaufenden Polyradikulitis wurde im letzten Jahr von uns eine mögliche Rolle des Hepatitis-C-Virus bei der Genese von neurologischen Erkrankungen diskutiert. Die Polyradikulitis besserte sich bei Verschwinden der HCV-RNA unter Interferon-alpha- und Ribavirin-Therapie.

#### Übertragung einer Hepatitis-B-Infektion durch einen Blutspender

Die durch Sequenzierung gesicherte Übertragung einer Hepatitis B im Jahre 2002 brachte das überraschende Ergebnis, daß der Zeitraum der infektiösen Phase beim Spender bis zum Nachweis des HBsAg mit verschiedenen Enzym-Immunoassays mehr als zwei Monate betrug. Die sehr niedrige Viruslast beim Blutspender zum Zeitpunkt der Spende wäre auch bei einem HBV-PCR-Screening aufgrund der Pooltestung wahrscheinlich nicht erfaßt worden.

## **F. Publikationen 2002**

### *F.1. Original- und Übersichtsarbeiten in referierten Zeitschriften*

**Beutler T, Hoflich C, Stevens PA, Krüger DH, Prosch S:**

Downregulation of the epidermal growth factor receptor by human cytomegalovirus infection in human fetal lung fibroblasts.

Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 28 (2003) 86-94.

**Brenner S, Prösch S, Schenke-Layland K, Riese U, Gausmann U, Platzer C:**

cAMP-induced interleukin-10 promoter activation depends on CCAAT/Enhancer-binding protein expression and monocytic differentiation.

J. Biol. Chem. 278 (2003), in press

**Dargeviciute A, Brus Sjölander K, Sasnauskas K, Krüger DH, Meisel H, Ulrich R, Lundkvist A:**

Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model.

Vaccine 20 (2002) 3523-3531

**Döcke WD, Kießling C, Warm M, Friedrich M, Pruß A, Weih M, Prösch S, Kern F, Volk HD, Sterry W, Asadullah K:**

Frequent reactivation of CMV-infection in atopic dermatitis patients.

Brit. J. Dermatol., in press

**Donose-Mantke O, Meyer R, Prösch S, Pregla R, Hetzer R, Niedrig M:**

Nachweis viraler Genomstrukturen im Myokardgewebe von Herzklappenspendern.

Z. Herz-Thorax-Gefäßchir. 17 (2003) 1-8

**Endres AS, Helms T, Steinführer S, Meisel H:**

Transient broca aphasia in an elderly man caused by coxsackievirus B5.

J. Neurol. 249 (2002) 1318-1319

**Foster AP, Brown PJ, Jandrig B, Grosch A, Voronkova T, Scherneck S, Ulrich R:**  
Polyoma virus infection in hamsters and trichoepitheliomas/cutaneous adnexal tumours.

Veterinary Record 151 (2002) 13-17

**Kazaks A, Lachmann S, Koletzki D, Petrovskis I, Dislers A, Ose V, Skrastina D, Gelderblom HR, Lundkvist Å, Meisel H, Borisova G, Krüger DH, Pumpens P, Ulrich R:**

Stop codon insertion restores the particle formation ability of hepatitis B virus core-hantavirus nucleocapsid protein fusions.

*Intervirology* 45 (2002) 340-349

**Klempa B, Schmidt HA, Ulrich R, Kaluz S, Labuda M, Meisel H, Hjelle B, Krüger DH:**

Genetic interaction between distinct Dobrava hantavirus subtypes in *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis* in nature.

*J. Virol.* 77 (2003) 804-809

**Liefeldt L, Buhl M, Schweickert B, Engelmann E, Sezer O, Laschinski P, Preuschhof L, Neumayer HH:**

Eradication of parvovirus B19 infection after renal transplantation requires reduction of immunosuppression and high-dose immunoglobulin therapy.

*Nephrol. Dial. Transplant.* 17 (2002) 1840-1842

**Lundkvist Å, Meisel H, Koletzki D, Lankinen H, Cifire F, Geldmacher A, Sibold C, Gött P, Vaheri A, Krüger DH, Ulrich R:**

Mapping of B-cell epitopes in the nucleocapsid protein of Puumala hantavirus.

*Viral Immunol.* 15 (2002) 177-192

**Möncke-Buchner E, Reich S, Mücke M, Reuter M, Messer W, Wanker EE, Krüger DH:**

Counting CAG repeats in the Huntington's disease gene by restriction endonuclease *EcoP15I* cleavage.

*Nucl. Acids Res.* 30 (2002) e83, 1-7

**Mücke M, Grelle G, Behlke J, Kraft R, Krüger DH, Reuter M:**

*EcoRII*: a restriction enzyme evolving recombination functions?

*EMBO J.* 21 (2002) 5262-5268

**Mücke M, Krüger DH, Reuter M:**

Type II restriction endonucleases that require two DNA recognition sites.

*J. Biol. Chem.*, invited, in press

**Mücke M, Pingoud V, Grelle G, Kraft R, Krüger DH, Reuter M:**

Asymmetric photo-cross-linking pattern of restriction endonuclease *EcoRII* to the DNA recognition sequence.

J. Biol. Chem. 277 (2002) 14288-14293

**Nolte C, Endres AS, Meisel H:**

Sensory ataxia in myelopathy with chronic hepatitis C infection.

Neurology 59 (2002) 958

**Preikschat P, Günther S, Reinhold S, Will H, Budde K, Neumeyer HH, Krüger DH, Meisel H:**

Complex HBV populations with mutations in core promoter, C gene, and pre-S region are associated with development of cirrhosis in long-term renal transplant recipients.

Hepatology 35 (2002) 466-477

**Prösch S, Lienicke U, Priemer C, Flunker G, Seidel WF, Krüger DH, Wauer RR:**

Human adenovirus and human cytomegalovirus infections in preterm newborns: no association with bronchopulmonary dysplasia.

Pediatr Res. 52 (2002) 219-224

**Prösch S, Wuttke, R, Krüger DH, Volk HD:**

NF-kappaB – a potential therapeutic target for inhibition of human cytomegalovirus (re)activation?

Biol. Chem. 383 (2002) 1601-1609

**Raftery MJ, Kraus AA, Ulrich R, Krüger DH, Schönrich G:**

Hantavirus infection of dendritic cells.

J. Virol. 76 (2002) 10724-33

**Raftery MJ, Schwag M, Diesner S, Egerer G, Schönrich G:**

Dendritic cells cross-presenting viral antigens derived from autologous cells as a sensitive tool for visualization of human cytomegalovirus-reactive CD8<sup>+</sup> T cells.

Transplantation 73 (2002) 998-1002



**Roberts RJ, Belfort M, Bestor T, Bhagwat AS, Bickle TA., Bitinaite J, Blumenthal RM, Degtyarev SK, Dryden DTF, Dybvig K, Firman K, Gromova ES, Gumpert RI, Halford SE, Hattman S, Heitman J, Hornby DP, Janulaitis A, Jeltsch A, Josephsen J, Kiss A, Klaenhammer TR, Kobayashi I, Kong H, Krüger DH, Lacks S, Marinus MG, Miyahara M, Murray NE, Nagaraja V, Piekarowicz A, Pingoud A, Raleigh E, Rao DN, Reich N, Repin VE, Selker EU, Shaw PC, Stein DC, Stoddard, BL, Szybalski W, Trautner TA, Van Etten JL, Vitor JMB, Wilson GG, Xu SY:**

A nomenclature for restriction enzymes, DNA methyltransferases, homing endonucleases and their genes.

Nucl. Acids Res. 31 (2003) 1805-1812

**Sasnauskas K, Bulavaite A, Hale A, Jin L, Knowles WA, Gedvilaite A, Dargeviciute A, Bartkeviciute D, Zvirbliene A, Staniulis J, Brown DWG, Ulrich R:** Generation of recombinant virus-like particles of human and non-human polyomaviruses in yeast *Saccharomyces cerevisiae*.

Intervirology 45 (2002) 308-317

**Sievers E, Neumann J, Raftery M, Schönrich G, Eis-Hubinger AM, Koch N:**

Glycoprotein B from strain 17 of herpes simplex virus type I contains an invariant chain homologous sequence that binds to MHC class II molecules.

Immunology 107 (2002) 129-135

**Sominskaya I, Paulij W, Jansons J, Sobotta D, Dreilina D, Sunnen C, Meisel H, Gerlich WH, Pumpens P:**

Fine-mapping of the B-cell epitope domain at the N-terminus of the preS2 region of the hepatitis surface antigen.

J. Immunol. Methods 260 (2002) 251-261

**Ulrich R, Hjelle B, Pitra C, Krüger DH:**

Emerging viruses: the case „hantavirus“.

Intervirology 45 (2002) 318-327

**Ulrich R, Lomonosoff GP, Krüger DH:**

New developments in viral vaccine technologies. Editorial.

Intervirology 45 (2002) 197-198

**Von Müller L, Hampl W, Hinz J, Meisel H, Reip A, Engelmann E, Heilbronn R, Gärtner B, Krämer O, Einsele H, Hebart H, Ljubicic T, Löffler J, Mertens T:**  
High variability between results of different in-house tests for cytomegalovirus (CMV) monitoring and a standardized quantitative plasma CMV PCR assay.  
J. Clin. Microbiol. 40 (2002) 2285-2287

**Voronkova T, Grosch A, Kazaks A, Ose V, Skrastina D, Sasnauskas K, Jandrig B, Arnold W, Scherneck S, Pumpens P, Ulrich R:**  
Chimeric bacteriophage fr virus-like particles harboring the immunodominant C-terminal region of hamster polyomavirus VP1 induce a strong VP1-specific antibody response in rabbits and mice.  
Viral Immunol. 15 (2002) 627-644

**Zhou X, Reuter M, Meehan EJ, Chen L:**  
A new crystal form of restriction endonuclease *EcoRII* that diffracts to 2.8 Å resolution.  
Acta Crystallogr. D 58 (2002) 1343-1345

## ***F.2. Buchbeiträge***

**Meisel H, Endres AS:**  
Der natürliche Verlauf der Hepatitis C.  
In: Koinfektion Hepatitis und HIV. (Maus S, Rockstroh JK, Jäger H, Hrg). Stuttgart, New York, Thieme, 2002, 22-33

**Meisel H, Endres AS, Krüger DH:**  
Hepatitis B Virus.  
In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-Wien, im Druck

**Meisel H, Endres AS, Krüger DH:**  
Hepatitis C Virus.  
In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-Wien, im Druck

**Meisel H, Endres AS, Krüger DH:**  
Hepatitis D Virus.  
In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-Wien, im Druck

**Reuter M, Möncke-Buchner E:**

Analysis of Protein-DNA interactions.

In: Springer Lab Manual 22: Peptide Arrays on Membrane Supports (Koch J, Mahler M, eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002, 97-106

**Schönrich G:**

Seltene humanpathogene Flaviviren.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Wien, 2. Auflage, im Druck

**Schönrich G:**

Dengueviren.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Wien, 2. Auflage, im Druck

**Schönrich G:**

Gelbfieberevirus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Wien, 2. Auflage, im Druck

**Schönrich G:**

Japanisches Enzephalitisvirus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Wien, 2. Auflage, im Druck

**Schönrich G:**

Frühsommer-Meningoenzephalitis und Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Wien, 2. Auflage, im Druck

***F.3. Miscellaneous*****Krüger DH:**

Hantaviruses – taming the unknown.

Innovation & Technology Transfer (European Commission) 6 (2002) no.11, p.26

**Krüger DH:**

Noch nicht völlig im Griff: Das Hepatitis C Virus. Ein Kommentar.  
Berliner Ärzte 39 (2002) No. 9, S. 19

**Krüger DH (Mitarbeit):**

In: Weissenbacher ER (Hrg.), Infektiologische Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage.  
Verlag medifact-publishing, München, 2002

**Krüger DH, Schneck P, Gelderblom H:**

Helmut Ruska and the visualisation of viruses.  
Elektronenmikroskopie Nr. 22 (2002) 33-38

**Krüger DH, Ulrich R, Schütt M, Meisel H:**

„Emerging viruses“: Hantavirus-Infektionen als Ursache des akuten Nierenversagens.  
Dt. Ärztebl. 99 (2002) A645-651

**Mücke M, Reuter M, Krüger DH:**

Restriktionsendonukleasen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihrer Verwendung.  
Patent DE 102 20 953.7, 30.04.2002

**Raftery MJ, Schönrich G:**

Dendritische Zellen: Garant und Achillesferse der antiviralen Immunabwehr.  
Immunologie Aktuell 2 (2002) 252-253

***F.4. Bücher und Editionen*****Ulrich R, Lomonossoff GP, Krüger DH (eds):**

New developments in Viral Vaccine Technologies. 189 p, 73 fig., 39 tab.  
Intervirology Special Issue 45 (2002) No. 4-6

## G. Vorträge, Poster, Abstractpublikationen 2002

### G.1. Fachtagungen und Gasteinladungen

**Braun S, Zajakina A, Kozlovska T, Krüger DH, Endres AS, Pumpens P, Meisel H:**  
Expression of hepatitis B core deletion variants in a Semliki Forest virus derived expression system.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 434

**Chen L, Zhou EX, Wang Y, Reuter M, Mackeldanz P, Meehan EJ:**

Structure and function of restriction endonuclease *EcoRII*.

2<sup>nd</sup> Tsinghua International Conference of Protein Science, Beijing, China, June 2002

**Donoso-Mantke O, Meyer R, Pregla R, Prösch S, Hetzer R:**

Prevalence of cardiotropic viruses in cardiac transplant recipients and donor hearts – relevance for heart valve banking?

Abstr. XII<sup>th</sup> Congress of Virology, Paris, France, July/Aug. 2002, p. 199

**Endres AS, Meisel H:**

Longitudinal analysis of HBc aminoacid changes in long-term immunosuppressed renal transplant recipients with chronic hepatitis B.

Abstr. International Meeting of the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Asilomar, CA, USA, Sept. 2002, p. 95

**Endres AS, Reip A, Schielke E, Meisel H:**

Intrathecal measles-specific antibody production in a 32-year-old woman with meningoencephalitis of unknown etiology.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 96

**Flunker G, Akalu A, Prösch S, Opara-Kallwellis A, Aumann N, Seidel WF:**

Posttranslational modification of adenoviral protein IX and the transcriptional activity.

Abstr. XII<sup>th</sup> Congress of Virology, Paris, France, July/Aug. 2002, p. 310

**Flunker G, Koch D, Böhm M, Reip A, Meisel H, Kühl JS, Beck JF, Stockschröder M, Bader P, Gürtler L, Seidel W:**

Adenovirus infections especially in immunosuppressed patients detected by sequencing.

Abstr. Jahrestagung, Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002. p. 102

**Geldmacher A, Skrastina D, Borisova G, Petrosvkijs I, Ose V, Gelderblom HR, Krüger DH, Pumpens P, Ulrich R:**

Immunogenicity of chimeric hepatitis B virus core particles carrying segments of hantavirus nucleocapsid proteins.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 190

**Jetschmann JU, Meisel H, Moran M, Langecker P, Lang W:**

Open-label dose-rising study of Omega-Interferon in IFN-naive patients with chronic hepatitis C.

American Gastroenterological Association 2002 Annual Meeting, San Francisco, CA, March 2002

**Klempa B, Krüger DH, Labuda M:**

Hantaviruses in Slovakia.

18<sup>th</sup> Central-Slovakian Medical Days, Martin, Slovakia, May 2002

**Klempa B, Schmidt HA, Ulrich R, Kaluz S, Labuda M, Meisel H, Hjelle B, Krüger DH:**

Phylogenetic relationship and putative host-dependent genetic differences between Dobrava hantaviruses from different hosts, *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis*.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 143

**Klempa B, Schmidt HA, Ulrich R, Kaluz S, Labuda M, Meisel H, Hjelle B, Krüger DH:**

Phylogenetic analysis of Dobrava hantaviruses from different hosts, *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis*.

8<sup>th</sup> European Workshop on Virus evolution and Molecular Epidemiology, Leuven, Belgium, Sept. 2002

Abstr.: Infect. Genet. Evol. 77 (2003), in press

**Kraus AA, Raftery MJ, Hippenstiel S, Ulrich R, Schönrich G, Krüger DH, Suttorp N:**

Hantaan virus infection of human endothelial cells.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 336

**Kraus AA, Raftery MJ, Ulrich R, Schönrich G, Krüger DH:**

Hantaan virus infection of human endothelial cells.

Abstr. 1. Workshop Society for Virology, Study group "Immunobiology of Viral Infections", Schloß Zeilitzheim, Oct. 2002, p. XXXI

**Krüger DH:**

From mice to men: Hantaviruses in Central Europe.

Heidelberg Academy of Sciences Conference on „New Approaches for Diagnosis and Therapy of Pathogenic Viruses“, Heidelberg, April 2002

**Krüger DH:**

Hantaviruses in Europe and worldwide: Virulence towards humans.

Internat. Symposium „Facing the Threat by Intentionally Spread Microorganisms“, Free University Berlin, Nov. 2002

**Märsch S, Endres AS, Krüger DH, Meisel H:**

Functional analysis of HBV variants derived from an immunosuppressed patient with endstage liver disease in hepatoma cells.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 422

**Märsch S, Endres AS, Meisel H:**

High replication phenotype of complex HBV variants accumulating during development of liver cirrhosis in an immunosuppressed patient.

Abstr. International Meeting of the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Asilomar, CA, Sept. 2002, p. 90

**Meisel H:**

EBV-Infektion – Epidemiologie, virologische Diagnostik und Regulation der Virusreplikation.

3. Symposium “Infektionen nach Organtransplantationen” Berlin, Feb. 2002

**Meisel H, Endres A:**

Intrathekale Synthese von Masern-spezifischen Antikörpern bei Enzephalitiden ungeklärter Ätiologie.

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie, Berlin, Nov. 2002

**Mücke M:**

Besonderheiten der DNA-Erkennung und Spaltung durch die Restriktionsendonuklease *EcoRII*.

Öffentliche Dissertationsverteidigung, Institut für Biologie der Humboldt-Universität zu Berlin, Okt. 2002

**Müller DB, Raftery MJ, Schönrich G:**

Apoptosis induction by HSV-1 infection of immature dendritic cells.  
Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 337

**Prösch S:**

Polyomavirusinfektionen – welche diagnostischen Tests sind hilfreich?  
Interdisziplinäres Symposium „Infektionen nach Organtransplantation, Management der EBV- und Papillomavirusinfektion“, Berlin, Feb. 2002

**Prösch S:**

Mechanismen der HCMV-Reaktivierung – Einfluß von Glukokortikoiden.  
Kolloquium Schering AG, Berlin, Mai 2002

**Prösch S:**

Cross-talk of immune system and cytomegalovirus.  
Internat. Symposium SFB 421 on „Infection and antigen processing“, Berlin, Nov. 2002

**Prösch S, Volk HD:**

From the molecular mechanism of human cytomegalovirus (re)activation to new therapeutical concepts.  
Gemeinsame Herbsttagung der Gesellschaften für Biochemie und Molekularbiologie und der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Sept. 2002

**Prösch S, Wuttke R, Priemer C, Wendt CEC, Asadullah K, Krüger DH, Volk HD:**

New concepts for inhibition of HCMV reactivation and replication.  
Abstr. 4<sup>th</sup> Symposium on CMV-related Immunopathology, Berlin, Sept. 2002, p. 15

**Raftery MJ, Wieland D, Gronewald S, Müller DB, Schönrich G:**

Immunosuppression of human dendritic cells by cmvIL10.  
Abstr. 1. Workshop Society for Virology, Study group “Immunobiology of Viral Infections”, Schloß Zeilitzheim, Oct. 2002, p. XXIX

**Raftery MJ, Kraus AA, Ulrich R, Krüger DH, Schönrich G:**

Hantaan virus infection of human dendritic cells.  
Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Erlangen, April 2002, p. 354



**Reich S:**

Reaktionsmechanismus der Typ-III-Restriktionsendonuklease *EcoP15I* – Neue Erkenntnisse durch Rasterkraftmikroskopie (SFM).

Vortrag Institut für Physik der Humboldt-Universität zu Berlin, Nov. 2002

**Reinhold S, Budde K, Fritsche L, Neumayer H, Krüger DH, Meisel H:**

Clinical course and virological monitoring of renal transplant recipients with chronic hepatitis C.

XIX<sup>th</sup> International Congress of the Transplantation Society, Miami, USA, Aug. 2002, Abstr.: Transplantation 74 (2002) Suppl. 4, 2940

**Reip A, Kühl JS, Heiden A, Ebell W, Meisel H:**

Incidence and relevance of viral infections in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Abstr. XII<sup>th</sup> International Congress of Virology, Paris, Juli 2002, p. 446

**Reip A, Meisel H:**

Vorhersagewert verschiedener CMV-Marker für die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie bei Patienten nach Organtransplantationen.

Workshop “Aktuelle Aspekte in der virologischen Diagnostik”, Hamburg, März 2002

**Reuter M:**

Restriktions- und Modifikationsenzyme: Primitive antivirale Abwehrsysteme der Bakterien oder mehr?

Antrittsvorlesung an der Med. Fakultät Charité, Berlin, Dez. 2002

**Schönrich G:**

Dendritische Zellen: Garant oder Achillesferse der antiviralen Immunabwehr?

Wiss. Kolloquium am Robert-Koch-Institut, Berlin, März 2002

**Schönrich G:**

Virale Infektionen: Mechanismen der Immunevasion.

Wiss. Kolloquium am Paul-Ehrlich-Institut, Langen, April 2002

**Schönrich G:**

Targeting the function of mature dendritic cells by human cytomegalovirus: a multi-layered viral defense strategy.

Abstr. Workshop “Molecular mechanisms of immune modulation: Lessons from viruses”, Madrid, Feb. 2002, p. 41

**Ulrich R:**

Entwicklung einer potentiellen Hantavirusvakzine auf der Basis rekombinanter Proteine.  
Wiss. Kolloquium am Institut für Biologie/Parasitologie, Humboldt-Universität, Berlin,  
Jan. 2002

**Ulrich R:**

Entwicklung einer potentiellen Hantavirusvakzine auf der Basis rekombinanter Proteine.  
Wiss. Kolloquium am Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg, April 2002

**Ulrich R:**

Recombinant hantavirus proteins as potential hantavirus vaccines.  
Internationale Konferenz „New Approaches for Diagnosis and Therapy of Pathogenic  
Viruses“, Heidelberg, April 2002

**Ulrich R:**

Rekombinante Proteine und Virus-ähnliche Partikel als potentielle Hantavirusimpfstoffe.  
DECHEMA-Tagung, Wiesbaden, Juni 2002  
Abstr.: Chemie Ingenieur Technik 74 (2002) 711

**Ulrich R:**

Die Bedrohung durch neue Viren: Der Fall „Hantavirus“  
Wiss. Kolloquium an der Bundesforschungsanstalt für Viruserkrankungen der Tiere,  
Wusterhausen/Dosse, Dez. 2002

**Vogel JU, Cinatl jr J, Weimer E, Scholz M, Prösch S, Blaheta R, Cinatl J, Doerr HW:**

Thrombin-mediated signaling differentially inhibits the human cytomegalovirus major  
immediate-early promoter and activates IL-6 and IL-8 transcription in retinal pigment  
epithelial cells.

Abstr. XII<sup>th</sup> Congress of Virology, Paris, France, July/Aug. 2002, p. 150

**Wetzel K, Meisel H, Neifer S, Schielke E:**

A prospective investigation of neurological, neuropsychological and virological  
parameters in formerly untreated HIV-infected patients with ABS/AZT/3TC.

10<sup>th</sup> Conference on Neuroscience of HIV Infection, Düsseldorf, Juni 2002

Abstr.: J. Neurovirool. 8 (2002) Suppl. 1, 198

## ***G.2. Öffentlichkeitsarbeit***

### **Krüger DH:**

Hantavirusinfektion – die „unbekannte“ Ursache des akuten Nierenversagens.  
Kuratorium für Hemodialyse, Berlin, Mai 2002

### **Schmidt MFG, Krüger DH:**

Die Abwehrkräfte von Mensch und Tier: Von Molekülen, Zellen und Impfungen.  
Vortragsveranstaltung, Kulturscheune Kähnsdorf (Land Brandenburg), Nov. 2002

### **Ulrich R:**

Ist die Bismarckratte ein Reservoirwirt und Überträger von Hantaviren?  
Weiterbildungsveranstaltung des Landesumweltamts Brandenburg, Referat W6,  
Lebus, Okt. 2002

## H. Öffentliche Institutskolloquien/Gastvorlesungen des Jahres 2002

<b>Datum</b>	<b>Referent</b>	<b>Thema</b>
27.02.	<b>Ralf Schumann</b> Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Charité, Berlin	Toll-like Rezeptoren: Molekulare Sinnesorgane für Infektionserreger
13.03.	<b>Liv Bode</b> Robert Koch-Institut, Berlin	Humane Borna Disease-Virusinfektion und Depression – welche Bedeutung haben neuentdeckte Infektionsmarker?
17.04.	<b>Bernd H. Kalinna</b> Institut für Biologie, Abt. Parasitologie, Humboldt-Universität, Berlin	Entwicklung eines Transgenesis-Systems für Schistosomen unter Verwendung von Plasmiden und mobilen genetischen Elementen (Transposons/Retrotransposons/Retroviren)
06.05.	<b>Ryohei Terauchi</b> Iwate Biotechnology Research Center, Kitakami, Iwate, Japan	SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) techniques and their applications: Rice cell death caused by fungal elicitor
15.05.	<b>Christian Sinzger</b> Institut für Virologie, Universität Tübingen	Zelltropismus von HCMV
22.05.	<b>Florian Kern</b> Institut für Med. Immunologie, Universitätsklinikum Charité, Berlin	Verwendung synthetischer Peptide zur Definition von T-Zell-Epitopen und zum Monitoring Antigen-spezifischer T-Zell-Antworten
27.05.	<b>Matthias Platzer</b> Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena	Vergleichende Genomanalyse von Mensch und Maus
25.09.	<b>John Sinclair</b> Department of Medicine, University of Cambridge, UK	Latency and reactivation of HCMV
16.10.	<b>Peter Friedhoff</b> Institut für Biochemie, Justus-Liebig-Universität Gießen	DNA restriction versus repair: Comparative analysis of Sau3AI and the mismatch repair protein MutH
06.11.	<b>Peter Löser/Daniel Kümin</b> DeveloGen AG Berlin	Biology of ovine adenovirus, a novel gene transfer vector
11.12.	<b>Axel Rethwilm</b> Institut für Virologie, Med. Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden	Zwischen HIV und HBV: die Replikationsstrategie der Foamyviren

Sonderdruck

# Münchener Medizinische Wochenschrift

Münch. med. Wochschr.

*Schriftleitung:* H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1 · *Verlag:* J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

*Alleinige Anzeigen-Aannahme:* Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 · Fernsprecher 89 60 96

102. Jahrgang 1960

Nr. 46 (Seite 2279—2283)

Aus dem Inst. für Med. Mikrobiol. und Epidemiologie der Humboldt-Universität Berlin (Dir.: Prof. Dr. phil. Dr. med. *P. Oesterle*), dem Institut für Virologie der Humboldt-Universität Berlin (Dir.: Prof. Dr. med. *E. Edlinger*) und dem Institut für Seuchenschutz — Impfanstalt — Berlin (Dir.: Dr. med. *W. Saatz*)

## Komplementbindende Vakzine-Antikörper vor und nach Pocken-Schutzimpfungen

von W. ROHDE, U. SCHNEEWEISS und O. KUHN

**Zusammenfassung:** Die in der vorliegenden Arbeit erstmals erprobte Kapillarblutmethode ist für den Nachweis von KB-Antikörpern bei Virusinfektionen und bei Schutzgeimpften geeignet. Infolge der geringen Blutmenge eignet sie sich besonders für epidemiologische Untersuchungen an Säuglingen und Kleinkindern.

Die schwer zu erfassenden KB-Titerbewegungen bei Impfungen aus Kinderheimen, Säuglingskrippen und Schulfürsorgen konnten damit erstmalig auch für die Pocken-Schutzimpfung im Raume Berlins sichergestellt werden. Es ergaben sich dabei gewisse Parallelen zum Antikörperbild einer natürlichen Infektion.

Bei einer schonenden Applikation von abgeschwächtem lebendem Virus, für die die Pocken-Schutzimpfung das älteste Beispiel ist, sind demnach keineswegs immer KB-Titerbewegungen zu erwarten. Im Falle der Vakzinierung übersteigt beispielsweise die tatsächliche Schutzquote den Prozentsatz der meßbaren KB-Titer erheblich, und der Infektionsschutz ist erfahrungsgemäß auch dann noch vorhanden, wenn vorher aufgetretene Titer auf unerschwellige Werte abgesunken sind.

## Anlage 2

### *Auszug aus dem Vorlesungsverzeichnis der Humboldt-Universität*

#### Sommersemester 2002

- 40 161 Medizinische Mikrobiologie einschl. Virologie (1. klin. Sem. HM)**  
VL Di 10:00-11:30 wöch. DOR 94 D. H. Krüger  
Mi 12:00-13:30 wöch.
- 40 162 Mikrobiologie/Virologie (2. klin. Sem. HM)**  
KU Mo-Fr 10 x 6 Std. 14tgl. DOR 94 S. Prösch,  
H. Heider, J. Jantschak,  
D. H. Krüger, M. Meisel,  
M. Niedrig,  
A. Reip, M. Reuter,  
S. Scherneck,  
G. Schönrich, R. Ulrich
- 40 163 Med. Mikrobiologie/Virologie (2. Stdj. MP/PP)**  
VL n. V. n. V. mtl. ZI 5 H. Heider
- 40 164 Allgemeine und molekulare Virologie (DB)**  
VL n. V. n. V. n. V. n. V. M. Reuter,  
M. Baier, H. Heider,  
D. H. Krüger, R. Kurth,  
H. Meisel, S. Prösch,  
S. Scherneck,  
G. Schönrich, R. Ulrich
- 40 165 Allgemeine und molekulare Virologie (DB)**  
KU n. V. n. V. 14tgl. PH 12 H. Meisel, H. Heider,  
D. H. Krüger, C. Priemer,  
S. Prösch, A. Reip,  
M. Reuter, R. Ulrich
- 40 166 Mikrobiologie/Virologie (7. Sem. ZM)**  
KU Mo-Fr n. V. n. V. DOR 94 H. Heider, S. Prösch,  
G. Schönrich, R. Ulrich
- 40 818 Probleme der medizinischen und molekularen Virologie (fak.)**  
SE Do 16-18 n. V. S 20-VI D. H. Krüger, R. Ulrich u. a.  
**Neueste Publikationen in der Virologie (DB)**  
OS Mo 18-20 14tgl. S 20-VI M. Reuter u. a.

Wintersemester 2002/2003

- 40 108 Praktikum der Mikrobiologie und Immunologie (2. klin. Sem. HM, Block)**  
PR/SE Mo-Fr 10 x 6 Std. n. V. DOR D. H. Krüger u. a.  
96 u. a.
- 40 144 Mikrobiologie/Virologie (2. Stdj. MP/PP - Präsenzstudium)**  
VL n. V. n. V. mtl. ZI 5 H. Heider
- 40 145 Mikrobiologie/Virologie (3. Stdj. MP/PP; BF)**  
VL n. V. n. V. mtl. ZI 5 H. Heider
- 40 146 Medizinische Mikrobiologie einschl. Virologie (1. klin. Sem. HM)**  
VL Di 10:00-11:30 wöch. DOR D. H. Krüger  
94  
Mi 12:00-13:30 wöch. DOR  
94
- 40 147 Allgemeine und molekulare Virologie (DB)**  
KU n. V. n. V. 14tgl. PH 12 H. Meisel, A. S. Endres  
H. Heider, O. Kershaw,  
N. Kleinkauf, D. H. Krüger,  
C. Priemer, S. Prösch,  
M. Reuter, R. Ulrich
- 40 148 Mikrobiologie/Virologie (2. klin. Sem. HM)**  
KU Mo-Fr 10 x 6 Std. 14tgl. DOR S. Prösch, A. S. Endres,  
94 H. Heider, J. Jantschak,  
O. Kershaw, N. Kleinkauf,  
D. H. Krüger, H. Meisel,  
M. Niedrig, M. Reuter,  
S. Scherneck,  
G. Schönrich, R. Ulrich
- 40 149 Mikrobiologie/Virologie (7. Sem. ZM)**  
KU Mo-Fr n. V. n. V. DOR H. Heider, S. Prösch,  
94 G. Schönrich, R. Ulrich
- 40 939 Probleme der medizinischen und molekularen Virologie**  
SE Do 16.00-18.00 n. V. S 20-VI D. H. Krüger, R. Ulrich u. a.
- 40 973 Mikrobiologisches Praktikum einschl. Virologie (7. Sem. ZM)**  
PR/SE Mo-Fr 5 x 6 Std. n. V. DOR D. H. Krüger u. a.  
94
- 401050 Allgemeine und molekulare Virologie (DB)**  
VL n. V. n. V. n. V. n. V. M. Reuter, M. Baier,  
H. Heider, D. H. Krüger,  
R. Kurth,  
H. Meisel, S. Prösch,  
S. Scherneck, R. Ulrich

**Neueste Publikationen in der Virologie (DB)**  
OS Mo 18-20 14tgl. S 20-VI

M. Reuter u. a.



## Anlage 4

### *„Seminarsprecher des Jahres“ des Institutes für Virologie*

1990	W. H. Gerlich, Göttingen/Gießen
1991	H. Gelderblom, Berlin
1992	A. S. von Kekulé, Martinsried
1993	R. Kurth, Langen
1994	U. Heinemann, Berlin-Buch
1995	T. Mettenleiter, Insel Riems
1996	Å. Lundkvist, Stockholm
1997	L. Gürtler, München
1998	A. Kage, Berlin
1999	T. F. Meyer, Tübingen/Berlin
2000	K. Hamprecht, Tübingen
2001	L. Gürtler, Greifswald
2002	J. Sinclair, Cambridge

Seit 1990 wählen die akademischen Mitarbeiter des Institutes den Gastdozenten der öffentlichen Institutskolloquien/Gastvorlesungen, der als „Seminarsprecher des Jahres“ geehrt wird.

Anlage 5

*Charité*



**4<sup>th</sup> Symposium on CMV-related  
Immunopathology**

# „4<sup>th</sup> Symposium on CMV-related Immunopathology“

September 26-28, 2002

Berlin, Charité Medical School

## Opening

D. H. Krüger, Director of the Institute of Virology  
C. Frömmel, Dean for Science and Research of the Charité  
S. Prösch, Organizer

---

### CMV-Pathogenesis: virus- and immune-related effects (PART I)

Chair: J. Sinclair and H. D. Volk

---

T-cell reactivity to CMV: state of the art	F. Kern, Berlin, Germany
Regulation of MHC-class I restricted antigen presentation in human cytomegalovirus infection	B. Plachter, Mainz, Germany
CMV disruption of MHC class II expression	D. Sedmak, Columbus, USA
Cytomegalovirus interference with interferon receptor signaling	H. Hengel, Berlin, Germany
HCMV infection of dendritic cells	G. Jahn, Tübingen, Germany
News on HCMV's ability to interfere with NK and T cell recognition	C. Söderberg Naucner, Stockholm, Sweden

---

### CMV-Pathogenesis: virus- and immune-related effects (PART II)

Chair: D. Sedmak and D. H. Krüger

---

Immune interaction with CMV-infected endothelium	J. Waldman, Columbus, USA
Latency and reactivation of human cytomegalovirus	J. Sinclair, Cambridge, Great Britain
HCMV influence on cell cycle regulation and apoptosis	C. Hagemeier, Berlin, Germany
CMV protein-protein interactions	M. Winkler, Ulm, Germany
Dynamics of CMV replication and immune control of replication	V. Emery, London, Great Britain

---

## **Novel strategies in HCMV diagnostics and therapy**

Chair: C. Bruggeman and H. W. Doerr

---

Measurement of CMV DNA levels and CMV-specific CD4+ and CD8+ lymphocyte counts in patient specimens: Requirements for test quality and practicability in a routine diagnostic service	W. Preiser, Frankfurt, Germany
Mechanisms and diagnosis of cytomegalovirus resistance	D. Michel, Ulm, Germany
Activity of 7,8-dihydro-isoquinoline-6-carboxyl acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethyl]amide hydrochloride salt and related compounds as selective inhibitors of HCMV replication	J. Neyts, Leuven, Belgium
Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts	P. Reusser, Porrentruy, Switzerland
New concepts for inhibition of HCMV reactivation and replication	S. Prösch, Berlin, Germany
New developments in CMV vaccination	L. Meric, Marcy l'Étoile, France

---

## **CMV-Pathogenesis: Clinical aspects**

Chair: P. Reinke and G. Jahn

---

The effect of CMV infection on chronic rejection of kidney transplants	I. Lautenschlager, Helsinki, Finland
Manipulation of CMV-specific immune responses	H. Einsele, Tübingen, Germany
CMV in immunoprivileged sites: CMV retinitis	M. Scholz, Frankfurt, Germany
CMV and arteriosclerosis	C. Bruggeman, Maastricht, Netherlands
Postnatal transmission of CMV infection	K. Hamprecht, Tübingen, Germany

### **Closing remarks**