Virulenzförderndes Virus in *Toxoplasma gondii* entdeckt

**Ein internationales Team aus kanadischen, amerikanischen und britischen Wissenschaftlern hat ein neues RNA-Virus entdeckt, welches den weit verbreiteten menschlichen Protozoenparasiten *Toxoplasma gondii* infiziert. Das *Apocryptovirus odysseus* genannte Virus scheint die Virulenz von *T. gondii* zu erhöhen und ist wohl mit einem schweren Verlauf der von dem Parasiten verursachten Toxoplasmose bei immunkompetenten Menschen assoziiert. Dies weist darauf hin, dass das Virus die Symptomatik einer Toxoplasmose beim Menschen moduliert.**

Toxoplasmose ist eine Infektionskrankheit, von der etwa ein Drittel der Weltbevölkerung betroffen ist. Der Erreger der Parasitose ist *Toxoplasma gondii*, ein Protozoenparasit aus der Gruppe der Apikomplexa. Katzen sind der einzige bekannte Endwirt, also der Wirt, in denen sich der Parasit sexuell vermehrt. Alle anderen Säugetiere und Vögel fungieren als Zwischenwirte, in denen sich *T. gondii* ungeschlechtlich reproduziert. Der einzellige Parasit lebt und vermehrt sich intrazellulär und kann jede kernhaltige Zelle infizieren. Der natürliche Lebenszyklus von *T. gondii* findet zwischen Katzen und Nagetieren statt. Infizierte Katzen scheiden mit ihrem Kot Oozysten aus, die innerhalb von 1-5 Tagen zwei Sporozysten mit je vier Sporozoiten bilden. Zwischenwirte infizieren sich durch orale Aufnahme von sporulierten, infektiösen Oozysten. Im Darm des Zwischenwirts werden die Sporozoiten freigesetzt und infizieren Darmepithelzellen. Die Sporozoiten verwandeln sich in schell wachsende Tachyzoiten, die sich in spezialisierten Vakuolen vermehren. Infizierte Zellen sterben schließlich ab und entlassen neu produzierte Tachyzoiten in den Blutkreislauf, von wo aus der Parasit Zellen anderer Organe und Gewebe, einschließlich des Gehirns, befallen kann. Innerhalb ihrer neuen Wirtszellen wandeln sich die Tachyzoiten in langsam wachsende Bradyzoiten um, die in Gewebezysten latent lebenslang überdauern. Katzen infizieren sich, wenn sie einen Gewebezysten beherbergenden Zwischenwirt fressen. Menschen erkranken an Toxoplasmose, wenn sie unzureichend gegartes, mit Gewebezysten infiziertes Fleisch verzehren. Andere Übertragungswege beinhalten den Verzehr von mit Oozysten kontaminierten Nahrungsmitteln und den Umgang mit Bodenproben und Katzenstreu, die mit Katzenkot verunreinigt sind. Des Weiteren kann *T. gondii* durch Bluttransfusionen und durch transplantierte Organe übertragen werden. Auch kann der Parasit einen Fötus infizieren, wenn sich die werdende Mutter während der ersten drei Monate der Schwangerschaft erstmalig mit *T. gondii* ansteckt [1].

Toxoplasmose ist bei immunkompetenten Menschen normalerweise eine selbstlimitierende Krankheit mit geringer Symptomatik. Klinische Erkrankungen treten nur bei immungeschwächten Patienten auf (AIDS-Patienten sowie immunsupprimierten onkologischen Patienten und Transplantationspatienten). Allerdings gibt es hypervirulente *T. gondii*-Stämme, die auch bei immunkompetenten Menschen schwere Toxoplasmose-Erkrankungen auslösen können. Nun hat eine internationale Forschergruppe unter der Leitung der Universität Toronto, Kanada, Beweise geliefert, dass die Hypervirulenz bestimmter *T. gondii*-Stämme wohl auf das Vorhandensein eines parasitenspezifischen, bislang nicht beschriebenen Virus zurückzuführen ist [2].

Das ursprüngliche Ziel der Studie war die Charakterisierung von neuroinflammatorischen RNA-Viren, die eine Rolle bei der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen spielen könnten. Dazu wurden mithilfe von computerbasierten Analyseverfahren Gesundheits- und Sequenzierungsdaten von über 7,5 Millionen Bioproben nach unbekannten neurotropen RNA-Viren druchsucht. Dabei entdeckten die Forscher Sequenzen eines neuen Narnavirus (zu den Merkmalen der Narnaviren siehe Textkasten) in den Proben eines Forschungsprojektes, bei dem menschliche Zellen (neuronale Stammzellen, ausdifferenzierte neuronale Zellen und Monozyten) experimentell mit dem *T. gondii*-RUB-Stamm infiziert worden waren. In Proben, die mit anderen *T. gondii*-Stämmen infiziert waren, und in Kontrollproben wurden die Sequenzen des Narnavirus hingegen nicht gefunden. *T. gondii*-RUB ist ein hypervirulenter Stamm, der 1991 von einem immunkompetenten Soldaten mit Fieber, Myalgie, Leukopenie, Niereninsuffizienz und Atemversagen in Französisch-Guayana isoliert worden war. Das neuentdeckte *T. gondii*-infizierende Virus wurde *Apocryptovirus odysseus* (Ao) benannt. Der Gattungsname leitet sich vom griechischen Wort für „verbergen“ (αποκρύπτω) ab, weil der Artname sich auf den griechischen Soldaten bezieht, der die Idee zum Trojanischen Pferd hatte. Dieser Name wurde deshalb gewählt, weil das Virus den Parasiten sozusagen als Trojanisches Pferd nutzt, um in menschliche Zellen zu gelangen.

Zur Überprüfung, dass Ao nur in Proben zu finden ist, wenn in diesen auch *T. gondii* präsent ist, wurden die 7,5 Millionen Bioproben erneut analysiert. Bei einem weiteren Forschungsprojekt, bei dem Mausmakrophagen mit verschiedenen *T. gondii*-Stämmen infiziert worden waren, wurde in zwei Proben Ao entdeckt. Dabei war die eine Ao-positive Probe wieder mit *T. gondii*-RUB infiziert, während die zweite Ao-positive Probe den *T. gondii*-Stamm COUGAR beherbergte. *T. gondii*-COUGAR wurde von einem Berglöwen isoliert und ist wohl identisch mit einem Stamm, der für einen Toxoplasmose-Ausbruch mit 3000-7000 infizierten Personen in Britisch Columbia in 1994/95 verantwortlich war. Wie *T. gondii*-RUB ist auch *T. gondii*-COUGAR ein hypervirulenter Stamm. So war beispielsweise die Inzidenz von Netzhautentzündungen (Retinitis) unter den immunkompetenten Patienten beim Toxoplasmose-Ausbruch in Britisch Columbia besonders hoch.

Neben dem Nachweis von Ao-Sequenzen in Bioproben konnte das Virus mittels Polymerasekettenreaktion auch in menschlichen Fibroblasten herangezogenen *T. gondii*-RUB und -COUGAR-Stämmen nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war Ao in dem nicht hypervirulenten *T. gondii* RH(delta htp)-Stamm nicht detektierbar. Dieses Ergebnis bestätigt, dass Ao wohl nur in hypervirulenten *T. gondii*-Stämmen vorkommt.

Um zu untersuchen, ob die Anwesenheit von Ao in dem *T. gondii*-Stamm RUB für die Hypervirulenz des Parasiten verantwortlich ist, wurden die Datensätze der experimentell infizierten menschlichen Zellen hinsichtlich einer Heraufregulierung des Typ I-Interferon-Gens *Ifnb1* analysiert. Typ I-Interferone spielen eine wichtige Rolle bei viralen Infektionen und aktivieren antimikrobielle Programme in Zellen. Für zwei Zelltypen, neuronale Stammzellen und Makrophagen, waren RNA-Sequenzierungsdaten verfügbar. Im Vergleich zu neuronalen Stammzellen, die mit Ao-negativen *T. gondii*-Stämmen infiziert waren, zeigten *T. gondii*-RUB beherbergende neuronale Stammzellen eine 26-fach erhöhte *Ifnb1*-Expression. Eine ähnlich erhöhte *Ifnb1*-Expression wurde auch bei mit *T. gondii*-RUB infizierten Mausmakrophagen beschrieben. Zudem wurde festgestellt, dass der IFNB1-Signalweg für eine zelluläre Antwort auf Virusinfektionen spezifisch in den *T. gondii*-RUB infizierten Zellen heraufreguliert war. Dieses Ergebnis unterstützt das Vorhandensein einer spezifischen antiviralen Immunantwort der Wirtszelle gegen Ao. Zudem induzierte *T. gondii*-RUB eine viel stärkere Entzündungsreaktion in Zellen als Ao-negative *T. gondii*-Stämme. Dies deutet darauf hin, dass *T. gondii*-RUB außerordentlich entzündungsfördernd ist. Eine ähnliche Entzündungsreaktion wurde auch in menschlichen, mit *T. gondii*-RUB infizierten Makrophagen gefunden, wenngleich die Antwort weniger spezifisch und ausgeprägt war.

Obwohl für Protozoen aus der Gruppe der Apicomplexa Viren beschrieben sind, waren bislang keine *T. gomdii*-spezifischen Viren bekannt. Das in der hier besprochenen Studie entdeckte Virus *A. odysseus* gehört interessanterweise zu den Narnaviren, einer Gattung von Viren, die eigentlich Pilze befallen. Da die Ergebnisse nur auf *In-Silico*-Analysen von experimentellen Labordaten beruhen, ist es bislang ungeklärt, ob Ao auch in natürlichen Isolaten vorkommt. Des Weiteren ist es unmöglich, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Ao und Entzündungsreaktionen des Wirtes aus den *In-Silico*-Daten herzuleiten. Allerdings gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Virus und Entzündungsreaktionen in menschlichen Zellen. Diesbezüglich ist es interessant, darauf hinzuweisen, dass das Doppelstrang-RNA-Virus CSpV1, das den zu den Apicomplexa gehörenden Parasiten *Cryptosporidium parvum* infiziert, ebenfalls eine Typ I-Interferone-Entzündungsreaktion in Mäusen und in der Zellkultur auslöst, wodurch die Wirtsabwehr geschwächt wird. Somit ist es durchaus plausibel, dass Ao für Entzündungsreaktionen bei *T. gondii*-RUB- und COUGAR-Infektionen ursächlich verantwortlich sein kann. Die virusvermittelte Hypervirulenz erfogt wahrscheinlich durch ins Zytosol gelangte virale RNA, mit dem Effekt, dass pathogen-assoziierte molekulare Muster Entzündungsreaktionen auslösen, was zu gesteigerten Symptomen führt, bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der antiparasitischen Immunabwehr des Wirtes.

[1] D. Steverding, K.M. Tyler, Microbiol. Today **42**, 10 (2015). – [2] P. Gupta et al., Virus Evol. **10**, veae040 (2024).

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*

Textkasten

|  |
| --- |
| Merkmale der Narnaviren |
| * Narnaviren sind Einzelstrang-RNA-Viren mit positiver Polarität.
* Narnaviren bestehen nur aus einem nackten RNA-Molekül ohne Kapsid und Strukturproteine. Der Name leitet sich vom Englischen „*naked RNA*“ ab.
* Das 2,5-2,9 kb große Genom hat nur einen offenen Leseraster, der für eine RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) kodiert.
* Die Replikation der Narnaviren erfolgt im Zytoplasma, wo das RNA-Molekül mit RdRp einen Komplex bildet (Abb.).
* Narnaviren bilden keine Viruspartikel. Das Genom wird horizontal bei der geschlechtlichen Vermehrung ihrer Wirtszellen oder vertikal bei der ungeschlechtlichen Vermehrung auf die Tochterzellen übertragen.

Abb.: Schematische Darstellung des intrazellulären Ribonukleoprotein-Komplexes der Narnaviren. [Abb. D. Steverding nach Vorlage] |