

Schutz von Mäusen gegen Friend-Leukämie durch aktive bzw. passive Immunisierung mit isoliertem Virus-Glykoprotein bzw. seinem Antiserum

Protection of Mice against Friend Leukemia by Active and Passive Immunization with Isolated Viral Glycoprotein and its Antiserum Respectively

Gerhard Hunsmann, Volker Moennig *, Eveline Seifert und Werner Schäfer

Max-Planck-Institut für Virusforschung, Tübingen

(Z. Naturforsch. 30 c, 309–310 [1975]; eingegangen am 10. Januar 1975)

Murine Leukemia, Immunization, Viral Glycoprotein, Glycoprotein Antiserum

Mice could be protected against Friend leukemia virus infection by inoculation with highly purified viral glycoprotein GP₇₁ or its specific antiserum.

Kürzlich konnte das Hauptglykoprotein (GP₇₁) des Friend-Leukämie-Virus der Maus (FLV) in physikalisch-chemisch und seroimmunologisch reiner Form isoliert werden^{1,2}. GP₇₁ ist ein Bestandteil der Oberfläche des Virus^{3,4}. Es repräsentiert das hämagglutinierende und interferierende Prinzip desselben und induziert – wie die Untersuchung eines GP₇₁-spezifischen Antiserums vom Kaninchen zeigte – die Bildung Virus-neutralisierender Antikörper im Organismus⁴. Da es auch in der Wirtszelle auf der Oberfläche lokalisiert ist, wirken die gegen diese Komponente gerichteten Antikörper in Gegenwart von Komplement zytotoxisch⁵.

Diese Erkenntnisse ließen erwarten, daß eine aktive bzw. passive Immunisierung gegen Friend-Leukämie mit isoliertem GP₇₁ bzw. seinem spezifischen Antiserum möglich ist⁴. Im folgenden soll kurz über die Ergebnisse von zwei Versuchen berichtet werden, die diese Erwartung zu bestätigen scheinen.

Für die aktive Immunisierung wurde hochgereinigtes GP₇₁ von FLV in komplettem Freund'schen Adjuvans emulgiert⁴ und in fallenden Konzentrationen an 12 Wochen alte männliche Mäuse des hoch ingezüchteten STU-Stammes verimpft, der eine sehr geringe spontane Leukämierate zeigt. Komplettes Adjuvans nach Freund wurde deshalb in diesem ersten Versuch benutzt, weil eine entsprechende Vakzine im Kaninchen die Bildung relativ hoher Antikörpertiter gegen GP₇₁ hervorgerufen hatte⁴. Vier Wochen nach der 1. Impfung wurden die Tiere mit der Vakzine „geboostert“ und eine Woche darauf mit FLV intraperitoneal infiziert (0,2 ml eines filtrierten, einprozentigen Extraktes einer leukämischen Milz). Verschiedene Kontrollen liefen parallel (s. Tab. I). Vier Wochen nach der Testinfektion wurden die Seren von einigen Versuchsreihen gesammelt und anschließend im XC-Test⁴ ihr Gehalt an Plaque-bildendem Virus (PBE) bestimmt. Außerdem wurde das Gewicht der Milz jedes Tieres ermittelt. Die Ergebnisse dieses Versuches faßt Tab. I zusammen.

Die Milzgewichte, die man allgemein als Kriterium für den Grad der Erkrankung heranzieht, nehmen – wie bereits andere Autoren nachwiesen⁶ – schon nach alleiniger Behandlung der infizierten Tiere mit Freund Adjuvans deutlich ab. Das zeigt auch unser Versuch, wenn man die Kontrollreihen 7 und 8 vergleicht. War in der Vakzine eine ausreichende Menge von GP₇₁ (Reihe 1: 90 µg) enthalten, so ging das Milzgewicht noch weiter zurück. Der Umfang der in unserem Versuch eingesetzten Kollektive, die wegen Materialmangels nicht größer gewählt werden konnten, reicht allerdings nicht aus, diesen Unterschied statistisch eindeutig abzusichern. Dafür zeigte aber die Untersuchung der Seren im XC-Test klar, daß zumindest durch Impfung mit 90 µg GP₇₁ pro Tier eine Immunität gegen das

Reihe	Gesamt-GP ₇₁ pro Maus [µg]	Adjuvans	Anzahl der Mäuse	Infiziert mit FLV	Milzgewichte [mg]			Serum PBE
					Mittelwert	σ _M		
1	90	+	8	+	233	23		0
2	9	+	8	+	583	179		n.g.
3	9·10 ⁻¹	+	8	+	470	96		n.g.
4	9·10 ⁻³	+	10	+	450	111		39
5	9·10 ⁻⁵	+	9	+	850	136		n.g.
6	9·10 ⁻⁷	+	9	+	722	112		n.g.
7	—	+	9	+	430	118		70
8	—	—	8	+	1254	111		49
9	—	+	10	—	73	7		n.g.

Tab. I. Aktive Immunisierung von Mäusen mit GP₇₁-Vakzine gegen Infektion mit Friend-Leukämie-Virus.

σ_M, mittlerer Fehler des Mittelwertes. PBE, Plaque bildende Einheiten in 0,2 ml „gepooltem“ Serum, das 1/10 verdünnt wurde. n.g., nicht geprüft.

* Gegenwärtige Adresse: Institut für Virologie, Tierärztl. Hochschule, D-3000 Hannover-Kirchrode, Bünteweg 17.

Sonderdruckanforderungen an Prof. W. Schäfer, Max-Planck-Institut für Virusforschung, D-7400 Tübingen, Spemannstr. 35/III.



Plaque-bildende Virus erzielt wurde. Ähnliche Mengen von Immunogen wurden in früheren Versuchen⁷ mit gereinigtem Hämagglutinin des Geflügelpest-Virus benötigt, um Junghennen gegen die entsprechende Erkrankung zu schützen.

Für die *passive Immunisierung* wurde ein vom Kaninchen gewonnenes, potentes, GP₇₁-spezifisches Serum verwendet⁴, das FLV noch in einer Verdünnung von etwa 1/3000 neutralisierte. Zwölf Wochen alte männliche STU-Mäuse wurden auf gleiche Weise wie im vorher beschriebenen Versuch mit FLV infiziert. Am 3., 7. und 11. Tage p.i. wurden ihnen dann jeweils 0,4 ml GP₇₁-Antiserum intramuskulär verabfolgt. Zwei Kontrollreihen, von denen die Tiere der einen das entsprechende Kaninchen-Praeimmunserum, die der anderen kein Serum erhielten, liefen mit. Die Anzahl der Tiere pro Reihe betrug 10. Vier Wochen p.i. wurden die Milzgewichte sämtlicher Tiere bestimmt. Das Ergebnis gibt Abb. 1 wieder.

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, hatte die Behandlung mit GP₇₁-spezifischem Serum gegenüber den Kontrollen einen eindeutigen, statistisch gesicherten Effekt auf den Verlauf der Erkrankung.

Danach scheint sowohl auf aktivem wie auf passivem Wege eine Immunisierung gegen Friend-

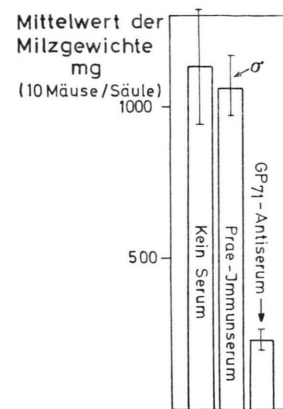


Abb. 1. Passive Immunisierung von Mäusen mit GP₇₁-Antiserum. Mittelwerte der Milzgewichte der FLV infizierten Tiere nach Behandlung mit GP₇₁-Kaninchen-Serum, mit Prae-Immun-Kaninchen-Serum und ohne Serum-Behandlung. 10 Mäuse pro Ansatz. σ = Mittlere Abweichung.

Leukämie mit einer wohldefinierten Virus-Oberflächen-Komponente bzw. deren Antiserum möglich zu sein. Unter Umständen könnte GP₇₁ aber auch durch Interferenz die Virusinfektion im Organismus kupieren. Eingehendere Studien über die Mechanismen, die den beobachteten Phänomenen zugrundeliegen, sind z. Z. im Gange.

¹ V. Moennig, G. Hunsmann u. W. Schäfer, Z. Naturforsch. **28 c**, 785 [1973].

² V. Moennig, H. Frank, G. Hunsmann, I. Schneider u. W. Schäfer, Virology **61**, 100 [1974].

³ R. Witter, H. Frank, V. Moennig, G. Hunsmann, J. Lange u. W. Schäfer, Virology **54**, 330 [1973].

⁴ G. Hunsmann, V. Moennig, L. Pister, E. Seifert u. W. Schäfer, Virology **62**, 307 [1974].

⁵ H. Schwarz *et al.*, in Vorbereitung.

⁶ B. V. Siegel u. J. I. Morton, Blood **29**, 585 [1967].

⁷ W. Schäfer, The Nature of Viruses (ed. G. E. W. Wolstenholme and E. C. P. Millar), p. 91, J. & A. Churchill Ltd., London 1957.