

Hepatitis-C-Virus-Infektion: Unerwartete provirale Funktion des Guanylat-bindenden Proteins 1 (GBP1) entdeckt

- **Das Hepatitis-C-Virus (HCV) kann chronische Lebererkrankungen verursachen - weltweit sind etwa 58 Millionen Menschen betroffen.**
- **Es gibt keinen Impfstoff gegen das Hepatitis-C-Virus.**
- **Forschende des Paul-Ehrlich-Instituts haben herausgefunden, dass das Guanylat-bindende Protein 1 (GBP1) entgegen bisheriger Annahmen eine provirale Wirkung hat, die Virusinfektion also begünstigt.**
- **Die Forschungsergebnisse werfen ein neues Licht auf das Verständnis der Interaktion zwischen HCV und dem menschlichen Wirtsfaktor GBP1 und sollten bei der Anwendung Interferon-basierter Therapien berücksichtigt werden.**

Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts hat wichtige Erkenntnisse über die Rolle des menschlichen Guanylat-bindenden Proteins 1 (GBP1) bei der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus gewonnen. Es hat gezeigt, dass GBP1 eine bislang unbekannte Funktion als pro-viraler Faktor während des HCV-Lebenszyklus übernimmt. Anders als zuvor angenommen hemmt das Protein damit nicht die Infektion, sondern begünstigt sie. Da GBP1 durch Behandlung mit Interferonen induziert wird, weisen die in PLOS Pathogens veröffentlichten Forschungsergebnisse darauf hin, dass bei Interferon-basierten Therapien die unterschiedliche Wirkungsweise von immunregulatorischen Faktoren berücksichtigt werden sollten.

Das Hepatitis-C-Virus - weltweit verbreitet

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, das chronische Lebererkrankungen verursachen kann und weltweit etwa 58 Millionen Menschen betrifft. Impfstoffe gegen HCV stehen nicht zur Verfügung.

Die Infektion mit HCV löst u. a. die Produktion von Interferonen (IFN) vom Typ I und III des menschlichen Immunsystems aus. Die Interferone vermitteln in der Folge antivirale und immunregulatorische Aktivitäten. Durch IFN werden u. a. sogenannte Guanylat-bindende Proteine (GBP) induziert, zu denen auch GBP1 gehört. Es gibt eine Vielzahl von Berichten, die eine antivirale Wirkung der IFN-induzierbaren GBPs auf verschiedene Viren beschreiben.

Bedeutung des menschlichen Proteins GBP1 bei der HCV-Infektion

Die Arbeitsgruppe um Dr. Daniela Bender im Team von Prof. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie des Paul-Ehrlich-Instituts, befasste sich in ihren aktuellen Arbeiten mit der Rolle von GBP1 bei der HCV-Infektion. Hierzu führten die Forschenden eine Reihe von Experimenten durch, darunter quantitative Echtzeit-PCR (Polymerase-Kettenreaktion), Western-Blot-Analysen, konfokale Fluoreszenzmikroskopie (confocal laser scanning microscope, CLSM), hochauflösende STED (Stimulated Emission Depletion) -Mikroskopie sowie Virus-Titration und Reporter-gen-Assays. Das Team beobachtete, dass durch HCV die Expression – das Ablesen der Gene – von GBP1 induziert wird.

GBP1 begünstigt die HCV-Infektion

Darüber hinaus stellte das Forschungsteam fest, dass – entgegen bisheriger Annahmen – die verstärkte Bildung von GBP1 die virale Replikation und Freisetzung des HCV begünstigt. Mithilfe von CLSM- und STED-Analysen entdeckten sie, dass GBP1 zusammen mit dem viralen Strukturprotein HCV. Core in der Nähe des Zellkerns in einem Netzwerk aus Membranen und Lipidtröpfchen zu finden ist. Das Ganze ist Teil eines Membrannetzwerks, das ein typisches Merkmal HCV infizierter Zellen darstellt. GBP1 findet sich zusammen mit HCV Core an der Oberfläche der Lipidtröpfchen, wo es Faktoren bindet, die an der Ausbildung von HCV-Partikeln beteiligt sind. Dadurch begünstigt GBP1 den viralen Zusammenbau und die Freisetzung der Hepatitis-C-Viren.

Diese Forschungsergebnisse werfen ein neues Licht auf das Verständnis der Interaktion zwischen HCV und dem menschlichen Wirtsfaktor GBP1. Sie könnten potenziell zu neuen Therapieansätzen zur Behandlung von HCV-Infektionen führen, die gezielt in die Wechselwirkungen zwischen GBP1 und dem Virus eingreifen. Insbesondere sollten die Erkenntnisse bei der Anwendung Interferon-basierter Therapien berücksichtigt werden.

Originalpublikation

Bender D, Koulouri A, Wen X, Glitscher M, Schollmeier A, Fernandes da Costa L, Murra RO, Carra GP, Habegger V, Praefcke GJK, Hildt E (2024): Guanylate-binding protein 1 acts as a pro-viral factor for the life cycle of hepatitis C virus.

PLoS Pathog 20: e1011976.

[Text](#)