

Schachmatt für Hepatitis B-Viren in der Leber

Forschenden des Helmholtz Zentrums München und der Technischen Universität München ist es in Zusammenarbeit mit Kollegen des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf und des Universitätsklinikum Heidelberg im Tiermodell erstmals gelungen, eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus zu besiegen. Das Team hat in seiner Arbeit gezeigt, dass eine T-Zelltherapie zu einer echten Heilung führen kann. Bislang war es nicht möglich, das Virus komplett zu kontrollieren. Die Veröffentlichung ist jetzt in der Zeitschrift Journal of Clinical Investigation erschienen.

Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) sind ein weltweites Gesundheitsproblem, WHO-Angaben zufolge leiden über 260 Millionen Menschen an einer chronischen Infektion mit dem Virus. Impfungen verhindern zwar HBV-Neuinfektionen, aber für Personen, die sich z.B. bei ihrer Geburt angesteckt haben und chronische Virusträger sind, ist eine Heilung bisher nicht möglich. Arzneistoffe bewirken nur, dass sich die Viren in Leberzellen nicht weiter vermehren. Sie können das Virus aber nicht eliminieren. Langfristig kann es dann zu Komplikationen wie Leberkrebs oder Leberzirrhose (einer Umwandlung von Lebergewebe in funktionsloses Bindegewebe) kommen.

„Eine chronische Hepatitis B ist bislang nicht heilbar. Jetzt konnten wir zeigen, dass die neue Technologie der T-Zelltherapie eine ermutigende Lösung für die Behandlung der chronischen Infektion und den durch das Hepatitis B Virus ausgelösten Leberkrebs darstellt“, erklärt Prof. Dr. Ulrike Protzer, „denn diese „living drugs“ sind das Wirksamste, was uns aktuell zur Verfügung steht“. Sie ist Direktorin des Instituts für Virologie am Helmholtz Zentrum München und an der Technischen Universität München, zweier Partnereinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung.

T-Zellen heilen eine Hepatitis B

Laut Dr. Karin Wisskirchen, Erstautorin der Studie und Wissenschaftlerin am Institut für Virologie, wurde die Verwendung von T-Zellen gezielt als Ansatz zur Bekämpfung der HBV-Infektion und des durch das HBV ausgelösten Leberkrebs entwickelt. Es ist bekannt, dass virus-spezifische T-Zellen in chronisch-infizierten Patienten entweder gar nicht zu finden sind, oder eine niedrige Aktivität aufweisen. Kann ein Patient das Virus hingegen selbst unter Kontrolle bekommen, ist eine starke T-Zellantwort messbar. „Damit liegt nahe, dieses Defizit durch spezifische T-Zellen auszugleichen.“, so Karin Wisskirchen. Die genetische Information für HBV-spezifische T-Zellrezeptoren wurde aus Patienten gewonnen, bei denen die Infektion ausgeheilt war. Sie kann dann im Labor in T-Zellen aus dem Blut von Patienten mit chronischer Hepatitis B eingebracht werden. Dadurch entstehen neue, aktive T-Zellen, die das Virus oder virus-induzierte Krebszellen bekämpfen. So hergestellte, umprogrammierte T-Zellen waren in der Lage, HBV-infizierte Zellen in Zellkultur komplett zu eliminieren.

In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Maura Dandri vom UKE Hamburg wurden die Immunzellen dann im humanisierten Mausmodell getestet.** Bereits eine einmalige Gabe der künstlich modifizierten T-Zellen kontrollierte das Virus in der Leber. Die T-Zellen griffen nur infizierte Leberzellen an, schonten aber das gesunde Gewebe. Myrcludex B***, ein experimenteller Arzneistoff, verhinderte dann, dass das HBV sich in den gesunden Leberzellen wieder ausbreiten konnte, sobald die T-Zellen nicht mehr zirkulierten. Dadurch konnte die Infektion ausheilen.

Vorbereitung einer klinischen Studie

„Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie helfen uns, das Potenzial der T-Zell-Therapie weiter zu untersuchen und die klinische Entwicklung mit unseren Partnern voran zu treiben. Damit schaffen wir einen entscheidenden Schritt, diese Form der personalisierten Medizin zu etablieren.“ sagt Prof. Protzer. Folglich wird das Institut weiter daran arbeiten, wie die Therapie bei einem möglichst breiten Patientenkreis angewendet werden kann. Das Helmholtz Zentrum München hat Teile seiner T-Zelltherapie an SCG Cell therapy Pte. Ltd. auslizensiert. „Gemeinsam mit dem Partner planen wir eine klinische Studie zur Behandlung von Patienten mit HBV-assoziiertem Leberzellkarzinom“, sagt Wisskirchen. Die T-Zelltherapie ist ein hochinnovatives Gebiet, das durch große klinische Erfolge in der Lymphombehandlung an Dynamik gewonnen hat. Prof. Dandri betont: „Eine solche Entwicklung wäre ohne die enge Zusammenarbeit im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung nicht möglich“.

Weitere Informationen

* T-Zellen (T-Lymphozyten) sind eine Gruppe von weißen Blutkörperchen, also Bestandteil der Immunabwehr. Sie reifen im Thymus (einer Drüse) aus, daher das „T“.

** Diese Untersuchungen erfolgten durch die Anwendung in einem hoch-komplexen Mausmodell, dessen Leber mit menschlichen Leberzellen „humanisiert“ werden kann, und das so die Erforschung von HBV und die präklinische Evaluationen von Medikamenten ermöglicht. Prof. Dandri, die das Modell mitentwickelt hat, leitet die Forschungsgruppe Virushepatitis in der I. Medizinischen Klinik des UKE, eine Partnereinrichtung des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF).

*** Myrcludex B ist ein Inhibitor des Eintritts der Hepatitisviren B und D in menschliche Leberzellen. Die Substanz befindet sich zurzeit in einer Phase III Zulassungsstudie für die chronische Hepatitis D. Myrcludex B wurde von Prof. Stephan Urban am Universitätsklinikum Heidelberg entwickelt, einer Partnereinrichtung im Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF).

Original-Publikation:

Wisskirchen K, Kah J et al (2019), T cell receptor grafting allows virological control of Hepatitis B virus infection. JCI. <DOI: 10.1172/JCI120228>;

Weitere Artikel

In dieser Publikation ist beschrieben, wie die T-Zellrezeptoren gewonnen und charakterisiert wurden: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0182936>

Hepatitis B-Virusinfektion: Abbau viraler DNA im Zellkern eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten

Das Helmholtz Zentrum München verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Allergien und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.300 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 19 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören. <http://www.helmholtz-muenchen.de>

Das Institut für Virologie (VIRO) untersucht Viren, die Menschen chronisch infizieren und lebensbedrohliche Krankheiten hervorrufen können. Der Fokus liegt auf dem AIDS-Erreger HIV,

endogenen Retroviren, die in unserer Keimbahn integriert sind, sowie Hepatitis-B- und C-Viren, die Leberzirrhose und hepatozelluläre Karzinome verursachen. Molekulare Studien identifizieren neue diagnostische und therapeutische Konzepte, um diese Virus-Erkrankungen zu verhindern und zu behandeln bzw. die Entstehung von virusinduzierten Tumoren zu vermeiden.

<http://www.helmholtz-muenchen.de/viro>

Die Technische Universität München (TUM) ist mit mehr als 550 Professorinnen und Professoren, 41.000 Studierenden sowie 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern eine der forschungsstärksten Technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunkte sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften und Medizin, verknüpft mit den Wirtschafts- und Sozialwissenschaften. Die TUM handelt als unternehmerische Universität, die Talente fördert und Mehrwert für die Gesellschaft schafft. Dabei profitiert sie von starken Partnern in Wissenschaft und Wirtschaft. Weltweit ist sie mit dem Campus TUM Asia in Singapur sowie Verbindungsbüros in Brüssel, Kairo, Mumbai, Peking, San Francisco und São Paulo vertreten. An der TUM haben Nobelpreisträger und Erfinder wie Rudolf Diesel, Carl von Linde und Rudolf Mößbauer geforscht. 2006 und 2012 wurde sie als Exzellenzuniversität ausgezeichnet. In internationalen Rankings gehört sie regelmäßig zu den besten Universitäten Deutschlands. <http://www.tum.de>

Das 1889 gegründete Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ist eine der modernsten Kliniken Europas und mit mehr als 11.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern einer der größten Arbeitgeber in Hamburg. Gemeinsam mit dem Universitären Herzzentrum Hamburg und der Martini-Klinik verfügt das UKE über mehr als 1.730 Betten und behandelt pro Jahr rund 507.000 Patientinnen und Patienten. Zu den Forschungsschwerpunkten des UKE gehören die Neurowissenschaften, die Herz-Kreislauf-Forschung, die Versorgungsforschung, die Onkologie sowie Infektionen und Entzündungen. Über die Medizinische Fakultät bildet das UKE rund 3.300 Mediziner und Zahnmediziner aus. Wissen – Forschen – Heilen durch vernetzte Kompetenz: Das UKE. | <http://www.uke.de>

Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickeln bundesweit mehr als 500 Wissenschaftler aus 35 Institutionen gemeinsam neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Ziel ist die sogenannte Translation: die schnelle, effektive Umsetzung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis. Damit bereitet das DZIF den Weg für die Entwicklung neuer Impfstoffe, Diagnostika und Medikamente gegen Infektionen.

<http://www.dzif.de>

Originalpublikation:

Wisskirchen K, Kah J et al (2019), T cell receptor grafting allows virological control of Hepatitis B virus infection. JCI. DOI: 10.1172/JCI120228;