

## Schutz vor dem Immunsystem

### **Braunschweiger Forscher beschreiben, wie Viren natürliche Abwehrmechanismen lahmlegen**

Virologen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig haben einen entscheidenden Überlebensfaktor bei Viren identifiziert. Ihre Ergebnisse erschienen kürzlich im Fachjournal *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Sie könnten in der Virusimmunologie zu einem Paradigmenwechsel führen.

Auch wenn derzeit ein Virus die Welt in Atem hält, wissen wir doch, dass unser Immunsystem uns auf natürliche Weise gegen die meisten dieser krankmachenden Eindringlinge schützt. Abwehrzellen durchstreifen ständig unsere Gewebe, um Krankheitserreger aufzuspüren. Körperzellen, in die ein Virus eingedrungen ist, geben sich ihnen zu erkennen. Dazu präsentieren sie Antigen genannte Bruchstücke des Virus auf ihrer Oberfläche. Die T-Zellen des Immunsystems verhindern, dass das Virus sich vermehrt, indem sie die betroffene Zelle in die Selbstzerstörung treiben. Dazu nutzen sie verschiedene Mechanismen, denen ein zentraler Schalter gemein ist. Dass Viren diesen entscheidenden Schalter blockieren und so die Selbstzerstörung der Zelle verhindern können, fanden jetzt Virologen um Prof. Luka Cicin-Sain am HZI heraus. „Unsere Erkenntnisse bringen einen Paradigmenwechsel in der Erforschung von Viren und ihrer Interaktion mit dem Immunsystem“, sagt Cicin-Sain, der die Studie leitet.

Dass Viren Strategien besitzen, um den Angriffen des Immunsystems zu entkommen, ist nicht neu. Sie nutzen verschiedene Mechanismen, die unter dem Begriff Immunevasion zusammengefasst werden. So auch das Zytomegalie-Virus (CMV), dessen Erforschung sich Luka Cicin-Sain widmet. Die Ansteckung mit diesem Erreger bleibt häufig völlig unbemerkt oder löst nur erkältungsähnliche Symptome aus. Eine Infektion in der Schwangerschaft kann jedoch bei Neugeborenen schwerste Schädigungen verursachen. Zudem versteckt sich das Virus ein Leben lang im Körper. Bei Organ- oder Stammzelltransplantationen kann es sich erneut vermehren und zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass CMV die Präsentation von Virusantigenen auf der Oberfläche infizierter Zellen unterdrückt. „Und so lautete bisher auch das Narrativ der Immunevasion“, sagt Cicin-Sain: „Immunevasion ist die Unterdrückung der Antigenpräsentation.“

In seinem Labor machte er aber eine interessante Beobachtung: Viren, in denen er die Mechanismen ausschaltete, die die Antigenpräsentation unterdrücken, konnten den Angriff der T-Immunzellen etwas schlechter abwehren. Völlig ausgeliefert waren ihnen jedoch Viren, denen ein Protein namens UL36 fehlte. Sie konnten die Selbstzerstörung der Körperzellen, die sie infizierten, nicht aufhalten. Von UL36 war bereits bekannt, dass es mit einem wichtigen Schalter des Zelltodprogramms interagiert. Was das im Detail für die Interaktion des Virus mit dem Immunsystem bedeutet, war jedoch unbekannt.

„Meine Mitarbeiter haben mehrere Jahre darauf verwendet, den Mechanismus in aufwendigen Experimenten detailliert auf molekularer Ebene aufzuklären“, erzählt Cicin-Sain. „Und wir konnten zeigen, dass die Blockade des zentralen Zelltodsalters im zur Erforschung genutzten Tiermodell ebenso stattfindet wie während der Infektion von Menschenzellen.“

Die entscheidende Erkenntnis aus den Arbeiten fasst Cicin-Sain zusammen: „Bisher wussten wir,

dass sich CMV vor dem Immunsystem versteckt. Nun konnten wir zeigen, dass das Virus sich aktiv zur Wehr setzt.“ Nicht nur CMV besitzt Faktoren, die das Selbstzerstörungsprogramm der Zellen beeinflussen. Cicin-Sain, der sich seit zwanzig Jahren mit dem Thema Immunevasion beschäftigt, ist deshalb sicher, dass der jetzt beschriebene Überlebensmechanismus auch bei anderen Viren so oder ähnlich zu finden sein wird.

Zudem kommt seine Entdeckung bereits Empfängern von Organtransplantaten zugute: Um sie vor Komplikationen durch Krankheitserreger zu schützen, bekommen sie T-Zellen verabreicht. Viren ohne die Selbstzerstörungsbremse UL36 werden nun benutzt, um die passenden antiviralen T-Zellen schneller identifizieren und einsetzen zu können.

Luka Cicin-Sain leitet am HZI die Arbeitsgruppe „Immunalterung und Chronische Infektionen“ und trägt derzeit im modernen Labor der biologischen Sicherheitsstufe 3 am HZI auch zur Erforschung des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 bei.

### **Originalpublikation:**

10. Zeeshan Chaudhry, Rosaely Casalegno-Garduno, Katarzyna M. Sitnik, Bahram Kasmapour, Ann-Kathrin Pulm, Ilija Brizic, Britta Eiz-Vesper, Andreas Moosmann, Stipan Jonjic, Edward S. Mocarski, and Luka Cicin-Sain: Cytomegalovirus inhibition of extrinsic apoptosis determines fitness and resistance to cytotoxic CD8 T cells. *PNAS* 2020; doi: 10.1073/pnas.1914667117

Diese Pressemitteilung finden Sie auch auf unserer Homepage unter dem Link

<https://www.helmholtz-hzi.de/de/aktuelles/news/news-detail/article/complete/schutz-vor-dem-immunsystem/>.

### **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:**

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und Gründungsmitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung e. V. (DZIF).

[www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)