

Wie RNA-Fragmente aus dem Menschen dem Hepatitis-E-Virus helfen

Warum wird Hepatitis E bei manchen Patienten chronisch, warum wirken Medikamente nicht? Um das herauszufinden, beobachtete ein internationales Forschungsteam unter Bochumer Leitung einen Patienten mit chronischer Hepatitis-E-Infektion über ein Jahr lang. Wiederholte Sequenzierungen der Virus-RNA belegten, dass das Virus verschiedenste Teile der Wirts-Messenger-RNA in sein Genom einbaute. Daraus resultierte ein Replikationsvorteil, der möglicherweise dazu beitrug, dass die Infektion chronisch wurde.

„Die sogenannte Insertion von Wirts-RNA kann die Chronifizierung einer akuten Infektion voraussagen“, sagt Dr. Daniel Todt, Leiter der Arbeitsgruppe Computergestützte Virologie in der Abteilung Medizinische und Molekulare Virologie der Ruhr-Universität Bochum. Die Forschenden berichten in der Zeitschrift Nature Communications vom 6. Juni

2024: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-49219-8>.

Sequenzierungen der Viruspopulation

Rund 20 Millionen Menschen erkranken jedes Jahr weltweit an Hepatitis E. Normalerweise heilt die Infektion folgenlos aus, jedoch kann sie für Schwangere oder Menschen mit unterdrücktem Immunsystem lebensgefährlich werden. In einigen Fällen wird sie chronisch. Spezifisch wirksame Medikamente gibt es nicht. Der Breitband-antivirale Wirkstoff Ribavirin wird auch gegen Hepatitis E eingesetzt, aber auch er wirkt nicht immer.

Wir kann das Virus dem Immunsystem entgehen? Warum wird die Infektion chronisch und heilt nicht aus? Das wollten die Forschenden wissen und analysierten erstmals sämtliche Viruspopulationen eines chronisch infizierten Patienten in einem Zeitraum von über einem Jahr. Aus den Blutproben untersuchten sie mehr als 180 einzelne Sequenzen im Detail.

Vermehrung in Zellkultur profitiert von der Wirts-RNA

„Das Hepatitis-E-Virus hat eine sogenannte hypervariable Region in seiner Erbinformation, in die es verschiedene RNA-Sequenzen aus Wirtszellen einbauen kann“, beschreibt Daniel Todt. Sein Team konnte nachweisen, dass sich die Zusammensetzung dieser Region während des Untersuchungszeitraums massiv verändert hat. Außerdem kamen viele verschiedene Zusammensetzungen zeitgleich vor. In Zellkulturexperimenten zeigte sich, dass mit dem Einbau der Wirts-RNA ein Replikationsvorteil einherging: Die so veränderten Viren konnten sich besser vermehren als andere. „Wir nehmen an, dass das mitverantwortlich dafür ist, dass die Infektion chronisch wird und die Therapie versagt“, so Daniel Todt.

Die Forschenden schauten sich die Zusammensetzung der in das Virus eingebauten Wirts-RNA genau an, um festzustellen, ob es Gemeinsamkeiten gibt, die die Genabschnitte auszeichnen. „Wir konnten aber keine sinnvollen Übereinstimmungen nachweisen“, so Todt. Die eingebauten Gensequenzen sind überwiegend solche, die in Wirtszellen sehr häufig vorkommen, was für eine Zufallsauswahl spricht.

„Möglicherweise spielt sich bei der Infektion mit Hepatitis E im Körper ein Wettlauf zwischen Virus

und Immunsystem ab“, mutmaßt Daniel Todt. „Wenn es dem Virus gelingt, Wirts-RNA einzubauen, bevor das Immunsystem die Infektion erfolgreich bekämpft hat, kommt es vielleicht zu einem chronischen Verlauf.“ Wirts-RNA im Virus-Genom könne auf alle Fälle als Biomarker in der akuten Phase einer Infektion frühzeitig darauf hinweisen, dass die Chronifizierung droht.

Die Forschenden planen, ihre Studien auf größere Kohorten von Patienten auszuweiten.

Förderung

Die Arbeiten wurden gefördert durch das Bundesministerium für Bildung Forschung im Rahmen der Nachwuchsgruppe „VirBio“ sowie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weitere Fördermittel kamen vom Bundesministerium für Gesundheit, dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung und den National Institutes of Health.

Originalpublikation:

Michael Hermann Wißing et al.: Genetic Determinants of Host- and Virus derived Insertions for Hepatitis E Virus Replication, in: Nature Communications, 2024, DOI: 10.1038/s41467-024-49219-8, <https://www.nature.com/articles/s41467-024-49219-8>