

Zwei Restriktionsfaktoren verhindern Hepatitis C-Infektion in Mäusen

Forscherteam am TWINCORE klärt mit internationaler Unterstützung auf, warum Mäuse nicht für das [Hepatitis C-Virus](#) empfänglich sind

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des TWINCORE ist es gelungen, zwei Faktoren zu identifizieren, die Leberzellen von Mäusen vor einer [Infektion](#) mit dem [Hepatitis C-Virus](#) (HCV) schützen. Es handelt sich um die das Lektin Cd302 und das Komplement-Rezeptor-ähnliche [Protein](#) Cr1l. Diese Forschungsergebnisse legen den Grundstein für die zukünftige Entwicklung eines Mausmodells für die HCV-Impfstoffforschung. Sie wurden im Fachmagazin Science Advances veröffentlicht.

HCV ist auch im Jahr 2020 noch ein globales Gesundheitsproblem. Laut Schätzungen der [Weltgesundheitsorganisation WHO](#) sind rund 71 Millionen Menschen weltweit mit dem Virus infiziert. Die Infektionen bleiben häufig unentdeckt, weil sie nur selten starke akute Beschwerden hervorrufen. Als Spätfolge treten dann aber schwerwiegende Schädigungen der Leber auf, beispielsweise [Leberzirrhose](#) oder Leberzellkrebs, die 400.000 Todesfälle pro Jahr verursachen. Die [Infektion](#) ist mittlerweile behandelbar und kann geheilt werden. Die Medikamente dafür sind aber kostspielig und stehen Menschen in Entwicklungsländern ohne umfassende Gesundheitssysteme meist nicht zur Verfügung. Eine wirksame [Schutzimpfung](#) gegen HCV konnte bis heute nicht entwickelt werden. Auch weil es kein Kleintiermodell für die präklinischen Tests von Sicherheit und Wirksamkeit möglicher Impfstoffkandidaten gibt.

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt des Hepatitis C-Virus. Mäuse hingegen sind nicht empfänglich. Lediglich gentechnisch veränderte Mäuse, die die menschlichen Eintrittsfaktoren für das Virus tragen, können experimentell infiziert werden, wenn zusätzlich die Mechanismen zur Virusabwehr der Zellen inaktiviert werden. Trotzdem vermehrt sich das Virus in ihnen kaum und es kommt keine chronische Infektion zustande. „Die Gründe hierfür waren nicht genau bekannt“, sagt Prof. Thomas Pietschmann, Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie am TWINCORE.

Im Jahr 2012 beantragte er deshalb Fördermittel bei der Europäischen Kommission, um dieser Frage auf den Grund zu gehen. Ausgestattet mit einem ERC Starting Grant über 1,5 Millionen Euro rekrutierte Pietschmann den englischen Postdoktoranden Dr. Richard Brown, der ein spezielles Zellkultursystem entwickelte, um alle in Leberzellen von Mäusen hergestellten Proteine nach solchen zu durchsuchen, die HCV an der Vermehrung hinderten. Sie fanden dabei die beiden Restriktionsfaktoren Cd302 und Cr1l, die auf der Zelloberfläche vorkommen und mit intrazellulären Membranen assoziiert sind.

„In der Maus sind die beiden Faktoren konstant in der Leber vorhanden“, sagt Richard Brown, der mittlerweile eine eigene Arbeitsgruppe am Paul-Ehrlich-Institut ([PEI](#)) in Langen leitet. „Im Gegensatz zu den meisten anderen bekannten Restriktionsfaktoren arbeiten sie auch unabhängig vom Interferonsystem.“ Dabei handelt es sich um die zelleigene Immunabwehr, die aktiviert wird, wenn Viren eine [Zelle](#) infizieren. Gemeinsam reichen die beiden Proteine aus, die Vermehrung von HCV in menschlichen Leberzellkulturen drastisch zu reduzieren, wenn sie dort künstlich

eingebraucht werden.

Zur weiteren Charakterisierung der gefundenen Restriktionsfaktoren holten sich die TWINCORE-Wissenschaftler Unterstützung von nationalen und internationalen Kolleginnen und Kollegen: Neben etlichen Kolleginnen und Kollegen am Zentrum sowie Partnern an der Medizinischen Hochschule Hannover und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig, den beiden Trägereinrichtungen des TWINCORE, trugen unter anderem Experten in England, Belgien oder den USA dazu bei, das Forschungsprojekt zum Erfolg zu führen. Über 40 Autoren aus mehr als 20 verschiedenen Forschungseinrichtungen haben an der Publikation mitgewirkt, darunter auch der diesjährige Nobelpreisträger Charles M. Rice. „Im Labor von Professor Rice an der Rockefeller University New York wurde untersucht, ob CD302 und Cr11 auch auf Viren wirken, die direkt aus HCV-infizierten Patienten stammen“, sagt Brown. „Auch die Wirkung auf andere Flaviviren und das Hepatitis E-Virus hat das Team von Charles Rice getestet.“

„Letztlich konnten wir zeigen, dass Cd302 und Cr11 die entscheidenden Faktoren in der Maus sind, die HCV am Eintritt in die Leberzellen hindern. Das ist eine interessante neue Einsicht in die intrinsischen Abwehrmechanismen gegen das Virus in der Leber. Außerdem könnten diese Informationen die Entwicklung eines Mausmodells für die HCV-Forschung vorantreiben“, sagt Pietschmann. Ein solches [Modell](#) wird für die Impfstoffforschung dringend benötigt, weil es präklinische Studien einfacher und günstiger machen würde. Auch wenn der Weg zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen Hepatitis C noch lang ist, sind die Erkenntnisse ein kleiner Schritt in die richtige Richtung.

Publikation:

Richard J.P. Brown, Birthe Tegtmeyer, Julie Sheldon, Tanvi Khera, Anggakusuma, Daniel Todt, Gabrielle Vieyres, Romy Weller, Sebastian Joecks, Yudi Zhang, Svenja Sake, Dorothea Bankwitz, Kathrin Welsch, Corinne Ginkel, Michael Engelmann, Gisa Gerold, Eike Steinmann, Qinggong Yuan, Michael Ott, Florian W. R. Vondran, Thomas Krey, Luisa J. Ströh, Csaba Miskey, Zoltán Ivics, Vanessa Herder, Wolfgang Baumgärtner, Chris Lauber, Michael Seifert, Alexander W. Tarr, C. Patrick McClure, Glenn Randall, Yasmine Baktash, Alexander Ploss, Viet Loan Dao Thi, Eleftherios Michailidis, Mohsan Saeed, Lieven Verhoye, Philip Meuleman, Natascha Goedeke, Dagmar Wirth, Charles M. Rice and Thomas Pietschmann

Liver expressed Cd302 and Cr11 limit hepatitis C virus cross species transmission to mice, Science Advances (2020) DOI: [10.1126/sciadv.abd3233](https://doi.org/10.1126/sciadv.abd3233)