

**Großer Erfolg: SFB/TRR60 „Mutual interaction of chronic viruses with cells of the immune system: from fundamental research to immunotherapy and vaccination“ wird verlängert**

Einen großen Erfolg können die Universität Duisburg-Essen und die Medizinische Fakultät feiern: Der seit 2009 bestehende Sonderforschungsbereich SFB/TRR60, der sich mit der Erforschung der Interaktion von chronischen Viren mit dem Immunsystem beschäftigt, wurde für weitere dreieinhalb Jahre bis Juni 2017 bewilligt. Nach langer, intensiver Vorbereitung des Fortsetzungsantrags wurde der SFB von der DFG und der National Natural Science Foundation China (NSFC) im Oktober in Wuhan gemeinsam begutachtet. Im SFB/TRR60 werden nun in der zweiten Förderperiode 11 Teilprojekte in Essen und Bochum mit einem Gesamtvolumen von rund 5,9 Mio Euro durch die DFG und 7 Projekte in China durch die NSFC mit ca. 2 Mio Euro gefördert. 9 Projekte sind ausschließlich in Essen angesiedelt, ein weiteres ist als gemeinsames Projekt mit dem Medizinischen Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum konzipiert. Damit haben sich die Universität Duisburg-Essen und die federführende Medizinische Fakultät erneut sowohl deutschlandweit als auch international als forschungsstarker Standort im Bereich der Infektionsforschung positioniert. Mit der Bewilligung ist es jetzt den über 80 in Deutschland und China am Projekt beteiligten Wissenschaftlern möglich, die erfolgreiche Arbeit aus der ersten Finanzierungsperiode fortzusetzen.

Der SFB/TRR60 beschäftigt sich mit der Immunabwehr gegen chronische Virusinfektionen. Dabei stehen Infektionen mit HIV, HBV und HCV im Vordergrund. Weltweit sind mehr als 500 Mio Menschen mit diesen Viren infiziert. Anfänglich verlaufen diese Infektionen meist harmlos, aber das Virus kann lebenslang in Patienten persistieren. In der chronischen Infektion lösen die Viren dann AIDS oder eine schwere Leberentzündung aus. Die Forscher des TRR60 haben in der ersten Förderperiode eingehend untersucht, durch welche Mechanismen die Viren der Abwehr durch das Immunsystem entgehen und so im infizierten Wirt persistieren können. Aus diesen grundlegenden Arbeiten gingen über 100 Publikationen auf höchstem wissenschaftlichem Niveau hervor, davon über 30% gemeinsame Publikationen mit den chinesischen





Projektpartnern. In der zweiten Förderperiode wird dieses Wissen gezielt genutzt, um neue Strategien zur Immuntherapie oder Impfung gegen chronische Virusinfektionen zu entwickeln.

In den in Essen angesiedelten Projekten wird im Teilprojekt von Prof. Ralf Küppers (Institut für Zellbiologie - Tumorforschung) untersucht, durch welche Mechanismen HCV das vermehrte Auftreten von B-Zell-Erkrankungen und -Lymphomen in chronisch HCV-infizierten Patienten begünstigt. Eine HCV-vermittelte Entstehung von Genschäden in B-Zellen konnte für in der Literatur beschriebene Kandidatengene nicht im Patienten bestätigt werden. Daher soll nun in der zweiten Förderperiode mittels modernster Gensequenzierungsmethoden genomweit nach einer HCV-Mutationssignatur in B-Zell-Lymphomen von HCV-Patienten gesucht werden. Zudem soll die direkte Interaktion von HCV mit B-Zellen untersucht werden.

Ein wichtiger Schritt der angeborenen Immunreaktion gegen Viren ist die Ausschüttung von Interferonen - Zytokine, die über eine Signalkaskade antivirale Programme induzieren. Ein eminenter Bestandteil der Signalkaskade ist dabei der zelluläre Transkriptionsfaktor STAT2. Im Laufe der Evolution haben Viren jedoch Mechanismen entwickelt, die diese Immunantwort abschwächen. So zerstören Cytomegaloviren STAT2, um die Induktion von Interferon-abhängigen Schutzmechanismen zu verhindern. Um den Abbau von STAT2 einzuleiten, „zweckendfremdet“ das Virus ein anderes Wirtsprotein: DDB1. Interessanterweise wird DDB1 von zahlreichen Viren (inklusive der chronischen Viren Hepatitis B und HIV) „missbraucht“. Im Projekt von Frau Dr. Vu Thuy Khanh Le und Prof. Mirko Trilling (Institut für Virologie) werden über genetische, biochemische und pharmakologische Verfahren DDB1-interagierende Virusproteine und ihre Interaktionspartner untersucht. Langfristiges Ziel dieses Ansatzes ist es, über eine Blockade von DDB1-Bindern natürliche Schutzmechanismen wieder zu reaktivieren, um Patienten im Infektionsfall Hilfe zur Selbsthilfe leisten zu können.

Das Hepatitis C Virus kann der Immunantwort entkommen, indem Mutationen in wichtigen Zielepitopen von CD8+ T-Zellen selektiert werden (s. Fobo 07/11, 09/12). Damit ist die CD8+ T-Zellantwort ein wichtiger Antrieb für die Virusevolution. Im Projekt von Prof. Jörg Timm (Institut für Virologie) wird untersucht, ob es im Kontext der unterschiedlichen Wirtsgenetik zwischen



Deutschland und China zu einer differentiellen evolutionären Anpassung des Virus gekommen ist. Die Bedeutung der globalen Sequenzvariabilität von HCV für die Immunantwort soll genauer untersucht werden mit dem Ziel, eine optimale Antigensequenz für eine prophylaktische Impfung zu entwickeln.

In der ersten Förderperiode konnte das Team um Prof. Ulf Dittmer (Institut für Virologie) zeigen, dass sogenannte regulatorische T-Zellen die zelluläre Immunabwehr gegen Retroviren inhibieren können und so zur Etablierung einer chronischen Infektion beitragen. Jetzt sollen diese Vorgänge mit neuen mikroskopischen Techniken in der lebenden Maus sichtbar gemacht werden. Außerdem sollen neue Therapiekonzepte entwickelt werden, mit deren Hilfe die Vermehrung und Aktivierung von regulatorischen T-Zellen verhindert und so eine chronische Infektion behandelt werden kann.

Prof. Mengji Lu (Institut für Virologie) und Prof. Carsten Kirschning (Institut für Medizinische Mikrobiologie) zeigten, dass die Aktivierung von toll-like Rezeptor 2 (TLR2) zwar nicht die vollständige Beseitigung einer HBV Infektion aus Experimentalmäusen auslöst, aber die Immunantwort des betreffenden Wirts substantiell unterstützt (s. Fobo 06/12). Das Ziel ist nun, die Erkennung des HBV durch das angeborene Immunsystem des Wirts umfassender aufzuklären und die Bedeutung der konsequenten Aktivierung von letzterem für die Kontrolle der Pathologie der viralen Infektion zu evaluieren. Mittelfristig wird das Projektteam versuchen, über die Aktivierung der spezifisch involvierten Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors, PRRs) die virus-spezifische adaptive Immunantwort so zu stärken, dass letztlich eine vollständige Beseitigung des HBV auch aus dem chronisch infizierten Wirt durch ihn selbst erreicht werden kann.

In der ersten Förderperiode wurde gezeigt, dass bestimmte inhibitorische Moleküle die Funktionen von virusspezifischen T-Zellen in chronischen viralen Infektion hemmen (vgl. Fobo 09/11). Ob die infizierten Zellen diese Moleküle produzieren, ist bis jetzt nicht bekannt. Im Rahmen des Projekts von Dr. Genadiy Zelinskyy (Institut für Virologie) soll nun untersucht werden, wann diese Moleküle auf der Oberfläche von infizierten Zellen erscheinen und welche Wirkung die infizierten Zellen auf die virus-spezifischen CD8+ T-Zellen haben. Innerhalb des Projektes von Prof. Jan Buer, Frau Prof. Astrid Westendorf (beide Institut für Medizinische Mikrobiologie) und Prof. Matthias Eppe (Fakultät für

Chemie - Anorganische Chemie) konnten während der ersten Förderperiode Nanopartikel aus Calciumphosphat als biomedizinisches Immunisierungs-vehikel entwickelt werden (s. Fobo 09/11). Calciumphosphat ist Bestandteil vieler biologischer Gewebe, besitzt daher eine sehr gute Biokompatibilität und wird leicht von Zellen aufgenommen. Im Rahmen des Projekts konnten diese CaP Nanopartikel mit den TLR-Liganden CpG (TLR9) und poly(I:C) (TLR3), sowie viralen Antigenen zur effektiven Aktivierung der angeborenen und adaptiven Immunantwort funktionalisiert werden. Umfangreiche Immunisierungsexperimente gegen das Influenza Virus sowie gegen eine retrovirale Infektion mit diesen funktionalisierten CaP Nanopartikeln zeigten eindrucksvoll, dass ein signifikanter Schutz gegen eine Infektion erzielt werden kann. In der neuen Förderperiode soll untersucht werden, ob funktionalisierte CaP Nanopartikel auch zur therapeutischen Vakzinierung bei einer chronischen Retrovirus Infektion eingesetzt werden können. Diese Ergebnisse sollen die Grundlage für den Einsatz dieser Nanopartikel als Immunisierungsvehikel zur Vakzinierung gegen oder Therapie bei einer HIV Infektion bilden.

Im Projekt von Prof. Karl Sebastian Lang (Institut für Immunologie) soll das Konzept der „Forcierten Virusreplikation in spezialisierten Zellen“ bei verschiedenen Virusinfektionen untersucht werden. In Vorarbeiten beschrieb seine AG einen grundlegend neuen Mechanismus bei Virusinfektionen (s. Fobo 12/13). Es wurden Zellen entdeckt, die durch Expression von Usp18 die Interferon- α -abhängige Induktion ihres antiviralen Status verhindern und so eine starke Vermehrung von Viren und damit viraler Antigene zulassen. Andere Immunzellen (vor allem T und B Lymphozyten) haben so einen intensiven Kontakt zu Virusantigenen was eine starke antivirale Immunantwort zur Folge hat. Ohne diese forcierte Virusreplikation in der Milz wird das Immunsystem nicht aktiviert und das Virus kann nicht kontrolliert werden. Inwieweit dieser neue Mechanismus auch bei chronischen humanen Viren eine Rolle spielt, soll in der neuen Förderperiode untersucht werden.