

Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

Heinrich Heine

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2010**

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Celeste
ISBN 978-3-940671-71-4

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Hochschulrat	13
Rektorat	15
 Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus?	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkran- kung	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen	179

JENS SAGEMÜLLER

- Der Neubau der Krankenhausapotheke
des Universitätsklinikums Düsseldorf 193

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Dekanat 213

SABINE ETGES und PETER WESTHOFF

- Biodiversität – Vielfalt des Lebens
Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft 217

EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und
MICHAEL FELDBRÜGGE

- Langstreckentransport im Mikroorganismus *Ustilago maydis* 235

HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ

- Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde 249

VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK

- Biokatalyse für die selektive Oxidation 265

HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS

- Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen
und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien 283

FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY

- Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen:
Fortschritte in der klinischen Diagnostik 295

HOLGER GOHLKE

- Strukturbasierte Modellierung der
molekularen Erkennung auf multiplen Skalen 311

Philosophische Fakultät

Dekanat 329

FRANK LEINEN

- Mexiko 1810 – 1910 – 2010:
Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder 333

SHINGO SHIMADA

- Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde.
Eine Skizze..... 355

GERHARD SCHURZ

- Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes?
Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem 365

RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG

- Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? 377

PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort?	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet	449
Gastbeitrag	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung	525
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spieterschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes	613
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post	631
Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“	637
Sofja Kovalevskaja-Preisträger	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i>	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“	679
Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet	693
Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten	705
Ausstellungen	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“	721
Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	739
Forum Kunst	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914	759
Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010	783



Dr. Philipp Lang

Philipp Lang studierte Medizin an der Universität Tübingen, an der Yale University und an der Universität Zürich mit Unterstützung durch die Studienstiftung des Deutschen Volkes. Während des Medizinstudiums studierte er den Zelltod von roten Blutkörperchen (Eryptose). Die Arbeiten auf diesem Gebiet wurden mit dem Promotionspreis der Universität Tübingen (2007) sowie dem Du Bois-Reymond-Preis (2009) der Deutschen Physiologischen Gesellschaft ausgezeichnet. Anschließend arbeitete er im Institut für Experimentelle Immunologie bei Prof. Rolf Zinkernagel und Prof. Hans Hengartner in Zürich an der Virus-induzierten Hepatitis. Im Jahr 2007 wechselte er an das Ontario Cancer Institute der University of Toronto zu Prof. Pamela Ohashi und Prof. Tak Mak, um die Virus-induzierte Immunantwort zu analysieren. Seit 2010 arbeitet er an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie bei Prof. Dieter Häussinger mit Hilfe des Sofja Kovalevskaja-Preises der Alexander von Humboldt-Stiftung.

PHILIPP ALEXANDER LANG

Wie man virale Infektionen untersuchen kann

Zusammenfassung

Über 500 Millionen Menschen leiden derzeit unter Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus, dem Hepatitis-C-Virus sowie dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV). Diese Virusinfektionen können nicht immer vom körpereigenen Immunsystem hinreichend bekämpft werden, sodass eine persistierende Infektion entstehen kann. Dabei können mehrere Komponenten des Immunsystems versagen. Daher ist die Forschung an diesen Viren und ihren Erkrankungen unabdingbar, um Mechanismen aufzudecken, die eine persistierende Infektion begünstigen. Die therapeutische Beeinflussung dieser Mechanismen könnte zur Ausheilung von chronisch viralen Infektionen beitragen.

Virusinfektionen

Ein Virus ist ein kleines infektiöses Partikel, das sich nur innerhalb lebender Zellen vermehren kann. Viren können alle lebenden Organismen infizieren: Bakterien, Archaeen, Pflanzen, Tiere und Menschen. 1898 entdeckte Martinus W. Beijerinck das *contagium vivum fluidum*, welches die Tabakmosaikkrankheit hervorruft. Diese infektiöse Flüssigkeit konnte Filter durchdringen, die üblicherweise Bakterien abfangen, und nur auf lebenden Zellen vermehrt werden. Das *contagium vivum fluidum* wurde später als Tabak-Mosaikvirus identifiziert. Seitdem wurde eine Vielzahl von Viren entdeckt, die Krankheiten in ihren Wirten auslösen können.

Ein komplettes Viruspartikel besteht aus der genetischen Information, die von einer Hülle umgeben ist. Einige Viren haben eine weitere „äußere Hülle“ aus Lipiden, die von den Wirtszellen gebildet wird. Die innere Hülle besteht aus Proteinen, deren Information in der viruseigenen genetischen Information kodiert ist. Viren machen sich den Zellapparat der Wirtszelle zunutze, um sich zu vermehren. Die Größe der Viren kann zwischen zehn und 350 Nanometern variieren.

Chronische Virusinfektionen

Chronische Virusinfektionen sind Infektionen mit Viren, die selbst nur leichten oder gar keinen Schaden hervorrufen und deshalb nicht direkt bedrohlich für den Wirt wirken. Allerdings persistieren die Viren in bestimmten Zellarten oder Organen des Organismus, womit über eine lange Zeitperiode andere Wirtsorganismen infiziert werden können. Chronische Virusinfektionen können in abgetrennten Bereichen des Körpers vorkommen, wie beispielsweise Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus oder dem Varizella-Zoster-Virus. Andere Viren, wie das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das Humane Immunodefizienzvirus (HIV) infizieren den gesamten Wirt und werden deshalb als systemische Infektionen bezeichnet. Die Langzeiteffekte dieser

Viren sind schwerwiegend und führen oft zum Tod des Wirtes. Obwohl der Mechanismus der Entstehung einer persistierenden Infektion nicht komplett verstanden wird, gibt es Erkenntnisse über Faktoren, die zu der Entstehung einer chronischen Virusinfektion beitragen.

HIV

Es wird geschätzt, dass über 33 Millionen Menschen derzeit mit HIV infiziert sind, obwohl Aufklärungsprogramme, Verhütungsmethoden sowie antivirale Therapie die Anzahl der Neuinfektionen erheblich reduziert haben. Seit der Entdeckung des HIV¹ hat sich insbesondere die antivirale Therapie erheblich gebessert, bleibt aber dennoch teuer und ist oft nicht zugänglich für die meisten Patienten. Eine Impfung, die eine HIV-Infektion verhindern kann, würde die Epidemie kontrollieren können.² Trotz der Fortschritte bei der Entwicklung einer derartigen Impfung bleibt der Impfschutz unzureichend.³ HIV ist ein Lentivirus und gehört zur Familie der Retroviren. HIV kann mittels Blut, Samen, Vaginalflüssigkeit und Muttermilch übertragen werden. Eine Langzeitinfektion des HIV führt zu dem *acquired immunodeficiency syndrom* (AIDS), eine erworbene Immundefizienz. HIV wurde ursprünglich aus T-Zell-Kulturen eines AIDS-Patienten isoliert.⁴ HIV kann dendritische Zellen, Makrophagen und CD4⁺-T-Zellen infizieren. Die Abnahme der Anzahl von CD4⁺-T-Zellen durch die Infektion verursacht AIDS.⁵

Virale Hepatitis

Über 500 Millionen Menschen leiden heutzutage an Infektionen mit HBV und HCV.⁶ Beide Viren können chronische Infektionen auslösen, die zu Leberschaden, Leberzirrhose, Leberversagen und Entstehung eines Leberzellkarzinoms führen können.⁷ Obwohl HBV und HCV unterschiedliche Viren sind, zeigen sie eine ähnliche Krankheitsentstehung und verursachen eine ähnliche Immunantwort. HBV gehört zur Familie der Hepadnaviridae, ist ein DNA-Virus und kann Menschen und Schimpansen infizieren.⁸ HBV kann in Körperflüssigkeiten wie Blut, Genitalflüssigkeiten sowie Speichel entdeckt werden. Ungefähr 20 bis 30 Prozent aller unbehandelten Infektionen gehen in eine chronische Infektion über.⁹ Eine HBV-Infektion kann durch eine Impfung verhindert werden. HCV gehört zur Familie der Flaviviridae, ist ein einzelsträngiges RNA-Virus und ist ebenfalls in der Lage, Menschen und Schimpansen zu infizieren.¹⁰ Nachdem die HCV-Gene 1989 entschlüsselt wurden,¹¹ konnte das Virus im Blut von Patienten nachgewiesen werden. Das Virus wird hauptsächlich durch Bluttransfusionen übertragen.¹² Ungefähr 60 bis 80 Prozent aller unbehandelten Infektionen gehen in eine chro-

¹ Vgl. Barre-Sinoussi *et al.* (1983).

² Vgl. Shedlock *et al.* (2009).

³ Vgl. Kerks-Ngarm *et al.* (2009).

⁴ Vgl. Barre-Sinoussi *et al.* (1983).

⁵ Vgl. Stevenson (2003).

⁶ Vgl. Bode *et al.* (2009) sowie Rehermann und Nascimbeni (2005).

⁷ Vgl. Chisari und Ferrari (1995) sowie Rehermann und Nascimbeni (2005).

⁸ Vgl. Chisari und Ferrari (1995).

⁹ Vgl. Kakimi *et al.* (2000).

¹⁰ Vgl. Rehermann und Nascimbeni (2005).

¹¹ Vgl. Choo *et al.* (1989).

¹² Vgl. Rehermann und Nascimbeni (2005).

nische Infektion über. Bis heute gibt es keine schützende Impfung. Leberversagen auf Grund einer HCV-Infektion ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation.¹³

HBV und HCV sind nicht zytopathische Viren, die ihre Zellen nach einem Infektionszyklus nicht zerstören.¹⁴ Allerdings führt die folgende Immunantwort zur Leberentzündung und zum Leberschaden.¹⁵ Killer-T-Zellen (CD8⁺-T-Zellen) können infizierte Leberzellen erkennen und abtöten. Einerseits wird dadurch die Virusinfektion bekämpft;¹⁶ andererseits wird dadurch Lebergewebe zerstört.¹⁷

Die meisten Patienten zeigen nur leichte Symptome nach einer Erstinfektion mit HBV oder HCV. Daher war wenig darüber bekannt, welche Faktoren zu einer chronischen Infektion führen. HBV verursacht einen leichten Leberschaden über vier bis acht Wochen nach der Infektion. Die Kontrolle des Virus korreliert gut mit der Produktion neutralisierender Antikörper im Blut.¹⁸ Zunächst glaubte man, dass neutralisierende Antikörper nur eine untergeordnete Rolle während einer HCV Infektion spielen. Allerdings haben kürzlich erschienene Berichte diese Vermutung relativiert, weil auch bei einem Stamm des HCV gezeigt wurde, dass die Produktion von neutralisierenden Antikörpern mit der Ausheilung korreliert.¹⁹

HBV und HCV können beide unter anderem durch eine Therapie mit Interferon alpha (IFN α) behandelt werden.²⁰ Leider haben die Viren einen Weg gefunden, um zentrale Signalwege zu blockieren und damit der Therapie oder der körpereigenen Abwehr zu entkommen. Beispielsweise kann das viruseigene Protein NS3-4a des HCV einen zentralen Weg der Viruserkennung blockieren und somit die körpereigene antivirale IFN α -Produktion verhindern.²¹ Um chronische virale Infektionen untersuchen zu können, wurden verschiedenste Modelle entwickelt, die unterschiedliche Fragestellungen beantworten sollen.

Methoden, virale Infektionen zu untersuchen

Virale Infektionen in Schimpansen

Da HBV und HCV in Schimpansen replizieren, können diese Tiere experimentell mit den Viren infiziert werden, um den Krankheitsverlauf zu studieren. Viele Krankheitseigenschaften zeigen in diesem Modell erhebliche Ähnlichkeiten zur humanen Erkrankung.²² Obwohl der klinische Verlauf milder ist, verursacht die Infektion eine Leberentzündung und Leberschaden.²³ 60 Prozent der infizierten Schimpansen erleiden eine chronische Infektion, die allerdings nicht mit Leberzirrhose einhergeht.²⁴ Einige Studien konnten den Hinweis liefern, dass das unspezifische Immunsystem eine zentrale

¹³ Vgl. Brown (2005).

¹⁴ Vgl. Chisari und Ferrari (1995) sowie Rehermann und Nascimbeni (2005).

¹⁵ Vgl. Chisari und Ferrari (1995).

¹⁶ Vgl. Sobao *et al.* (2002).

¹⁷ Vgl. Kurokohchi *et al.* (2003).

¹⁸ Vgl. Rehermann und Nascimbeni (2005).

¹⁹ Vgl. Pestka *et al.* (2007).

²⁰ Vgl. Bode *et al.* (2009) sowie Degertekin und Lok (2009).

²¹ Vgl. Bode *et al.* (2008) sowie Meylan *et al.* (2005).

²² Vgl. Major *et al.* (2004).

²³ Vgl. Major *et al.* (2004).

²⁴ Vgl. Major *et al.* (2004).

Rolle während der Infektion spielt.²⁵ Auch die spezifische Immunantwort kann bei Schimpansen untersucht werden. Ähnlich dem HCV, können Schimpansen auch mit HBV infiziert werden. Studien an Schimpansen haben erheblich zum Verständnis der Infektion und zur Entwicklung der schützenden Impfung beigetragen.²⁶ Schimpansen können auch mit HIV infiziert werden. Allerdings führt dies nicht zu hämatologischen Veränderungen oder Krankheitsentwicklung (AIDS).²⁷ Daher wird die Krankheitsentstehung des HIV mittels eines ähnlichen Virus, dem Simianen Immunodefizienzvirus, untersucht.²⁸

Die Infektion von Schimpansen hat dazu beigetragen, chronisch virale Infektionen zu verstehen und zu behandeln. Allerdings gibt es erhebliche ethische Bedenken gegen das Einsetzen von Schimpansen als experimentelle Versuchstiere. Aufgrund dieser ethischen Verantwortung haben Wissenschaftler andere Modelle entwickelt, um die virale Infektion weiterhin studieren zu können und neue Behandlungsmethoden zu entwickeln.

Zellkultur

Nachdem das HCV identifiziert wurde, war schnell bekannt, dass sich HCV nur in Leberzellen von Menschen und Schimpansen vermehrt und nur in diesen Zellen untersucht werden kann. Nur ein Stamm des Virus (JFH-1) konnte hierfür verwendet werden.²⁹ Daher wurden einzelne Virusbestandteile in stabile Zelllinien eingebaut, um die Funktion einzelner Virusbestandteile untersuchen zu können.³⁰ Dadurch konnte ein Inhibitor des viruseigenen Bestandteil NS3-4a entwickelt werden, der nun als Medikament gegen Hepatitis C eingesetzt werden kann.³¹ Leberzellen können außerdem mit dem HBV infiziert werden.³² Auch für das HBV wurden stabile Zelllinien entwickelt, um die Eigenschaften verschiedener Virusproteine zu untersuchen.³³ HIV repliziert in T-Zellkulturen.³⁴ Der antivirale Effekt verschiedener Substanzen kann in diesen Kulturen getestet werden.³⁵

Mausmodelle

Leider können in der Zellkultur die komplexen Abläufe einer viralen Infektion und die Aktivierung des Immunsystems nicht untersucht werden. In Anbetracht der Zahl an Menschen, die unter chronischen viralen Infektionen leiden und an den Folgen von chronischen viralen Infektionen sterben, ist der experimentelle Tierversuch mit Mäusen ethisch vertretbar, obgleich auch hier wichtige ethische Restriktionen und Protokolle eingehalten werden müssen. Wissenschaftler haben einige Mausmodelle entwickelt,

²⁵ Vgl. Bigger *et al.* (2004) sowie Thimmeet *et al.* (2002).

²⁶ Vgl. Guidotti *et al.* (1999), Iwarson *et al.* (1985) sowie Thimme *et al.* (2003).

²⁷ Vgl. Shedlock *et al.* (2009).

²⁸ Vgl. McMahon *et al.* (2009).

²⁹ Vgl. Zhong *et al.* (2005).

³⁰ Vgl. Boonstra *et al.* (2009).

³¹ Vgl. Hezode *et al.* (2009).

³² Vgl. Galle *et al.* (1994).

³³ Vgl. Zoulim (2006).

³⁴ Vgl. Barre-Sinoussi *et al.* (1983).

³⁵ Vgl. McMahon *et al.* (2009).

um die Immunantwort der HBV und HCV Infektion zu verstehen. Beispielsweise trägt eine genetisch veränderte Maus die HBV Bestandteile auf der Oberfläche von Leberzellen. Behandelt man nun diese Maus mit T-Zellen, die spezifisch für die Virusbestandteile sind, kann untersucht werden, wie diese eine Virusreplikation verhindern. Hierbei konnte die antivirale Wirkung des IFN γ erkannt werden.³⁶ Das Problem dieses Modells ist, dass eine replizierende virale Infektion nicht untersucht werden kann und damit Faktoren, die in diese Immunantwort eingreifen, nicht entdeckt werden können.

Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV)

Das Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus und gehört zu der Familie der Arenaviridae. Der natürliche Wirt ist die Maus. Wie auch HBV, HCV und HIV ist LCMV nicht zytolytisch, tötet also die Wirtszellen nicht ab. Dadurch ist LCMV nicht akut gefährlich für den Wirt. LCMV kann eine persistierende Infektion in Mäusen hervorrufen und gilt als einziges Mausmodell für chronische virale Infektionen. In Tieren, die persistierend infiziert sind, kann das Virus in Speichel, Samenflüssigkeit, Urin und Fäzes nachgewiesen werden.³⁷

Infektion von Mäusen mit niedrigen Dosen von LCMV führt üblicherweise zu einer starken T-Zell-Antwort, die in der Lage ist, das Virus zu eliminieren. Dies ist abhängig von T-Zell-spezifischen Substanzen, die einerseits antiviral (IFN γ) wirken,³⁸ andererseits infizierte Zellen abtöten können (Perforin).³⁹ Bei Infektion von Mäusen mit extrem hohen Dosen LCMV kommt es zur Persistenz des Virus. Die T-Zellen sind nicht mehr in der Lage, das Virus zu eliminieren und verlieren ihre Funktion. Man spricht hier von T-Zell-Erschöpfung oder T-Zell-Ermüdung.⁴⁰ Da die T-Zellen funktionslos sind, und das Virus selbst das Zielgewebe nicht zerstört, kann die Maus symptomlos überleben, scheidet allerdings ständig Viruspartikel aus. Sind Mäuse mit einer mittleren Dosis des LCMV infiziert, so kann sich das Virus in verschiedene Organe ausbreiten. Da die T-Zellen allerdings ihre Funktion behalten, schädigen sie das Zielgewebe, wie beispielsweise die Leber (Abb. 1).⁴¹ Die Faktoren, die diese Leberentzündung beeinflussen, können mittels gentechnisch veränderter Mäuse analysiert werden.

Drei unterschiedliche Szenarien: Infektion mit niedrigen Dosen führt zu starker T-Zellantwort und Viruselimination. Infektion mit extrem hohen Dosen führt zu T-Zell-Erschöpfung und damit zum T-Zellversagen. Das Virus persistiert – Zielgewebe wird nicht zerstört. Infektion mit mittleren Dosen führt zur Verbreitung des Virus und zu erheblicher T-Zellantwort. Es kommt zur Leberschädigung.

Einige vielversprechende Faktoren, die zur Behandlung chronisch viraler Infektionen benutzt werden könnten, wurden bereits mit Hilfe des LCMV-Systems entdeckt. Dazu zählt der Botenstoff Interleukin 10 (IL-10), der erheblich die T-Zell-Erschöpfung verursacht.⁴² Zudem wurde der Oberflächenrezeptor auf T-Zellen „PD-1“ entdeckt, der

³⁶ Vgl. Chisari *et al.* (1985) sowie Moriyama *et al.* (1990).

³⁷ Vgl. Bonthius und Perlman (2007).

³⁸ Vgl. Muller *et al.* (1994).

³⁹ Vgl. Kagi *et al.* (1994).

⁴⁰ Vgl. Moskophidis *et al.* (1993).

⁴¹ Vgl. Zinkernagel *et al.* (1986).

⁴² Vgl. Brooks *et al.* (2006).

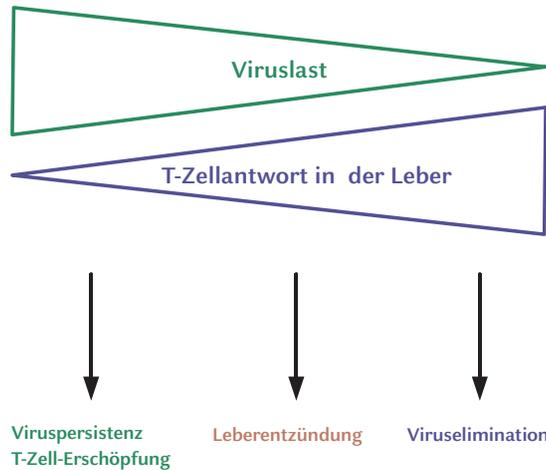


Abb. 1: Gleichgewicht zwischen Viruslast und T-Zellen.

ebenfalls die T-Zell-Erschöpfung begünstigt.⁴³ Antikörper gegen diese Moleküle sollen eingesetzt werden, um chronisch virale Infektionen zu behandeln.⁴⁴ Neuere Befunde zeigen, dass Blutplättchen Serotonin sezernieren und damit den Blutfluss in der Leber reduzieren. Dadurch wird die T-Zellantwort gehemmt und eine persistierende Infektion begünstigt.⁴⁵ Zudem konnte entdeckt werden, dass die unspezifische Immunantwort erheblichen Einfluss auf die Virusbekämpfung hat.⁴⁶

Abschließende Fragestellung

Obwohl bereits einige Faktoren bekannt sind, die eine chronische virale Infektion begünstigen, wird das komplexe System einer chronisch viralen Infektion nur zum Teil verstanden. Längst sind noch nicht alle Faktoren bekannt, die zu einer Persistenz des Virus beitragen. Die Kenntnis der Mechanismen ermöglicht neue therapeutische Strategien bei der Kontrolle von chronisch viralen Infektionen unter Mithilfe des körpereigenen Immunsystems. Die Erforschung dieser Faktoren und der zugrunde liegenden Mechanismen eröffnet daher neue Möglichkeiten für die Behandlung von Patienten, denen derzeit noch nicht effizient geholfen werden kann.

Literatur

BARBER, D. L., E. J. WHERRY, D. MASOPUST, B. ZHU, J. P. ALLISON, A. H. SHARPE *et al.* (2006). „Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection“, *Nature* 439, 682–687.

⁴³ Vgl. Barber *et al.* (2006).

⁴⁴ Vgl. Brooks *et al.* (2008).

⁴⁵ Vgl. Lang *et al.* (2008).

⁴⁶ Vgl. Lang *et al.* (2009), Lang *et al.* (2010) sowie Muller *et al.* (1994).

- BARRE-SINOUSI, F., J. C. CHERMANN, F. REY, M. T. NUGEYRE, S. CHAMARET, J. GRUEST *et al.* (1983). „Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)“, *Science* 220, 868–871.
- BIGGER, C. B., B. GUERRA, K. M. BRASKY, G. HUBBARD, M. R. BEARD, B. A. LUXON *et al.* (2004). „Intrahepatic gene expression during chronic hepatitis C virus infection in chimpanzees“, *Journal of Virology* 78, 13779–13792.
- BODE, J. G., E. D. BRENNENDORFER und D. HÄUSSINGER (2008). „Hepatitis C virus (HCV) employs multiple strategies to subvert the host innate antiviral response“, *Journal of Biological Chemistry* 389, 1283–1298.
- BODE, J. G., E. D. BRENNENDORFER, J. KARTHE und D. HÄUSSINGER (2009). „Interplay between host cell and hepatitis C virus in regulating viral replication“, *Journal of Biological Chemistry* 390, 1013–1032.
- BONTHIUS, D. J. und S. PERLMAN (2007). „Congenital viral infections of the brain: lessons learned from lymphocytic choriomeningitis virus in the neonatal rat“, *PLoS Pathogens* 3, e149.
- BOONSTRA, A., L. J. VAN DER LAAN, T. VANWOLLEGHEM und H. L. JANSSEN (2009). „Experimental models for hepatitis C viral infection“, *Hepatology* 50, 1646–1655.
- BROOKS, D. G., M. J. TRIFILO, K. H. EDELMANN, L. TEYTON, D. B. MCGAVERN und M. B. OLDSTONE (2006). „Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo“, *Nature Medicine* 12, 1301–1309.
- BROOKS, D. G., A. M. LEE, H. ELSAESSER, D. B. MCGAVERN und M. B. OLDSTONE (2008). „IL-10 blockade facilitates DNA vaccine-induced T cell responses and enhances clearance of persistent virus infection“, *Journal of Experimental Medicine* 205, 533–541.
- BROWN, R. S. (2005). „Hepatitis C and liver transplantation“, *Nature* 436, 973–978.
- CHISARI, F. V. und C. FERRARI (1995). „Hepatitis B virus immunopathogenesis“, *Annual Review of Immunology* 13, 29–60.
- CHISARI, F. V., C. A. PINKERT, D. R. MILICH, P. FILIPPI, A. MCLACHLAN, R. D. PALMITER *et al.* (1985). „A transgenic mouse model of the chronic hepatitis B surface antigen carrier state“, *Science* 230, 1157–1160.
- CHOO, Q. L., G. KUO, A. J. WEINER, L. R. OVERBY, D. W. BRADLEY und M. HOUGHTON (1989). „Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome“, *Science* 244, 359–362.
- DEGERTEKIN, B. und A. S. LOK (2009). „Update on viral hepatitis: 2008“, *Current Opinion in Gastroenterology* 25, 180–185.
- GALLE, P. R., J. HAGELSTEIN, B. KOMMERELL, M. VOLKMANN, P. SCHRANZ und H. ZENTGRAF (1994). „In vitro experimental infection of primary human hepatocytes with hepatitis B virus“, *Gastroenterology* 106, 664–673.
- GUIDOTTI, L. G., R. ROCHFORD, J. CHUNG, M. SHAPIRO, R. PURCELL und F. V. CHISARI (1999). „Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection“, *Science* 284, 825–829.
- HEZODE, C., N. FORESTIER, G. DUSHEIKO, P. FERENCI, S. POL, T. GOESER *et al.* (2009). „Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection“, *New England Journal of Medicine* 360, 1839–1850.
- IWARSON, S., E. TABOR, H. C. THOMAS, P. SNOY und R. J. GERETY (1985). „Protection against hepatitis B virus infection by immunization with hepatitis B core antigen“, *Gastroenterology* 88, 763–767.
- KAGI, D., B. LEDERMANN, K. BURKI, P. SEILER, B. ODERMATT, K. J. OLSEN *et al.* (1994). „Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice“, *Nature* 369, 31–37.

- KAKIMI, K., L. G. GUIDOTTI, Y. KOEZUKA und F. V. CHISARI (2000). „Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo“, *Journal of Experimental Medicine* 192, 921–930.
- KUROKOHCHI, K., T. MASAKI, K. ARIMA, Y. MIYAUCHI, T. FUNAKI, H. YONEYAMA *et al.* (2003). „CD28-negative CD8-positive cytotoxic T lymphocytes mediate hepatocellular damage in hepatitis C virus infection“, *Journal of Clinical Immunology* 23, 518–527.
- LANG, P. A., C. CONTALDO, P. GEORGIEV, A. M. EL-BADRY, M. RECHER, M. KURRER *et al.* (2008). „Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin“, *Nature Medicine* 14, 756–761.
- LANG, P. A., L. CERVANTES-BARRAGAN, A. VERSCHOOR, A. A. NAVARINI, M. RECHER, M. PELLEGRINI *et al.* (2009). „Hematopoietic cell-derived interferon controls viral replication and virus-induced disease“, *Blood* 113, 1045–1052.
- LANG, P. A., M. RECHER, N. HONKE, S. SCHEU, S. BORKENS, N. GAILUS *et al.* (2010). „Tissue macrophages suppress viral replication and prevent severe immunopathology in an interferon-I-dependent manner in mice“, *Hepatology* 52, 25–32.
- MAJOR, M. E., H. DAHARI, K. MIHALIK, M. PUIG, C. M. RICE, A. U. NEUMANN *et al.* (2004). „Hepatitis C virus kinetics and host responses associated with disease and outcome of infection in chimpanzees“, *Hepatology* 39, 1709–1720.
- MCMAHON, M. A., L. SHEN und R. F. SILICIANO (2009). „New approaches for quantitating the inhibition of HIV-1 replication by antiviral drugs in vitro and in vivo“, *Current Opinion in Infectious Disease* 22, 574–582.
- MEYLAN, E., J. CURRAN, K. HOFMANN, D. MORADPOUR, M. BINDER, R. BARTENSCHLAGER *et al.* (2005). „Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus“, *Nature* 437, 1167–1172.
- MORIYAMA, T., S. GUILHOT, K. KLOPCHIN, B. MOSS, C. A. PINKERT, R. D. PALMITER *et al.* (1990). „Immunobiology and pathogenesis of hepatocellular injury in hepatitis B virus transgenic mice“, *Science* 248, 361–364.
- MOSKOPHIDIS, D., F. LECHNER, H. PIRCHER und R. M. ZINKERNAGEL (1993). „Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells“, *Nature* 362, 758–761.
- MULLER, U., U. STEINHOFF, L. F. REIS, S. HEMMI, J. PAVLOVIC, R. M. ZINKERNAGEL *et al.* (1994). „Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense“, *Science* 264, 1918–1921.
- PESTKA, J. M., M. B. ZEISEL, E. BLASER, P. SCHURMANN, B. BARTOSCH, F. L. COSSET *et al.* (2007). „Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C“, *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.* 104, 6025–6030.
- REHERMANN, B. und M. NASCIMBENI (2005). „Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection“, *Nature Reviews Immunology* 5, 215–229.
- RERKS-NGARM, S., P. PITISUTTITHUM, S. NITAYAPHAN, J. KAEWKUNGWAL, J. CHIU, R. PARIS *et al.* (2009). „Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand“, *New England Journal of Medicine* 361, 2209–2220.
- SHEDLOCK, D. J., G. SILVESTRI und D. B. WEINER (2009). „Monkeying around with HIV vaccines: using rhesus macaques to define ‘gatekeepers’ for clinical trials“, *Nature Reviews Immunology* 9, 717–728.
- SOBAO, Y., H. TOMIYAMA, K. SUGI, M. TOKUNAGA, T. UENO, S. SAITO *et al.* (2002). „The role of hepatitis B virus-specific memory CD8 T cells in the control of viral replication“, *Journal of Hepatology* 36, 105–115.
- STEVENSON, M. (2003). „HIV-1 pathogenesis“, *Nature Medicine* 9, 853–860.

- THIMME, R., J. BUKH, H. C. SPANGENBERG, S. WIELAND, J. PEMBERTON, C. STEIGER *et al.* (2002). „Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease“, *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.* 99, 15661–15668.
- THIMME, R., S. WIELAND, C. STEIGER, J. GHAYEB, K. A. REIMANN, R. H. PURCELL *et al.* (2003). „CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection“, *Journal of Virology* 77, 68–76.
- ZHONG, J., P. GASTAMINZA, G. CHENG, S. KAPADIA, T. KATO, D. R. BURTON *et al.* (2005). „Robust hepatitis C virus infection in vitro“, *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.* 102, 9294–9299.
- ZINKERNAGEL, R. M., E. HAENSELER, T. LEIST, A. CERNY, H. HENGARTNER und A. ALTHAGE (1986). „T cell-mediated hepatitis in mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Liver cell destruction by H-2 class I-restricted virus-specific cytotoxic T cells as a physiological correlate of the 51Cr-release assay?“, *Journal of Experimental Medicine* 164, 1075–1092.
- ZOULIM, F. (2006). „In vitro models for studying hepatitis B virus drug resistance“, *Seminars in Liver Disease* 26, 171–180.

ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714