



Das Immunsystem bietet dem Organismus einen effektiven Schutz gegen infektiöse Erreger. Im Laufe der Evolution jedoch haben die Viren ihrerseits unterschiedlichste Strategien zum Überleben entwickelt. Diese Strategien ermöglichen ihnen trotz der Immunabwehr eine Infektion aufrecht zu erhalten, also eine persistierende Infektion zu etablieren.

Chronische Infektionen

Ein Versagen des Immunsystems

Von Mengji Lu, Sergei Viazov, Ulf Dittmer,
Michael Roggendorf und Marc aus dem Siepen

Im Laufe der Evolution haben Mensch und Tier Systeme entwickelt, um sich vor Infektionen mit Erregern wie Bakterien, Parasiten, Viren und Pilzen zu schützen. Die Immunantwort auf eine Infektion beruht auf zwei Säulen, einmal der angeborenen Immunantwort (englisch: innate immun response) und auf der adaptiven Immunantwort. Die angeborene Immunantwort besteht in erster Linie in der Erkennung von bestimmten Proteinstrukturen verschiedener Erreger, die nicht erregerspezifisch sind. Diese Sofortreaktion des Organismus auf eine Infektion besteht zum Beispiel in einer Phagozytose von Erregern oder in der Ausschüttung von Botenstoffen, so genannten Zytokinen (zum Beispiel Interferon), die die Vermehrung des Erregers direkt hemmen.

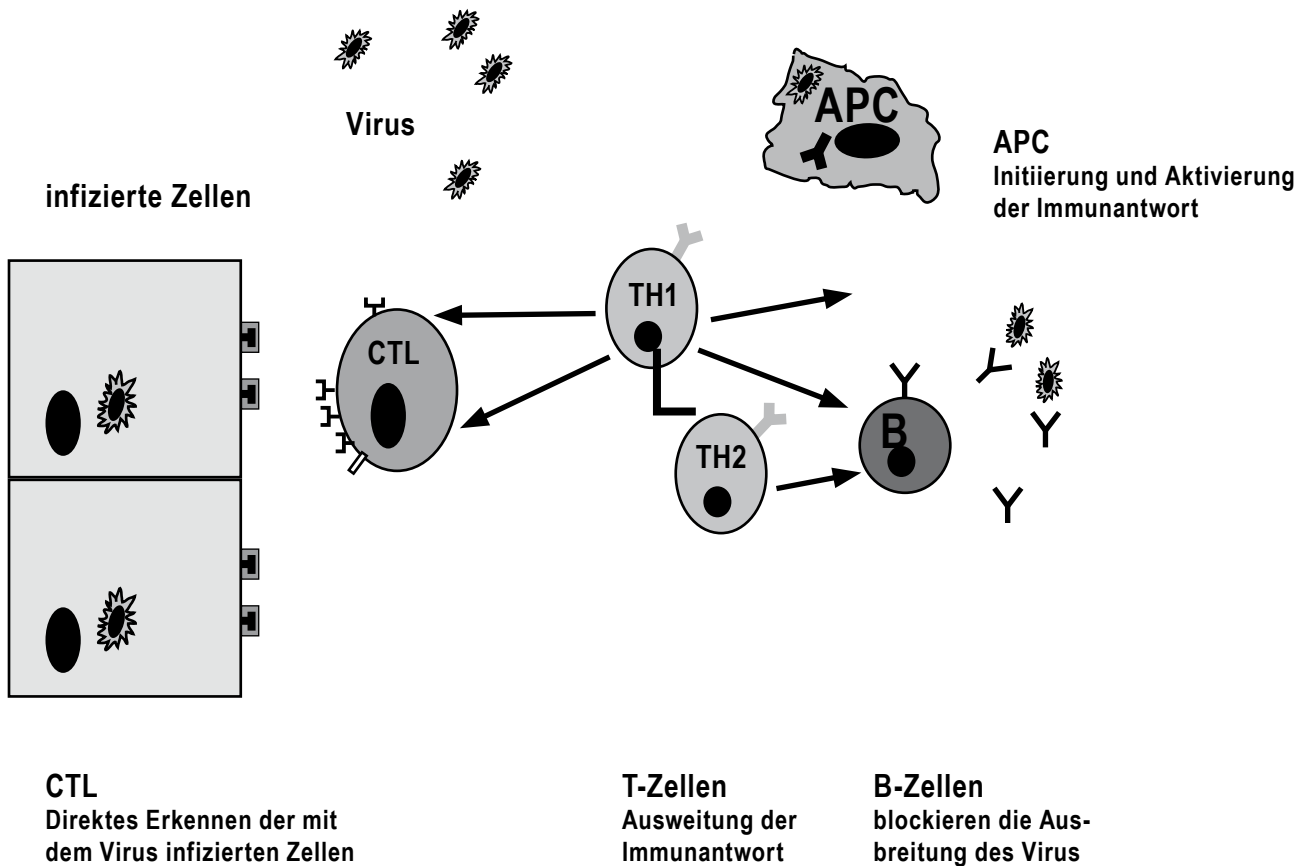
Im Gegensatz dazu benötigt das bei den höheren Lebewesen sehr ausgeprägte adaptive Immunsystem mehrere Tage, um den eingedrungenen Erreger zu erkennen und mit

einer spezifischen Immunantwort zu eliminieren oder zumindest in der Ausbreitung einzuschränken. Die adaptive Immunantwort besteht einerseits aus spezifischen Zellen (zelluläre Immunantwort), die erregerspezifische Zellen des Körpers erkennen und zerstören (Abb. 1). Diese Zellen können auch Interferon γ ausschütten und damit die Replikation der Erreger verhindern. Der zweite Weg der adaptiven Immunantwort ist die Bildung von spezifischen Antikörpern (humorale Immunantwort), die mit Proteinen der Erreger eine Verbindung eingehen und damit Sorge tragen, dass Erreger von Fresszellen erkannt werden beziehungsweise, dass mit Antikörpern beladene Erreger (zum Beispiel Viren) nicht mehr in der Lage sind, neue Zellen des Wirts zu infizieren.

Diese Strategie der humoralen Immunabwehr wird vor allem bei der Impfung sich zu Nutze gemacht, um den Körper durch Induktion von spezifischen Antikörpern vor

einer eventuell später stattfindenden Attacke mit Viren und Bakterien zu schützen. Am Institut für Virologie beschäftigen wir uns in verschiedenen Infektionssystemen mit der Frage, wie es manchen Viren gelingt, die oben beschriebene Immunantwort zu umgehen und eine chronische Infektion zu etablieren.

Die Mehrzahl der Infektionen durch zum Beispiel Masern, Mumps, Hepatitis A und Influenza-Viren werden durch das gut funktionierende Immunsystem beendet und damit die Erreger aus dem Organismus eliminiert. Einigen Erregern ist es gelungen, dem Immunsystem zumindest teilweise zu entkommen und im Körper zu persistieren. Beispiele dafür sind das Humane Immundefizienz Virus (HIV), Hepatitis B-Virus (HBV), Hepatitis C-Virus (HCV), die Viren der Herpes-Gruppe wie Herpes simplex-Virus (HSV), Cytomegalie-Virus (CMV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV). Am Institut für



(1) Die adaptive Immunantwort gegen virale Infektion. Die adaptive Immunantwort besteht aus verschiedenen Komponenten: Die Antigen-präsentierenden Zellen haben die Funktion, die spezifischen T-Zellen zu aktivieren und sie funktional differenziert zu steuern. Die T-Zellen können entweder in der Regulation der Immunantwort mitwirken (T-helfer, Th) oder direkt die infizierten Zellen erkennen und eliminieren (cytotoxische T-Lymphozyten, CTL). Die B-Zellen sind verantwortlich für die Bildung von Antikörpern, die Viruspartikeln neutralisieren können.

Virologie beschäftigen wir uns intensiv mit Viren, die chronische Infektionen auslösen, wie Hepatitis B, Hepatitis C und das Humane Leukämie-Virus, und haben dafür Tiermodelle etabliert, mit denen chronische Virusinfektionen detailliert erforscht werden können. Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung von Impfstoffen und Therapien gegen tödlich verlaufende Infektionen, wie HBV, HCV und HIV.

Rekonstitution der Immunantwort bei chronischer Hepatitis B

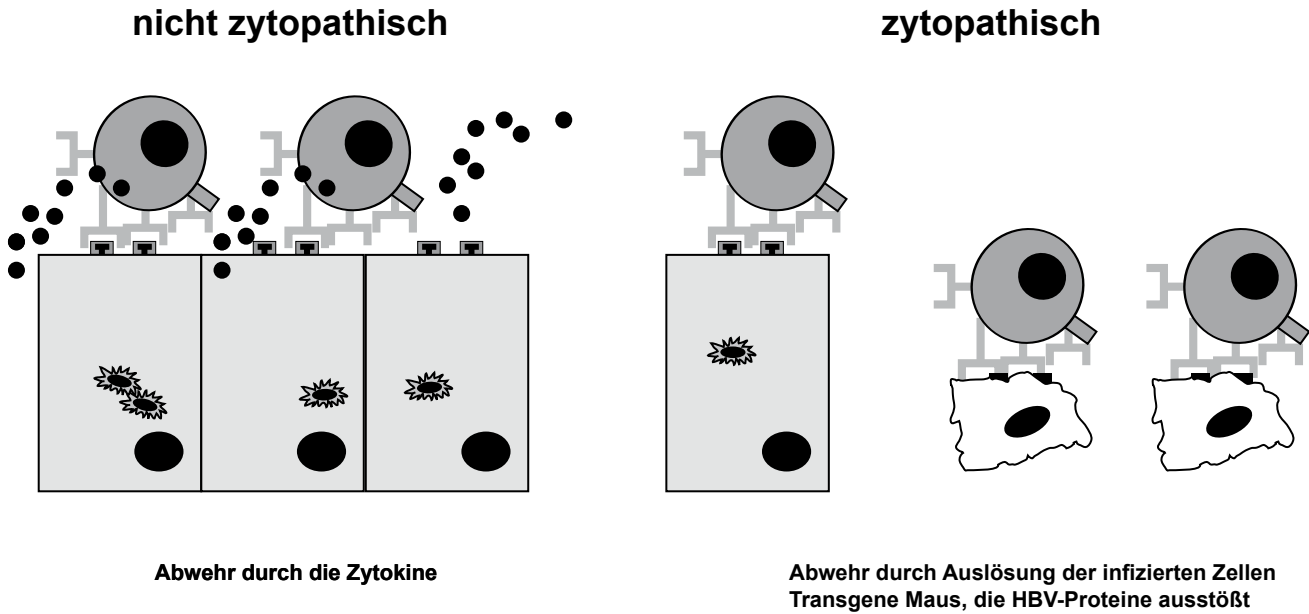
Das Immunsystem bietet dem Organismus einen effektiven Schutz

gegen infektiöse Erreger. Im Lauf der Evolution jedoch haben die Viren ihrerseits unterschiedlichste Strategien zum Überleben entwickelt. Diese Strategien ermöglichen ihnen trotz der Immunabwehr eine Infektion aufrecht zu erhalten, also eine persistierende Infektion. Die bekanntesten dieser Erreger sind sicherlich Hepatitis B-Virus (HBV) und Humane Immundefizienz-Virus (HIV). Weltweit sind nach der Schätzung von World Health Organisation (WHO) über 350 Millionen Menschen mit HBV chronisch infiziert. Personen, die an chronischer Hepatitis B leiden, entwickeln nach 20 bis 30 Jahren mit großer Häufig-

keit Leberzirrhose und Lebertumoren.

Auch erfolgreiche Chemotherapien können chronische HBV-Infektionen nicht beenden

Angesichts der schweren Folgen der Infektion durch HBV und HIV wurden große Anstrengungen unternommen, Therapien gegen diese viralen Infektionen zu entwickeln, jedoch mit sehr unterschiedlichen Erfolgen. Seit Anfang der neunziger Jahre wurden die Chemotherapien gegen HIV-Infektion klinisch erfolgreich erprobt. Zunächst waren so genannte Nukleosid-Analoga im



(2) Die nicht-zytopathische und zytopathische Funktion von CTLs. CTLs können die Virusreplikation dadurch unterbinden, indem sie die infizierten Zellen erkennen und zerstören. Diese zytolytische Funktion von CTLs wurde früh bekannt und gibt den Namen dieses T-Zelltyps. Jedoch können CTLs über einen nicht-zytolytischen Mechanismus die virale Replikation kontrollieren, und zwar durch die Freisetzung von antiviralen Zytokinen. Diese Erkenntnis bietet die Grundlage, dass eine Kontrolle der HBV-Infektion durch CTLs möglich ist, ohne alle infizierten Leberzellen zu beschädigen.

Einsatz. Diese Substanzen ähneln den Nucleosiden, die Grundbausteine der Erbinformation DNA, und führen aber nach dem Einbau in die DNA zum Abbruch der DNA-Ketten. Durch aufwendige Verfahren konnten Nucleosid-Analoga gefunden werden, die die virale Maschinerie für die DNA-Synthese gezielt hemmen können.

Es ist mehr ein Zufall, dass zahlreiche NRTI gegen HIV auch gegen HBV wirksam sind. Dieser Zufall findet jedoch eine Erklärung. Für die Vermehrung der Erbinformation benötigen beide Viren die Polymerase, das Kernstück für die Maschinerie für die virale DNA-Synthese. Die Polymerasen von HBV und HIV weisen eine ähnliche Struktur in dem aktiven Zentrum, der Bereich für die Bindung für Nucleotide, aus. Daher können die NRTI gegen HIV mit großer Wahrscheinlichkeit auch die HBV-Polymerase hemmen. Die Chemotherapie gegen HBV hat enorm von dieser Tatsache profitiert. In der Tat ist das erste klinisch als hoch effektiv erwiesene Medika-

ment mit dem Namen Lamivudin ursprünglich gegen HIV entwickelt worden. Lamivudin ist in der Lage, die Vermehrung von HBV stark zu reduzieren. Dadurch werden die Lebererkrankungen gelindert und die Entwicklung von Zirrhose kann verhindert werden. Der anfängliche Erfolg von Lamivudin wird, wie schon bei HIV bekannt, durch das Auftreten von genetisch veränderten, resistenten HBV-Isolaten relativiert. Bereits nach einem Jahr sind solche resistenten HBV-Isolaten bei 30 Prozent der behandelten Patienten zu finden. Auch hier herrscht ein Wettlauf zwischen der Entwicklung von noch wirksameren Hemmstoffen und der Selektion von resistenten HBV-Isolaten.

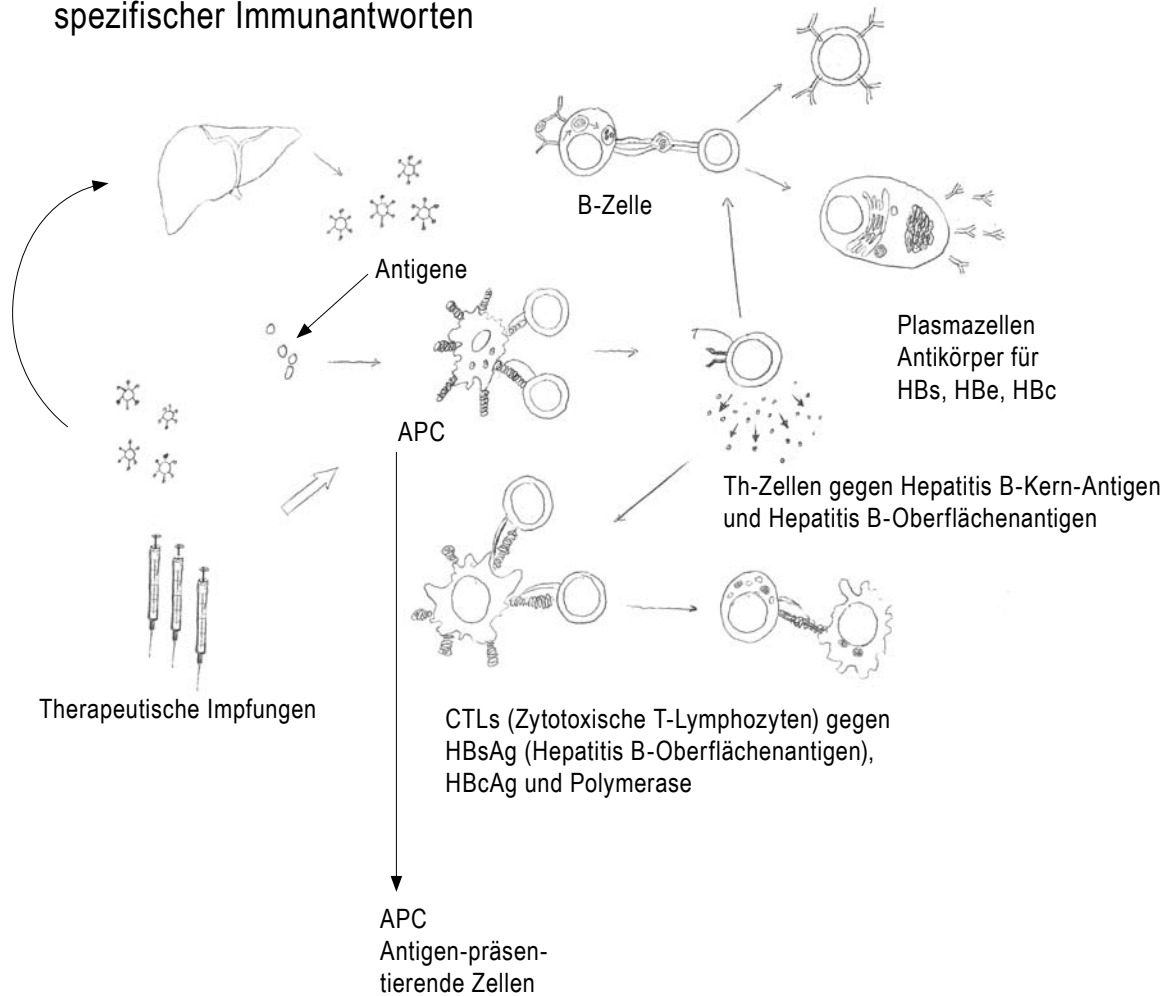
Ein anderes Mittel gegen chronische Hepatitis B ist Interferon- α . Interferon- α ist eine Familie von körpereigenen, antiviralen Proteinen und ein Bestandteil der angeborenen Immunität. Interferon- α wird bei zahlreichen Infektionen schnell gebildet und übt direkt antivirale Aktivitäten aus. Darüber hinaus

kann es die spezifische Immunantwort ankurbeln. Eine Standardtherapie mit Interferon- α dauert sechs Monate, wobei dem Patienten dreimal wöchentlich Interferon- α unter die Haut injiziert wird. Die Erfolgsrate dieser Therapie liegt bei 15 bis 20 Prozent und konnte leider auch nicht durch Kombination mit Lamivudin gesteigert werden. Die Belastung der Nebenwirkungen für Personen unter der Behandlung kann sehr hoch sein, was häufig zum Abbruch der Therapie führt.

**Immuntherapie:
Bringt sie die Lösung?**

Der Ansatz zur spezifischen Immuntherapie gegen chronische virale Infektionen fing mit der vagen Idee an, das Immunsystem irgendwie gezielt zu stärken. Der einfachste Versuch war die Verwendung von herkömmlichen Impfstoffen, die zum Beispiel gegen HBV ja seit vielen Jahren im Einsatz gewesen sind und einen guten Erfolg aufzuweisen hatten. Die herkömmlichen

Therapeutische Impfungen zum Wiederaufbau spezifischer Immunantworten

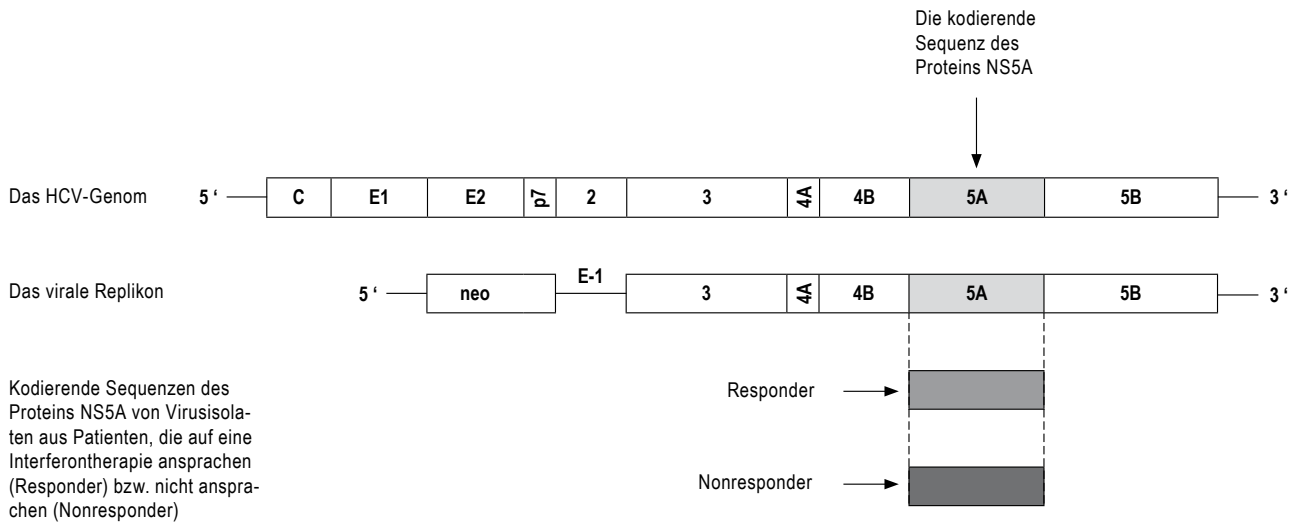


(3) Therapeutische Impfungen zum Wiederaufbau spezifischer Immunantworten. In der chronischen HBV-Infektion ist die spezifische Immunantwort schwach oder unzureichend stimuliert. Durch therapeutische Vakzine sollen die immunologischen Funktionen von spezifischen CTLs, Th-Zellen und B-Zellen angeregt werden. Die Hauptrolle spielen die APCs, die die Funktionen von T- und B-Zellen steuern.

HBV-Impfstoffe bestehen aus dem HBV-Oberflächenprotein (HBsAg), das mit Aluminiumoxid gemischt ist. Doch stellten die Kritiker die Frage, warum soll die Gabe von einer kleinen Menge von HBsAg die Immunantwort gegen HBV positiv beeinflussen, wenn eine Unmenge von HBsAg in chronisch infizierten Personen vorhanden ist und das Immunsystem darauf so gut wie keine Reaktion zeigt? Oder, so eine andere Hypothese, ist die übermäßige Produktion von viralen

Proteinen genau die Ursache für die ausbleibende Immunantwort? Das Immunsystem schädigt den eigenen Organismus, wenn es Viren oder andere infektiöse Erreger beseitigen will, denn diese Mikroorganismen befinden sich in Zellen und nutzen die zelluläre Maschinerie für ihre Vermehrung. Bei einer bereits ausgebreiteten Infektion schaltet das Immunsystem weitgehend ab, um die selbst verursachten Schäden zu begrenzen, und nimmt dafür die chronische Infektion durch infek-

tiöse Erreger in Kauf. Bei dieser Vorstellung wäre die Anregung des Immunsystems gegen HBV sogar gefährlich. Es ist allgemein akzeptiert, dass die Schäden an der Leber bei einer chronischen Hepatitis B nicht das Werk von HBV, sondern eine Folge einer fehlgeleiteten Immunantwort sind. Der andauernde, aber unzureichende Versuch des Immunsystems, infizierte Leberzellen zu entfernen, verursacht ein Absterben von Hepatozyten und ihren Ersatz durch Fibroblasten, also des Bindegewebes.



(4) Das Hepatitis C Virus-Genom, das virale Replikon und der Austausch der Sequenz des Proteins NS5A. C, E1, E2, p7, 2, 3, 4A, 4B, 5A, 5B: Kodierende Sequenzen für verschiedene virale Proteine. Beim viralen Replikon wurden die Proteine C bis 2 durch einen Selektionsmarker (neo) ersetzt. Der Austausch der Sequenz für das Protein NS5A ist skizziert.

Dies hat eine Zirrhose zur Folge. Die Zellteilungsaktivität beim Ausgleich erhöht gleichzeitig auch die Gefahr, dass einige Zellen sich der Kontrolle der Proliferation (Vermehrung) entziehen und zu Tumoren entwickeln. Also könnte eine Anregung des Immunsystems nicht genau die Lebererkrankungen beschleunigen und verschlechtern?

Spezifische T-Zellantworten halten HBV in Schach und verhindern den Schaden an der Leber

Viele neue Erkenntnisse über die immunologische Kontrolle der Virusinfektion konnten in den neunziger Jahren gewonnen werden. Die rasante Entwicklung der Immunologie bringt Licht ins komplexe Immunsystem und zeigt, wie sich das System entwickelt, sich selbst kontrolliert und durch unterschiedliche Mechanismen infektiöse Erreger beseitigt oder in Schach hält. Die Immuntherapie gegen virale Infektionen gewinnt dadurch einen festeren Boden in der Wissenschaft.

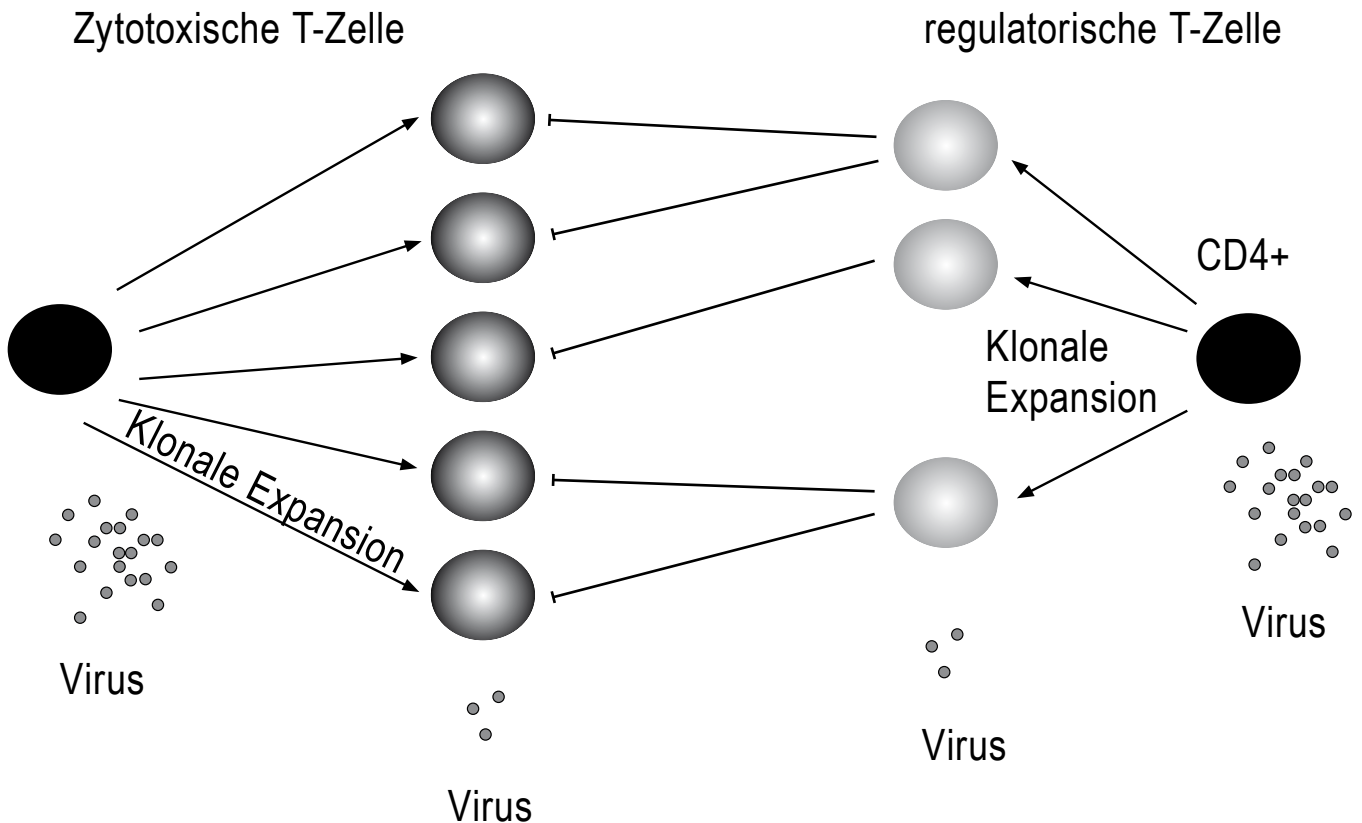
Ein bedeutsamer Befund wurde von der Arbeitsgruppe um Frank V. Chisari im Scripps Institute

am Anfang der neunziger Jahren gemacht, dass so genannte zytotoxische T-Zellen (CTLs) die Vermehrung von HBV unterbinden können, ohne die infizierten Zellen zu zerstören. CTLs, wie der Name sagt, können gezielt unerwünschte Zellen identifizieren und durch zytolytische Mechanismen beseitigen. Sie können aber auch antivirale Botenstoffe, die als Zytokine genannt werden, produzieren und abgeben (Abb. 2). Chisari und seine Mitarbeiter demonstrierten jedoch, dass zwei bekannte Zytokine, Interferon-gamma und Tumor-Nekrosen-Faktor-alpha, von CTLs in Reaktion auf Leberzellen mit HBV-Vermehrung gebildet werden und HBV hemmen. Dieser Befund hat die Möglichkeit aufgezeigt, die HBV-Infektion durch zellvermittelte Immunantworten zu kontrollieren.

Was für eine Rolle spielen CTLs in einer chronischen HBV-Infektion? Wirken sie gegen HBV und beteiligen sie sich an der Schädigung von Leberzellen? Dieser Frage hat sich die Gruppe von Antonio Bertolotti angenommen. Es gibt ein breites Spektrum von Erscheinungsbildern bei Patienten mit chronischer

Hepatitis B, von asymptomatischen Trägern bis fulminanten Hepatitiden. Die Arbeitsgruppe von Bertolotti hat zwei Gruppen von Personen mit chronischer Hepatitis B auf spezifische CTLs hin untersucht: eine Gruppe mit starken Leberschädigungen und hohen Virustitern und eine andere Gruppe mit geringen Leberschädigungen und niedrigen Virustitern. Sollten CTLs für Leberschädigungen verantwortlich sein, dann werden sie in der ersten Gruppe zu finden sein, so die Annahme. Das Ergebnis widersprach aber dieser Annahme und belegte das Gegenteil. Eine hohe spezifische CTL-Aktivität ließ sich nur in Patienten mit geringen Leberschädigungen und niedrigen Virustitern finden. Die starken Leberschädigungen bei Patienten schienen Folge einer kontrollierten Virusvermehrung zu sein, die ein massives Eindringen von unspezifischen Immunzellen in Leber nach sich ziehen und entzündliche Mediatoren freisetzen. Das Experiment ist eine starke Empfehlung für eine spezifische Immuntherapie. Eine gezielte Stimulierung von CTLs könnte Lebererkrankungen in chronisch HBV-infizierten Personen lindern und eventuell sogar gänzlich heilen.

Funktion induzierter regulatorischer T-Zellen



(5) Funktion von induzierten regulatorischen T-Zellen. Nach einer Virusinfektion kommt es zu einer starken Aktivierung und Vermehrung von zytotoxischen T-Zellen. Diese Zellen zerstören Virus-infizierte Zellen und bekämpfen so das Virus. Wenn die meisten Viren vernichtet sind müssen die zytotoxischen T-Zellen allerdings in ihrer Aktivität supprimiert werden, sonst besteht die Gefahr, dass sie auch uninfizierte Zellen abtöten und dadurch Autoimmunerkrankungen auslösen. Diese Kontrolle der zytotoxischen T-Zellen wird durch regulatorische T-Zellen vermittelt. Diese vermehren sich auch während der Infektion allerdings mit zeitlicher Verzögerung, um erst nach erfolgreicher Virusabwehr die zytotoxischen T-Zellen abzuschalten. Wird diese Balance zwischen zytotoxischen T-Zellen und regulatorischen T-Zellen durch das Virus gestört, kann es zu einer chronischen Infektion kommen.

Das Woodchuck-Modell

Im ersten Ansatz für Immuntherapie gegen chronische HBV-Infektion wurden herkömmliche HBV-Impfstoffe angewandt. Mehrere Studien wurden publiziert und sprachen nicht für einen durchschlagenden Erfolg. In keinem Fall konnte man zeigen, dass die Patienten durch das Verabreichen der Impfstoffe die Ausheilung erlangt hatten. Eine Erklärung für den Fehlschlag liegt nahe, dass die herkömmlichen HBV-Impfstoffe auf die Induktion von Antikörpern abgestimmt sind und

keine nennenswerte zellvermittelte Immunantwort hervorrufen können. Die Forschungen sind daher auf die Entwicklung von neuen Impfstoffen gerichtet, die gezielt Zell-vermittelte Immunantworten gegen HBV stärken. Es bestehen zwar zahlreiche vielversprechende Möglichkeiten, Impfstoffe zu verändern, jedoch ist eine Testung an Menschen aus finanziellen und ethischen Gründen nur begrenzt durchführbar.

Ein informatives Tiermodell für HBV-Infektion ist das Woodchuck-Modell. Am Ende der siebziger Jahren hat man einige Verwandte

von HBV in Enten, Woodchucks (das amerikanische Waldmurmeltier) und Ground-Squirrel (ein amerikanisches Eichhörnchen) gefunden. Das Enten-Modell war beliebt, da man überall Enten aufziehen und mit dem Enten-Hepatitis-Virus infizieren kann. Woodchucks und Ground-Squirrels leben dagegen nur in der Wildnis des nordamerikanischen Kontinents und lassen sich nur begrenzt unter Laborbedingungen vermehren. Eine größere Aufmerksamkeit wurde dem Woodchuck-Modell am Anfang der neunziger Jahren zugestanden, denn Woodchucks als Säuger sind für

immunologische Studien viel besser geeignet als Enten. Heute, nach mehr als zehn Jahren Bemühungen von einigen Arbeitsgruppen weltweit, hat das Woodchuck-Modell weiter an Attraktivität gewonnen. Wie der Mensch sind Woodchucks bei der Geburt oder für eine kurze Periode anfällig gegenüber einer Entwicklung von chronischen Infektionen, da das Immunsystem zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Reife erlangt hat. Chronische infizierte Woodchucks sind für Testungen von therapeutischen Ansätzen von großem Nutzen, etwa der Anwendung von Nukleosid-Analoga.

Eine Reihe von immuntherapeutischen Versuchen wurde im Woodchuck-Modell durchgeführt und lieferte wichtige Informationen für die Planung des weiteren Vorgehens in den klinischen Studien. Die wichtigste Erkenntnis, die durch das Woodchuck-Modell gewonnen werden konnte, ist die Tatsache, dass die immuntherapeutischen Ansätze zur Induktion von Virus-spezifischen Immunantworten und zur Reduktion der Virusreplikation führen können. Nach den eher enttäuschenden Ergebnissen der klinischen Studien ist diese Erkenntnis eine Ermutigung.

Die Kombination der Stimulation des Immunsystems und der antiviralen Behandlung ist für eine effektive Immuntherapie nötig

Die Verbesserung der Impfstoffe bestand zunächst darin, dass unterschiedliche Begleitstoffe geprüft werden, ob sie die viralen Proteine noch immunogener machen können. Solche Begleitstoffe, so genannte Adjuvants, sind in der Regel selbst nicht in der Lage, spezifische Immunantworten hervorzurufen. Sie können auch, wie wir heute wissen, die angeborene Immunität anregen und damit spezifischen Immunantworten den Weg bereiten. Auch im Woodchuck-Modell hat man zunächst nur Fehlschläge gesehen. Zahlreiche Immunisierungen mit

viralen Oberflächen- oder Core-Proteinen mit gängigen Adjuvants brachten keinen erkennbaren Effekt. Ein verbesserter Adjuvant Monophosphoryl-Lipid A konnte zwar Antikörper gegen das virale Oberflächenprotein induzieren, aber führt nicht zur Reduktion der Viruslast.

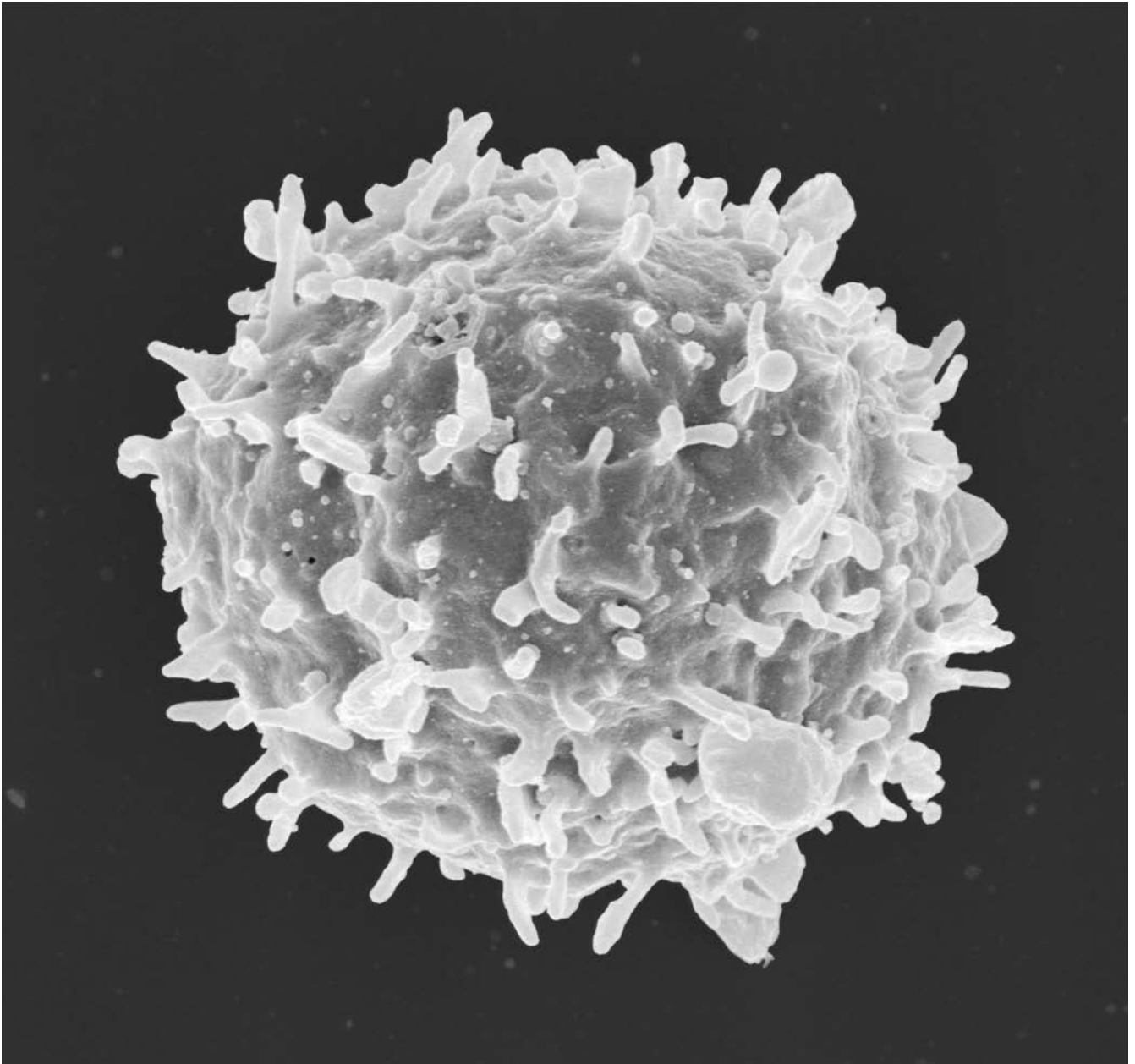
Eine Kombination von Behandlung der Woodchucks mit dem antiviralen Medikament Lamivudin und Immunisierungen mit viralen Oberflächenproteinen und DNA-Impfstoffen führte zur Bildung von Antikörpern gegen virale Oberflächenproteine und zur gleichzeitigen Absenkung der Viruslast. Auch DNA-Impfstoffe allein in Kombination mit Lamivudin konnten die Viruslast unterdrücken, auch wenn nicht so effektiv wie die Protein-/DNA-Mischung. Dieser Versuch weist den Weg für weitere immuntherapeutische Ansätze: Kombination ist das Prinzip.

Warum ist die Kombination von mehreren Behandlungen gegen HBV nötig, um einen Erfolg zu erzielen. Wie wir wissen, ist eine Immunantwort, die erfolgreich HBV unter Kontrolle bringt, ein komplexer Prozess mit zahlreichen Komponenten wie T-Helfer-Zellen, CTLs und B-Zellen (die Antikörper bilden). Impfstoffe, die nur eine dieser Komponenten anregen, haben kaum eine Chance auf einen positiven Effekt. Daher sind verschiedene Bestandteile in den neuen Impfstoff integriert, die jede dieser einzelnen beteiligten Komponenten des Immunsystems ansprechen sollen. Die antivirale Behandlung mit Lamivudin bringt zwei zusätzliche Plus-Punkte: einerseits reduziert Lamivudin die Virusvermehrung und damit auch gewissermaßen die Produktion der viralen Proteine, die die Entwicklung der Immunantworten negativ beeinflussen; andererseits besitzt Lamivudin die Eigenschaft, die T-Zellen über einen noch unbekanntem Mechanismus zu stimulieren. Dieses Konzept wird in der Zukunft durch Experimente und klinische Studien überprüft.

Das Hepatitis C-Virus setzt die angeborene Immunität zum Teil außer Funktion

Die am angeborenen Immunsystem beteiligten Zellen, zum Beispiel Natural Killer-Zellen, produzieren lösliche Botenstoffe, so genannte Cytokine, zum Beispiel die Interferone. Diese werden in zwei Klassen eingeteilt. Zu den Typ I-Interferonen gehören unter anderem Interferon α und β , Interferon γ ist das einzige Typ II-Interferon. Das Interferon-system stellt unter anderem die erste Abwehr gegen ein Virus und seine Ausbreitung im Körper dar. Das ist jedoch nicht die einzige Funktion der Interferone. Gleichzeitig wirken sie auf so unterschiedliche Bereiche der Zellphysiologie wie das Wachstum, die Zellbeweglichkeit und andere Funktionen. Bei der Suche nach den biochemischen Mechanismen, die den weit reichenden Effekten des Interferonsystems zugrunde liegen, wurden Hunderte von Genen identifiziert, die durch Interferone stimuliert werden, und dann bestimmte Aufgaben übernehmen, zum Beispiel die Vermehrung eines Virus zu hemmen und noch uninfizierte Zellen in einen antiviralen Zustand zu versetzen. Daher wäre es für das Virus vorteilhaft dem angeborenen Immunsystem zu entgehen, indem infizierte Zellen nicht erkannt und eliminiert werden und sich so eine dauerhafte Infektion etablieren kann.

Um zu verstehen welche Möglichkeiten ein Virus hat, die durch die Interferone ausgelösten Abwehrmechanismen zu blockieren, muss man zunächst verstehen wie sie wirken. Interferone binden an ihre Rezeptoren, die an der Zelloberfläche exprimiert werden. Von diesen ausgehend werden verschiedene Signalübertragungswege aktiviert, einer davon der Jak-STAT-Signalübertragungsweg. Dabei kommt es durch die Aktivierung von Signalkaskaden zur Bildung von Proteinkomplexen, die das Signal letztlich bis in den Zellkern weiterleiten, wo so die Syn-



(6) Regulatorische T-Zelle. Retroviren können diese Zellen missbrauchen, um das Immunsystem auszuschalten und chronische Infektionen auszulösen.

these vieler Proteine induziert wird, die einen direkten antiviralen Effekt ausüben.

Ein Beispiel für ein Virus, das erfolgreich dem angeborenen Immunsystem entkommen kann, indem es den durch Interferone ausgelösten Signalübertragungsweg hemmt, ist das Hepatitis C-Virus (HCV). So kommt es, dass eine HCV-Infektion die häufigste Ursache chronischer Leberkrankheiten weltweit ist. Laut Weltgesundheitsorganisation (www.who.int/

mediacentre/factsheets/fs164/en/) sind weltweit etwa 170 Millionen Menschen mit HCV infiziert. Davon entwickeln 70 bis 80 Prozent eine chronische Hepatitis, die in zehn bis zwanzig Prozent der Infizierten zu einer Zirrhose und in ein bis fünf Prozent zu einem Leberzellkarzinom führt. Solche lebensbedrohlichen Folgekrankheiten führen dazu, dass das HCV eine Hauptursache für Leberkrankheiten in entwickelten Ländern darstellt. Momentan ist die einzige Therapie mit dauerhaftem

Erfolg die Behandlung mit Interferon- α in Kombination mit dem antiviralen Medikament Ribavirin. Doch auch bei dieser aussichtsreichsten Therapieform wird das Virus nur in 40 bis 60 Prozent der Patienten nachhaltig ausgelöscht.

Das HCV kann den durch Interferon- α ausgelösten Signaltransduktionsweg an unterschiedlichen Schritten hemmen. Welche Proteine genau an diesem Prozess beteiligt sind ist jedoch noch nicht bekannt. Eines der interessantesten Felder

der HCV-Forschung in den letzten Jahren war die mögliche Rolle des Proteins NS5A in der Interferonresistenz. So besteht zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen der Aminosäuresequenz dieses Proteins und der Sensitivität eines infizierten Patienten für die Interferon- α -Therapie. Existieren nämlich in einem bestimmten Abschnitt von NS5A mehrere Mutationen im Vergleich zu einer bestimmten Prototypsequenz, so ist das jeweilige Virusisolat Interferon-sensitiv, während das Isolat, das die Prototypsequenz enthält, Interferon-resistent ist. Außerdem kann NS5A das zelluläre Enzym PKR binden. Dieses Enzym wird durch Interferon induziert und setzt wiederum antivirale Signalwege in Gang. Durch die Bindung des NS5A-Proteins wird die Aktivierung des Enzyms verhindert. Diese und weitere Fakten sprechen dafür, dass virale Faktoren die Interferonresistenz beziehungsweise -sensitivität von HCV-Patienten beeinflussen können.

Die Forschung am Hepatitis C-Virus wurde lange Zeit dadurch eingeschränkt, dass es kein Zellsystem gab und nur mit Zellen gearbeitet werden konnte, in denen die Proteine einzeln oder gemeinsam von einem künstlich eingeführten DNA-Molekül abgelesen wurden. Dadurch kam es zu ungewöhnlich hohen intrazellulären Konzentrationen von HCV-Proteinen.

Mittlerweile existiert jedoch ein Zellsystem, in dem sich ein komplettes HCV-Genom effizient vermehrt und es zur Sekretion von infektiösen Viruspartikeln kommt. Die Konzentration exprimierter viraler Proteine entspricht in einem solchen System eher den physiologischen Bedingungen einer natürlichen HCV-Infektion. Ein Teilabschnitt des gesamten Genoms, der sich auch autonom vermehren kann, jedoch nicht zur Sekretion von Viruspartikeln führt, diente vor der Entwicklung des Systems mit dem Gesamtgenom als nützliches Werkzeug, um die Abläufe während

einer HCV-Infektion in der Zelle zu untersuchen. Ein solches so genanntes Replikon machen wir uns am Institut für Virologie am Universitätsklinikum Essen zunutze, um die Rolle des HCV-Proteins NS5A in der Interferonantwort genauer zu untersuchen. Wir haben die vorhandene Sequenz des Proteins NS5A aus einem Replikon gegen entsprechende Sequenzen von Virusisolaten aus Patienten, die auf eine Interferontherapie ansprachen oder resistent waren, ausgetauscht (Abb. 4). Die Besonderheit unseres Ansatzes war, dass alle Patienten im Jahr 1978 mit dem gleichen Virusisolat aus einem kontaminierten Anti-D-Globulin infiziert worden waren, das heißt die Sequenzen von einem Ursprung herrühren und sich sehr ähneln. Dadurch bestand die Möglichkeit einzelne Aminosäureaustausche beziehungsweise bestimmte Kombinationen von Mutationen zu identifizieren, die zum Erfolg einer Interferontherapie oder zur Resistenz des Virus beitragen. Leberzellen, die *in vitro*, das heißt im Labor kultiviert werden können, wurden mit solchen chimären Replikons infiziert. Durch die Zugabe von verschiedenen Konzentrationen Interferon- α wurde die Hemmung der Virusvermehrung bestimmt. Alle infizierten Zelllinien zeigten keine wesentlichen Unterschiede in ihrer Sensitivität der HCV-Vermehrung, egal ob sie mit dem ursprünglichen Replikon oder mit Replikons mit NS5A-Sequenzen von Virusisolaten aus Patienten, die auf die Interferontherapie ansprachen oder nicht, infiziert waren, das heißt das NS5A-Protein scheint nicht die virale Komponente zu sein, die entscheidend zur Interferonresistenz beiträgt. Allerdings muss man berücksichtigen, dass wir uns bei unseren Untersuchungen auf eine bestimmte Leberzelllinie beschränken mussten, da sich das virale Replikon nur in wenigen Zelllinien vermehrt. Es ist durchaus möglich, dass andere Zelltypen eher die Situation einer natürlich verlaufenden Infektion simulieren, in der mehr biolo-

gische Eigenschaften des HCV zum Tragen kommen. Genauso gilt natürlich, dass die Bedingungen bei einer HCV-Infektion in einem System wie dem menschlichen Körper viel komplexer sind und dem Protein NS5A eine wichtigere Rolle zufallen könnte als unsere Ergebnisse nahe legen. In diesem Zusammenhang muss man auch eine weitere Eigenschaft nennen, die NS5A zugeschrieben wird, nämlich dass es Cytokine induzieren kann, die den antiviralen Effekten von Interferon im Organismus entgegenwirken. Sollte dies ein wesentlicher Mechanismus des Hepatitis C-Virus sein, um Resistenz gegen Interferon zu entwickeln, so könnte erst ein adäquates Tiermodell helfen, diesen genauer zu erforschen.

Noch weitere virale Proteine können über andere Mechanismen dem Hepatitis C-Virus helfen, sich dauerhaft im Körper zu etablieren. Daher wird die Suche nach der Art und Weise, wie das HCV der angeborenen Immunität entkommt, weitergehen.

Retroviren können Immunzellen missbrauchen, um chronische Infektionen auszulösen

Auch bei Retroviren treten lebensbedrohliche klinische Symptome in der Regel erst während einer chronischen und nicht in der akuten Infektion auf. Die wichtigsten Retrovirus-Infektionen die den Menschen betreffen sind das Humane Immundefizienz Virus (HIV) und das Humane T-Zell-Leukämie-Virus Typ I (HTLV-I). HIV ist der Auslöser der weltweiten AIDS Pandemie und ist für etwa drei bis vier Millionen Todesfälle jährlich verantwortlich. HTLV-I induziert eine tödlich verlaufende T-Zell Leukämie bei Erwachsenen und ist vor allem in Japan und Südamerika verbreitet. Beide Erkrankungen, die diese Viren verursachen, treten erst während der chronischen Infektion auf. Um in einem Wirt persistieren zu können, müssen Viren der Zerstörung durch das Immunsystem

entgehen. Vor allem einer Art von Immunzellen, den so genannten zytotoxischen T-Zellen (englisch: cytotoxic T-lymphocyte), muss sich das Virus entziehen. Diese T-Zellen sind darauf spezialisiert, Virus-infizierte Körperzellen zu erkennen und zu zerstören, wodurch sie Viren in einem Wirt eliminieren können. Erkannt werden Virusproteine auf der Oberfläche von infizierten Zellen, wodurch spezifische T-Zellen an ihre Zielzelle binden können. Für die Zerstörung geben die Killer-T-Zellen dann zytotoxische Moleküle ab, die letztendlich zum Zelltod der infizierten Zellen führen. Von persistierenden Herpesviren war seit langem bekannt, dass sie die Erkennung von Virus-tragenden Zellen durch T-Zellen mit Hilfe von viralen Proteinen, die es einer infizierten Zelle unmöglich machen Komponenten des Virus auf seiner Oberfläche zu präsentieren, verhindern. Für Retroviren wurde bisher angenommen, dass sie vor allem auf Grund ihrer enormen genetischen Variabilität, die es ihnen erlaubt ständig leicht veränderte Erscheinungsformen anzunehmen, vom Immunsystem nicht erkannt werden können. Jetzt wurde für diese Virusfamilie aber ein völlig neuer Mechanismus beschrieben, mit dessen Hilfe Erreger chronische Infektionen verursachen können. Auch bei Infektionen mit Retroviren verlieren zytotoxische T-Zellen ihre Fähigkeit infizierte Zellen zu töten, jedoch liegt das Problem nicht in der Erkennung dieser Zellen. Vielmehr nutzen die Viren andere Zellen des Immunsystems, so genannte regulatorische T-Zellen (englisch: regulatory T cell), um sich der Angriffe von zytotoxischen T-Zellen zu entziehen. Regulatorische T-Zellen sind schon Anfang der achtziger Jahre, damals noch unter dem Namen Suppressor T-Zellen, beschrieben worden. Diese Zellen kontrollieren die Aktivität anderer T-Zellen. Vor über 20 Jahren gab es zwar Hinweise für die Existenz supprimierender T-Zellen, aber da sie experimentell nicht wirklich nach-

gewiesen werden konnten, gerieten sie bei Immunologen wieder in Vergessenheit. Der japanische Wissenschaftler Shimon Sakagushi (Universität Kyoto) hat solche Zellen dann 1996 sozusagen wiederentdeckt und sie regulatorische T-Zellen genannt. Diese T-Zellen schützen Säugetiere vor einem Angriff des Immunsystems auf körpereigene Proteine und verhindern so Autoimmunerkrankungen. Dabei regulieren oder supprimieren sie vor allem die Funktion von zytotoxischen T-Zellen, die ja auf die Zerstörung von Körperzellen (normalerweise Virus-infizierte Zellen aber auch Tumorzellen) spezialisiert sind und daher sehr gefährlich werden können, wenn sie außer Kontrolle geraten (Abb. 5). So war es nicht erstaunlich, dass Sakagushi und Kollegen zeigen konnten, dass Mäuse, die keine regulatorischen T-Zellen besitzen, eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen entwickeln. Neueste Forschungsergebnisse unserer Gruppe in Kooperation mit der Gruppe von Dr. Kim Hasenkrug (National Institute of Health, Montana, USA) legen nun nahe, dass persistierende Retroviren die Funktion von regulatorischen T-Zellen ausnutzen, um der Zerstörung durch zytotoxische T-Zellen zu entkommen. Während einer akuten Virusinfektion müssen sich zytotoxische T-Zellen besonders stark vermehren und aktiviert werden, um den Eindringling erfolgreich zu bekämpfen. Das erhöht aber gleichzeitig die Gefahr von Autoimmunerkrankungen, weswegen regulatorische T-Zellen vermehrt ihre supprimierende Funktion aufnehmen müssen, um die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen zu begrenzen. Die Suppression der zytotoxischen T-Zell-Aktivität vermitteln die regulatorischen T-Zellen über Botenstoffe des Immunsystems (so genannte Zytokine) und über inhibitorische Moleküle auf ihrer Zelloberfläche, die direkten Zell-Zell-Kontakt zwischen den T-Zellen benötigen. Viren wie Retroviren und vermutlich auch Hepatitis-Viren sind offensichtlich in der Lage die

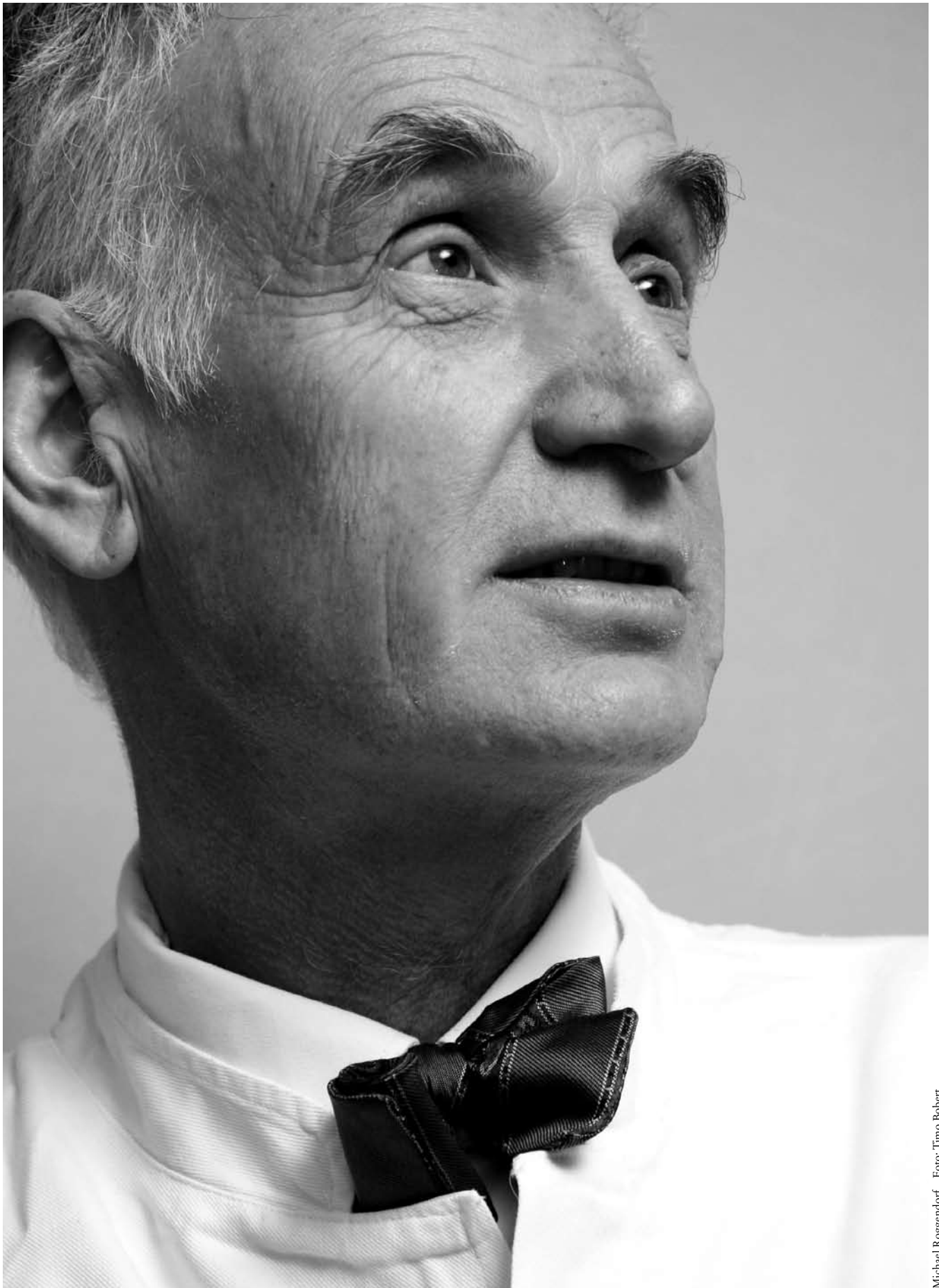
Balance zwischen zytotoxischer T-Zell-Aktivität und regulatorischer T-Zell-Suppression so zu beeinflussen, dass die Virus-spezifische zytotoxische T-Zell-Antwort komplett inhibiert wird. Dadurch können dann infizierte Zellen nicht mehr abgetötet werden und die Infektion wird chronisch. Wie Viren die Interaktion zwischen regulatorischen T-Zellen und zytotoxischen T-Zellen beeinflussen, ist bisher unbekannt. Wir konnten aber in einem Mausmodell zeigen, dass durch eine Retrovirusinfektion induzierte regulatorische T-Zellen nur die Funktion von Virus-spezifischen zytotoxischen T-Zellen, nicht aber ihre Vermehrung supprimieren. Transferiert man Virus-spezifische zytotoxische T-Zellen in eine chronisch infizierte Maus, so erkennen sie ihr Antigen (Proteine des Virus), werden aktiviert und vermehren sich. Die zytotoxischen T-Zellen werden aber dann von den Virus-induzierten regulatorischen T-Zellen an der Ausübung ihrer Funktionen gehindert. So können sie plötzlich weder antivirale Interferone noch zytotoxische Moleküle produzieren. Die Folge ist, dass sie infizierte Zellen in den Empfängermausen nicht mehr abtöten können. Die regulatorischen T-Zellen (Abb. 6) in diesem Modell tragen das Oberflächenmolekül CD4 und sezernieren das immunsupprimierende Zytokin Interleukin-10. Wichtig ist, dass diese neuen Befunde zur Persistenz von Viren neuartige Angriffspunkte für die Therapie von chronischen Virusinfektionen bieten. In der Maus ist es bereits möglich, die Funktion von regulatorischen T-Zellen durch einen Antikörper zu blockieren. Dieser Antikörper erkennt einen Rezeptor (englisch: *glycocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor*) auf den T-Zellen und schaltet die supprimierende Eigenschaft der Zellen nach seiner Bindung für einige Tage ab. Das führt dazu, dass Virus-spezifische zytotoxische T-Zellen wieder aktiv werden können und die Anzahl an Virus-infizierten Zellen im Tier sinkt drastisch. Da die Blockade der regu-

latorischen T-Zellen nur kurzzeitig anhält, besteht bei dieser Therapie kaum die Gefahr, dass Autoimmunerkrankungen entstehen. Zurzeit ist es das Hauptaugenmerk unserer Gruppe diese neue Form der Therapie von chronischen Virusinfektionen soweit zu verbessern, dass es zu einem vollständigen Verschwinden der persistierenden Viren kommt. Dabei soll die Blockade der regulatorischen T-Zellen durch Antikörper mit einer gezielten Aktivierung von Erreger-spezifischen zytotoxischen T-Zellen, zum Beispiel durch therapeutische Impfstoffe, kombiniert werden. Die „Wiederentdeckung“ von regulatorischen T-Zellen und ihre detaillierte Analyse mit modernen immunologischen und molekularbiologischen Methoden könnte also neue Hoffnung bei der Therapie vieler chronisch verlaufender Infektionskrankheiten bringen. Dies schließt vor allem auch die Hoffnung auf neue Therapiemöglichkeiten bei Retrovirus-bedingten Erkrankungen, wie der adulten T-Zell-Leukämie oder AIDS, mit ein.

Summary

Currently, treatments with interferon α and nucleoside analogues are available for patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. However, these treatments do not yield satisfactory results. It is now generally accepted that T-cell mediated immune responses play the pivotal role in immunological control of HBV during acute infection. Consequently, new formulations of therapeutic vaccines are needed to stimulate specific T-cell responses to HBV in chronically infected patients. The woodchuck model is an informative animal model used in investigating virus-specific immune responses and in assessing new vaccines. New approaches, including DNA vaccines and combinations with antiviral treatments, were tested in the woodchuck model. In this model, therapeutic vaccinations were





able to stimulate specific B- and T-cell responses and resulted in transient suppression of viral replication. Therefore, therapeutic vaccinations in combination with nucleoside analogues represent the most promising approach to achieving an immunological control of HBV infection.

Literatur

- Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-9.
- Guidotti, L.G., Chisari, F.V.: Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001/19, 65-91.
- Menne, S., Roneker, C.A., Roggendorf, M., Gerin, J.L., Cote, P.J., Tennant, B.C.: Deficiencies in the acute-phase cell-mediated immune response to viral antigens are associated with development of chronic woodchuck hepatitis virus infection following neonatal inoculation, in *J Virol.* 2002/76(4), 1769-80.
- Roggendorf, M. Lu, M.: Woodchuck hepatitis virus, in: Thomas H, S Lemon, A Zuckerman (Eds.), *Viral Hepatitis*. 3rd Edition, Blackwell Publishing 2005, 210-224
- Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z. Murthy, K., Habermann, A., Krausslich, H.G., Mizokami, M., Bartenschlager, R., Liang, T.J.: Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome, in *Nat Med.* 2005/11(8), 905.
- Lohmann, V., Körner, F., Koch, J.-O., Herian, U., Theilmann, L., Bartenschlager, R.: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line, in *Science* 1999/285, 110-113.
- Aus dem Siepen, M., Viazov, S., Wiese, M., Lohmann, V., Roggendorf, M.: Nonstructural protein 5A does not contribute to the resistance of hepatitis C virus replication to interferon-alpha in cell culture, in *Virology* 2005/336(2), 131-6.
- Dittmer, U., He, H., Messer R.J., Schimmer, S., Olbrich, A.R.M., Ohlen, C., Greenberg, P.D., Stromnes, I.M., Iwashiro, M., Sakaguchi S., Evans, L.H., Peterson K.E., Yang, G., Hasenkrug, K.J.: Functional impairment of CD8⁺ T cells by regulatory T cells during persistent retroviral infection, in *Immunity* 20/2004, 293-303.
- Zelinsky, G., Robertson, S.J., Schimmer, S., Messer, R.J., Hasenkrug, K.J., Dittmer, U.: CD8⁺ T cells dysfunction due to cytolytic granule deficiency in persistent Friend retrovirus infection, in *Journal of Virology* 79/2005, 10619-10626.
- Mills, K. H.: Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? in *Nature Review Immunology* 4/2004, 841-55

Die Autoren

Michael Roggendorf studierte von 1966 bis 1973 Medizin in Bonn. Bis 1974 folgte eine Zeit als Medizinalassistent in Bonn und Köln; im gleichen Jahr erhielt er seine Approbation und ein Jahr später wurde er promoviert. 1983 habilitierte er sich für das Fach Medizinische Mikrobiologie und Hygiene. Michael Roggendorf bestritt seine Facharztausbildung in den Fächern Serologie, Virologie, Bakteriologie und Hygiene, Klinische Chemie, Kinderheilkunde sowie innere Medizin. Er war unter anderem Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn und am Max-von-Pettenkofer-Institut der Universität München. Seine Forschungsaufenthalte im Ausland führten ihn an das The Scripps Research Institute La Jolla/Kalifornien, USA, an das Institute of Hepatology, University College, London/UK sowie als Stipendiat der Max Kade Foundation an das Institute for Cancer Research, Philadelphia, USA. Seit 1991 leitet er das Institut für Virologie am Universitätsklinikum in Essen. Michael Roggendorf ist darüber hinaus Mitglied der Gesellschaft für Virologie, der American Society for Microbiology, der American Association for the Advancement of Science, der European Society against Virus Diseases, der European Group for Rapid Viral Diagnosis, der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, des Immunisierungsausschusses der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), der Kommission „Virale Infektion bei Organtransplantation“ und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation (DAO).

Mengji Lu wurde 1961 in Wuxi in der Volksrepublik China geboren. Er nahm ein Studium an der University of Science and Technology Chinas 1978 auf. Ab 1980 förderte man Lu durch ein Stipendium für ein sechsjähriges Biologie-Studium in Deutschland. Seinem Diplomabschluss in Biologie an der Universität Freiburg im Jahr 1987, folgte die Promotion 1990 in Mikrobiologie am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen. Danach begann Mengji Lu mit der Arbeit am Hepatitis C Virus am Institut für Virologie in Essen. Er arbeitet am Hepatitis B Virus (HBV) und dem Woodchuck-Modell für HBV-Infektion seit 1996 und hat seit 2002 seine Habilitation im Fach Virologie.

Sergei Viazov studierte Biologie an der Universität Moskau von 1965 bis 1970. Bis 1973 war er dann Wissenschaftlicher Angestellter im Ivanovsky Institut für Virologie, Moskau. 1974 wurde Viazov der Dokortitel der Philosophie (Ph.D.) verliehen. Danach folgte bis 1986 eine Zeit als Wissenschaftler im Ivanovsky Institut für Virologie, Moskau. Im selben Jahr wurde Sergei Viazov Doktor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat). Bis 1995 war er Leiter des Labors für Immunologie im Ivanovsky Institut für Virologie. 1993 wurde ihm der Professorentitel verliehen. Seit 1995 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Insti-

tut für Virologie des Universitätsklinikums in Essen. Als „visiting scientist“ war Viazov tätig in den USA (Atlanta, Centers for Disease Control) und Schweden (Lund University).

Ulf Dittmer wurde von 1985 bis 1987 zum „Staatlich geprüften Technischen Assistent für Informatik“ an der Fachoberschule Bremen ausgebildet. Danach absolvierte er bis 1991 ein Biologiestudium in Bremen mit den Schwerpunkten: Molekularbiologie, Mikrobiologie, Humanbiologie, das 1992 in die Anfertigung der schriftlichen Diplomarbeit im Deutschen Primatenzentrum (DPZ) Göttingen, Abteilung Virologie und Immunologie mit dem Thema: „Charakterisierung der proliferativen Helfer-T-Zellantwort von SIVmac-immunisierten und -infizierten Rhesusaffen und HIV-2-infizierten Javaneraffen“ mündete. Seine Promotion folgte 1995 an der Georg-August Universität Göttingen zum Thema: „Die Bedeutung der viruspezifischen zellulären Immunantwort beim Impfschutz und der Pathogenese von SIV- und HIV-2-infizierten Makaken“. Bis 1997 war er dann Leiter der Arbeitsgruppe „Zelluläre Immunologie“ am DPZ und danach bis 1999 Postdoktorand im Laboratory of Persistent Viral Diseases, Rocky Mountain Laboratories, NIAID, NIH, Hamilton, Montana, USA (Dr. B. Chesebro). Im gleichen Jahr habilitierte er sich für das Fach Virologie an der Medizinischen Hochschule Hannover zum Thema: „Lebend-attenuierte Impfstoffe gegen Retroviren: Funktionsmechanismen und Sicherheitsaspekte.“ Seit 2002 ist Dittmer Universitätsprofessur für Virologie am Universitätsklinikum in Essen mit dem Schwerpunkt: „Virus Immunologie“. Im gleichen Jahr wurde er Fachimmunologe. Dittmer war Promotionsstipendiat der Gesellschaft für AIDS-Forschung e.V. Göttingen und erhielt den Promotionspreis des DPZ-Förderkreises. Ulf Dittmer ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Virologie einschließlich der Arbeitsgruppe „Virusimmunologie“, der Deutschen Gesellschaft für Immunologie einschließlich der Arbeitsgruppen „Infektionsimmunologie“ und „Vakzine“, des DPZ-Förderkreises, im Alumni-Netzwerk der Universität Bremen sowie „Associate Editor“ für das Review-Journal „Current Molecular Medicine“.

Marc aus dem Siepen, Jahrgang 1975, studierte Technische Biologie an der Universität Stuttgart und schrieb seine Diplomarbeit am biologischen Institut der Universität Stuttgart, Abteilung Molekularbiologie und Virologie der Pflanzen (Prof. Dr. H. Jeske) zum Thema: „Gar nicht so kryptisch: Das Poinsettia latent Virus“. Seit 2003 promoviert er am Institut für Virologie in Essen zum Thema: „Die Bedeutung des viralen nichtstrukturellen Proteins NS5A in der Interferonresistenz und Replikation des Hepatitis C Virus“.

Chronische Infektionen

Lu, Mengji; Viazov, Sergei; Dittmer, Ulf; Roggendorf, Michael; Siepen, Marc aus dem

In: UNIKATE: Berichte aus Forschung und Lehre / Heft 27 (2006)

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt.

Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

URN: [urn:nbn:de:hbz:464-20190314-133725-9](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:464-20190314-133725-9)

Link: <https://duepublico.uni-duisburg-essen.de:443/servlets/DocumentServlet?id=48360>

Rechtliche Vermerke:

Sofern nicht im Inhalt ausdrücklich anders gekennzeichnet, liegen alle Nutzungsrechte bei den Urhebern bzw. Herausgebern. Nutzung - ausgenommen anwendbare Schrankenregelungen des Urheberrechts - nur mit deren Genehmigung.

Quelle: Druckausg. erschienen bei ESSENER UNIKATE 27, 2006, ISBN 3934359272