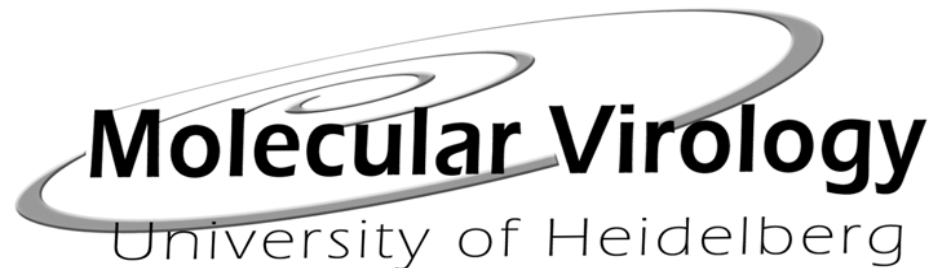


Molekulare Mechanismen der Pathogenese bei Infektionskrankheiten

Virus-vermittelte Schädigung vs. Immunpathogenese



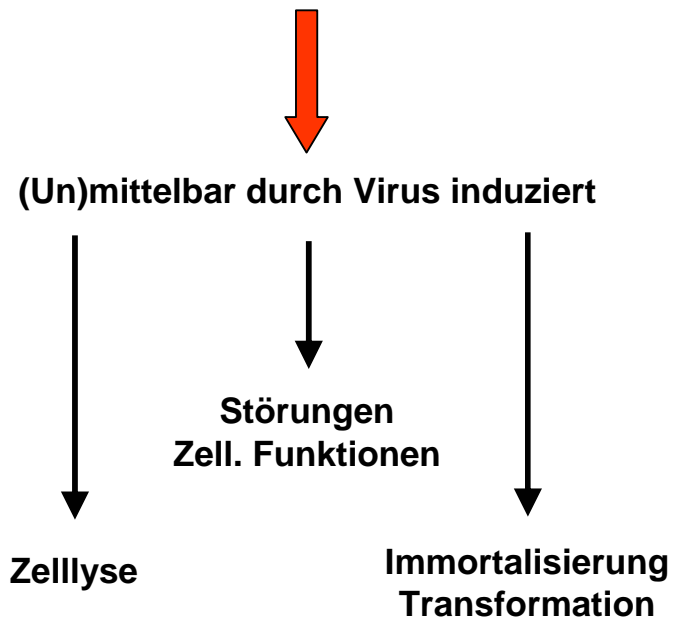
Ralf Bartenschlager

Abteilung Molekulare Virologie, Hygiene Institut

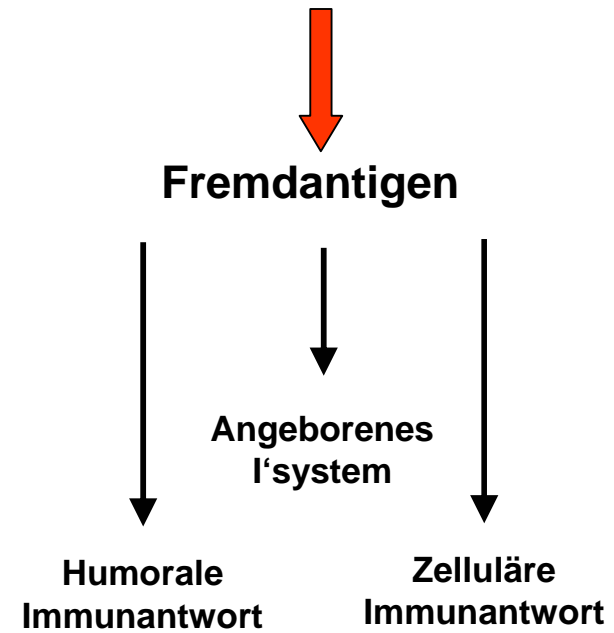
INF345, 1. OG

<http://molecular-virology.uni-hd.de>

Virus-vermittelte Zellschädigung (zytopathischer Effekt)



Virus-vermittelte Immunantwort



Virus-vermittelte Zellschädigung

Störung der Zellfunktion

- Modulation der Ausschüttung von Zytokinen, Transmittern, Hormonen
- Deregulation des Zellstoffwechsels
- ER-Stress
- Hemmung der Wirts-Protein- oder RNA-Synthese

Zerstörung der Wirtszelle

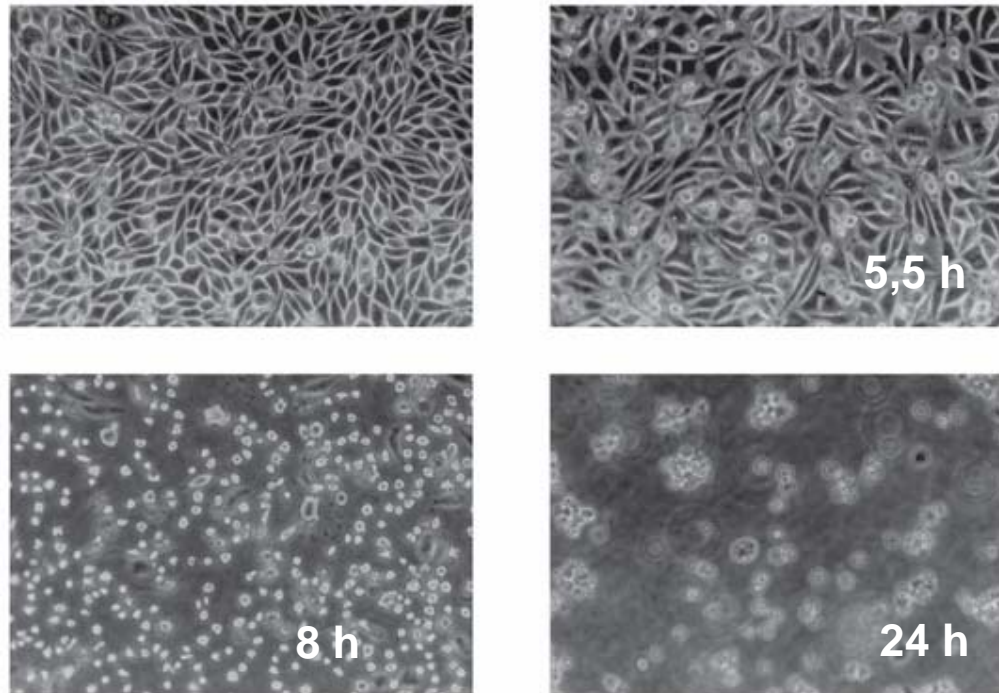
- Zytotoxische Virusproteine (Lyse)
- Apoptose (direkt oder indirekt)
- Bildung von Riesenzellen (Synzytien)

Transformation

- Insertionsmutagenese
- virale Onkogene

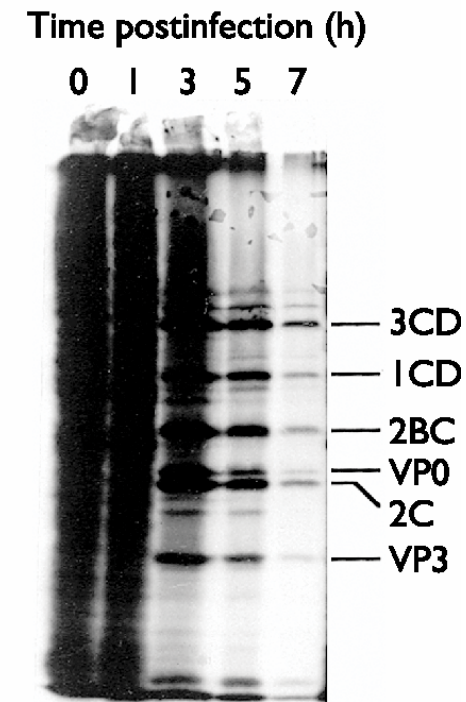
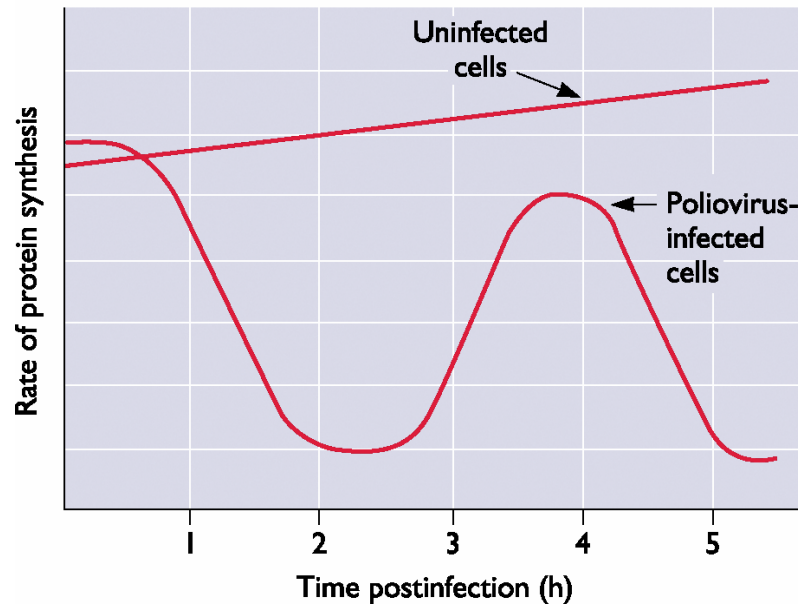
Akute Zellschädigung: Zytopathischer Effekt

Zell-Lyse (z.B. Poliovirus in Zellkultur); Abrunden der Zellen, Verlust der Adhäsion, Zelltod

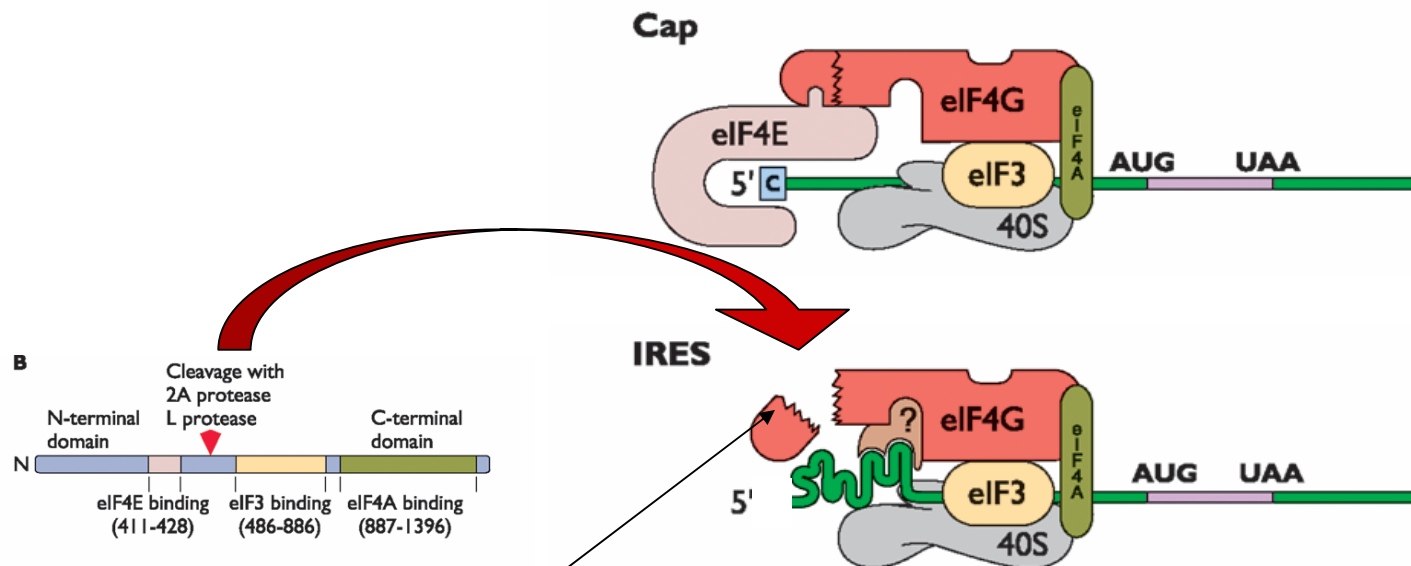


Zytopathische Effekte in Zellkultur können schnell (Enteroviren, Herpes Simplex Virus), langsam (Rötelnvirus, Cytomegalie-Virus) oder gar nicht (manche Arenaviren, Paramyxoviren, Hepatitis C Virus) auftreten

Inhibierung der Proteinsynthese in Poliovirus-infizierten Zellen



Poliovirus-vermittelte Spaltung von eIF-4G inhibiert die Cap-abhängige Translation



Keine eIF4E-Bindung

Picornaviren enthalten interne Bindungsstellen für die ribosomale 40S-UE und benötigen deswegen kein Cap. Die zelluläre Translation wird abgeschaltet; fast nur noch virale RNA wird translatiert.

Cap snatching (Influenza)

Cleavage

m⁷Gpppm⁶AmpC(m)pAp.....UpUpGpApCp...

13

Initiation

(-) strand RNA

UpCpCpUpUpUpUpCp...

m⁷Gpppm⁶AmpC(m)pAp.....UpUpGp

13



Elongation

UpCpCpUpUpUpUpCp...

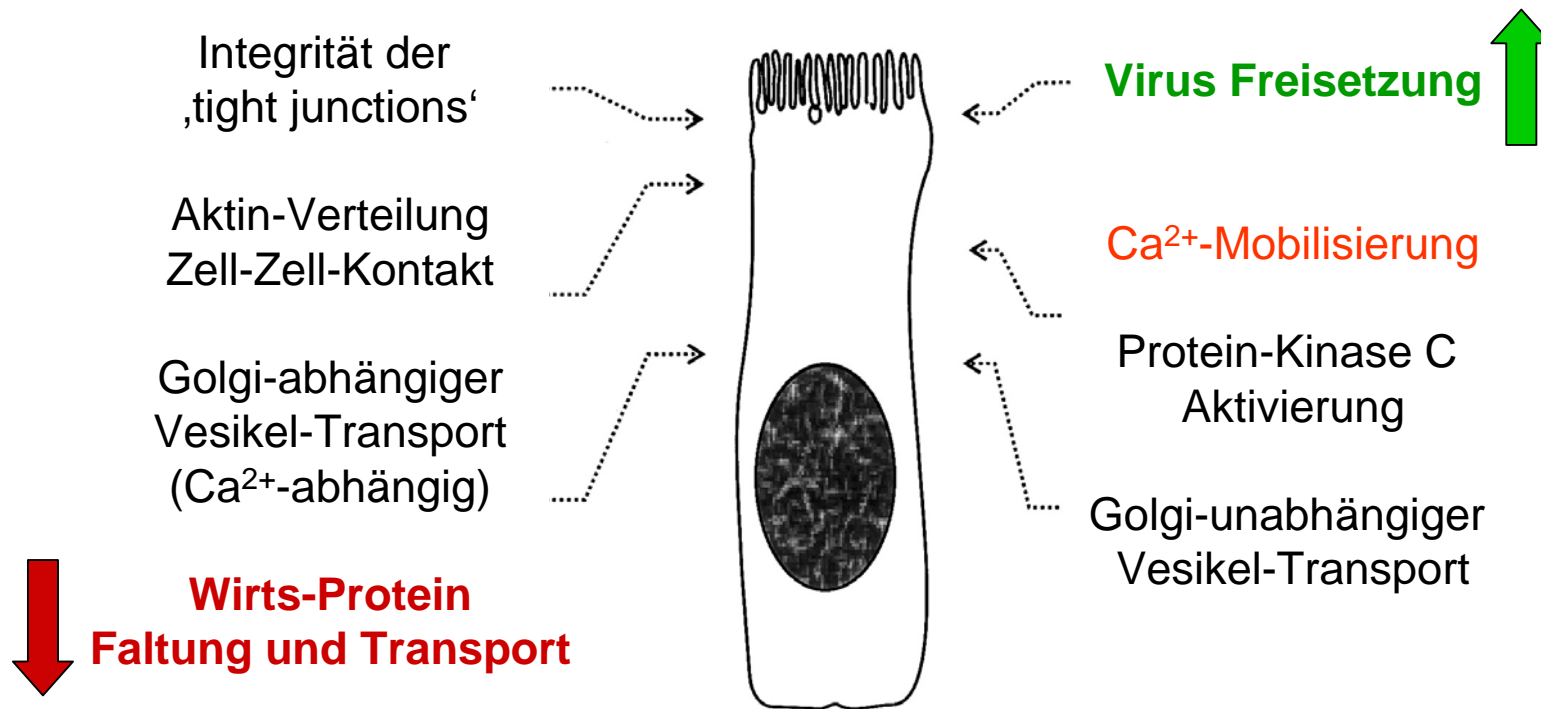
m⁷Gpppm⁶AmpC(m)pAp.....UpUpGpGPCpApApApApGp...

13

Abschneiden von zellulären mRNAs nahe dem 5' Ende (10-13 Nt)

mRNA-Fragment dient als Primer für virale RNA-Synthese

Pleiotrope Effekte der Rotavirus-Infektion und NSP4-Expression auf die Wirtszelle



Konsequenzen der intrazellulären Ca²⁺-Mobilisierung

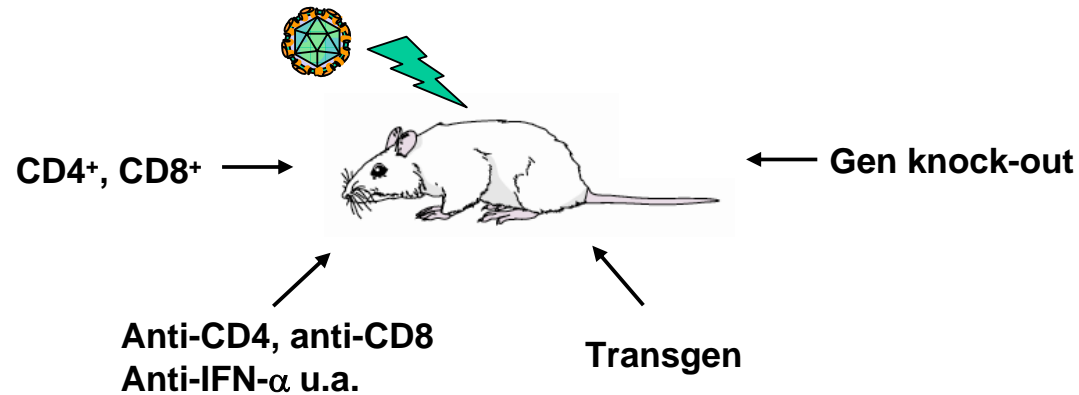
Virus-vermittelte Veränderungen der Wirtszelle

- Auslösung/Modulation der Apoptose
- Inhibition der Translation (Cap-abhg. Translat. (Poliov.), Cap-snatching (Influenza))
- Hemmung der RNA-Transkription (Poliovirus 3C Prot. spaltet Tbp, TFIIC-Komplex)
- Inhibition des RNA-Exportes (z.B. ICP27 von HSV)
- Hemmung der DNA-Replikation
- Inhibition des vesikulären Transportes (RNA-Virus induzierte Membranvesikel)
- Veränderungen der Membranpermeabilität (z.B. Sindbis Virus)
- Veränderungen des Zytoskeletts
- Induktion der Zell-Zellfusion (Syncytien)

Was ist Immunpathogenese?

- **Immunpathogenese: Erkrankung bedingt durch Immunreaktion auf Virusinfektion**
- **Virusinfektionen mit immunpathologischer Komponente verursacht zumeist durch nicht-zytolytische, persistierende Viren**
- **Bei nicht-zytolytischen Viren zumeist die einzige Ursache für Erkrankung**
- **Pathogenese nur bei Immunkompetenz**

Wie kann man Immunpathogenese untersuchen?



- Adoptiver Transfer von T-Zell Subtypen (z.B. CD4, CD8)
- Depletion von Zellen (z.B. anti-CD4, anti-CD8)
- Transgene Mäuse (Expression eines viralen Proteins)
- Knockout von Genen (z.B. Perforin ko-Mäuse)

Erreger muss sich in der Maus vermehren können !

Effektoren der Immunpathogenese

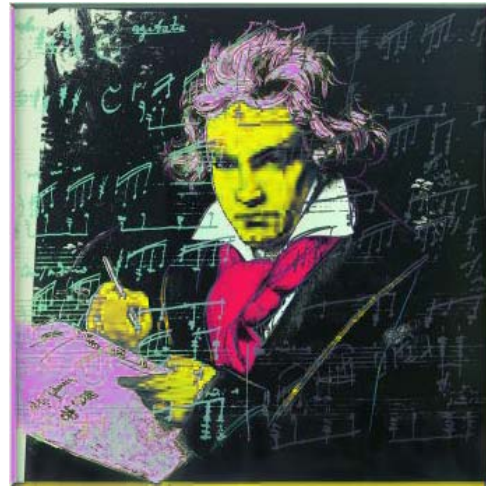
→ **Aktivierte T-Zellen**

→ **Antikörper (B-Zellen)**

→ **überschießende, angeborene Immunität**

Immunpathogenese am Beispiel von Hepatitis B Virus

Ludwig van Beethoven – Opfer einer Hepatitis B Virus Infektion?



geb. 16. Dez. 1770 in Bonn

gestorben 26. März 1827 in Wien

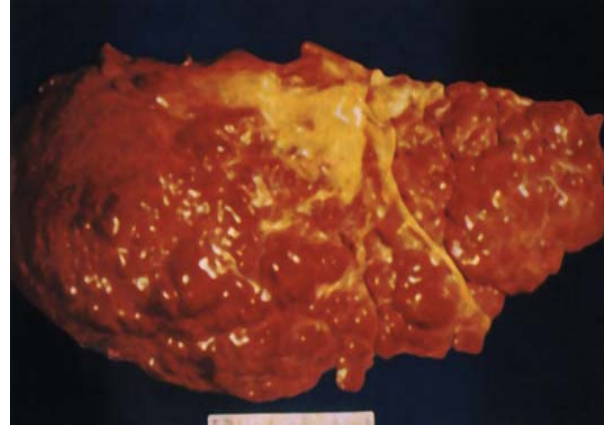
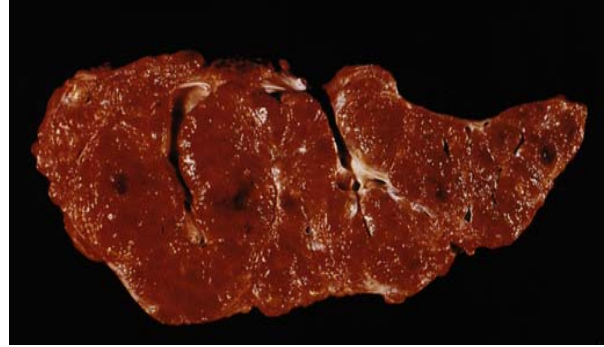
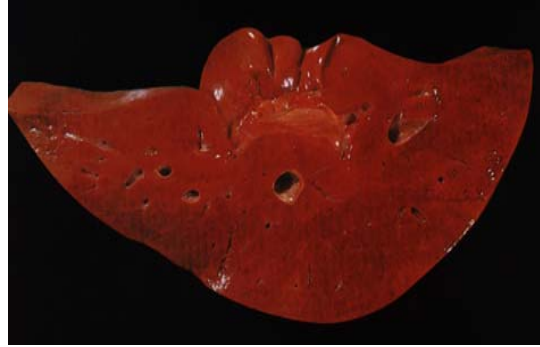
aus dem Sektionsprotokoll des Pathologen Johann Wagner (1827):

„Der Leichnam war insbesondere an den Gliedmaßen sehr abgezehrt...der Unterleib ungemein wassersüchtig aufgetrieben und gespannt. In der Bauchhöhle waren 4 Maß graulich-brauner, trüber Flüssigkeit verbreitet. Die Leber schien auf die Hälfte ihres Volumens zusammengeschrumpft, lederartig fest, grünlich-blau gefärbt und aus ihrer höckerigen Oberfläche, sowie an ihrer Substanz mit bohngroßen Knoten durchwebt, deren sämtliche Gefäße waren sehr enge, verdickt und blutleer.“

Quelle: Stefan Winkle. Geißeln der Menschheit – Kulturgeschichte der Seuchen. Kapitel „Ansteckende Gelbsucht“ (Artemis & Winkler, 1997).

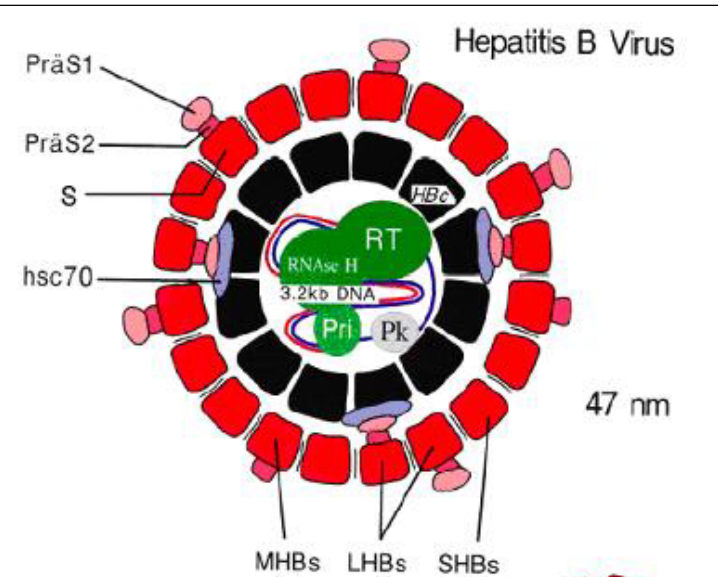
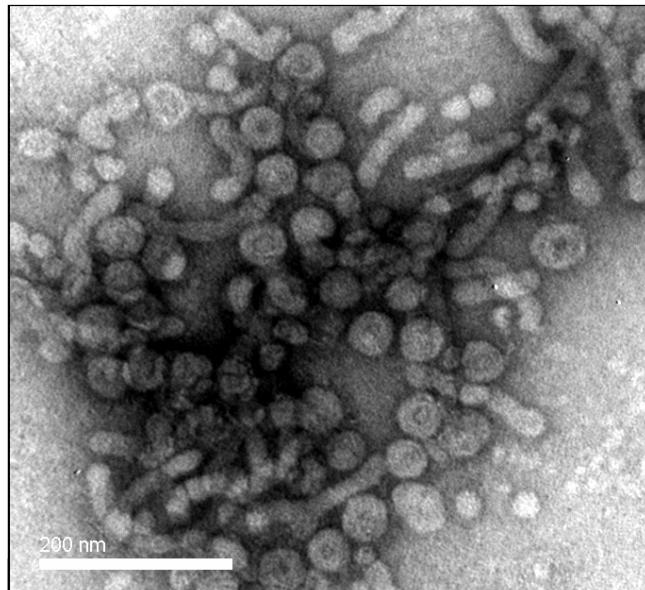
Leberzirrhose bei chronischer Virus-Hepatitis

normale Leber

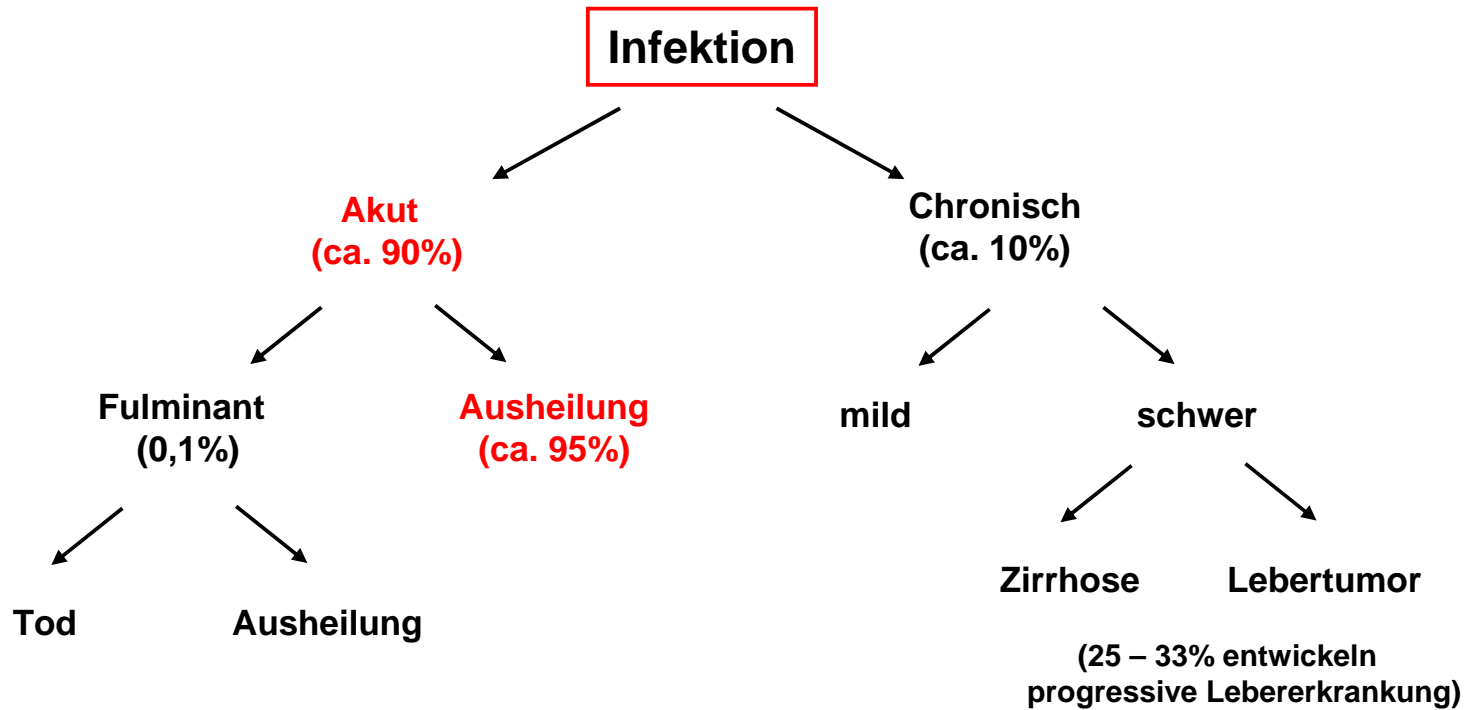


Leberzirrhose

Morphologie und Zusammensetzung von Hepatitis B Viruspartikeln



Verlaufsformen der HBV-Infektion

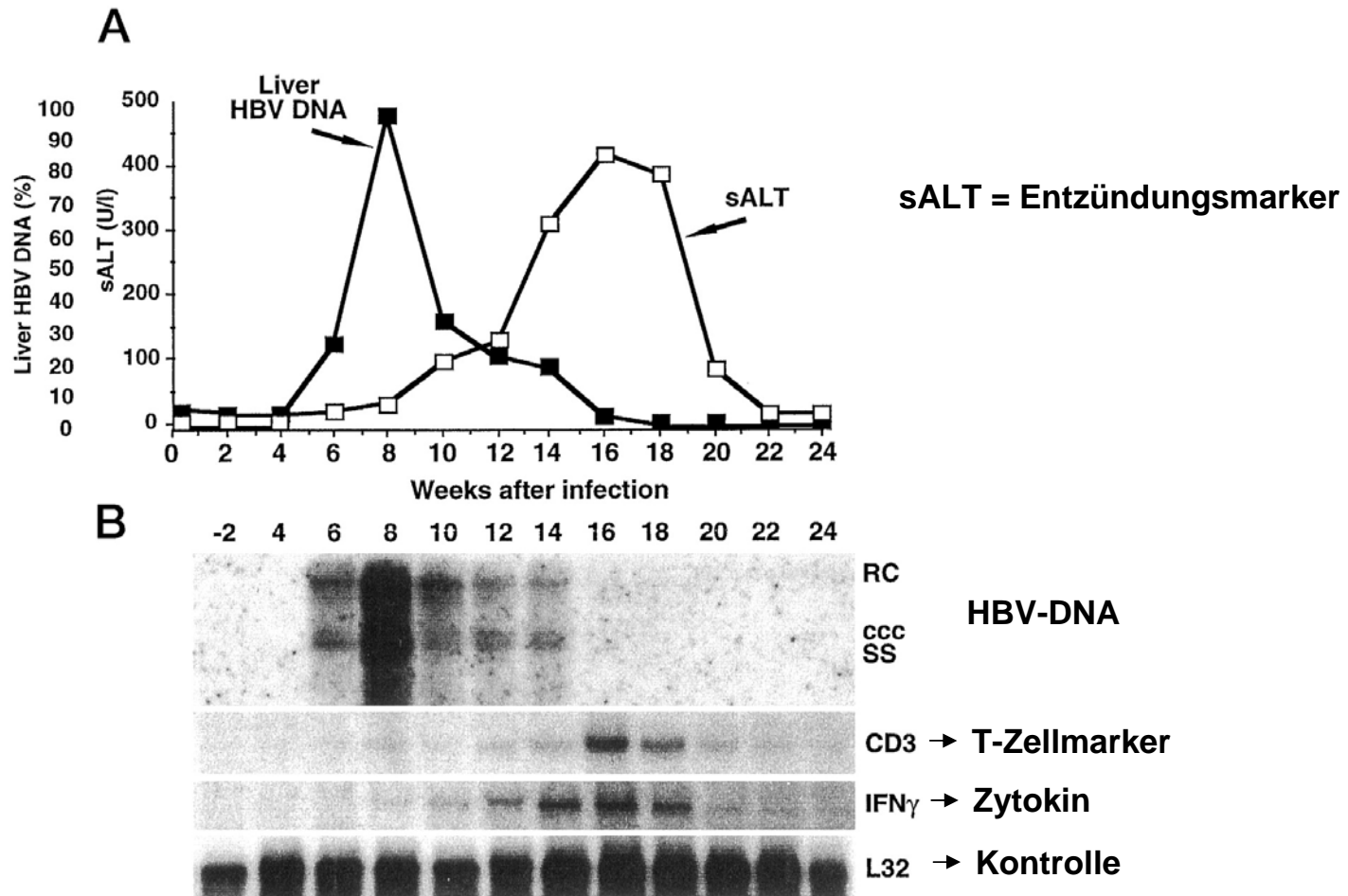


- **Ca. 2,5 Milliarden durchgemachte Infektionen weltweit**
- **Ca. 300 Mio. Infizierte mit chronischer Hepatitis B**

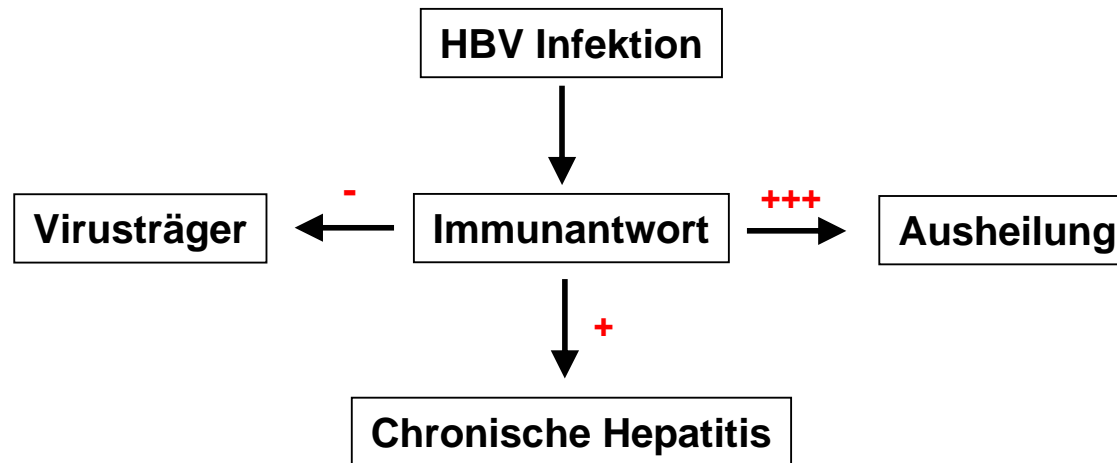
Evidenz für Immunpathogenese bei chronischer Hepatitis B

- **HBV Replikation ist nicht cytopathisch**
- **HBV-Träger mit aktiver Replikation ohne Leberschaden**
- **Chronisch infizierte Neugeborene ohne Symptome**
- **Transgene Mäuse und Zelllinien mit integrierten HBV-Genomen produzieren große Mengen infektiöser Virionen ohne auffällige Symptomatik**
- **Bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis B findet man Infiltration mononukleärer Zellen in die Leber**

Evidenz für Immunpathogenese bei chronischer Hepatitis B: Analyse des Infektionsverlaufs im Versuchstier



Hypothese der immunvermittelten Pathogenese bei Hepatitis B



Chronische Hepatitis B eine partielle Defizienz der Immunantwort auf die HBV Infektion

Starke T-Zellantwort:

→ Schnelle Viruselimination (dominant Zytokine von NK-Zellen)

Schwache T-Zellantwort

→ keine effektive Hemmung der Replikation (Persistenz)

→ kontinuierliche Attacke infizierter Zellen ohne Viruselimination (Entzündung)

Weitere Beispiele für T-Zell-vermittelte Immunpathogenese bei Viren

- **Myokarditis bei Coxsackievirus-Infektion verursacht durch CTL-induzierte Zytokine**
- **Demyelinisierung bei Theiler's murine encephalomyelitis virus, mouse coronavirus, Semliki Forest virus und Herpes Keratitis verursacht durch CD4-induzierte Zytokine**
- **Atemwegserkrankung durch Respiratory syncytial virus verursacht durch CD4⁺ TH₂-Zellen**

Immunpathogenese bedingt durch Ag-Ak Komplexe

Ablagerung von Ag-Ak (Immun-) Komplexen

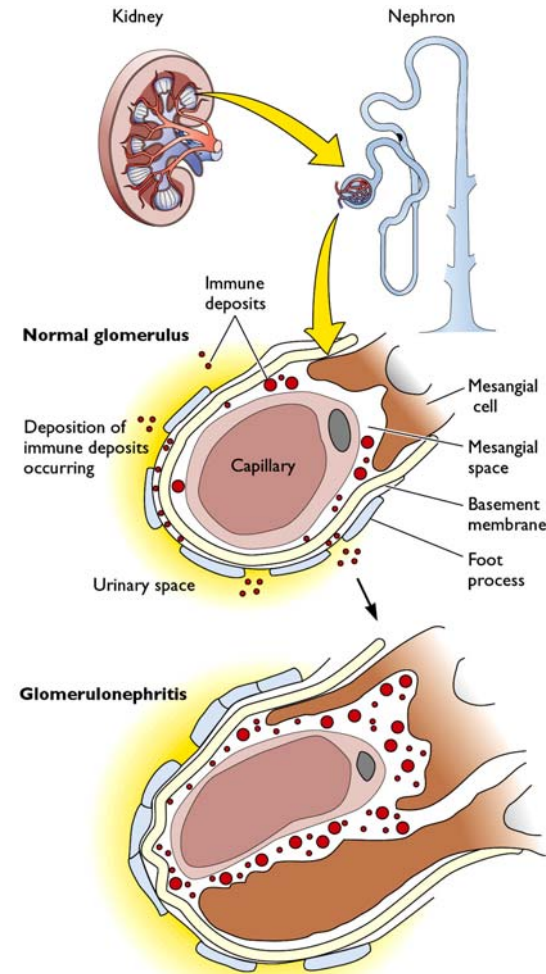
insbes. bei hoher Virusreplikation

an immunologisch schlecht kontrollierten Stellen

bei inadäquater Immunantwort

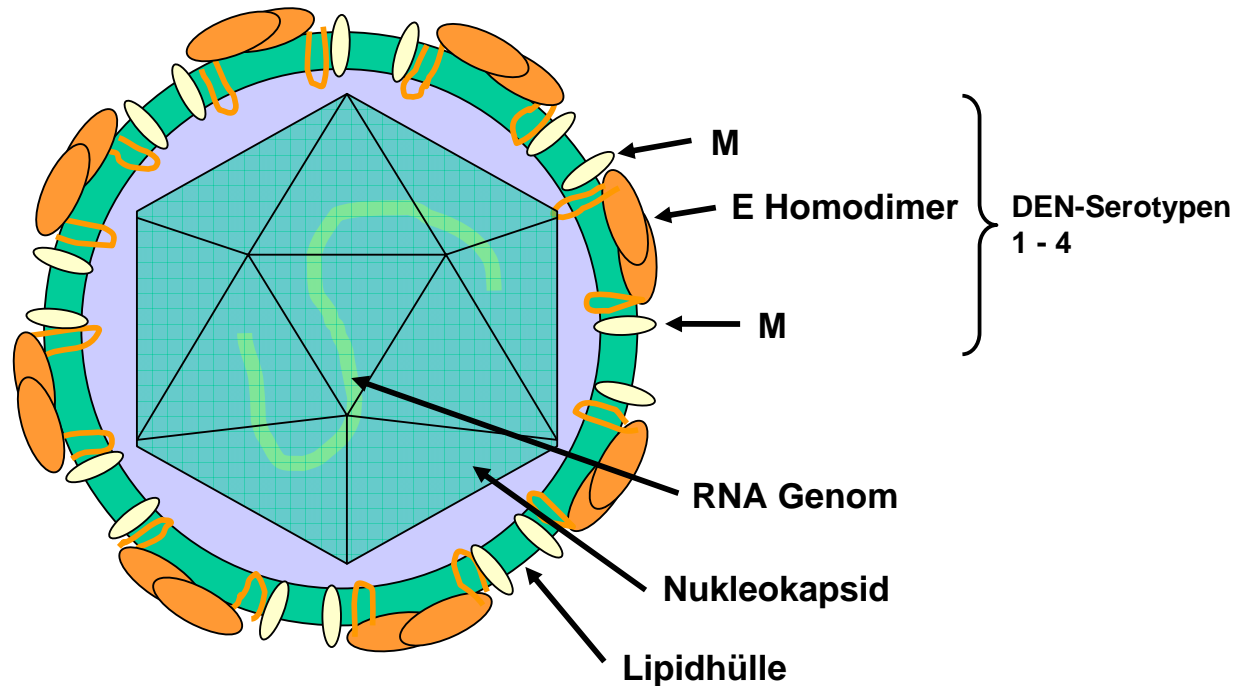
- Glomerulonephritis (Ablagerung in Niere)
- Vaskulitis (Ablagerung in Kapillaren)
- ZNS-Störungen (Ablagerung in Gehirn)

Beispiele: LCMV, Hepatitis B und C



Adapted from C. A. Mims et al., *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease* (Academic Press, Orlando, Fla., 1995), with permission.

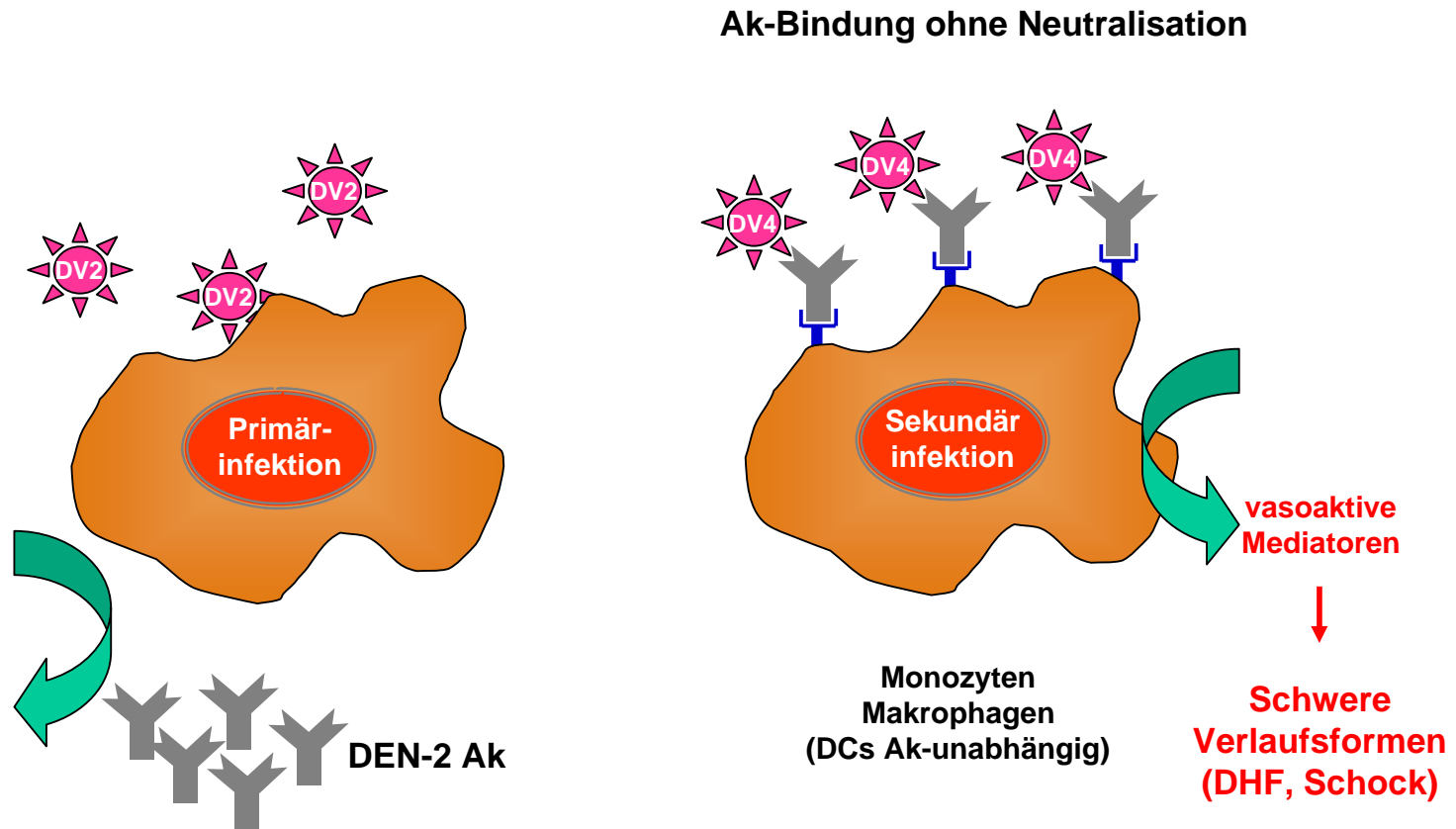
Immunpathogenese bedingt durch Antikörper: Antikörper-vermittelte Steigerung der Infektion bei Dengue Virus



häufigste Arbovirose

- 100 Mio. klinisch manifeste Infektionen/Jahr
- ca. 500.000 hämorrhagische Verlaufsformen/Jahr
- 40% der Weltbevölkerung lebt in Aedes-endem. Gebiet

Antikörper-vermittelte Steigerung der Infektion (ADE)



Antikörper-vermittelte Steigerung der Infektion (ADE)

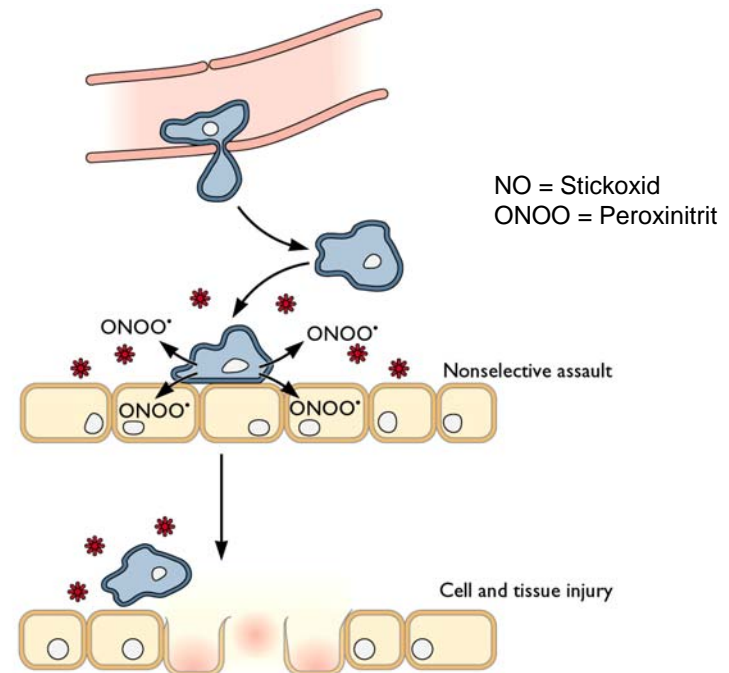
- eine durchgemachte DEN-Infektion prädisponiert für DHF mit einem heterologen Serotyp
- Abfall der maternalen Antikörper korreliert mit geringerem Risiko für DHF
- zirkulierendes anti-DEN IgG ist Risikofaktor für DHF
- DEN-spezifisches IgG kann Infektion in vitro und in exp.-inf. Affen steigern

Immunopathogenese bedingt durch innate immunity

Überschießende Zytokin- und Effektorproduktion durch aktivierte Zellen der innate immunity (z.B. Makrophagen; dendritische Zellen)

z.B. IFN- γ induziertes NO

- hemmt Virusreplikation in geringen Konz.
- zytotoxisch in hohen Konz. oder bei dauerhafter Produktion



(A) Adapted from C. S. Reiss and T. Komatsu, *J. Virol.* 72:4547–4551, 1998, with permission. (B) Adapted from T. Akaike et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217:64–73, 1998, with permission.

Virus-induzierte Autoimmunerkrankungen

Evidenz für Virusbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen:

Autoimmunerkrankungen entstehen nach Virusinfektion neu oder werden verstärkt

Autoimmunerkrankungen können im Versuchstier durch Virusinfektionen ausgelöst werden

Mögliche Mechanismen:

Molekulares Mimikri

Zahlreiche Viren produzieren Antigene, die Wirtsantigenen ähnlich sind

Ähnlichkeit ausreichend für Kreuzreaktion; Unterschiedlichkeit ausreichend um Toleranz zu brechen

Epitop-Spreading

T-Zellantwort zunächst antigen-spezifisch, später werden Selbst-peptide erkannt (z.B. Theiler's Virus)