

Alexandra Baumann

Dr. sc. hum.

Analyse zum Viruseintritt und Wirksamkeit antiviraler Substanzen in der Hantavirus-Infektion

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Zeier

Humanpathogene Hantaviren verursachen beim Menschen entweder das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom oder das Hantavirus-assoziierte kardiopulmonale Syndrom. Zwischen den beiden Krankheitsbildern gibt es aber fließende Übergänge bei den Organbeteiligungen. Alle humanpathogenen Hantaviren sind mit einem spezifischen Nagetier assoziiert. Die Interaktion des Erregers mit seinem Rezeptor ist der erste wichtige Schritt der Replikation. Die Präsenz des Rezeptors bestimmt die Wirtsspezifität und den Organtropismus. Laut Literatur nutzen humanpathogene Hantaviren Integrin β_3 als Rezeptor. Weitere Studien haben gezeigt, dass einzelne Aminosäuren im N-terminalen Bereich des Integrin β_3 entscheidend für den Eintritt von humanpathogenen Hantaviren in die Zielzellen sind. Die Asparaginsäure an der Stelle 39 in der β_3 -Kette ist in diesen Studien als wichtige Aminosäure für die Infizierbarkeit von Zellen mit Hantaan- und New-York-1-Viren identifiziert worden. Bislang gibt es keine Studien, die bestätigen, dass Integrin β_3 von Altwelt-Hantaviren als Rezeptor in den Wirtsspezies genutzt wird. Im ersten Teil der Arbeit wurde die Rolle des Integrin β_3 bei der Infektion von Wirtszellen mit Puumala- und Hantaan-Viren untersucht. Die Analyse ergab, dass die Wirtstiere von Puumala- und Hantaan sowie weitere untersuchte Nagetiere an der Stelle 39 im Integrin β_3 ein Asparagin anstelle einer Asparaginsäure tragen. Die Ergebnisse der Arbeit ließen darauf schließen, dass die Asparaginsäure in Wirten von Altwelt-Hantaviren für die Infektion nicht essenziell ist. Darüber hinaus exprimierten Nagetierzellen, die gut mit Puumala- und Hantaan-Viren infiziert werden konnten, kaum Integrin β_3 . Man kann daraus ableiten, dass es im Wirt eventuell einen Integrin β_3 -unabhängigen Viruseintritt von Hantaviren gibt. Für die Identifizierung des hantaviralen Rezeptors in den Wirtsspezies sind weitere Studien notwendig. Die Erkenntnisse werden beim

Verstehen der Interaktion zwischen Hantaviren und ihren Wirten helfen. Unabhängig davon, ob Altwelt-Hantaviren zu einer Lungenbeteiligung führen oder nicht, infizieren sie während der Anfangsphase der Infektion Zellen des respiratorischen Systems. Über diesen wichtigen Schritt sind bisher kaum Informationen bekannt, weshalb die Suszeptibilität von humanen pulmonalen mikrovaskulären Endothelzellen für Puumala- und Hantaan-Viren untersucht wurde. Mithilfe von Gewebeschnitten konnte gezeigt werden, dass Endothelzellen im humanen Lungengewebe Integrin β_3 exprimieren. Auch *in vitro* exprimierten humane mikrovaskuläre Lungenendothelzellen Integrin $\alpha_v\beta_3$ auf ihrer Oberfläche und waren permissiv für Puumala- und Hantaan-Viren. Der Infektionsverlauf wurde über 14 Tage beobachtet. Nach 4 T.p.i. war ein leichter Rückgang der mit Hantaan-Viren infizierten Endothelzellen zu verzeichnen. Es wird vermutet, dass eventuell bei einer HTNV-Infektion in den Zellen früher als bei einer PUUV-Infektion MxA-Proteine hochreguliert werden, die die Virusproduktion hemmen. Sollte sich diese Hypothese bestätigen, ist es dringend notwendig zu erforschen, warum Puumala-Viren länger als Hantaan-Viren eine Hochregulierung von MxA-Proteinen in Endothelzellen verhindern. *In vitro* konnte eine antivirale Wirkung von 25-Hydroxycholesterol gegen Puumala- und Hantaan-Viren beobachtet werden. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um zu untersuchen, ob sich 25HC für eine klinische Studie eignet und später vielleicht als antivirale Therapie bei Hantavirus-Erkrankungen eingesetzt werden kann.