



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchung von Zelltropismen verschiedener Genotypen von EV-A71 an *in vitro* Modellen der Blut-Liquor- und der Blut-Hirn-Schranke

Autor: Alina Hügel
Institut / Klinik: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. T. Tenenbaum

Enterovirus A71, welches zu den Nicht-Polio-Enteroviren gehört, gilt als einer der Hauptauslöser der aseptischen Meningitis und Enzephalitis sowie der Hand-Mund-Fuß-Krankheit. Aktuell sind drei Genogruppen (A, B, C) des Virus definiert, 4 weitere (D, E, F, G) wurden kürzlich beschrieben, sind allerdings noch nicht offiziell in die Klassifikation von EV-A71 aufgenommen.

Insbesondere in Südost-Asien kam es in den letzten Jahren zu größeren Ausbrüchen, vor allem ausgelöst durch die Stämme der Genogruppe C4 und B5. In Deutschland und Europa nehmen die Stämme der Genogruppe C1, C1 like sowie seit 2011 zunehmend C4 eine dominierende Rolle ein. Genotyp C2 zirkuliert weltweit.

Die Eintrittspforte von EV-A71 in das zentrale Nervensystem ist bisher ungeklärt. In einem humanen *in vitro* Modell der Blut-Liquor-Schranke, aus *human immortalized choroid plexus epithelial cells* (HIBCPP-Zellen), und einem humanen *in vitro* Modell der Blut-Hirn-Schranke, aus *human brain microvascular endothelial cells* (HBMEC), wurde die Infektiosität mittels Immunfluoreszenz und qPCR sowie Einflüsse auf die Barrierefunktion sowie die Zellvitalität von verschiedenen Stämmen aus sechs verschiedenen (Sub-)Genogruppen von EV-A71 untersucht. Vergleichend wurden die Eigenschaften der verschiedenen Subtypen an RD-Zellen, die aufgrund ihrer hohen Sensitivität gegenüber Enteroviren oft zur Viruspropagation genutzt werden, untersucht.

Auffallend ist ein Zelltropismus der verschiedenen Subtypen. Während Genotyp B5 in HIBCPP-Zellen die stärkste Infektiosität zeigen, ist der EV-A71 Prototyp BrCr in HBMEC-Zellen dominierend. Obwohl Genotyp C2 in den RD-Zellen die stärkste Infektion der sechs Subtypen zeigt, scheint er HIBCPP- und HBMEC-Zellen nur schwach zu infizieren. In den HIBCPP Zellen konnte eine gesteigerte Barrierefunktion nachgewiesen werden, wobei es auch hierbei zu Unterschieden zwischen den Genotypen kam. Im Gegensatz zu den RD Zellen, die im Rahmen der EV-A71 Infektion ausgeprägte zytopathische Effekte zeigten, kam es trotz erfolgreicher Infektion von HIBCPP-Zellen und HBMEC auch nach 72h zu keiner Veränderung der Zellvitalität.

Zusammenfassend konnten in den bisherigen Ergebnissen deutliche Hinweise für einen Zelltropismus verschiedener neurotroper EV-A71 Isolate gezeigt werden. Die Ergebnisse deuten auf unterschiedliche Invasionsrouten bei verschiedenen Genotypen hin. Dies könnte auch mit verschiedenen klinischen Verläufen assoziiert sein.

Die Untersuchung der zellulären Vorgänge der nicht lytischen Infektion des Blut-Liquor-Schranken und Blut-Hirn-Schranken-Modells könnte neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie der EV-A71 Infektion liefern. Bezüglich der Virulenzfaktoren der einzelnen Genotypen sollte in künftigen Arbeiten eine Genomanalyse durchgeführt werden. Weiterhin sollten zukünftige Studien prospektiv die Assoziation von Genotypen und den klinischen Verläufen untersuchen.