

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

RUB

RUBIN

WISSENSCHAFTSMAGAZIN

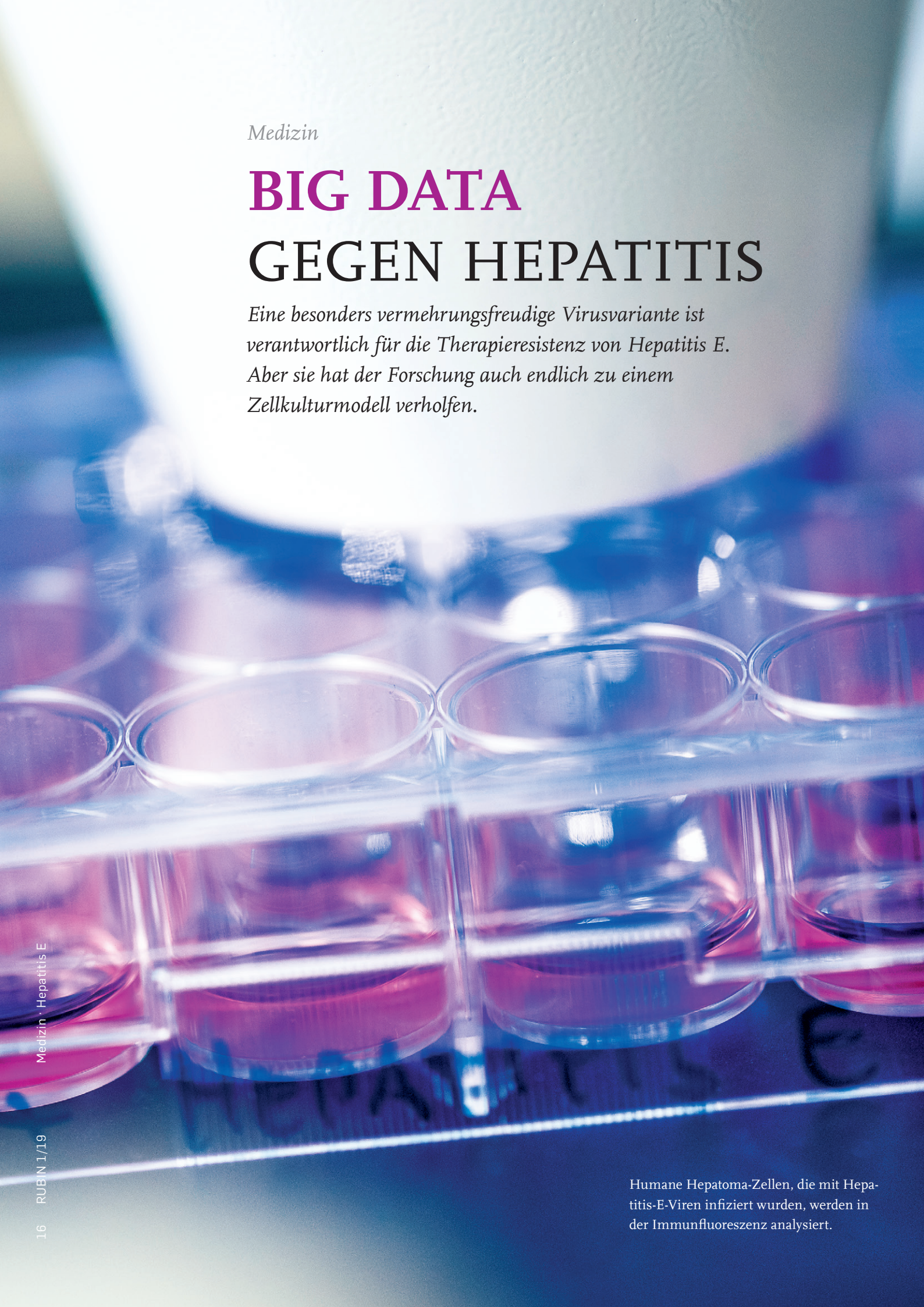
Schwerpunkt

LERNEN UND VERGESSEN

SUPERHIRNE DES VOGELREICHS
VERGESSLICHES INTERNET
KÜNSTLICHE GEHIRNE MIT DEMENZ

#29
Jahrgang

Nr. 1 | 2019



Medizin

BIG DATA GEGEN HEPATITIS

Eine besonders vermehrungsfreudige Virusvariante ist verantwortlich für die Therapieresistenz von Hepatitis E. Aber sie hat der Forschung auch endlich zu einem Zellkulturmodell verholfen.

Hepatitis E hat für die Forschung lange ein Schattendasein geführt. Dabei ist es die Hauptursache für virusverursachte akute Leberentzündungen. Während die Infektion bei ansonsten gesunden Menschen ohne Folgen und häufig ohne Symptome wieder ausheilt, kann Hepatitis E für Menschen mit schwachem oder unterdrücktem Immunsystem gefährlich werden. „Organempfänger oder HIV-Patienten sind zum Beispiel zwei Risikogruppen für eine chronische Hepatitis-E-Infektion, die schwerwiegend verlaufen kann“, sagt Dr. Daniel Todt von der Abteilung für Medizinische und Molekulare Virologie an der Medizinischen Fakultät der RUB. Rund 70.000 Menschen sterben jedes Jahr an Hepatitis E.

Anders als gegen viele andere Viren gibt es gegen Hepatitis E keine Impfung und auch keine spezifisch wirksamen Medikamente. Wirkstoffe, die allgemein gegen Viren eingesetzt werden, wie Interferon Alpha oder Ribavirin, wirken bei vielen Patienten, aber nicht bei allen. „Wenn sie versagen, gibt es in der Klinik zurzeit keine Alternative“, so Todt.

Um wirksame Therapien zu entwickeln, fehlt es bisher an Wissen über das Hepatitis-E-Virus (HEV). Wie genau vermehrt es sich? Was macht es so wandelbar? Warum kann es sich der Wirkung bekannter Medikamente manchmal entziehen? Um das herauszufinden, sammelten und analysierten Daniel Todt und Prof. Dr. Eike Steinmann Serumproben von Patientinnen und Patienten mit chronischer HEV-Infektion über bis zu ein Jahr. Darunter waren sowohl Patienten, die auf die Behandlung mit Ribavirin ansprachen, als auch solche, bei denen diese Therapie versagte.

Viele genetische Varianten

Im Mittelpunkt des Interesses der Forscher stand die Erbinformation des Virus, denn sie ist der Schlüssel zu seiner Anpassungsfähigkeit. HEV trägt seine genetische Information in Form eines einzigen RNA-Stranges mit rund 7.200 Bausteinen, den Nukleotiden, in sich. Diese RNA enthält unter anderem den Bauplan für eine Polymerase, ein Enzym, mit dessen Hilfe die Erbinformation vervielfältigt wird. Sie ist fehleranfällig und enthält im Gegensatz zu beispielsweise Polymerasen von Säugetieren keine Fehlerkorrektur. „Das bedeutet, dass während der Vervielfältigung des Erbguts durch Fehler unzählige genetische Varianten desselben Virus entstehen“, erklärt Eike Steinmann. „Im Wirt entsteht dadurch eine sogenannte virale Population.“

Die Forscher untersuchten das Erbgut dieser Viruspopulationen mittels einer Tiefensequenzierung zu verschiedenen Zeitpunkten. Bei dieser noch neuen Methode geht es darum, die genetische Information möglichst aller Viren einer Probe so vollständig wie möglich abzubilden. „Zuvor hat man immer nur die Geninformationen derjenigen Viruspartikel analysiert, die am häufigsten vertreten waren“, erläutert Daniel Todt. Mit der Tiefensequenzierung konnten die Forscher hingegen auch untersuchen, welche Virusvarianten in welcher Menge jeweils in der Population vorhanden waren und wie sich diese Mengenverteilung über die Zeit entwickelte. Insbesondere waren diese Beobachtungen unter dem Einfluss der Therapie mit dem Wirkstoff Ribavirin interessant.

Die Auswertung der Untersuchungen zeigte, dass die Viruspopulationen bei chronisch HEV-infizierten Patienten besonders variantenreich waren. Bestimmte genetische Varianten traten bei Patienten, bei denen die Ribavirintherapie versagte, gehäuft auf. „Interessanterweise waren diese Varianten oft schon vor Therapiebeginn vorhanden, allerdings in geringer Zahl“, beschreibt Daniel Todt. „Mit der Zeit wurden sie dann aber zur dominanten Variante der Population.“

Glücklicher Zufall für das Virus

Eine bestimmte genetische Variante fiel den Forschern besonders auf: Sie wirkte sich auf die Vermehrung des Virus extrem vorteilhaft aus – ein glücklicher Zufall für das Virus. Durch die rasante Vermehrung wurde diese Variante innerhalb der Population schnell dominant und führte zu einem extremen Anstieg der Viruszahl. „Dagegen konnte der Wirkstoff Ribavirin nichts mehr ausrichten, somit kam es wahrscheinlich zur Resistenz“, erklärt Daniel Todt. Für die Forscher ermöglicht es diese Erkenntnis, den Erfolg einer Therapie mit Ribavirin für einen einzelnen Patienten früh vorherzusagen. „Dafür müssen wir zu Beginn der Behandlung die genetische Information der Viruspopulation und ihre Entwicklung beobachten“, so Daniel Todt, der für diese Arbeiten mit mehreren Preisen ausgezeichnet wurde.

Für die Bochumer Forscher war die Entdeckung der extrem vermehrungsfreudigen Virusvariante auch in anderer Hinsicht ein Glücksfall. Sie erlaubte es erstmals, ein Zellkultursystem für Hepatitis E zu etablieren. „Bisher war es nicht gelungen, die Viren in Kultur ausreichend zu vermehren, sodass das Messfenster für die Untersuchung von Hepatitis E in Zellkultur viel zu klein war“, so Eike Steinmann. Die Forscher klonierten daher die Erbinformation der von ihnen entdeckten Variante in ein HEV-Zellkultursystem und können dieses System jetzt nutzen, um zum Beispiel die Wirksamkeit von Medikamenten auf Hepatitis-E-Viren zu testen. „In der Medizin heißt es normalerweise immer ‚from bench to bedside‘, also aus dem Labor ans Krankenbett in die Anwendung am Patienten – in unserem Fall ist der Weg einmal umgekehrt“, sagt Daniel Todt. „Der Fund, den wir bei der Untersuchung von Proben von Patienten gemacht haben, ermöglicht uns eine bessere Laborarbeit. Den entsprechenden Artikel dazu hoffen wir bald zu veröffentlichen.“

Wirkstoff Silvestrol bremst Virusvermehrung

Eine erste Variante des Zellkulturmodells kam zum Beispiel zum Einsatz, um die Wirksamkeit des natürlich vorkommenden Wirkstoffs Silvestrol auf die Vermehrung von Hepatitis-E-Viren zu testen. Silvestrol wird von rund 400 verschiedenen Arten von Mahagonipflanzen gebildet und lässt sich aus deren Blättern extrahieren. Es wurde schon als möglicher Wirkstoff gegen bestimmte Tumore und gegen Ebola diskutiert, ist aber bisher nicht im klinischen Einsatz. Um herauszufinden, welche Wirkung Silvestrol auf Hepatitis-E-Viren hat, behandelten die Bochumer Forscher als Teil eines internationalen Teams zunächst sogenannte Reporterviren in Zellkulturen mit Silvestrol. Dabei stellten sie fest, dass sich ►

Rosemarie Bohr bereitet Proben des Hepatitis-E-Virus für die Extraktion von Ribonukleinsäuren vor, die das Erbgut des Virus darstellen. Im Hintergrund steht Daniel Todt.



Eike Steinmann leitet die Abteilung für Medizinische und Molekulare Virologie der RUB.

die Viren weniger stark vermehrten als ohne die Behandlung. Im nächsten Schritt nutzten die Forscher Stammzellen, die sie zu Leberzellen ausdifferenziert hatten. Sie infizierten sie mit Hepatitis-E-Viren – sowohl solchen, die sie zuvor im Labor produziert hatten, als auch solchen, die aus Patienten stammten und gereinigt worden waren. Die Forscher beobachteten den Infektionsverlauf mit und ohne Silvestrol mehrere Tage lang. Nach der Behandlung mit Silvestrol sanken die Vermehrungsrate und die Zahl der infizierten Zellen stark ab. „Die Wirkung von Silvestrol war stärker als die von Ribavirin“, erklärt Daniel Todt. Um zu untersuchen, ob der Wirkstoff die Virusvermehrung auch in lebenden Organismen hemmt, testeten sie seine Wirkung bei Mäusen, denen menschliche Leberzellen eingepflanzt und mit Hepatitis E infiziert wurden. Auch bei ihnen führte die Behandlung mit Silvestrol dazu, dass sich die Viren weniger häufig replizierten. Diese Ergebnisse wecken die Hoffnung, dass Silvestrol ein wirksames Mittel gegen Hepatitis E sein könnte. „Das klinische Potenzial muss in weiteren Studien ausgelotet werden“, so Eike Steinmann. „Unsere Untersuchungen legen dafür den Grundstein.“

Text: md, Fotos: dg

70.000 

Rund 70.000 Menschen sterben jedes Jahr an Hepatitis E.

Anzeige



 **shopware**

VERÄNDERE MIT UNS DEN ECOMMERCE!

Werde Teil der Shopware-Familie und arbeite gemeinsam mit uns an unserer Mission, den digitalen Handel zu revolutionieren! Als einer der erfolgreichsten Hersteller für Onlineshop-Systeme sind wir im Wachstumsmarkt eCommerce zuhause und bieten Dir spannende und abwechslungsreiche Aufgabenfelder.

Verwirkliche deine Ideen und bewege etwas bei uns.

mehr Infos unter
jobs.shopware.com



REDAKTIONSSCHLUSS

Bei diesem Objekt handelt es sich um die kleinste 3D-Version des RUB-Campus, die jemals erzeugt wurde. Sie ist so klein, dass alle Gebäude zusammen auf den Zeiger einer Armbanduhr passen würden. Vom ID-Gebäude bis zum GC sind es nur ungefähr 250 Mikrometer. Gordon Zyla, Doktorand am Lehrstuhl für Laseranwendungstechnik hat das Modell erstellt. Im Team von Prof. Dr. Cemal Esen forscht er mit der sogenannten Zwei-Photonen-Polymerisation.



© RUB, Lehrstuhl LAT, Gordon Zyla

Mit der Methode werden in einem Tropfen Fotolack bestimmte Stellen belichtet, wodurch winzige feste Strukturen entstehen. Vorlage dafür ist ein Computermodell, das in diesem Fall ein Student im Rahmen einer Projektarbeit aufgebaut hat. Cemal Esens Team testet, was mit dem Verfahren alles möglich ist und wie sich die Zwergenbauteile zu größeren Strukturen zusammensetzen lassen. Die Vision: Nanomaschinen. Bei den Machbarkeitstests greifen die Wissenschaftler auch mal auf Objekte aus dem Alltag zurück – so entstand die Idee für die Mini-RUB. Sie ist so klein, dass man die Details mit bloßem Auge nicht ausmachen kann; das Bild ist mit dem Elektronenmikroskop aufgenommen.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER: Rektorat der Ruhr-Universität Bochum in Verbindung mit dem Dezernat Hochschulkommunikation (Abteilung Wissenschaftskommunikation) der Ruhr-Universität Bochum

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT: Prof. Dr. Gabriele Bellenberg (Philosophie und Erziehungswissenschaften), Prof. Dr. Astrid Deuber-Mankowsky (Philologie), Prof. Dr. Constantin Goshler (Geschichtswissenschaften), Prof. Dr. Markus Kaltenborn (Jura), Prof. Dr. Achim von Keudell (Physik und Astronomie), Prof. Dr. Dorothea Kolossa (Elektrotechnik/Informationstechnik), Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Medizin), Prof. Dr. Martin Muhler (Chemie), Prof. Dr. Franz Narberhaus (Biologie), Prof. Dr. Andreas Ostendorf (Prorektor für Forschung, Transfer und wissenschaftlichen Nachwuchs), Prof. Dr. Martin Tegenthoff (Medizin), Prof. Dr. Martin Werding (Sozialwissenschaft), Prof. Dr. Marc Wichern (Bau- und Umweltingenieurwissenschaft), Prof. Dr. Peter Wick (Evangelische Theologie), Prof. Dr. Stefan Winter (Wirtschaftswissenschaft)

REDAKTIONSANSCHRIFT: Dezernat Hochschulkommunikation, Abteilung Wissenschaftskommunikation, Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum, Tel.: 0234/32-25228, Fax: 0234/32-14136, rubin@rub.de, news.rub.de/rubin

REDAKTION: Dr. Julia Weiler (jwe, Redaktionsleitung); Meike Drießen (md); Raffaella Römer (rr)

FOTOGRAFIE: Damian Gorczany (dg), Hofsteder Str. 66, 44809 Bochum, Tel.: 0176/29706008, damiangorczany@yahoo.de, www.damiangorczany.de; Roberto Schirdewahn (rs), Offerkämpfe 5, 48163 Münster, Tel.: 0172/4206216, post@people-fotograf.de, www.wasaufdieaugen.de

COVER: Agentur der RUB

BILDNACHWEISE INHALTSVERZEICHNIS: Teaserfotos für die Seiten 16 und 24: Damian Gorczany; Teaserfotos für die Seiten 34, 42, 58, 62: Roberto Schirdewahn

GRAFIK, ILLUSTRATION, LAYOUT UND SATZ: Agentur der RUB, www.rub.de/agentur

DRUCK: VMK Druckerei GmbH, Faberstraße 17, 67590 Monsheim, Tel.: 06243/909-110, www.vmk-druckerei.de

AUFLAGE: 5.000

ANZEIGENVERWALTUNG UND -HERSTELLUNG: VMK GmbH & Co. KG, Faberstraße 17, 67590 Monsheim, Tel.: 06243/909-0, www.vmk-verlag.de

BEZUG: RUBIN erscheint zweimal jährlich und ist erhältlich im Dezernat Hochschulkommunikation (Abteilung Wissenschaftskommunikation) der Ruhr-Universität Bochum. Das Heft kann kostenlos abonniert werden unter news.rub.de/rubin/abo. Das Abonnement kann per E-Mail an rubin@rub.de gekündigt werden.

ISSN: 0942-6639

Nachdruck bei Quellenangabe und Zusenden von Belegexemplaren