



## **22<sup>nd</sup> Challenge in Virology**

**Saanen, 13.-15. Januar 2012**

**Zusammengefasst von**

**Barbara Bertisch, Matthias Hoffmann, Christian Kahlert,  
Patrick Schmid und Pietro Vernazza**

**St.Gallen**

### **Disclaimer**

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz der Autoren. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Vor dem Verschreiben der erwähnten Medikamente konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an [infektiologie@kssg.ch](mailto:infektiologie@kssg.ch)

© www.infekt.ch, 2012. Kopien unter Quellenangabe ([www.infekt.ch](http://www.infekt.ch)) selbstverständlich erwünscht.

## Inhaltsverzeichnis

Saanen – Ein Begriff für Qualität	3
Saanen zeigt sich von der besten Seite	3
Unser Immunsystem – Basis für Impfungen	3
Immunität: Eine Antwort eines komplexen Systems	3
Aktivierungssignale im Zentrum	3
Vorhandene Informationen nutzen	4
Neuartige Zusammenhänge aufgedeckt	4
Virusinfektion stimuliert zelluläre Stressreaktion	4
Offene Türen für moderne Impfforschung	5
HCV Immunantwort: Impfung in Sicht?	5
T-Zell Funktionalität als Ausdruck der Infektkontrolle	5
Prophylaktische Hepatitis C (HCV) Impfung	6
Immunsystem und Genetik: Noch komplexer	6
Biologicals - Gefährliche Spiele mit dem Immunsystem	7
HIV und HHV8	7
Steven Deeks: HIV and aging	7
Kaum neue Aspekte, aber immer noch interessant	7
Die HIV-Therapie kann Immunaktivierung nicht ganz aufheben	8
CMV als potenter Immunaktivator	8
Inflammation verhindert Normalisierung durch HIV-Therapie	8
HEV: Neue Aspekte eines vernachlässigten Virus	9
Verkannt wegen schlechter Diagnose	9
Klinik vor allem bei Immunsuppression	9
Hepatitis – und pädiatrische Probleme	10
HCV	10
Lebenszyklus von HCV und Ansatzpunkte für Medikamente	10
HCV-Therapie mit den neuen Substanzen (Stefan Zeuzem)	11
Partial- + Nullrespo	11
Ausblick	12
HHV-8: das unbekannte Virus	12
Virusinfektion während der Schwangerschaft: Alarm für Mutter und Kind	13
HSV: Erkrankung des Neugeborenen erst nach 2-3 Wochen	13
Hilft eine HSV-Therapie dem Neugeborenen längerfristig?	13
CMV: Krankheit teilweise erst nach Jahren. Therapie?	13
Parasiten am Virology Meeting?	14
Abwehrprozesse gegen Leishmania studiert	14
Eine Entdeckungsreise wie ein Krimi	14
Virus hilft dem Parasiten	14
Und am Schluss gleich noch eine Impfung?	15

## Saanen – Ein Begriff für Qualität

(PV) Vor 21 Jahren durfte ich als junger Oberarzt am ersten Challenge in Virology-Meeting einen Fall einer gleichzeitigen Infektion mit HIV und CMV vorstellen. Das Spezielle an diesem klinischen Verlauf war die rapide Zerstörung des Immunsystems. Damals wurde über die Ursachen gerätselt, heute könnten wir sehr viel bessere Hypothesen zur Interaktion zwischen den beiden gleichzeitigen Virusinfektionen aufstellen. Seither hat sich einiges geändert, junge Kliniker haben kaum etwas zu sagen, doch geblieben ist das Format, welches das Saanen-Meeting zum Saanen-Meeting macht. Kollegiales Zusammensein während zwei Tagen, hochkarätige Referate, lockere Stimmung, Buffet am Freitag- und Dinner am Samstag Aben. Dazu Weine, wie immer persönlich vom „Vater“ der Schweizer Infektiologie, Michel Glauser, ausgelesen. Das sind die festen Werte, die das Meeting nun über alle Jahre kennzeichnet. Perfekte Voraussetzungen für ein aktives, lehrreiches Wochenende.

### Saanen zeigt sich von der besten Seite

Dieses Jahr präsentierte sich Saanen wieder mal von der besten Seite. Schönstes, sonniges Wetter, weisser Schnee in Hülle und Fülle und zum ersten Mal machte der seit 21 Jahren immer gleichzeitig durchgeführte Schleuderkurs von BMW Pause. So waren mal alle Gäste im gleichen Hotel untergebracht, was die Exklusivität des Anlasses noch erhöht. Und bei bestem Wetter war auch die Kalorienkontrolle beim Jogging im morgendlichen Halbmond ein Hochgenuss. Mens sano in corpore sano – gesunder Geist in gesundem Körper, sagten die Römer und wir können wohl noch zufügen ... und gesunder Luft.

## Unser Immunsystem – Basis für Impfungen

### Immunität: Eine Antwort eines komplexen Systems

(PV) Das erste Referat war auch gleich ein grandioser Start für ein fantastisches, wissenschaftliches Programm. **Bali Pulendran** vom Emory Vaccine Center in Atlanta, USA, gab eine Einführung in den sog. *Systems biological approach*. Er zeigte, wie ein grosser Teil unseres Wissens über das Immunsystem – beginnend mit Jenners Pockenimpfung – aus den Erfahrungen mit Impfungen stammt, und nicht umgekehrt. Beim neuen System-Biology Approach geht es darum, die Abläufe des Immunsystems als Ganzes zu verstehen. Es geht nicht einfach um eine Immunzelle, sondern auch das Umfeld der Zelle ist entscheidend: sei es wegen der Zell-Zell-Interaktion mit den Nachbarzellen aber auch mit dem Organ selbst, welches mit verschiedenen Signalen zur Ausreifung der Immunantwort beisteuert (sog. *Conditioning* des Immunsystems). Weiter umfasst der „systems approach“ aber auch die Prozesse in der Zelle, sei es die Rezeptoren der Immunabwehr oder auch die interzellulären Signale, welche dann die Aktivierung von Genen, die Produktion von RNA und Proteinen und neue Signale bewirken.



Möglich geworden ist dieser systems approach durch die neuen „high throughput“-Technologien, mit welchen heute tausende von Genprodukten gleichzeitig erfasst werden können.

### Aktivierungssignale im Zentrum

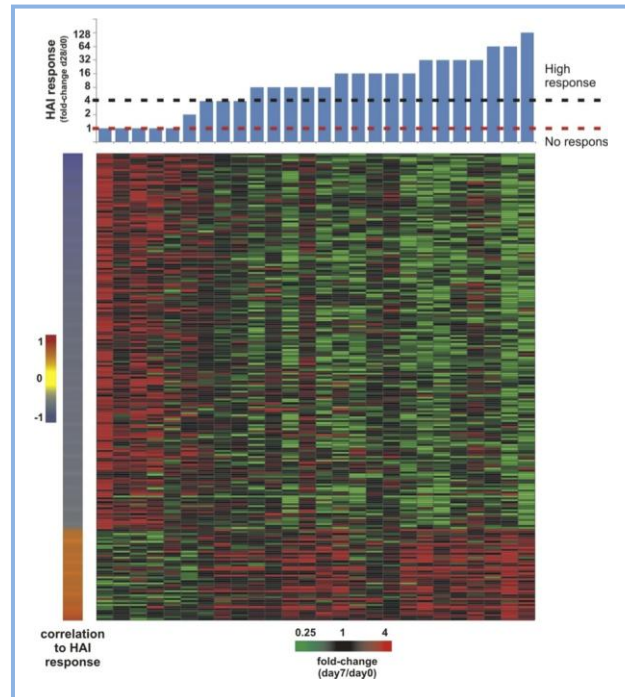
Pulendran präsentierte eine wirklich neue Denkweise, welche unser Verständnis von immunologischen Prozessen vermutlich noch revolutionieren wird. Man schaut sich heute nicht mehr einzelne Signale oder Zellrezeptoren an, sondern betrachtet ganze Signalgruppen oder Kaskaden von Signalabläufen. Dabei verwendet sein Team bekannte Impfstoffe, impft einige Dutzend Menschen und studiert sehr präzise, was in den ersten Stunden und Tagen nach der Impfung abläuft. Dies sind vorwiegend Prozesse des angeborenen Immunsystems. Fas-

zinierend dabei ist, dass diese frühen Signale sehr gut voraussagen, wie die Immunantwort sein wird, sowohl für Gelbfieber ([Querec et al, Nature Immunol. 2011](#)) wie auch für Influenza ([Nakaya et al, ibida](#)).

### Vorhandene Informationen nutzen

Der erste Geniestreich gelang der Gruppe mit der Analyse von vorhandenen, publizierten Daten. Sie hatten beobachtet, dass nach einer Grippeimpfung mit einem trivalenten Impfstoff (nicht aber mit einem nasal applizierten attenuierten Impfstoff) häufiger hohe Antikörpertiter entstanden. Die Autoren der oben genannten Studien fanden im Blut von erfolgreich Geimpften mehr gewisser Genaktivierungen (Signale). Da stellt sich die Frage, ob jetzt einfach die für die Antikörper verantwortlichen B-Zellen mehr aktiviert werden, oder ob diese Zellen nur vermehrt werden. Diese Frage haben sie nun sehr einfach beantwortet, indem sie vorhandene, publizierte Daten aus über 100 Studien analysierten. Jetzt konnten sie sehr schön zeigen, dass es die B-Zellen sind, welche mehr dieser Genprodukte produzieren.

Nun ging seine Gruppe noch einen Schritt weiter und untersuchte die Zellen von Patienten, bei welchen in einer früheren Influenzastudie die Immunantwort (neutralisierende Antikörpertiter) untersucht wurden. Wie sich in der obenstehenden Abbildung zeigt, war bei den Patienten mit guter Immunantwort (oben dargestellt mit blauen Säulen) andere Gene aktiviert (rot) als bei den Patienten mit schlechter Immunantwort. Letztendlich konnte die Gruppe zeigen, dass mit der Analyse von genetischen Signalen früh nach einer Impfung die Immunantwort sehr gut vorausgesagt werden kann. Dies trifft sowohl für Influenza wie auch für Gelbfieber zu. Es ist möglich, dass dies sogar für sehr viele Impfungen zutreffen könnte.



### Neuartige Zusammenhänge aufgedeckt

Erst richtig spannend wird es, wenn die Gruppe nun den einzelnen Genen nachgeht, die hier aktiviert wurden. So haben sie zum Beispiel beobachtet, dass ein Gen exprimiert wird, das bisher noch nie mit Immunität in Zusammenhang gebracht wird, das *CAMK-4*, *Calmodulin dependent kinase-4*. Dieses Gen wird in Zellen des ZNS und in Immunzellen aktiviert. Im Gehirn hat die Funktion etwas mit dem Kurzzeitgedächtnis zu tun. Knock-out Mäuse können jedenfalls kein Gedächtnis aufbauen. Die Funktion in Immunzellen ist noch völlig unklar. Der Referent ist aber nicht so weit gegangen zu suggerieren, es könnte ja allenfalls auch mit dem immunologischen Gedächtnis zu tun haben...

Doch die Autoren fanden, dass die Aktivität des Gens mit der Immunantwort invers korreliert. Interessant dabei ist, dass man mit diesem Approach plötzlich Gene findet, von denen man nie gedacht hätte, dass sie etwas mit dem Immunsystem zu tun hätten.

### Virusinfektion stimuliert zelluläre Stressreaktion

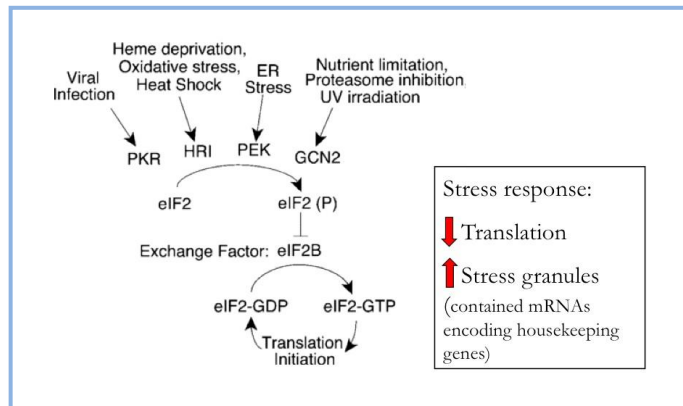
Dann hat die Gruppe gleich noch ein weiteres interessantes Gen entdeckt, von dem bisher auch kein Zusammenhang mit dem Immunsystem bekannt war: das EIF2AK4 oder auch GCN2 genannt. Die Autoren fanden, dass die Aktivierung dieses Gen mit einer guten T-Zell-



Antwort nach Gelbfieberimpfung assoziiert war. Doch das Gen ist als Stress-Gen bekannt. Es reagiert auf irgendwelche Stressfaktoren. Interessant ist nun, dass eben viele Stress-Faktoren dieses Gen aktivieren. Bekannt war dies bei Aminosäuren-Mangel und oxydativem Stress. Doch offenbar führt auch eine virale Infektion zu dem genau gleichen Stressmuster. Das Resultat der Stressreaktion (Abbildung unten rechts: eIF2-GTP) erhöht mRNA welche sog. Housekeeping-genes aktivieren. Diese erkennt man im EM auch an der Bildung von „Stress-Granula“.

Die Gruppe hat auch eine Erklärung für diesen Vorgang bei der Immunreaktion gefunden:

Die Stressreaktion stimuliert nämlich die Autophagie. Autophagie ist ein Prozess, mit dem eine Zelle ihre eigenen Zellbestandteile „auffressen“ kann. Die Autoren zeigten, dass eine Infektion in GCN2-/- Knock-out Mäusen nicht mehr zur Autophagie führt. Autophagie ist im Grunde genommen ein energiesparender Vorgang, mit dem das in der Zelle vorhandene Material maximal genutzt oder als Energiequelle eingesetzt wird. Das Immunsystem profitiert jedoch anderweitig von der Autophagie. Offenbar präsentieren Makrophagen, die eine Autophagie durchgemacht haben das Antigen besser den T-Zellen.



## Offene Türen für moderne Impfforschung

Was uns hier präsentiert wurde, dürfte für die Zukunft der Impfforschung von grosser Bedeutung sein. Sollten sich diese neuen Konzepte der Signalinterpretation kurz nach einer Impfung bestätigen, könnten wir eine Impfantwort viel schneller und einfacher erkennen und somit bessere Impfstrategien entwickeln. Man darf wohl mit Fug. und Recht sagen, dass Pulendran die kühne Behauptung seines früheren Lehrers und Nobelpreisträgers Sydney Brenner sehr gut widerlegt hat, der mal die neuen Technologien wie folgt beurteilte: **“Low input, High throughput, No output Biology”**.

## HCV Immunantwort: Impfung in Sicht?

(MH) **Paul Klenerman**, Oxford University, erläuterte die aktuellen Konzepte unseres Verständnisses der zellulären Immunantwort in chronischen viralen Infektionen und wie dieses Verständnis in aktuelle Impfstudien bzw. deren Effizienzevaluation einfließen kann.

## T-Zell Funktionalität als Ausdruck der Infektkontrolle

Im Prinzip – wie im Mouse model gezeigt und auch in humanen Studien bestätigt – gibt es zwei unterschiedliche zelluläre Immunantworten in chronischen Infektionen:

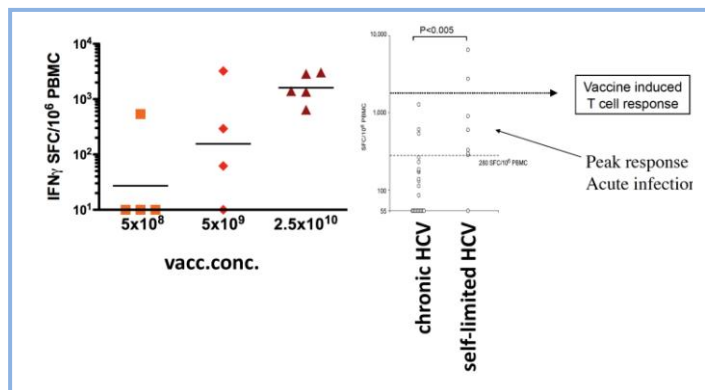
- 1.) eine Antwort, welche das Virus in Schach halten kann und welche in der Regel eine multifunktional, multispezifisch und proliferative Zytokin- (Botenstoff-) Signatur aufweist und durch die Virussuppression keine „immune escape“ Mutationen zulässt, oder
- 2.) das genaue Gegenteil (enge monospezifische, schwach funktionale statische Signatur), welche die Virusinfektion nicht zu kontrollieren vermag.

Häufig wurde schon berichtet, dass diese zweite Immunantwort auch meist Zeichen der Erschöpfung („exhaustion“) aufweist, welche die Zellen in die Apoptose (kontrollierter Zelltod) führen kann. Insbesondere bei persistierenden viralen Infektionen mit einer tiefen, aber kontinuierlichen Virämie kann eine T-Zell Inflation beobachtet werden, welche aus funktionalen spezifischen Klonen besteht und eine eigene Signatur aufweist, welche derjenigen einer Virus-Clearance in einer akuten Infektion ähnlich ist und daher zur Kontrolle der Virämie be-

trägt. Virusvarianten, welche eine Mutation aufweisen, die das Erkennen durch die spezifischen T-Zellen verhindern, werden in chronischen Infektionen mit einer stetigen Virusreplikation selektiert („immune escape“), und es kann zu einem unkontrolliertem Verlauf kommen.

## Prophylaktische Hepatitis C (HCV) Impfung

Das Wissen um eine „gute“ funktionale T-Zellantwort kann beim Design von Impfungen, welche auf ein T-Zell Priming abzielen, als Surrogat der Impfantwort eingesetzt werden. Die Kontrolle einer HCV-Infektion – wie auch der akuten HIV-Infektion – ist unabdingbar für die Kontrolle der Infektion. Daher müssen HCV-Impfungen eine robuste HCV-spezifische zelluläre



Immunität induzieren können. Mehrere HCV-Impfstrategien wurden von P. Klenerman's Gruppe evaluiert. Es wurde ein Schimpansen-Adenovirus als Impfvektor verwendet, um zu verhindern, dass eine bereits vorbestehende (humane) Adenovirus-spezifische Antikörperantwort den Impfvektor neutralisiert. Die nach der Impfung messbaren Immunantworten gegenüber einem konservierten Teil des HCV-Virus entsprachen dem Profil einer

guten zellulären Immunantwort, wie sie bei Patienten mit einer akuten HCV-Infektion zu finden sind, welche das Virus spontan kontrollieren können ([Barnes et al., Science TM 2012](#)). Insbesondere zeigte sich auch, dass die durch die Impfung induzierte Immunantwort bei weitem derjenigen überlegen war, welche bei Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion gemessen werden konnte.

Daraus kann geschlossen werden, dass diese HCV-Impfstrategie mit einer grossen Wahrscheinlichkeit protektiv sein wird. Um die Impfantwort zu verbessern und eine Langlebigkeit der impfspezifischen T-Zellen zu fördern werden nun diverse Prime-Boost-Strategien evaluiert. Durch das Boosting kann die Immunantwort nochmals stimuliert werden und zusätzlich eine Langlebigkeit der Immunantwort erreicht werden. Denn das Ziel einer T-Zell-Impfung ist nicht unbedingt, die Infektion per se verhindern zu können, sondern nach der Infektion eine rasche HCV-Clearance durch die bereits vorbestehende T-Zell Immunantwort zu erreichen. Ob sich diese Zellantwort auch in einer protektiven Immunantwort niederschlagen wird, müssen zukünftige klinische Studien zeigen. Dennoch bleibt hervorzuheben, dass dies die erste HCV-Impfung ist, welche in eine Phase 2 Studie überführt werden wird.

## Immunsystem und Genetik: Noch komplexer

(PV)

Amalio Telenti ist wohl der Guru im Bereich der genetischen Medizin und viralen Erkrankungen. Doch sein Referat war nicht nur ein sehr unterhaltendes Stück (was auch die deklarierte Absicht war) sondern auch ein genialer Überblick über das, was sich auf dem Gebiet der genetischen Medizin noch verändern wird.

Auch wenn sich für den Praxisalltag keine Take-home-message formulieren lässt, so können wir doch drei Punkte aus seinem Referat zusammenfassen.

Zunächst einmal der Preis der genetischen Diagnostik. Diese high-throughput-Technologie hat die Preise für Gensequenzierung zusammenbrechen lassen. Heute kann man sein ganzes Genom bereits für 5'000 US\$ in ein paar Tagen sequenzieren lassen. Telenti sagt voraus, dass dies bald für 9.99 erhältlich sein wird.

Dies führt zum zweiten Problem: die Menschen werden ihr Genom analysieren lassen und wollen dann eine Antwort von ihrem Hausarzt, was sie jetzt mit dieser Gefährdung für Alze-

heimer oder was auch immer tun sollen. Dies hat jetzt schon begonnen und wird unser Leben noch weiter beeinflussen.

Und der dritte Punkt ist, dass so viele minor-Varianten und Punktmutationen in unserem Genom stecken, dass wir diese kaum je interpretieren können. Hier macht Amalio eine Tür auf, indem er den ganz neuen Entwicklungen im Bereich des social Networkings eine Chance einräumt. Durch eine intensive und freiwillige, ja oft auch unentgeltliche Arbeit helfen Millionen von Freaks weltweit, viele Fragen über die neuen Medien zu beantworten. So war auch die Auflösung der EHEC-Epidemie in Deutschland ein Resultat der internationalen Zusammenarbeit von vielen Personen. Die social Networks könnten auch helfen, durch Mithilfe von Millionen von Menschen letztendlich seltene Genvarianten zu beschreiben und mit einem Phänotyp zu assoziieren. Ein neues Gebiet, welches sich uns erst langsam eröffnet.

### *Biologicals - Gefährliche Spiele mit dem Immunsystem*

(PV) Ein hervorragendes, aber schwierig für den Leser umzusetzendes Referat war die Abhandlung von Camille Nelson Kotton (Harvard Medical School) zur Reaktivierung von viralen Erkrankungen unter Biologicals.

Biologicals sind eine Vielzahl von Substanzen und nicht alle haben eine immunsuppressive Wirkung. Aber wenn sie dies haben, werden meist virale Infektionen ermöglicht oder aktiviert. Eine gute Zusammenfassung der für die RA angewandten Biologicals findet sich unter [McInnis, NEJM 2011](#). Aus dem umfassenden Referat ist die Tatsache hervorzuheben, dass nicht alle Biologicals gleich häufig gewisse Erkrankungen hervorrufen. Die meisten Erkrankungen lassen sich auch managen, doch es ist wichtig ist zu wissen, dass die Biologicals zum Teil Immundefizienzen bewirken, welche viele Monate nach der Therapie anhalten. Das ist ähnlich wie auch die Immunsuppression nach einem Hodgkin-Lymphom. Auch diese Patienten haben noch einige Jahre gehäuft Infektabwehrprobleme. Besonders tragisch sind auch Infektionen respektive Reaktivierung von Infektion mit JC-Virus und der daraus resultierende PML. Diese Patienten sind zwar selten (ca. 0.2/100'000 Behandelte) aber die Therapieoptionen sind praktisch null.

Kotton hat in ihrem Referat gezeigt, dass das Management der Patienten deutlich optimiert werden kann, wenn alle Patienten aus allen Fachbereichen vor Einleitung einer Therapie mit Biologicals durch einen Infektiologen abgeklärt und vorbereitet werden. Dazu gehören insbesondere auch eine Aktualisierung des Impfstatus und die Abklärung auf latente Infektionen.

## HIV und HHV8

### *Steven Deeks: HIV and aging*

#### **Kaum neue Aspekte, aber immer noch interessant**

(PV) HIV und Alter ist wohl schon ein Standardthema für Steven Deeks. Die grosse Frage ist, ob die HIV-Infektion tatsächlich selbst zu einer beschleunigten Alterung führt. Es gibt dazu keine wirklich guten Daten. Das Problem ist, dass wir HIV-positive Personen nicht wirklich mit HIV-negativen Menschen vergleichen dürfen. HIV-positive Menschen haben im Durchschnitt mehr Hepatitis C, rauchen mehr und so weiter.

Doch über die letzten Jahre hat sich das Wissen dazu immens verdichtet. Alles deutet darauf hin, dass die inflammatorischen Reaktionen des Immunsystems an praktisch allen Alterungsprozessen beteiligt sind. Darüber haben wir auf [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch) in den letzten 2-3 Jahren immer wieder berichtet und auch der grösste Teil des Vortrages von Steven Deeks war Repetition. Wichtige Daten dazu stammen auch aus der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie ([Hasse et al, CID 2011](#)).

Alterung wird auch mit dem Begriff „*Frailty*“, Gebrechlichkeit, beschrieben. Eine sehr schöne neue Arbeit ([Desquilbet et al, 2011](#)) hat nun gezeigt, dass Gebrechlichkeit eine Eigenschaft

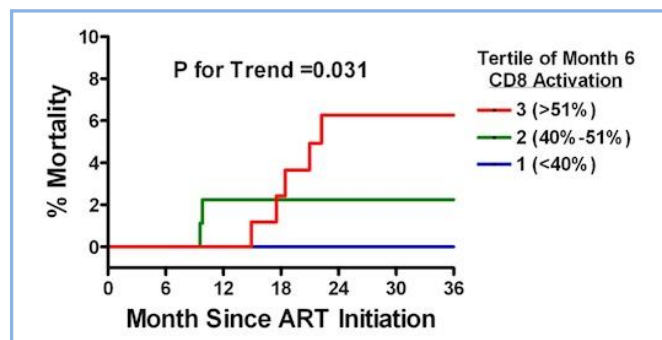
ist, die schon vor Beginn der HAART-Therapie gemessen werden kann und die dann auch die Prognose unter Therapie deutlich beeinflusst.

Die ganzen Alterungsprozesse werden eigentlich in der Zelle durch drei wichtige Signalwege bestimmt, FOXO, TOR und p53. Das Interessante an den komplexen Interaktionen dieser Signale ist, dass sie im Wesentlichen durch drei Faktoren beeinflusst werden können:

- Metabolisches Syndrom (und die dazu gehörenden Faktoren)
- Mitochondriale Toxizität / Genotoxizität
- Inflammation

## Die HIV-Therapie kann Immunaktivierung nicht ganz aufheben

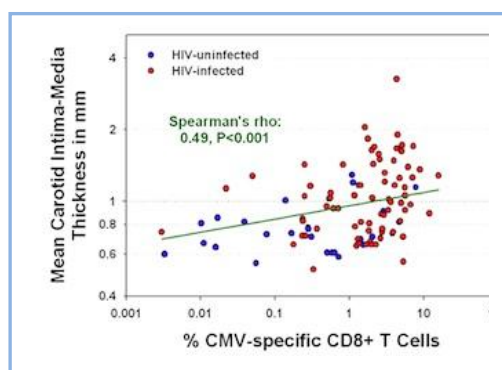
So spielen bei der HIV-Infektion diese drei Faktoren oft zusammen, was die Wirkung potenzieren kann. Interessant ist, dass eben auch HAART die Inflammation nicht vollständig aufhebt. Eine neue Studie aus Uganda zeigt, dass diese Rest-Inflammation unter HAART tatsächlich auch relevant ist ([Hunt et al, AIDS Nov 2011](#), s. nebenstehende Abbildung). In dieser Kohorte



(n=451) wurde unter vollständiger Virussuppression 6 Monate nach HAART beginnend, die Immunaktivierung (CD38+/CD8+) gemessen. In der Gruppe (Tertile) mit den höchsten Aktivierungsmarkern war die Mortalität signifikant am höchsten.

Deeks hat nun noch zahlreiche andere Studien gezeigt und eigentlich sehr einfach zusammengefasst: Es spielt keine Rolle, welchen Aktivierungsmarker man nimmt, es findet sich immer dasselbe Bild: unter HIV gibt es Aktivierung, die Therapie senkt diese, ohne sie ganz zu normalisieren und jeder beliebige Alterungsfaktor ist damit assoziierbar.

## CMV als potenter Immunaktivator



Wir haben in Saanen schon vor Jahren über die etwas beschleunigte Alterung von HCV-positiven Menschen diskutiert. CMV-infizierte Menschen haben eine massive Immunaktivierung. Deeks zitiert eine Arbeit, wonach T-Zellen von über 75-jährigen zu 50% HCV spezifisch sind. Die CMV-Geschichte scheint nun all die anderen Beobachtungen zur Immunaktivierung und Alterung zu bestätigen. Ältere Frauen mit CMV-Infektion sind gebrechlicher als ihre Altersgenossinnen ohne CMV ([Wang et al, Am J Epid 2010](#)). Hsue et al beschrieben schon 2006 ([AIDS](#)) eine Assoziation zwischen CMV-spezifischen

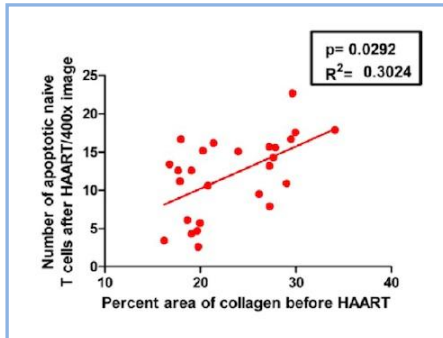
CD8 Zellen und Arteriosklerose (Abb. links). Bei HIV-positiven Personen zeigen CMV-virämische Patienten eine raschere Progression ([Daeyton et al, Lancet 2004](#)) - der Leser erinnert sich an die einleitend erwähnte Fallvorstellung am ersten Saanen-Meeting. Und um das Ganze noch in eine neue Bahn zu leiten, haben Hunt et al ([JID 2011](#)) in einer proof-of-concept-Studie gezeigt, dass eine Behandlung von CMV mit Valganciclovir (8 Wochen) zu einer anhaltenden (4Wo) Reduktion der Immunaktivierung führt.

## Inflammation verhindert Normalisierung durch HIV-Therapie

Der interessanteste Teil in Deeks Vortrag war wohl die letzte Übersicht über die CD4-Erhölung unter HIV-Therapie. Wir wissen, dass bei einem Teil der Patienten trotz guter Vi-



russuppression die CD4-Zellen nur spärlich ansteigen und über Jahre unter 300 bleiben. Eine faszinierende Arbeit, die erst in diesem Monat publiziert wurde ([Zeng et al, 2012](#)



[PlosPath](#)) hat den Fibrosierungsgrad der lymphatischen Organe bei HIV untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass die Fibrosierung, gemessen am Flächenanteil den Kollagen im Lymphknoten einnahm, mit einer schlechteren Erholung von naiven T-Zellen assoziiert ist. In der nebenstehenden Abbildung ist auf der Y-Achse der Anteil der naiven T-Zellen, die in Apoptose (Zelltod) übergehen höher bei Patienten mit hohem Kollagenanteil im LK. Einen gegenläufigen Trend zeigen die folliculären retikulären Zellen, welche eine wichtige Funktion im Reifungsprozess der T-Zellen haben.

Diese, z.T. neuen Erkenntnisse sind ein weiterer Hinweis darauf, dass man mit dem Beginn einer HIV-Therapie nicht zu lange warten sollte. Wenn der Zerstörungsprozess des lymphatischen Gewebes mal durch inflammatorische Prozesse so weit erfolgt ist, dass die Regenerationsfähigkeit der T-Zellen zerstört ist, wird eine noch so potente HIV-Therapie das Rad nicht mehr zurückdrehen können.

Die ganze Präsentation endete dann auch bei der Frage, ob wir nicht auch noch etwas tun sollten, um die inflammatorischen Prozesse unter HIV grundsätzlich etwas zu bremsen. Eine Möglichkeit wäre die grosszügige Abgabe von Statinen, die auch einen immunmodulierenden Effekt haben. Deeks zeigte eine ganze Liste von möglichen Substanzen, z.B. Maraviroc, Statine, Chloroquin um nur einige davon aufzuzählen.

Auf jeden Fall ist heute klar, dass die inflammatorischen Prozesse bei HIV einen wichtigen Anteil an der Pathogenese der HIV-Infektion haben.

### *HEV: Neue Aspekte eines vernachlässigten Virus*

Mit der letzten Präsentation am Samstagabend hat Nassi Kamar aus Toulouse noch einmal alle Teilnehmer begeistert. Das Hepatitis-Virus ist ein Virus, das wir zwar kennen aber eigentlich nie differentialdiagnostisch einbeziehen, was wohl ein Fehler ist.

### **Verkannt wegen schlechter Diagnose**

Denn das Virus ist sehr viel präsenter als wir denken. Wir kennen HEV als enteral übertragene Virus. Doch was uns bisher unbekannt war ist seine grosse Verbreitung in Viehbeständen. Man findet das Virus im Stuhl von praktisch allen Schweinen und in einem grossen Teil des rohen Schweinefleisches. Eine Französische Spezialität, die Figatellu, eine aus rohem Schweinefleisch zubereitete Wurst dürfte wohl eine von mehreren möglichen Quellen für die Infektion beim Menschen sein. Tatsächlich findet sich in gewissen Regionen Südfrankreichs eine Seroprävalenz von gut 50% und Inzidenzraten um 3-5%. Das Problem dabei ist die unzuverlässige Diagnostik. Antikörperteste sind sehr insensitiv und geben unterschiedliche Resultate. Die Diagnose



muss daher – bei wichtigen Fällen – mittels RNA-PCR erfolgen (zurzeit in Lausanne durchgeführt).

### **Klinik vor allem bei Immunsuppression**

Die HEV-Infektion macht akute Hepatitis wie auch eine Hepatitis A. Selten kann sie auch fulminant verlaufen. Speziell sind aber die Verlaufsformen bei Immunsuppression und HIV-Infizierten. Hier finden sich chronische Infektionen mit persistierender Virämie. Besonders hervorzuheben ist die rasche Progredienz der Leberfibrose unter chronischer HEV-Infektion bei Immunsupprimierten, viel schneller als bei Hepatitis C.

Die Erkrankung kann mit Ribavirin gut behandelt werden. Die Heilungsraten sind über 90%. Ansprechen auf IFN ist gut, aber meist nicht notwendig (nur bei Interaktionen mit Ribavirin)

## Hepatitis – und pädiatrische Probleme

### HCV

(PS) Während man früher davon ausging, dass HCV nicht zytopathisch ist und alleine die Immunantwort die Erkrankung des Wirts verursacht, vermutet man heute, dass das Virus selbst auch eine direkte Pathogenität besitzt. So bewirkt HCV auf zellulärer Ebene membranöse und metabolische Veränderungen sowie eine Langzeit-Stressantwort mit Autophagie (Stress Granula). Um die Pathogenese von HCV zu erforschen und neue Therapieansätze zu entwickeln, muss man zuerst den Ablauf der Virusreplikation verstehen.

Die HCV-Forschung hat in den letzten 10 Jahren enorme Fortschritte gemacht. Wichtigste Meilensteine dabei waren die Entwicklung eines Replicon-Systems (Lohmann, Science 1999) sowie eines Zellkultursystems (HCVcc) 2005 (Wakita, Nat Med 2005). Das Virus, das für dieses System verwendet wurde stammt von einem japanischen Patienten (JFH-1). Es handelt sich um ein rekombinantes HCV-Genotyp 2-Virus. Die Entwicklung von Zellkultursystemen mit anderen Genotypen ist bis heute nicht gelungen. Das rekombinante JFH-1 Virus repliziert aber nur gut auf Huh 7 Zelllinien. Wie weit sich die mit diesem System gefundenen Abläufe auf die in vivo-Situation und auf andere Genotypen übertragen lassen, ist offen. V.a. die Virus-Wirt-Interaktion kann mit diesem Zellkultursystem wohl nicht vollständig untersucht werden. So hatte z.B. die Deletion der Domäne 2 des NS5A-Proteins keinen Einfluss auf Replikation in Huh 7 Zellen, während diese Mutanten in vivo (Maus) erwartungsgemäss weniger replikationsfähig sind.

### Lebenszyklus von HCV und Ansatzpunkte für Medikamente

Der Lebenszyklus von HCV beginnt mit dem Eintritt von HCV in die Wirtshepatozyten via rezeptorvermittelter Endozytose (Lupberger Nat Med 2011, Gerold and Rice 2011). Der genaue Ablauf ist nicht vollständig verstanden. Lipoproteine der HCV-Hülle binden an GAGs, den LDL-Rezeptor und SCARB1. Nach einer Interaktion mit CD 81 kommt es zu einer Kaskade wo Claudin-1 und Occludin eine Rolle spielen. Als Co-Rezeptor fungiert der EGF-Rezeptor. Im Zytosol kommt es dann zum Uncoating und der Freisetzung von der Einzelstrang-RNA. Die HCV-RNA bindet mit der IRES an die Ribosomen zum Beginn der Translation. Hier braucht es neben der HCV-Polymerase einen steuernden Co-Faktor, eine siRNA, genannt miR-122 (Machlin, PNAS 2011). Miravirsin, ein Antagonist von miR-122, wird hier als Blocker eingesetzt, ein interessanter therapeutischer Ansatz (Lanford, Science 2010). Durch die Bindung von HCV ans endoplasmatische Retikulum kommt es zu einer ausgeprägten Strukturveränderung des ER, es bildet sich ein „membranöses web“. Dabei kommt es zur Ausbildung von sog. double membran vesicles (DMV), in denen wohl die Translation stattfindet. Für die Ausbildung dieses webs braucht es eine zelluläre Kinase, die PI-4 Kinase, die ebenfalls einen Ansatzpunkt für künftige Medikamente darstellt. Durch die Translation wird ein einziges grosses Polyprotein produziert. Diese wird anschliessend durch virale und Wirtproteasen in mehrere strukturelle und nicht-strukturelle Proteine geschnitten. Die strukturellen Proteine werden anschliessend (i.R. des assembly) in neue Viruspartikel eingefügt. Die nicht-strukturellen Proteine haben eine Funktion in der Virusreplikation. Die wichtigsten Enzyme sind die NS2-3 Protease und die NS3/4A Serine Protease. Letzteres wird durch die 2. Generation-Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir gehemmt. Eine weitere wirtseigene Struktur, die von HCV für die Replikation benutzt wird, ist das Cyclophilin, ein Chaperon. Durch die Bindung von Cyclophilin an das NS5A-Protein macht dieses eine wichtige Strukturänderung durch. Cyclosporin A hemmt Cyclophilin und damit die HCV-Replikation (und zwar Genotyp-unabhängig). Bereits 4 Cyclosporin A-Derivate ohne immunsuppressive

Wirkung sind in Erprobung als HCV-Therapeutika. Am Schluss des Zyklus erfolgen das Virus-assembly in Lipidtröpfchen und die Freisetzung (Release) der Virionen aus der Zelle.

### *HCV-Therapie mit den neuen Substanzen (Stefan Zeuzem)*

Die Resultate der Phase 3-Studien wurden nochmals gezeigt. Dann ging Zeuzem aber vor allem auf die praktischen Aspekte beim Einsatz von Telaprevir und Boceprevir ein. Besonders zu erwähnen ist, dass durch die Zulassungsbehörden nun Empfehlungen resp. Vorschriften gemacht werden, die so in den Phase 3-Studien nicht untersucht wurden.

So wird z.B. früheren Therapieversagern bei der Re-Therapie mit Telaprevir im Falle eines eRVR eine verkürzte Therapiedauer (im Sinne einer RGT) empfohlen, obwohl in den Phase 3-Studien alle Patienten über 48 Wochen therapiert wurden. Auch die 32-wöchige Behandlungsdauer mit Boceprevir wurde so nicht untersucht. Speziell auch die Stopp-Regeln bei den beiden Substanzen. Die Einhaltung ist ganz wichtig, da bei es rasch zum Auftreten von Resistenzmutationen kommen kann, wie in einem Fallbeispiel in der interaktiven Nachmittags-session von Darius Moradpur eindrücklich gezeigt wurde. Details zur konkreten Behandlung mit dem neuen „Standard of care“ für Gt 1 werden demnächst im SMW publiziert werden. Hier das Wichtigste:

#### **Stopping Rules**

Boceprevir

- HCV RNA > 100 IU/mL Wo 12 (d.h. nach 8 Wo Boceprevir)
- HCV RNA nachweisbar Wo 24

Telaprevir

- HCV RNA > 1000 IU/mL Woche 4 und 12
- HCV RNA nachweisbar Wo 24

cave: Kein Wechsel von TVR auf BOC oder umgekehrt, da die Medikamente das gleiche Resistenzprofil haben.

#### **Therapie-Schema und –Dauer**

Boceprevir

Tx-Naive

Wo 8 HCV-RNA neg.: 4Wo PR (LI) → 24 Wo BPR = 28 Wo

Wo 8 HCV-RNA pos.: 4 Wo PR (LI) → 32 Wo BPR (TxWo 36) → 12 Wo PR = 48Wo

Wo 4 <1Log10 Abfall: 4Wo PR (LI) → 44 Wo BPR = 48Wo erwägen oder Th-Abbruch

#### **Partial Responder + Relapser ohne Zirrhose:**

Wo 8 HCV-RNA neg.: 4Wo PR (LI) → 32 Wo BPR = 36Wo

Wo 8 HCV-RNA pos.: 4Wo PR (LI) → 32 Wo BPR (TxWo 36) → 12 Wo PR = 48Wo

Null-Responder oder Tx-Versager mit Zirrhose

4Wo PR (LI) → 44 Wo BPR = 48Wo

#### **Telaprevir**

Tx-Naive und Relapser:

eRVR (Wo 4 und 12 HCV-RNA neg.): 12 Wo TPR → 12 Wo PR = 24 Wo

kein eRVR: 12 Wo TPR → 36 Wo PR = 48Wo

#### **Partial- + Nullresponder**

12 Wo TPR → 36 Wo PR = 48Wo

#### **Lead-In (mit PR)**

Der virologische Effekt einer Lead In-Phase ist fraglich, in der REALIZE-Studie konnte kein Effekt auf break through, relapse und SVR gezeigt werden. Allerdings kann LI auch bei TVR erfolgen, wenn man zuerst die Adhärenz prüfen möchte, bevor man den teuren PIs einsetzt. Der LI macht vor allem dann Sinn, wenn man auch bereit ist, aus dem Resultat der Viruslast-Bestimmung bei Woche 4 Konsequenzen zu ziehen: z.B. Weglassen des PI, wenn Pat exzellent auf PR anspricht, oder Tx-Abbruch, wenn Pat gar nicht auf PR anspricht (<1 Log Abfall).

## Ausblick

Sehr viele neue Medikamente sind in Erprobung. Darunter wenig extrem interessante Substanz wie z.B. PSI 7977, welche von Gilead kürzlich für 11 Mia. Dollar gekauft wurde. In einer kleinen Studie (Gane AASLD 2011) bei Pat mit Genotyp 2/3-Infektion (4 Behandlungsarme à 10 Pat) zeigte dieses Medikament eine 100% SVR-Rate, sogar im Behandlungsarm ohne Interferon, d.h. lediglich in Kombination mit Ribavirin, und dies bei einer Behandlungsdauer von lediglich 12 Wochen!

Unter diesem Aspekt skizzierte Zeuzem 2 Zukunftsszenarien:

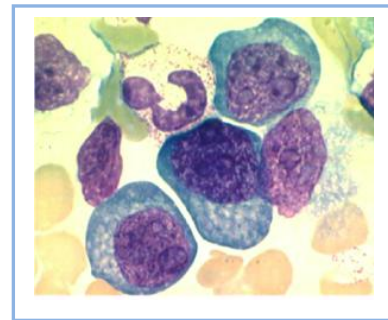
- 1) Es wird 1 oder 2 hochpotente DAAs geben (z.B PSI 7977, INX-189) mit hoher SVR-Rate bei allen Genotypen, einfachem Einnahmemodus (p.o , 1x/Tag), guter Verträglichkeit und Sicherheit auch bei Patienten mit Leberzirrhose. Das Medikament macht keine oder kaum Medikamenteninteraktionen → Durchführung der Therapie in der Hausarztpraxis
- 2) Keine dieser so vielversprechenden Substanzen setzt sich durch, sei es aus safety-Gründen oder wegen doch ungenügender antiviraler Potenz. Es wird viele komplexe Behandlungsmöglichkeiten geben mit >25 Substanzen. Die Wahl wird abhängen vom HCV-Genotyp, IL-28B Genotyp des Patienten und ev. weiteren Faktoren. Es wird weiterhin eine RGT geben und Interaktionen müssen berücksichtigt werden → Die Therapie wird nur durch Spezialisten durchgeführt und unter den Pharmafirmen entsteht ein grosser Wettbewerb.

## HHV-8: das unbekannte Virus

(PV) Wer glaubte, das Thema von Eric Oksenhendler mit dem schlichten Titel „HHV-8“ werde wohl nichts Wesentliches bringen, sah sich getäuscht. Oksenhendler hat seine grosse Erfahrung mit HHV-8 assoziierten Krankheitsbildern zusammengefasst. Als Onkologe hat er das humane Herpesvirus 8 primär auch als onkogenes Virus betrachtet. Doch genau genommen handelt es sich nicht um ein onkogenes Virus.

Obwohl erst 1994 entdeckt, ist HHV8 global verbreitet und verursacht nach der Infektion ein primäres Krankheitsbild, welches demjenigen anderer Viren und auch HIV gleicht: Fieber, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung und eine typische sog. Angiolymphoide Hyperplasie ([Oksenhendler, NEJM, 1998](#)).

Doch im späteren Verlauf manifestiert sich das HHV8 eigentlich fast ausschliesslich bei Immunschwächezuständen. Dabei bilden nebst Kaposi-Sarkoma noch einige charakteristische Lymphome das breite Spektrum der Infektion. Das „*primary effusion lymphoma*“ findet sich praktisch nur bei homosexuellen HIV-positiven Männern ([Cesarman, NEJM 1995](#)) und nimmt einen fast immer tödlichen Verlauf. HHV8 findet sich obligat. Die riesigen Plasmazellen im Exsudat sind charakteristisch (Abb. rechts).



Die ebenfalls mit HHV8 assoziierte Castlemann-Erkrankung zeigt ein buntes Bild. Zunächst ist Castlemann ein Begriff für verschiedene Krankheiten. Nur das multizentrische Castlemann Syndrom ist mit HHV8 assoziiert. Dabei handelt es sich um ein lymphoproliferatives Krankheitsbild mit sehr akutem Beginn mit B-Symptomen, Lymphadenopathie, Splenomegalie, respiratorischen Symptomen und gelegentlich Bewusstseinstörung. Biopsisch findet sich eine interfollikuläre Plasma-Zell Hyperplasie in der HHV-8 nachweisbar ist. In zwei Multicenter-Studien ([Bower, AIM 2007](#), [Gerard JCOncol 2007](#)) führte Rituximab in 70-90% zur Heilung, wenn gleichzeitig die HIV-Infektion als zugrunde liegende Immundefizienz behandelt wurde.



Doch während der akuten primären Manifestation („flare“) sollte zuerst eine Behandlung mit Etoposide eingeleitet werden (150mg/m<sup>2</sup> iv, dann 100mg/m<sup>2</sup> wöchentlich per os). Erst nach Abklingen der akuten Symptome soll Rituximab eingesetzt werden.

Sicher eine seltene Krankheit, aber nicht so selten, dass wir nicht von Zeit zu Zeit diese Differentialdiagnose erwägen sollten.

### *Virusinfektion während der Schwangerschaft: Alarm für Mutter und Kind*

(CK) Virusinfektionen während der Schwangerschaft sind problematisch, weil der mütterliche und der kindliche Organismus immunologisch kompromittiert sind. Verschiedene Viren werden während der Schwangerschaft oder peripartal von der Mutter auf das Kind übertragen. David W. Kimberlin, Pädiater von der Universität Birmingham, Alabama und Mitautor des [Redbooks](#) beschränkte seine Darstellung auf zwei während der Schwangerschaft besonders aggressive Pathogene: HSV und CMV. Wie bei anderen Herpesviren können Primoinfektionen oder Reaktivierungen zur Morbidität und Mortalität beitragen. Am häufigsten erfolgt die vertikale Übertragung jedoch peripartal. Dies führt dazu, dass die kindliche Infektion initial häufig unerkannt bleibt, weil die Neonaten klinisch asymptomatisch sind.

### **HSV: Erkrankung des Neugeborenen erst nach 2-3 Wochen**

Das Risiko einer vertikalen Transmission von HSV ist bei Primoinfektion der Kindsmutter am höchsten und liegt bei gut 50%. Rekurrenzierende Infekte führen „nur“ in 2% zu einer kindlichen Infektion. 1/3 der Neugeborenen mit HSV-Infektion haben bei Geburt nicht einmal eine Haut- oder Schleimhautmanifestation. Mögliche kindliche Krankheitsbilder sind eine SEM (skin, eye, mouth disease, 45%), eine disseminierte Form mit DIC, Pneumonie, Hepatitis und ZNS-Beteiligung (25%), oder aber eine reine ZNS-Erkrankung (30%). Diese ist verbunden mit der höchsten Morbidität.

Alle 3 Krankheitsbilder werden erst nach 2-3 Wochen klinisch manifest. Diagnostisch hilft die Viruskultur von Abstrichen enoral, nasopharyngeal, konjunktival, rektal, oder aber der Hautläsionen. Aus Bläschenabstrichen wie auch im Liquor ist eine PCR-Diagnostik sinnvoll. In der neuen Ausgabe des Redbooks (erscheint 2012) wird zudem eine PCR-Diagnostik im Blut und die Bestimmung von ALT empfohlen. Acyclovir 60mg/kg/d intravenös ist die Therapie der Wahl.

### **Hilft eine HSV-Therapie dem Neugeborenen längerfristig?**

Im vergangenen Jahr ist im NEJM eine Studie erschienen, die untersucht hat, ob eine suppressive orale Therapie mit Acyclovir über 6 Monate das entwicklungsneurologische Outcome nach 12 Monaten verbessert? Studiert wurde dies bei Patienten mit neonataler HSV Infektion mit ZNS Beteiligung im Anschluss an eine intravenöse Therapie mit Acyclovir über 2-3 Wochen ([Kimberlin et al.](#)). Das Studiendesign war doppelblind und placebokontrolliert. Erkrankte Kinder, die in die Gruppe mit 3x täglich 300mg/m<sup>2</sup> Acyclovir oral über 6 Monate randomisiert wurden, zeigten ein signifikant besseres entwicklungsneurologisches Outcome (Mental Development Index of the Bayley Scales of Infant Development). Ob sich dies Management aufgrund der Daten wirklich durchsetzen wird ist fraglich. In Studien befindet sich als weiteres Therapeutikum zudem eine liposomale Form von Cidofovir.

### **CMV: Krankheit teilweise erst nach Jahren. Therapie?**

Die Mehrzahl (90%) der Neugeborenen mit vertikal erworbener CMV-Infektion sind asymptomatisch. Häufigste Komplikation ist ein sensorineuraler Hörverlust (SNHL). Bei symptomatischen Neugeborenen tritt dieser in gut 50% (ein- oder beidseitig) auf. Immerhin zeigen gut 7% der asymptomatischen Neugeborenen diese Komplikation im Verlauf der ersten Lebensjahre. In den USA sind daher jährlich mehr als 8000 Kinder von Spätfolgen einer konnatalen CMV-Infektion betroffen. Eine Therapie mit Ganciclovir verbessert das audiologische Outcome. Allerdings sind Neutropenie und Nephrotoxizität gefürchtete Komplikationen der intravenösen Therapie, die über 6 Wochen durchgeführt werden muss.

Die orale Alternative, das Valganciclovir zeigt weniger ausgeprägte Auswirkungen auf die Neutrophilenzahl und schont die Niere. Eine perorale Dosierung von 15mg/kg führt zur vergleichbaren Medikamentenexposition wie Ganciclovir 6mg/kg intravenös ([Kimberlin et al., PID; 2008](#)). Die Wirksamkeit dieser einfacheren und verträglicheren Therapie bei konataler CMV Infektion und der Einfluss einer suppressiven antiviralen Therapie über 6 Monate (in Analogie zu dem Management bei HSV) ist erst 2013 mit dem Vorliegen der Resultate aus der CASG112 Studie möglich ([NCT00466817](#)). Bis dahin würden wir wohl weiter eher Zurückhaltung gegenüber solchen Therapieansätzen üben.

## Parasiten am Virology Meeting?

(PV/BB) Ein fulminantes Feuerwerk (eines mehr!) war wohl die Präsentation von Nicolas Fasel aus Lausanne. Weshalb plötzlich Leishmania an einem Challenge in Virology-Meeting zum Thema wurde, war zunächst den Teilnehmern nicht klar. Doch das Geheimnis, eingeleitet von Amalio Telentis Vorbemerkung, wurde bald gelüftet. Amalio erinnerte uns daran, dass wir uns alle schon an die Kenntnis gewöhnt haben, dass Streptokokken erst nach Infektion durch einen Phagen (ein „Bakterienvirus“) das Lysozym erhalten, mit dem sie dann Scharlach auslösen können.

### Abwehrprozesse gegen Leishmania studiert

Fasel ist ein Parasitologe in Lausanne. Er interessierte sich für die Abwehrprozesse, welche die Infektion mit Leishmanien verhindern. Als Vorbemerkung hat er darauf aufmerksam gemacht, dass die kutanen Formen der Leishmaniose in zwei Formen auftreten, entweder als isolierte Läsion, ohne Auftreten einer Immunreaktion (links im Bild) oder als metastatische Läsion an verschiedenen Stellen der Haut und Schleimhaut (rechts im Bild), meist mit aggressiverem Verlauf und einer starken inflammatorischen Antwort (IL-6, TNF- $\alpha$ ).



entweder als isolierte Läsion, ohne Auftreten einer Immunreaktion (links im Bild) oder als metastatische Läsion an verschiedenen Stellen der Haut und Schleimhaut (rechts im Bild), meist mit aggressiverem Verlauf und einer starken inflammatorischen Antwort (IL-6, TNF- $\alpha$ ).

### Eine Entdeckungsreise wie ein Krimi

So spannend wie Fasel können wir den Krimi hier nicht wiedergeben. Daher beschränken wir uns auf die Kernpunkte: Die Laborgruppe hat zunächst einfach einmal Knockout-Mäuse mit *L.* infiziert, denen jeweils einer der verschiedenen TLR fehlte. Überraschung: Die Infektion wird durch TLR-3 abgewehrt. TLR-3 erkennt aber dsRNA, also Viren, nicht parasitäre Strukturen. Schnell wurde klar, dass die TLR3-/- Mäuse (ohne TLR) nur einen Nachteil in Bezug auf die metastatische Infektion mit *L.* hatten. Es gelang dann durch Züchtung und Selektion *L.* zu isolieren, die Metastatische Läsionen machten (Met+) und solche die das nicht machten. Jetzt zeigte sich die Überraschung, dass die Met+ Formen durch ein Virus infiziert waren, ein zur Gruppe der Totiviridae gehörendes Leishmaniovirus.

### Virus hilft dem Parasiten

Und nun kam eine fantastische Serie von Experimenten. Es wurde gezeigt, dass eine Infektion mit *L.* schwerer verläuft und mehr Virus gebildet wird, wenn die *L.* das Leishmaniovirus hatten. Interessanterweise braucht es aber IL-17, um diese aggressive Infektionsform auszubilden. Die Erklärung ist überzeugend und ebenso spannend: Leishmanien führen zur Stickoxid (NO)-Produktion. Stickoxid ist schädlich für Leishmanien und Zellen, aber die IL-17 Antwort (die mit viral infizierten *L.* höher ausfällt) entgiftet Wirtszelle und *L.*

Nun passt wieder alles zusammen: Leishmania fördert die Stickoxid Bildung. Dies führt zur Vasodilatation und dürfte dem Erreger auf diesem Weg die metastatische Dissemination ermöglichen. Damit jedoch NO den Erreger und die Wirtszelle nicht schädigt braucht der

Keim die IL-17 Hilfe des Wirtes. Diese IL-17 Antwort kommt aber erst richtig durch die Immunantwort gegen das Leishmania-Virus zustande.

### **Und am Schluss gleich noch eine Impfung?**

Das ganze wird jetzt insofern faszinierend, weil man bei Patienten mit metastasierender L. auch Antikörper gegen das Viruscapsid findet. Dies ist eine erste Möglichkeit, gegen die schweren Formen der kutanen Leishmaniose eine Impfung zu entwickeln. Also doch ein Challenge in Virology!