

Der Feind im eigenen Körper - Schutzmolekül gegen Hepatitisviren tötet Leberzellen

Über fünfhundert Millionen Menschen weltweit sind mit Hepatitisviren infiziert. Oft kommt es dabei zu schweren Leberschäden – woran genau das liegt, war bisher ein Rätsel. Am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften wurde nun ein daran beteiligter Mechanismus entdeckt: Interferon, ein Molekül, das die Viren bekämpft, bewirkt gleichzeitig den Tod der Leberzellen. Die Studie erscheint in der Zeitschrift „Immunity“.

(Wien, 12.11.2015) Hepatitisviren lassen die Leber leiden – das sieht man auf den ersten Blick. Gelbe Haut, dunkler Urin oder heller Stuhl: Die Symptome für das Versagen des zentralen Stoffwechselorgans sind durch den Farbstoff Bilirubin, der sich dabei anhäuft, leicht zu erkennen. Der Krankheitsverlauf ist dagegen hochkomplex: Die verschiedenen Virustypen lösen ganze Kaskaden an Immunreaktionen aus, im schlimmsten Fall führt die dabei entstehende Leberentzündung zum Tod.

Ein Molekül mit zwei Gesichtern

Obwohl die Krankheit schon seit vielen Jahrzehnten erforscht wird, konnte man die fatalen Schäden, die sie in der Leber anrichtet, bisher nicht erklären. In der jüngste Studie der Arbeitsgruppe von Andreas Bergthaler am CeMM, in Kooperation mit dem Team von Max Löhning von der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Deutschen Rheumaforschungszentrum sowie weiteren Kollaborationspartnern aus der Schweiz, England, USA und Japan, wurde nun ein wichtiger Teil dieses Rätsels gelöst: Überraschenderweise spielt ein Abwehrmolekül des Immunsystems, das Protein Interferon, eine zentrale Rolle.

Dabei ist seine Hauptaufgabe der Schutz vor Infektionen: Interferon schaltet in infizierten Zellen und dem umliegenden Gewebe ein Programm zur Abwehr der Eindringlinge an. Nicht nur bei Hepatitisviren, bei fast allen viralen und bakteriellen Krankheitserregern wird das Protein aktiv- doch es hat auch eine dunkle Seite. Bergthaler und seine Kollegen konnten zeigen, dass es zu einer Anhäufung gefährlicher Sauerstoffradikale in Leberzellen führt.

Leberschaden womöglich nützlich

Das geschieht über zwei Mechanismen: Einerseits hemmt Interferon das Enzym Superoxid Dismutase 1 (SOD1), das für die Beseitigung der Radikale verantwortlich ist. Darüber hinaus erhöht es zusätzlich die Menge der zerstörerischen Sauerstoffverbindungen. Für die Zelle ist das verheerend: Sie erleidet schwere Schäden, die letztlich zum Zelltod führen. „Seit den 1960er

Jahren wird das Interferon erforscht, eigentlich kennt man seine Wirkungsweise sehr gut. Dieser schädliche Effekt auf die Leberzellen war daher eine echte Überraschung“, beschreibt Andreas Bergthaler die Entdeckung.

Weshalb ein Molekül, das für den Schutz vor Krankheiten gedacht ist, sich gegen den eigenen Körper richtet, darüber kann man nur spekulieren. „Es könnte sein, dass dieser Kollateralschaden letztlich sogar hilfreich im Kampf gegen die Viren ist, denn Reste der abgetöteten Zellen können das Immunsystem zusätzlich ankurbeln“, so Bergthaler.

Antikörper verhindern Radikalbildung

Die Studie beschränkte sich nicht nur auf die Aufklärung der Mechanismen, die zu Leberschäden bei viraler Hepatitis führen. Bergthaler und seine KollegInnen fanden auch einen Weg, um die Zellen vor der schädlichen Wirkung des Interferons zu schützen. Sie konnten mit einem speziellen Antikörper den Rezeptor an der Zelloberfläche blockieren, an den das Protein normalerweise bindet. So ließ sich die Bildung der Sauerstoffradikale verhindern.

Dies sei zwar noch reine Grundlagenforschung, betont der Forscher, noch sei keine Anwendung in Sicht. Aber in Zukunft könnte die Arbeit dazu beitragen, neue Behandlungsformen gegen virale Hepatitis zu entwickeln. Interferon ist auch an vielen anderen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen beteiligt – auch hier könnte der neu entdeckte Mechanismus eine Rolle spielen. Und nicht zuletzt wird das Protein auch zur Behandlung nicht-infektiöser Krankheiten wie multiple Sklerose oder Krebs eingesetzt. Das neu gewonnene Wissen über seine Wirkungsweise könnte dabei helfen, Nebenwirkungen zu reduzieren.

Unter folgendem Link finden Sie ein Video, in dem die Studie mit einer **animierten Grafik** einfach und verständlich zusammengefasst ist: <https://vimeo.com/145506147>

Die Studie „**Superoxide Dismutase 1 Protects Hepatocytes from Type I Interferon-Driven Oxidative Damage**“ erscheint am 17.11.2015 in der Zeitschrift „*Immunity*“.

Anannya Bhattacharya*, Ahmed N. Hegazy*, Nikolaus Deigendesch, Lindsay Kosack, Jovana Cupovic, Richard K. Kandasamy, Andrea Hildebrandt, Doron Merkler, Anja A. Kühn, Bojan Vilagos, Christopher Schliehe, Isabel Panse, Kseniya Khamina, Hatoun Baazim, Isabelle Arnold, Lukas Flatz, Haifeng C. Xu, Philipp A. Lang, Alan Aderem, Akinori Takaoka, Giulio Superti-Furga, Jacques Colinge, Burkhard Ludewig, Max Löhning**, Andreas Bergthaler**. *Immunity*, November 17 2015
(*Co-first authors; **Co-senior authors)

Folgende Organisationen haben die Studie **gefördert**:

- Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW)
- Österreichischer Wissenschaftsfonds (FWF)
- European Molecular Biology Organization (EMBO)
- European Research Council (ERC)
- Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Wolfgang Däuble
Media Relations Manager
Phone +43-1/40160-70 057
wdaeuble@cemm.oeaw.ac.at

oder

Eva Schweng
Public Relations Manager
Phone +43-1/40160-70 051
eschweng@cemm.oeaw.ac.at