

Bekämpfung von Hepatitis-Viren mit ihren eigenen Waffen

Für die Entdeckung und Entwicklung eines vielversprechenden Peptid-Wirkstoffs gegen die Infektion mit Hepatitis-B-Viren wurde der Heidelberger Virologe Prof. Dr. Stephan Urban mit dem DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung ausgezeichnet. Das Peptid blockiert den Eintritt der Viren in die Leberzellen und wirkt auch bei Hepatitis D, der schwersten viralen Lebererkrankung, gegen die es bisher keine spezifischen antiviralen Medikamente gibt.

Seit 1986 ist ein wirksamer Impfschutz gegen eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) verfügbar. Dennoch leiden weltweit 350 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis B (ca. 25 Millionen an einer gleichzeitigen Infektion mit Hepatitis D), und etwa 500.000 fallen jährlich den von HBV/HDV hervorgerufenen Leberschäden – zum Beispiel Leberzirrhose und Leberkrebs – zum Opfer. Mit antiviralen Medikamenten und Interferonen, die man heute zur Therapie chronischer Hepatitis B einsetzt, lassen sich zwar die Folgen der Infektion hinauszögern, eine vollständige Beseitigung der Viren und endgültige Heilung aber kaum erzielen. Die Behandlung mit verfügbaren antiviralen Therapeutika kann zur Resistenz der Viren führen; bei vielen Patienten haben die Medikamente keinen Erfolg. Neue therapeutische Strategien, die zu höheren Heilungsraten führen, werden dringend benötigt.

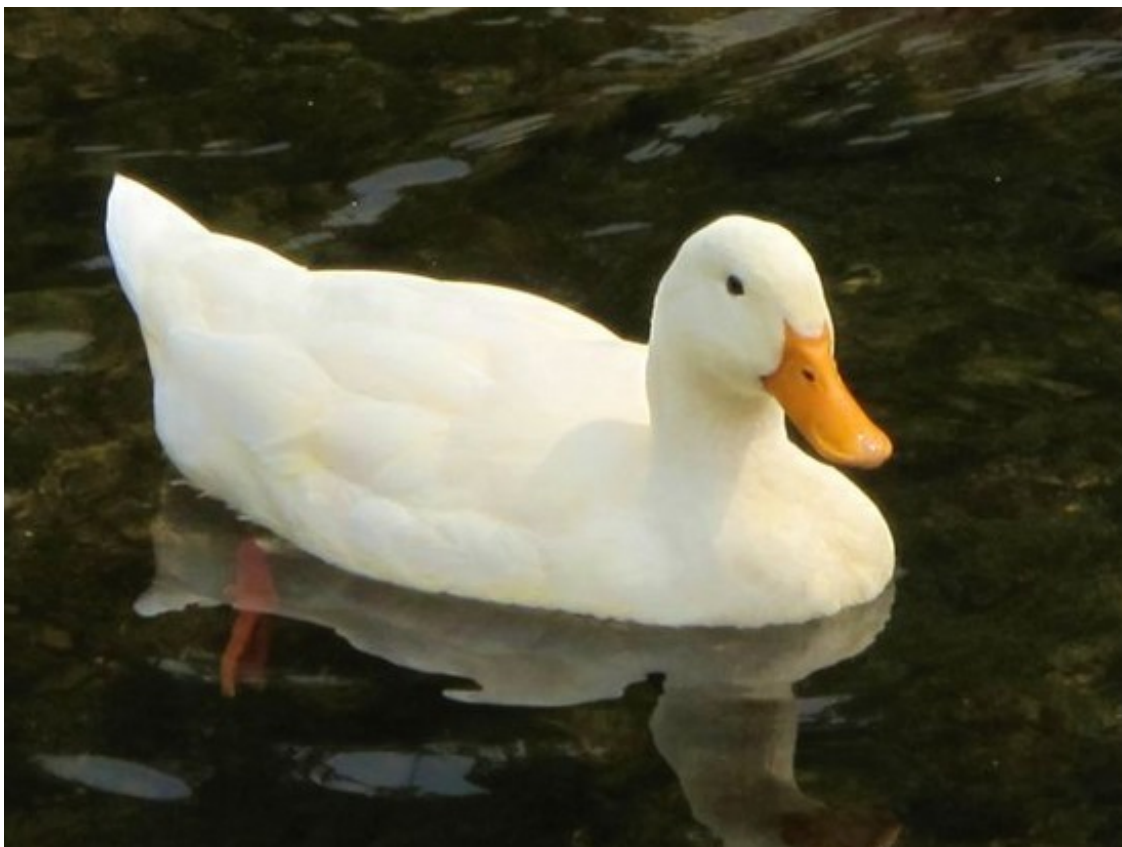
Tiermodelle für menschliche Hepatitis B

Prof. Dr. Stephan Urban hatte sich schon für seine Promotion am Max-Planck-Institut für Biochemie bei Peter Hans Hofschneider mit HBV beschäftigt. Als Postdoc wechselte er an das Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) in die Arbeitsgruppe von Prof. em. Dr. Heinz Schaller, der entscheidend an der Entwicklung des Impfstoffs gegen HBV-Infektionen beteiligt gewesen war. Hier entdeckte und charakterisierte Urban Proteinsequenzen auf der viralen Proteinhülle, über die das Virus spezifisch an die Oberfläche einer Leberzelle (Hepatozyte) gebunden und sein Eindringen in die Zelle ermöglicht wird. Die Untersuchungen führte er an der Pekingerente und dem entsprechenden Hepatitis-B-Virus der Ente durch – damals das Tiermodell der Wahl für die HBV-Forschung. Da außer dem Schimpansen (der aus ethischen Gründen nicht mehr für Studien verwendet wird) kein immunkompetentes Tiermodell zur Verfügung steht, fehlten geeignete Testsysteme zur Entwicklung von Therapeutika für den Menschen. Inzwischen aber kann man die humanen Viren in Zellkultur testen, und es stehen als Tiermodell immundefekte Mäuse zur Verfügung. In deren Leber können menschliche Hepatozyten integriert werden, die von humanen HBV infiziert werden.



Prof. Dr. Stephan Urban, DZIF-Professor für Translationale Virologie des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung am Universitätsklinikum Heidelberg.

© S. Urban

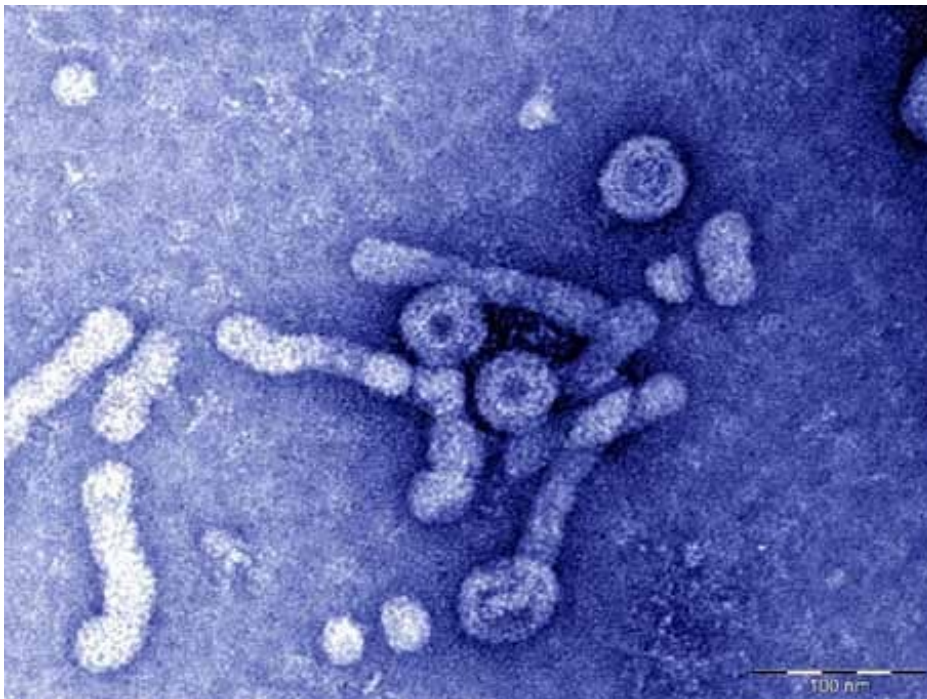


Pekingente, lange Zeit das Tiermodell der Wahl zur Untersuchung von Hepatitis B.

© EJ

Urban konnte so die an der Ente gewonnenen Befunde in einem menschlichen HBV-Leber-System fortführen und stieß dabei auf ein Peptid, mit dem er den Eintritt der Viren in menschliche Hepatozyten blockieren konnte. Es enthält eine in der Evolution hochkonservierte Peptidsequenz im L-Protein der Virushülle, mit der HBV an den Gallensalztransporter (NTCP, sodium taurocholate cotransporting polypeptide) auf der Leberzelle bindet. Über diesen Membrankanal erfolgt der Eintritt des Virus in die Zelle. Unter dem Namen Myrcludex B wurde das Peptid hergestellt und zunächst in präklinischen Studien getestet. Die Substanz ist stabil und bereits in sehr kleinen Dosen wirksam; sie geht direkt in die Leber, besetzt die NTCP-bindungsstellen auf den Zelloberflächen und verhindert so den Eintritt des Virus und die Neuinfektion der Zellen. Das sei eine aus Sicht des Virus sehr subversive Strategie, erklärte Urban (cit. BMBF, 01.12.2014): „Was das Virus in Millionen Jahren entwickelt hat, bauen wir synthetisch nach und versperren ihm damit den Weg.“

Auch gegen Hepatitis D



Hepatitis-B-Viren im Elektronenmikroskop.
© Universitätsklinikum Heidelberg / Molekulare Virologie

Die klinischen Phase-I-Verträglichkeitsstudien mit gesunden Probanden waren für Myrcludex B positiv, und auch die Zwischenergebnisse der Phase-IIa-Studien, die gegenwärtig durch den Lizenznehmer MYR GmbH durchgeführt werden, sind erfolgreich. Sie belegen die Sicherheit der Substanz und zeigen antivirale Wirkungen bei Patienten mit chronischer Hepatitis B. An den Ergebnissen ist besonders spannend, dass Myrcludex B bei einer Doppelinfektion offenbar auch gegen das Hepatitis-D-Virus (HDV) wirkt. Dieses Virus benötigt zu seiner Replikation HBV, deshalb tritt eine HDV-Infektion nur gemeinsam mit einer HBV-Infektion auf. Weltweit sind etwa 25 Millionen Menschen von Hepatitis D, der schwersten viralen Lebererkrankung, betroffen. In sehr vielen Fällen führt sie zu Leberzirrhose und Leberkrebs, und die Sterblichkeit ist hoch. „Bislang gibt es keine direkte antivirale Strategie für Patienten mit Hepatitis D, sondern nur eine begrenzt wirksame Therapie mit Interferon“, betonte Urban. Myrcludex B könnte ein großer Durchbruch in der Behandlung der HDV-Infektion sein. Die Gefahr, dass das Peptid wie andere antivirale

Medikamente zur Resistenzbildung der Viren führt, schätzt Urban gering ein, denn Myrcludex B ist praktisch ja die Kopie eines hochkonservierten, in der Evolution seit Jahrmillionen unveränderten Proteinfragments in der Virushülle, durch das erst der Eintritt in die Zelle möglich gemacht wird. Jede Veränderung in diesem Fragment würde wahrscheinlich zum Verlust der Infektionsfähigkeit führen.

Stephan Urban, der seit 2001 eine eigene Arbeitsgruppe in der Molekularen Virologie am Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg leitet, wurde am 1. April 2014 auf die erste deutsche „DZIF-Professur für Translationale Virologie“ berufen. Das DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung) ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung eingerichteter Verbund führender deutscher Universitäten, Kliniken und Forschungszentren, die sich der Erforschung und Bekämpfung der großen Infektionskrankheiten widmen. Hepatitis ist einer der Forschungsschwerpunkte des DZIF, das sich selbst als oberstes Ziel eine schnelle und systematische Translation von Grundlagenforschung in Medikamente und Therapien für die Patienten gesetzt hat. Die Entwicklung von Myrcludex B ist ein herausragendes Beispiel, wie der translationale Prozess gelingen kann. Auf der Jahrestagung des DZIF am 26. November 2014 erhielt Stephan Urban den erstmals verliehenen „DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung“.

Fachbeitrag

22.12.2014

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Stephan Urban

Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg

Tel.: 06221-56 4902

E-Mail: Stephan.Urban(at)med.uni-heidelberg.de

- ▶ [DZIF Deutsches Zentrum für Infektionsforschung](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Lebererkrankungen: Fortschritte in Therapie und Forschung