

## Hepatitis C: Neuer Ansatzpunkt für Impfstoffentwicklung

**Die im Volksmund oft als Gelbsucht bezeichnete Krankheit kann Folge einer Hepatitis C, also einer Virusinfektion der Leber sein und die gelbliche Färbung von Haut oder Augenweiß eines ihrer möglichen Symptome. Mit etwa 150.000 Infizierten in Deutschland ist die Hepatitis C eine häufige Erkrankung, für die es zwar Therapien, aber gegen die es noch keine Impfung gibt. Dr. Tobias Böttler vom Universitätsklinikum Freiburg erforscht mit seinem Team die Immunantwort des Körpers auf den HCV-Erreger und findet wertvolle Hinweise, die für eine Impfstoffentwicklung genutzt werden könnten.**



In der Leber wird der rote Blutfarbstoff Hämoglobin über das Zwischenprodukt Bilirubin abgebaut. Funktioniert das nicht, etwa durch eine Leberentzündung, reichert sich das Bilirubin in Haut und Schleimhäuten an und verursacht die sichtbare Gelbfärbung. Für die Infektion der Leber kann ein Hepatitis-A-, -B- oder -C-Virus verantwortlich sein, wobei es gegen A und B eine prophylaktische Impfung gibt, gegen Hepatitis C nicht. Weltweit sind etwa 100 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert, in den Entwicklungsländern deutlich mehr als in den Industriestaaten. Das HCV wird durch infiziertes Blut übertragen, vor 1990 oft durch Bluttransfusionen, heute meist durch Drogen-Spritzbesteck oder nicht steril durchgeführte Tätowierungen oder Piercings.

### HCV-Chronifizierung kann zu Leberkrebs führen

Die Hepatitis-C-Infektion wird in der Akutphase nicht unbedingt diagnostiziert, da

Dr. Tobias Böttler analysiert die Funktion und Arbeitsweise follikulärer T-Helferzellen, um die Entwicklung eines Impfstoffs gegen Hepatitis C voranzubringen.  
© Britt Schilling, Universitätsklinikum Freiburg

ihr Verlauf recht symptomarm ist. Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gelenkschmerzen werden oft als grippeähnlicher Infekt wahrgenommen. So mancher ist HCV-Träger, ahnt jedoch nichts davon. „Hepatitis C kann im Unterschied zu anderen Virusinfektionen

sowohl akut selbstlimitierend verlaufen als auch chronisch werden“, erklärt Tobias Böttler von der Universitätsklinik Freiburg. In 30 Prozent der Fälle kann die Krankheit von allein ausheilen und das Virus vom Immunsystem eliminiert werden. Bei den übrigen 70 Prozent entwickelt sich die Lebererkrankung schleichend über Jahrzehnte und es kommt vor, dass der Arzt erst bei auffälligen Leberwerten an Hepatitis C denkt. Bei Nichtbehandlung entsteht bei etwa einem Drittel der chronisch Infizierten eine Leberzirrhose, die wiederum ein erhöhtes Risiko für ein Leberzellkarzinom darstellt. Allerdings ist die Krankheit grundsätzlich heilbar – wenn sie früh entdeckt wird.

## Hohe Therapiekosten

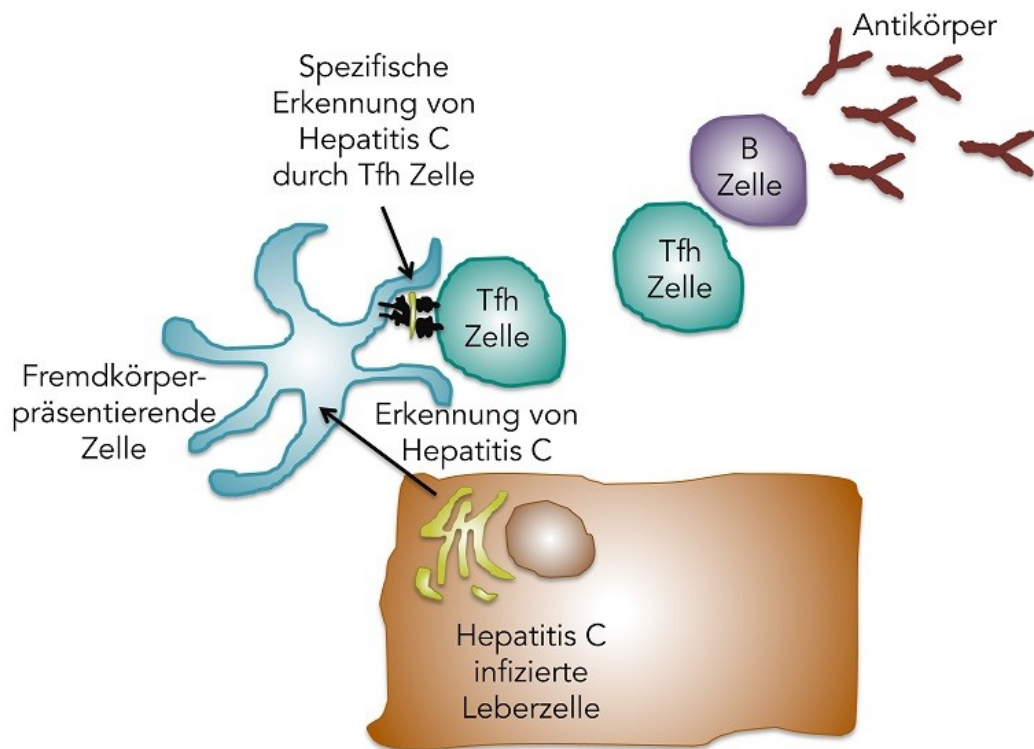
Die Standardtherapie besteht aus einer Kombination von mindestens zwei bis drei Wirkstoffen. Seit zwei Jahren existieren antivirale Substanzen (DAA, direct acting antivirals), die als Polymerase-, Protease- und NS5a-Inhibitoren in die Replikation des Virusgenoms eingreifen. Proteine, die das Virus braucht, um sich zu vermehren, werden gezielt blockiert. Solche Behandlungen sind sehr erfolgversprechend, aber auch sehr teuer. Für eine zwölfwöchige Therapie muss man mit etwa 60.000 Euro rechnen, die in Entwicklungsländern nicht unbedingt zur Verfügung stehen. „Wir behandeln mit diesen Medikamenten in Europa und Nordamerika circa ein Prozent der weltweit HCV-infizierten Menschen“, sagt Böttler. Eine Impfung könnte einen Teil der Lösung liefern.

## Stufenweise Leberschädigung

Um ein Virus zu bekämpfen, muss der Körper es erkennen. „Als Virus gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder es wird vom Immunsystem verbannt oder es nistet sich dort ein“, meint Böttler. Versteckt sich ein Virus, kann es chronische Infektionen verursachen.

Dann sterben die Körperzellen – entweder weil der Erreger sie selbst zerstört, oder weil das Immunsystem sie durch seine „Reinigungsaktion“ schädigt. Im Fall der Hepatitis C ist der Körper selbst der Übeltäter. Wenn Viren sehr zahlreich sind, steht das Immunsystem generell vor der Entscheidung, alle infizierten Leberzellen zu töten oder sich zurückzuziehen. Bei Rückzug hat das Virus gewonnen. „Wenn ich aber alles attackiere, dann habe ich irgendwann keine Leberzellen mehr“, meint Böttler, „also auch keine gute Entscheidung.“ Meist ist ein Kompromiss am besten: Der Körper akzeptiert, dass das Virus in der Leber sitzt und lässt es gewähren, um die Leber zu schützen. „Das Virus selbst schädigt uns kaum“, so der Forscher. Die Chronifizierung findet bei 70 Prozent der Infektionen statt, weil das Immunsystem nun weiter auf Sparflamme köchelt und nie ganz mit der Arbeit aufhört. „Die Leber ist dann immer ein bisschen entzündet, was auf Dauer das Lebergewebe zerstört“, erläutert Böttler. Durch sukzessiven Einbau von immer mehr Bindegewebe kommt es über viele Jahre zur Leberzirrhose. Die Gewebearchitektur ist gestört und die narbigen Veränderungen verhindern die Durchblutung des Organs. Der Risikofaktor für den Leberkrebs ist infolgedessen weniger das Virus selbst, sondern die von ihm bewirkte Leberzirrhose.

## Ohne T-Zellen keine Antikörper



Hepatitis-C-Viren in der Leber werden spezifisch vom Immunsystem erkannt und folliculäre T-Helferzellen unterstützen die B-Zellen bei der Antikörperproduktion.

© Dr. Tobias Böttler, Universitätsklinikum Freiburg

Gegen die HCV-Attacke kann sich unser Körper auf zwei Arten wehren. Die Virusproteine sind dem Körper unbekannt und lösen eine Immunantwort in Leber und Lymphknoten aus. Dabei wird der Erreger direkt von T-Zellen angegriffen, während andere T-Zellen sich mit B-Zellen verbünden und eine Antikörperreaktion auslösen. Böttler und sein Team arbeiten an dieser Schaltstelle zwischen T- und B-Zellen. Sie konnten mit den spezialisierten folliculären T-Helferzellen (Tfh) einen neuen Zelltyp nachweisen, von dem man zwar wusste, dass er existiert, dessen Rolle in der Virus-Abwehr jedoch nicht genau erforscht war. Es sind spezialisierte T-Zellen, die sehr früh in der Infektion in die B-Zell-Zonen einwandern und den B-Zellen bei der Arbeit helfen. Spezifisch für jeden Erreger – wie Hepatitis-C-Viren – steuern sie die Antikörperproduktion, indem sie Reifungssignale zur Verfügung stellen. Anhand der Oberflächenproteine CXCR5, PD-1 und ICOS auf den Tfh-Zellen identifizierten die Forscher diesen Zelltyp und stellten dabei fest, dass Patienten mit akuter Infektion deutlich mehr virusspezifische Tfh-Zellen besaßen als andere. Mit ihnen stieg auch die Zahl der von den B-Zellen produzierten Antikörper. „Das ist eine spannende zentrale Zellpopulation, die unglaublich schwer zu untersuchen ist“, sagt Böttler. Grund dafür ist teils die fehlende Technik, sie aus den Lymphknoten zu isolieren, und teils die sehr geringe Frequenz und das kleine Zeitfenster, in dem diese Zellen vorhanden sind. Wenn man bedenkt, dass es für jedes Virus einen eigenen Zelltyp geben muss, wird das klar. Im Verlauf der Infektion und der Chronifizierung verschwinden die Tfh-Zellen und auch die Marker an ihrer Oberfläche rasch wieder.

# Identifikation einer funktionalen Tfh-Signatur

Die drei Marker, die den Zelltyp der folliculären T-Helferzellen charakterisieren, sagen uns aber noch nicht, gegen welches Virus er gerichtet ist. Dafür hat Böttler zusätzlich den T-Zell-Rezeptor analysiert, also das, was die Zelle spezifisch gegen HCV werden lässt. Genau hier lässt sich nun ansetzen. Die Kenntnis vom genauen Ablauf der virusspezifischen Tfh-Antwort bei akuter und chronischer HCV-Infektion im Menschen liefert wertvolle Hinweise, die zukünftig für eine prophylaktische Impfung genutzt werden können. Die Studie deutet darauf hin, dass Tfh-Zellen die B-Zellen aktivieren. Diese produzieren Antikörper und nach der Infektion sogenannte Gedächtniszellen. Damit ist der Körper bei der nächsten Attacke des Erregers schon gewappnet und kann ihn sehr effektiv besiegen. Um in der Frage weiterzukommen, werden Böttler und sein Team die Hepatitis-B-Infektion, gegen die eine Impfung existiert, mit der Hepatitis-C-Infektion vergleichen. „Wir wollen schauen, wie bei den Leuten, die geimpft wurden, eine gute Tfh-Antwort aussieht, und dann überlegen, wie wir die T-Zell-Antwort modulieren können, dass wir für HCV eine erfolgreiche Antwort auslösen können.“ Wenn man die globale HC-Virus-Last in Zukunft mit einer Impfung senken könnte, wäre das ein großer Schritt.

---

## Fachbeitrag

02.05.2016

Stephanie Heyl

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Dr. med. Tobias Böttler

Innere Medizin II

Universitätsklinikum Freiburg

Hugstetterstr. 55

79106 Freiburg

Tel.: +49(0)761 / 270 - 34010

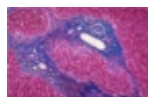
Fax.: +49(0)761 / 270 - 33530

E-Mail: tobias.boettler(at)uniklinik-freiburg.de

► [Arbeitsgruppe Böttler - Universitätsklinikum Freiburg](#)

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Lebererkrankungen: Fortschritte in Therapie und Forschung



Rekrutierung des Immunsystems zur Vorbeugung und Behandlung von Krebs

Infektionskrankheiten

Krebs

Leber

Entzündung

Virus

Immunsystem

Molekularbiologie

Abwehrmechanismen

Hepatitis