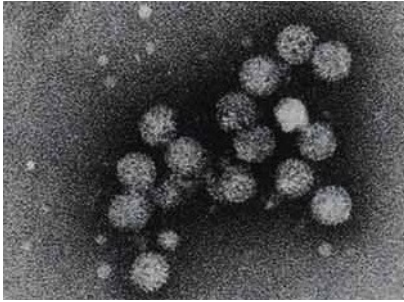


## Systembiologische Ansätze zur Erforschung der Hepatitis C

**Im internationalen Forschungsprojekt SysPatho werden mit systembiologischen Ansätzen die Interaktionen des Hepatitis-C-Virus (HCV) mit menschlichen Leberzellen erforscht. Ziel des von der Universität Heidelberg koordinierten Projektes ist die Entwicklung eines Computermodells der virusinfizierten Leberzelle. Mit diesem können Angriffspunkte für neue Medikamente identifiziert werden, um die gefährliche, weit verbreitete Hepatitis C zu besiegen.**



Hepatitis-C-Viren. Elektronenmikroskopisches Bild, Negative Staining.  
© DKFZ

Die Weltgesundheitsorganisation WHO schätzt, dass mehr als drei Prozent der Weltbevölkerung mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind. Besonders hoch liegt die Infektionsrate in Ostasien und dem tropischen Afrika und Amerika, aber auch in Süd- und Südosteuropa. In Deutschland haben sich rund eine halbe Million Menschen mit HCV angesteckt, und es gibt eine hohe Dunkelziffer. Viele Betroffene wissen gar nicht um ihre Infektion und ihre mögliche Erkrankung, denn die Anfangssymptome sind recht unspezifisch, und eine entzündete Leber verursacht selbst kein Schmerzempfinden.

### Medizinische und gesundheitspolitische Herausforderungen

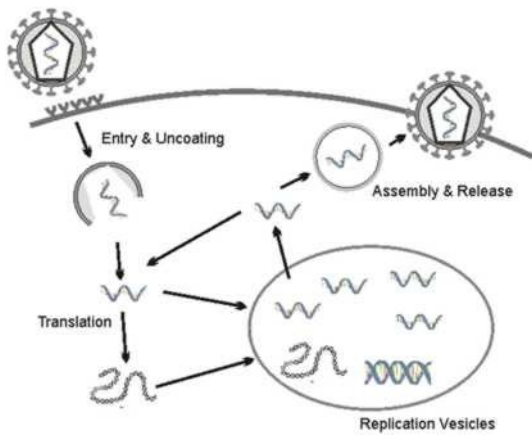
Gerade darin liegt die Heimtücke der durch HCV ausgelösten Leberentzündung. Unbehandelt kann sie einen chronischen Verlauf nehmen und sich weiter zu einer Leberzirrhose und schließlich zu Leberzellkrebs (HCC, Hepatozelluläres Karzinom) entwickeln. Dieser schwer zu behandelnde und meist tödlich verlaufende Krebs gehört zu den häufigsten Krebskrankheiten des Mannes weltweit, und auch in Deutschland sind die HCC-Erkrankungs- und Todesraten seit Jahrzehnten alarmierend angestiegen.

Gegen eine HCV-Infektion gibt es keine Impfung - im Unterschied zu dem ganz anders gearteten Hepatitis-B-Virus. Therapien bei Hepatitis C konzentrieren sich auf die Elimination der Viren im Blut durch medikamentöse Behandlung – meist Kombinationstherapien mit Interferon  $\alpha$  in Verbindung mit anderen antiviralen Wirkstoffen. In jüngster Zeit hat es Behandlungsfortschritte gegeben (siehe auch Artikel „[Durchbruch in der Therapie der Hepatitis C](#)“ vom 13.04.2011), aber das Virus ist nicht besiegt. Leider ist es genetisch sehr variabel und zeichnet sich durch eine hohe Mutationsrate aus. Das führt dazu, dass die Ärzte bei der Behandlung der Hepatitis C immer wieder auf Patienten stoßen, die mit einem Virus-Genotyp infiziert sind, auf den die verfügbaren Medikamente nicht oder kaum ansprechen. In vielen Fällen muss die Therapie auch wegen schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Weitere Forschungen sind notwendig, um die mit HCV-Infektionen verbundenen medizinischen und gesundheitspolitischen Probleme in den Griff zu bekommen.

### Ein internationaler systembiologischer Ansatz

In der Abteilung Molekulare Virologie des Departments für Infektiologie am Universitätsklinikum Heidelberg (Leitung Professor Dr. Ralf Bartenschlager) ist die Erforschung der Hepatitis C und ihrer Bekämpfung seit Langem ein Schwerpunktthema. Jetzt beteiligen sich die Mediziner an einem großen internationalen Forschungsprojekt, in dem die Dynamik der Virusreplikation in der Leberzelle und die Interaktionen zwischen HCV und seinem Wirt, dem Menschen, in einem systembiologischen Ansatz untersucht werden. Quantitative molekularbiologische Methoden werden mit Verfahren der Bioinformatik und Systemwissenschaften zu einem mathematischen Modell verknüpft, das die wesentlichen Schritte der Infektion, der Vermehrung der Viren und der komplexen Wechselbeziehung mit der Wirtszelle beschreiben soll.

Im Forschungsprojekt „SysPatho“ (auch „PathoSys“ genannt), das im Oktober 2010 begonnen wurde und im Rahmen des 7. Forschungsrahmenprogramms der Europäischen Kommission für den Zeitraum von vier Jahren gefördert wird, arbeiten acht akademische und zwei industrielle Partner zusammen. Koordiniert wird es von den Systembiologen Professor Dr. Roland Eils (Forschungszentrum BioQuant der Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum) und Professor Dr. Lars Kaderali (seit November 2011 Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Technischen Universität Dresden; zuvor BioQuant Heidelberg).



HCV-Replikationszyklus in der menschlichen Leberzelle  
© TU Dresden

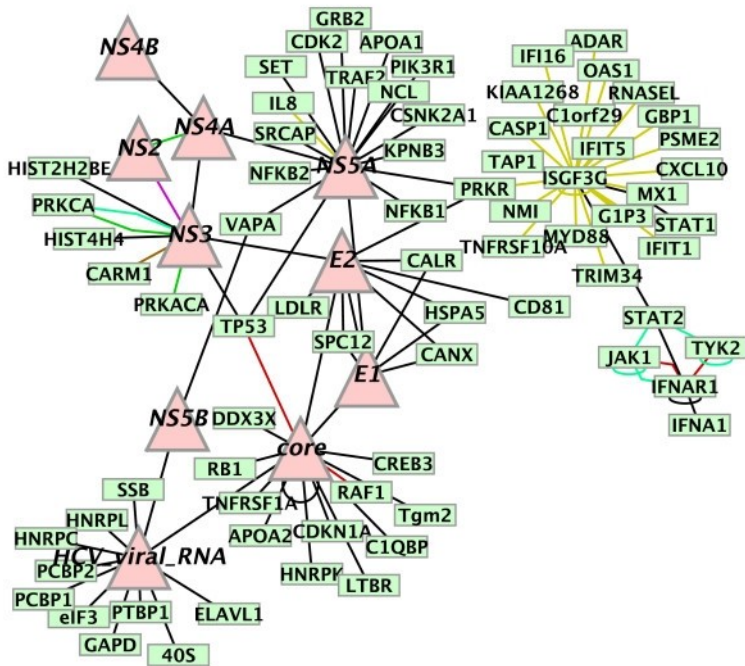
An akademischen Instituten beteiligen sich an SysPatho neben der Universität und dem Universitätsklinikum Heidelberg und der Technischen Universität Dresden das Inserm in Paris (Frankreich), die Middle East Technical University in Ankara und die Bahçeşehir Üniversitesi Foundation in Istanbul (Türkei), das ORT Braude College in Karmiel (Israel) sowie die St. Petersburg State Polytechnical University und das Institut für Cytologie und Genetik der Russischen Akademie der Wissenschaften in Nowosibirsk (Russland). Hinzu kommen eine Firma für In-silico Drug Design, die NovaMechanics Ltd. in Lefkosia (Zypern), sowie die PBSoft aus Nowosibirsk, ein junges Software-Unternehmen zur Wissensextraktion aus Datenbanken und Literatur, mit deren Hilfe der Wissenstransfer in die industrielle und pharmazeutische Anwendung erleichtert wird. Dem weit gespannten internationalen Rahmen entsprechend verfolgt SysPatho einen integrativen multidisziplinären Ansatz, in dem neue Methoden entwickelt werden, um eine Vielzahl unterschiedlicher Daten aus Molekularbiologie und Biochemie, aus Datenbanken und aus der Literatur zu analysieren und miteinander zu verknüpfen. Grundlage für die Entwicklung neuer Algorithmen, mathematischer Modellierungen und Systemanalysen der Virus-Wirt-Interaktionen sind die experimentellen Daten.

## Europäisch-russische Zusammenarbeit

Die starke russische Präsenz in einem Projekt des europäischen Forschungsrahmenprogramms mag überraschen, da die EU mit Russland im Unterschied zu der Türkei und Israel kein Assoziierungsabkommen abgeschlossen hat. Auf dem Gebiet der Systembiologie zielt die EU-Ausschreibung aber ausdrücklich auf eine Stärkung der europäisch-russischen Zusammenarbeit hin. Russland ist traditionell sehr stark in Mathematik und theoretischen Naturwissenschaften. Viele Probleme, mit denen sich Systembiologen bei Vorhaben wie SysPatho konfrontiert sehen, entsprechen Aufgabenstellungen in anderen Bereichen, zu denen russische Wissenschaftler hervorragende Beiträge geliefert haben, beispielsweise der Theoretischen Physik, der mathematischen Systemtheorie, Optimierungen, der Kontrolltheorie und der Graphentheorie. So erhofft man sich aus der Zusammenarbeit im SysPatho-Projekt neue Impulse und Erkenntnisse bei der Erstellung dynamischer Modelle der Virus-Wirts-Beziehungen und der Analyse und Kalibrierung dieser Modelle. Auf dem SysPatho-Workshop „Systems Biology and Medical Applications“, der vom 11. bis 14. September 2012 in Sankt Petersburg stattfand, diskutierten die Forscher ihre neuen Ergebnisse.

## Infektionsweg und Immunabwehr in der Leberzelle

Um mathematische Modelle zu entwickeln, die das komplexe Wechselspiel der an der HCV-Infektion beteiligten Komponenten realistisch beschreiben, ist es zunächst notwendig, den Infektionsweg in allen Einzelheiten zu kennen und möglichst viele Determinanten - beispielsweise die Virus-Nukleinsäure und die beteiligten Proteine - quantitativ und zeitabhängig zu messen. HCV ist ein von einer Proteinhülle umgebenes RNA-Einzelstrang-Virus. Bei der Infektion gelangt nur die virale RNA (der sogenannte Plus-Strang) in das Zytoplasma der Leberzelle und bindet dort wie eine messenger-RNA an die Ribosomen, wo sie in ein Polyprotein übersetzt wird. Das Polyprotein wird in mehrere Proteine gespalten, die für die Virusreplikation erforderlich sind, darunter die Viruspolymerase. Im Zusammenspiel mit zelleigenen Komponenten erzeugen die Virusproteine intrazelluläre Membranen, sogenannte Replikationsvesikel. In den Vesikeln erfolgt die Replikation der Virus-RNA geschützt vor degradierenden Enzymen der Leberzelle und vor dem Angriff durch den zelleigenen Immunsignalweg. Die Viruspolymerase synthetisiert an den Plus-Strang im Vesikel einen komplementären Minus-Strang, der als Matrize für die Produktion weiterer Plusstränge und damit zur Vermehrung des Virus in der Leberzelle dient.



Interaktion molekularer Komponenten, die bei der HCV-Infektion des Menschen eine Rolle spielen.  
 © Reiss et al. 2005; licensee BioMed Central Ltd.

Die Heidelberger und Dresdner Forscher um Kaderali und seine Kooperationspartner haben nun die viralen RNA- und Proteinkonzentrationen in kurzen Zeitabständen über den ganzen HCV-Infektionszyklus in Leberzelllinien (Huh-7) gemessen. Daraus haben sie ein Computermodell der Translation und Replikation des RNA-Genoms von HCV abgeleitet, das die Dynamik des ganzen Prozesses gut widerspiegelt. Mit solchen Huh-7-Zellen, die sich von einem vor 40 Jahren gestorbenen Leberkrebspatienten ableiten, war es Bartenschlager und Kollegen erstmals gelungen, die HCV-Infektion im Labor durchzuführen. Diese Zellen haben den Vorteil, dass in ihnen der für die Erkennung der Virus-RNA verantwortliche, an den RIG-I-Rezeptor gekoppelte Signalweg keine Rolle spielt und die Virusreplikation unabhängig von der Immunantwort analysiert werden kann. Zellen bekämpfen eine Infektion mit HCV, indem RIG-I („retinoic acid-inducible gene I“) durch Bindung an zytosmatische doppelsträngige Virus-RNA aktiviert wird und eine Signalkaskade in Gang setzt, die über das sogenannte MAVS („mitochondrial antiviral signaling protein“) antivirale Gene induziert. Andererseits kann HCV selbst diese zelluläre Immunantwort behindern oder unterdrücken, zum Beispiel durch Produktion einer Protease, die das MAVS spaltet. Die bisherigen experimentellen Daten und Modellvorhersagen decken nur einen kleinen Ausschnitt aus der komplexen HCV-Wirts-Interaktionskette dar. Zukünftige Arbeiten müssen natürlich auch die Dynamik der RIG-I-abhängigen Immunantwort einbeziehen. Die Bildung der Viruspartikel selbst, ihr Export aus der Zelle und die Infektion von Nachbarzellen konnten bisher nicht berücksichtigt werden. Die rapiden Fortschritte bei der Gewinnung von Messdaten durch Einsatz modernster Hochdurchsatzverfahren ebenso wie bei den theoretischen Grundlagen der Systembiologie und nicht zuletzt die Kompetenz der beteiligten Arbeitsgruppen geben Zuversicht, dass die gesteckten Ziele von SysPatho erreicht werden. Langfristig soll ein „in silico“-Modell der HCV-Infektion und der infizierten Leberzelle entwickelt werden, das Voraussagen über den Infektionsverlauf unter verschiedenen Bedingungen ermöglicht. So erhoffen sich die Forscher, Angriffspunkte für neue Wirkstoffe zu identifizieren und vielversprechende Kandidaten für Medikamente zu entwickeln, mit denen die Hepatitis C erfolgreich behandelt werden kann.