

## TWINCORE - Institut für Experimentelle Virologie

### ■ **Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**

Tel.: 0511/220027-130 • E-Mail: [thomas.pietschmann@twincore.de](mailto:thomas.pietschmann@twincore.de) • [www.twincore.de/institute/experimentelle-virologie/](http://www.twincore.de/institute/experimentelle-virologie/)

■ Keywords: Hepatitis C, HCV, RSV, HEV, HIV-1, RNA-Viren

### Forschungsprofil

Das Institut für Experimentelle Virologie am TWINCORE erforscht humanpathogene RNA-Viren und deren Mechanismen des Zelleintritts, der Replikation und der Bildung und Freisetzung von Viruspartikeln. Neben dem Hepatitis E-Virus (HEV) und dem humanen respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) liegt das Hauptinteresse des Instituts nach wie vor auf dem Hepatitis C-Virus. Darüber hinaus erforscht Juniorprofessorin Christine Goffinet zusammen mit ihrem Team, wie Mechanismen der angeborenen Immunität die HIV-1 Vermehrung stören und auf welche Weise sich das Virus gegen diese Faktoren zur Wehr setzt.

In den meisten Fällen führt der Kontakt mit HCV (z.B. durch Blut) zu einer chronischen Infektion. Nur bei etwa einem Drittel der Infektionen wird eine schützende Immunantwort aufgebaut, die während der ersten Monate zur Viruseliminierung führt. Insbesondere die Rolle der humoralen (antikörper-vermittelten) Immunität bei der spontanen Ausheilung der Hepatitis C ist noch relativ wenig untersucht. Derzeit leiden etwa 146 Millionen Menschen an den chronischen Folgen einer HCV-Infektion. Das Virus ruft schwere Schädigungen der Leber bis hin zur Leberzirrhose und dem hepatozellulärem Karzinom hervor und ist deshalb einer der häufigsten Gründe für eine Lebertransplantation. Zwar stehen neuerdings direkt antiviral wirkende Medikamente zur Verfügung, mit denen die Mehrzahl der Patienten geheilt werden kann. HCV stellt trotzdem noch ein gravierendes globales Gesundheitsproblem dar, da diese Mittel sehr teuer sind und deswegen nur für einem Bruchteil der weltweit Betroffenen zugänglich sind. Außerdem schützen diese Wirkstoffe nicht vor einer Wiederansteckung mit HCV, wie sie gerade in der Gruppe der Konsumenten von intravenösen Drogen häufig vorkommt. Daher wird auch weiterhin nach einem Impfstoff gegen Hepatitis C gesucht. Im Verbund des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) haben wir in 2015 erfolgreich ein Projekt beantragen können, das zum Ziel hat, die Charakteristika einer vor HCV schützenden humoralen Immunität zu untersuchen und einen prophylaktisch wirksamen Vakzin-Kandidaten gegen HCV zu entwickeln. Die Koordination des DZIF-Teilprojektes „HCV-Vakzine“, an dem neben dem Cluster Braunschweig-Hannover auch die DZIF-Standorte Köln-Bonn, Hamburg, München sowie externe Partner in Frankfurt und der Schweiz beteiligt sind, haben wir gemeinsam mit Ralf Barten-schlager vom Universitätsklinikum Heidelberg inne.

Anhand der im DZIF-Verbund verfügbaren HCV-Patientenkohorten soll untersucht werden, welche Eigenschaften der Antikörper-vermittelten Immunität mit der spontanen Ausheilung einer HCV-Infektion korrelieren. Innerhalb von fünf Jahren soll so erforscht werden, welche Antikörper-Typen besonders gut vor einer HCV-Infektion schützen. Diese Information soll dann in die Entwicklung von Impfstoffkandidaten einfließen.

Wir bringen in dieses Projekt unsere langjährige Erfahrung im Bereich der HCV-Forschung ein und profitieren von der Verknüpfung der Expertisen der beteiligten Kliniker und Grundlagenforscher sowie durch den Zugang zu einzigartigen Patientenkohorten.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Helmholtz-Alberta Initiative - Infectious Diseases Research (HAI-IDR)

Im internationalen Verbundprojekt Helmholtz-Alberta-Initiative für die Erforschung von Infektionserkrankungen (HAI-IDR) werden neue Präventions- und Therapieverfahren für humanpathogene bakterielle und virale Erreger entwickelt. Eines der Ziele des Verbundes ist es, alternative Therapieverfahren für die Behandlung der Hepatitis C zu entwickeln.

Seit kurzem stehen zur Behandlung der Hepatitis C-Virusinfektion sehr effektive und direkt antiviral wirkende Medikamente zur Verfügung. Diese neue Therapie ist allerdings teuer, weswegen sie überwiegend in den Industrienationen zur Anwendung kommt. Die Mehrzahl der HCV-Patienten lebt jedoch in den ärmeren Ländern der Welt, in denen der Zugang zu den neuen Medikamenten eingeschränkt ist.

Deswegen suchen Wissenschaftler nach wie vor nach neuen Wirkstoffen gegen Hepatitis C. So nutzen auch wir im Rahmen des HAI-IDR-Verbundes unser HCV-Zellkulturmodell für das Screening von Substanzbibliotheken, um neue antivirale Wirkstoffe zu finden. Neben einem großen Fundus von Sekundärstoffen aus Pilzen und Bodenbakterien haben wir auch eine Reihe von bereits für die Anwendung am Menschen zugelassenen pharmakologischen Stoffen untersucht. Hierbei konnten wir eine Gruppe strukturell verwandter Moleküle identifizieren, die in der Lage sind, die HCV-Infektion dosisabhängig zu hemmen. Dabei handelt es sich um die Phenothiazine und die Diphenylmethylpiperazine. Einer unserer Treffer, den wir genauer untersucht haben, war Flunarizin, ein T-Typ-Kalziumkanalinhibitor, welches bereits als Medikament zur Behandlung von Migräne auf dem Markt ist. Flunarizin hemmt den Zelleintritt von HCV während der Fusion der Viruspartikel mit der Zellmembran und reduziert außerdem die HCV-Infektion in einem Mausmodell für HCV-Zelleintritt. Wir konnten zwar in der Zellkultur bereits gegen Flunarizin resistente Virusvarianten isolieren, bei denen allerdings konservierte Bereiche des Virus verändert waren. Außerdem wurden die Viren durch die Mutation empfindlicher gegen neutralisierende Antikörper. Ein Auftreten dieser Resistenz in vivo ist daher nicht sehr wahrscheinlich.

Interessanterweise treten die Mutationen in einer Subdomäne des viralen Hüllproteins E1 auf. Diesem Protein wird eine Rolle in der Verschmelzung des Virus mit der Membran zugeschrieben. Demnach kann unsere Entdeckung auch dazu beitragen, diesen Prozess besser zu verstehen.

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos (Prof. Dr.) Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Müller, Rolf (Prof. Dr.) Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Kirschning, Andreas (Prof. Dr.) Leibniz Universität, Hannover; Ploss, Alexander (Prof. Dr.) Princeton University, Princeton, USA; Schang, Luis M. (Prof. Dr.) University Alberta, Edmonton, Kanada; Vondran, Florian (Dr.), MHH, Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie; Randall, Glenn (Prof. Dr.) University of Chicago, Chicago, USA; Kaderali, Lars (Prof. Dr.) Universitätsklinikum Dresden; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### HCV-Zelleintrittsprotein

■ Projektleitung: Gerold, Gisa (Dr.); Kooperationspartner: Meissner, Felix (Dr.) Max Planck Institut für Biochemie, Martinsried; Förderung: DFG GE2145/3

### Characterization of the secretory glycoprotein 90K/LGALS3BP as an antiviral restriction factor

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB900/C08

### ERC Prämie Pietschmann

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaderali, Lars (Prof. Dr.) Universitätsklinik Dresden; Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

### DZIF, TTU Hepatitis, HCV-Vakzine

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Bartenschlager, Ralf (Prof. Dr.), Universität Heidelberg Molekulare Virologie; Förderung: BMBF

### Helmholtz-Alberta Initiative - Infectious Disease Research (HAI - IDR)

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schang, Luis (Prof. Dr.), Alberta University, Kanada; Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

### Viral frontiers - species barriers of hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaderali, Lars (Prof. Dr.), Universitätsklinik Dresden; Förderung: European Research Council (ERC)

### German Indonesian Novel Anti-Infectives Cooperation (GINAICO): Charakterisierung der antiviralen Aktivität von natürlichen Substanzen aus biologischen, indonesischen Quellen

■ Projektleitung: Steinmann, Eike (PD Dr.) Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

### Interaktion des Hepatitis C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 900A06

#### Originalpublikationen

Anggakusuma, Frentzen A, Gürlevik E, Yuan Q, Steinmann E, Ott M, Staeheli P, Schmid-Burgk J, Schmidt T, Hornung V, Kuehnel F, Pietschmann T. Control of hepatitis C virus replication in mouse liver-derived cells by MAVS-dependent production of type I and type III interferons. *J Virol* 2015;89(7):3833-3845

Anggakusuma, Romero-Brey I, Berger C, Colpitts CC, Boldanova T, Engelmann M, Todt D, Perin PM, Behrendt P, Vondran FW, Xu S, Goffinet C, Schang LM, Heim MH, Bartenschlager R, Pietschmann T, Steinmann E. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase restricts hepatitis C virus replication through blockage of membranous web formation. *Hepatology* 2015;62(3):702-714

Gerold G, Bruening J, Pietschmann T. Decoding protein networks during virus entry by quantitative proteomics. *Virus Res* 2015;DOI: 10.1016/j.virusres.2015.09.006

Gerold G, Meissner F, Bruening J, Welsch K, Perin PM, Baumert TF, Vondran FW, Kaderali L, Marcotrigiano J, Khan AG, Mann M, Rice CM, Pietschmann T. Quantitative Proteomics Identifies Serum Response Factor Binding Protein 1 as a Host Factor for Hepatitis C Virus Entry. *Cell Rep* 2015;12(5):864-878

Goffinet C. Cellular Antiviral Factors that Target Particle Infectivity of HIV-1. *Curr HIV Res* 2015;

Haid S, Grethe C, Bankwitz D, Grunwald T, Pietschmann T. Identification of a human respiratory syncytial virus (hRSV) cell entry inhibitor by using a novel lentiviral pseudotype (hRSVpp) system. *J Virol* 2015;90(6):3065-3073

Hedenstierna M, Weiland O, Brass A, Bankwitz D, Behrendt P, Uhnou I, Aleman S, Cardell K, Fryden A, Norkrans G, Eilard A, Glauermann H, Pietschmann T, Sällberg M, Brenndörfer ED. Long-term follow-up of successful hepatitis C virus therapy: waning immune responses and disappearance of liver disease are consistent with

cure. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(6):532-543

Hueging K, Weller R, Doepke M, Vieyres G, Todt D, Wölk B, Vondran FW, Geffers R, Lauber C, Kaderali L, Penin F, Pietschmann T. Several Human Liver Cell Expressed Apolipoproteins Complement HCV Virus Production with Varying Efficacy Conferring Differential Specific Infectivity to Released Viruses. *PLoS One* 2015;10(7):e0134529

Koutsoudakis G, Romero-Brey I, Berger C, Perez-Vilaro G, Monteiro Perin P, Vondran FW, Kalesse M, Harmrolfs K, Müller R, Martinez JP, Pietschmann T, Bartenschlager R, Bronstrup M, Meyerhans A, Diez J. Sorafenib: A broad-spectrum antiviral natural product with potent anti-hepatitis C virus activity. *J Hepatol* 2015;63(4):813-821

Lauber C, Vieyres G, Terczyńska-Dyla E, Anggakusuma, Dijkman R, Gad HH, Akhtar H, Geffers R, Vondran FW, Thiel V, Kaderali L, Pietschmann T, Hartmann R. Transcriptome analysis reveals a classical interferon signature induced by IFNlambda4 in human primary cells. *Genes Immun* 2015;16(6):414-421

Lump E, Castellano LM, Meier C, Seeliger J, Erwin N, Sperlich B, Stürzel CM, Usmani S, Hammond RM, von Einem J, Gerold G, Kreppel F, Bravo-Rodriguez K, Pietschmann T, Holmes VM, Palesch D, Zirafi O, Weissman D, Sowislok A, Wettig B, Heid C, Kirchhoff F, Weil T, Klärner FG, Schrader T, Bitan G, Sanchez-Garcia E, Winter R, Shorter J, Münch J. A molecular tweezer antagonizes seminal amyloids and HIV infection. *Elife* 2015;4:DOI: 10.7554/eLife.05397

N Abd-Elshafy, T Pietschmann, U Müller-Ladner, E Neumann, Anggakusuma, M Bahgat, F Pessler, P Behrendt Cell culture-derived HCV cannot infect synovial fibroblasts. *Sci Rep* 2015;5:18043

Perin PM, Haid S, Brown RJ, Doerbeck J, Schulze K, Zeilinger C, von Schaewen M, Heller B, Vercauteren K, Luxenburger E, Baktash YM, Vondran FW, Speerstra S, Awadh A, Mukhtarov F, Schang

LM, Kirschning A, Müller R, Guzman CA, Kaderali L, Randall G, Meuleman P, Ploss A, Pietschmann T. Flunarizine prevents hepatitis C virus membrane fusion in a genotype-dependent manner by targeting the potential fusion peptide within E1. *Hepatology* 2016;63(1):49-62

Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, Riebesehl N, Steinmann J, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Mechanisms of methods for hepatitis C virus inactivation. *Appl Environ Microbiol* 2015;81(5):1616-1621

Pfaender S, Walter S, Todt D, Behrendt P, Doerrbecker J, Wölk B, Engelmann M, Gravemann U, Seltsam A, Steinmann J, Burbelo PD, Klawonn F, Feige K, Pietschmann T, Cavalleri JM, Steinmann E. Assessment of cross-species transmission of hepatitis C virus-related non-primate hepacivirus in a population of humans at high risk of exposure. *J Gen Virol* 2015;96(9):2636-2642

Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Steinmann E. Alcohol hand rub or soap and water for removal of norovirus from hands - the debate continues. *J Hosp Infect* 2015;91(4):371-372

Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S. Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308971

Tarr AW, Khera T, Hueging K, Sheldon J, Steinmann E, Pietschmann T, Brown RJ. Genetic Diversity Underlying the Envelope Glycoproteins of Hepatitis C Virus: Structural and Functional Consequences and the Implications for Vaccine Design. *Viruses* 2015;7(7):3995-4046

Urbanowicz RA, McClure CP, Brown RJ, Tsoleridis T, Persson MA, Krey T, Irving WL, Ball JK, Tarr AW. A diverse panel of Hepatitis C Virus glycoproteins for use in vaccine research reveals extremes of monoclonal antibody neutralization resistance. *J Virol* 2015;DOI: 10.1128/JVI.02700-15

Vercauteren K, Brown RJ, Mesalam AA, Doerrbecker J, Bhuju S, Geffers R, Van Den Eede N, McClure CP, Troise F, Verhoye L, Baumert T, Farhoudi A, Cortese R, Ball JK, Leroux-Roels G, Pietschmann T, Nicosia A, Meuleman P. Targeting a host-cell entry factor barricades antiviral-resistant HCV variants from on-therapy breakthrough in human-liver mice. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309045

Walker A, Skibbe K, Steinmann E, Pfaender S, Kuntzen T, Megger DA, Groten S, Sitek B, Lauer GM, Kim AY, Pietschmann T, Allen TM, Timm J. Distinct escape pathway by HCV genotype 1a from a dominant CD8+ T cell response by selection of altered epitope processing. *J Virol* 2015;90(1):33-42

## Abstracts

2015 wurden 27 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Anggakusuma (Dr. rer. nat.): Analysis of host factors that control hepatitis C virus replication in mouse liver derived cells and assessment of the antiviral potency of turmeric curcumin.

Perin, Paula Monteiro dos Santos (Dr. rer. nat., M.Sc. Molecular Biology): Characterization of ion channel inhibitors as antivirals against hepatitis C virus.

Pfänder, Stephanie (Dr. rer. nat.): Factors modulating hepatitis C virus infectivity and immune control and characterization of non-primate hepacivirus.

## Stipendien

Ducroux, Aurélie (Dr.): "Caractérisation de la détection du VIH-1 par les lymphocytes TCD4+ et les macrophages infectés." Post-doktorandenstipendium von der französischen "Fondation Ernst Margarete Wagemann".

Goffinet, Christine (Prof. Dr.): DAAD-Stipendium für den Gastwissenschaftler Baxolele Mhlekude aus Südafrika.

Khera, Tanvi: Reisesstipendium der Cancer Foundation of India.

## Wissenschaftspreise

Khera, Tanvi: "Tracking HCV Transmission and Resistance Emergence using Deep Sequencing", Asia Pacific Association for the Study of Liver (APASL), Neu-Delhi, Indien.

Anggakusuma (Dr.): Bionorica Phytoneering Award 15 von der Society of Medical Plant and Natural Product Research.

Perin, Paula (Dr.): Promotionspreis des SFB 900.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Beiratsmitglied Gesellschaft für Virologie; Mitglied des Editorial Boards von *Journal of Virology* und *Journal of Hepatology*; Gutachter für ERC, DFG sowie für verschiedene Fachjournale wie *Nature*, *PLOS Pathogens*, *Gastroenterology*, *Hepatology*, *Journal of Virology* und andere; Sprecher der Helmholtz International Graduate School for Infection Research; Sprecher des Topic 1 "Bacterial and Viral Pathogens" am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

Steinmann, Eike (PD Dr.): Ständiges Mitglied in dem "Deutschen Fachausschuss Virusdesinfektion" der GfV/DVV; Ständiges Mitglied in dem „Deutschen Fachausschuss Virusrisiko" der GfV/DVV.