

## Institut für Virologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Schulz

Tel.: 0511/532-6736 • E-Mail: [schulz.thomas@mh-hannover.de](mailto:schulz.thomas@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/virologie.html](http://www.mh-hannover.de/virologie.html)

■ Keywords: Virologie, Herpesviren, Latenzregulation, Immunregulation, Strukturbiologie, Zellbiologie

### Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Untersuchung der Pathogenese der Herpesvirus- und Adenovirus-Infektionen sowie der molekularen Mechanismen des Zelleintritts, der Latenz und der Assemblierung dieser Viren. Des Weiteren werden die Zell- und Molekularbiologie von Retroviren und des Hepatitis C Virus analysiert. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten wie z.B. Transplantat-Empfänger dar, einer für die MHH besonders wichtigen Patientengruppe. Im Jahr 2015 waren am Institut acht Arbeitsgruppen tätig: - Dr. rer. nat. Jens Bohne (Zell- und Virusgenetik) - Dr. med. Tina Ganzenmüller (Klinische Virologie) - PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren) - Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus) - Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi-Sarcoma-assoziiertes Herpesvirus / Humanes Herpesvirus 8) - Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Zellbiologie viraler Infektionen, Herpes simplex Virus) - Prof. Dr. Abel Viejo-Borbolla (Alphaherpesviren Immun- und Neuromodulation) - Prof. Dr. Thomas Krey (Hepatitis C Virus / Strukturelle Virologie) - und mit Gaststatus Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus, Hepatotrope Viren). In den Jahren 2012 bis 2014 wurden durchschnittlich 1,7 Mio. € begutachtete Drittmittel von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ war das Institut in 2015 mit 5 Projekten beteiligt (M. Messerle einmal als alleiniger Projektleiter, einmal zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie; B. Sodeik; T. F. Schulz; A. Viejo-Borbolla). Sprecher des SFB 900 ist der Leiter des Instituts für Virologie, Prof. Dr. Thomas Schulz. 2014 wurde der SFB 900 nach einer Begutachtung durch die DFG für weitere 4 Jahre mit der Option auf eine 3. Förderperiode verlängert. Weiterhin ist das Institut mit Forschungsprojekten am Virtual Institute VISTRIE (Viral Strategies of Immune Evasion; M. Messerle) der Helmholtz-Gesellschaft, am DFG-Exzellenzcluster REBIRTH (B. Sodeik; Unit 8.1), an N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology; T.F. Schulz, B.Sodeik, A. Viejo-Borbolla) und im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung in den Themenbereichen ‚Infektionen des immunkompromittierten Wirts‘ (T. Krey, T.F. Schulz, B. Sodeik und M. Messerle) und ‚Emerging Infections‘ vertreten. Im Institut forschten 29 naturwissenschaftliche Doktoranden (mit Förderung von der DFG, dem DAAD, dem BMBF, dem Ministerium für Wissenschaft und Kultur, sowie der „HBRS - Hannover Biomedical Research School“ in den Graduiertenprogrammen „Infektionsbiologie“ (A. Heim, M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk, A. Viejo-Borbolla, T. Krey) und „Molecular Medicine“ (J. Bohne, T. F. Schulz, B. Wölk). Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (J. Bohne, M. Messerle, B. Sodeik, T. F. Schulz, A. Viejo-Borbolla, T. Krey), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (T. Krey), der Virusgenetik (J. Bohne, M. Messerle, A. Viejo-Borbolla), der strukturellen Virologie (T. Krey), modernsten bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (T. Ganzenmüller, A. Heim). Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, T. Krey) sind an Projekten des im Jahr 2012 gegründeten „Deutschen Zentrums für Infektionsforschung“ (DZIF) beteiligt. Hierzu gehören insbesondere ein gemeinsames von M. Messerle, T.F. Schulz und B. Sodeik verfolgtes Projekt zur Entwicklung neuer Inhibitoren gegen Herpesviren, sowie ein Projekt zum adoptiven T-Zell-Transfer (M. Messerle, zusammen mit Prof. Dr. Evi Mischak-Weissinger, Klinik für Hämatologie und Prof. Dr. Luka Cicin-Sain, HZI, Braunschweig).

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Konformationelle Variabilität in der CD81 Bindungsstelle als Evasionsmechanismus des Hepatitis C Virus

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein humanpathogener Erreger aus der Familie Flaviviridae, der chronische Leberschädigungen wie Leberzirrhose und Leberzellkarzinom hervorrufen kann. Laut WHO sind ca. 170.000.000 Menschen weltweit mit dem Virus infiziert, die überwiegende Mehrheit davon in Entwicklungsländern. Während der meist subklinischen akuten Infektion können nur ca. 20-30% der infizierten Patienten das Virus kontrollieren - bei den übrigen 70-80% wird die Infektion chronisch. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort werden für eine effiziente Kontrolle des Virus benötigt, der Grund für den hohen Anteil an chronischen Infektionen bleibt jedoch bislang unklar.

Der jüngste Durchbruch in der HCV Therapie - als Ergebnis der vereinten Anstrengungen von 25 Jahren weltweiter HCV Forschung - hat die HCV Infektion therapierbar gemacht, dennoch stellen die hohen Kosten und die mangelnde Verfügbarkeit der neuen antiviralen Medikamente insbesondere in Entwicklungsländern eine massive Einschränkung für die HCV Bekämpfung dar. Daher hat die Entwicklung einer effizienten präventiven und/oder therapeutischen HCV Vakzine, die eine B- und T-Zellimmunantwort stimuliert, einen hohen Stellenwert. Voraussetzung für die Entwicklung eines solchen B-Zell-Impfstoffes ist ein detailliertes Verständnis der Antikörper-vermittelten Virusneutralisation und der räumlichen Anordnung der verschiedenen Epitope, die von neutralisierenden Antikörpern erkannt werden. Im Falle von HCV ist die überwiegende Mehrheit der neutralisierenden Epitope im Glykoprotein E2 lokalisiert, das auch an die zellulären Rezeptoren Scavenger receptor B1 (SR-B1) und CD81 bindet. Die meisten neutralisierenden Epitope überlappen mit der CD81-Bindungsstelle, die daher von zentraler Bedeutung für die Impfstoffentwicklung gegen HCV ist. Diese CD81-Bindungsstelle ist aus drei in der Primärstruktur nicht zusammenhängenden E2 Segmenten zusammengesetzt, (das "Epitop I" - Aminosäuren (AS) 412-423; das "Epitop II" - AS 435-446; und der "CD81 binding loop" - AS 519-535).

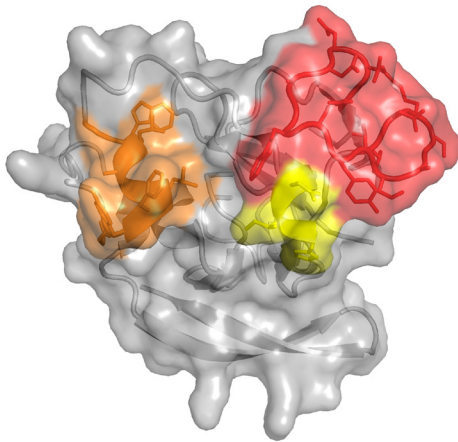
Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die räumliche Anordnung der CD81-Bindungsstelle im Glykoprotein E2 von HCV zu verstehen, um dieses Wissen dann zur Optimierung einer B-Zell Vakzine einsetzen zu können, die neutralisierende Antikörper induziert. Strukturelle Informationen über die CD81-Bindungsstelle stammen aus zwei verschiedenen Quellen: 1) die Struktur eines Fragment von E2 in Komplex mit zwei verschiedenen Antikörpern wurde kürzlich beschrieben, von denen einer mit der CD81-Bindungsstelle überlappt (Abbildung 1; Kong et al., 2013) und 2) eine Reihe von neutralisierenden Antikörpern wurde mit synthetischen Peptiden, die dem betreffenden Epitop entsprechen, ko-kristallisiert (Abbildung 2).

Ausgehend von den hieraus resultierenden 3D-Strukturen wurde postuliert, dass Epitop I eine landeklappenartige Struktur hat (Abbildung 2 unten), die flexibel mit dem Protein verbunden ist und der "CD81 binding loop" Teil einer kompakten "immunoglobulin-like" (Ig-like) Domäne ist. Wir haben weitergehende Studien zur Konformation der CD81-Bindungsstelle durchgeführt und dazu drei weitere neutralisierende und nicht-neutralisierende Antikörper mit synthetischen Epitop-Peptiden ko-kristallisiert. Zwei dieser Antikörper (3/11 und HC33.4) erkennen Epitop I und die Strukturen beider Komplexe zeigen eine vollständig andere Konformation dieses konservierten Epitops (Abbildung 2 oben+mitte; Meola et al., 2014; Keck et al., 2016) als die vorher beschriebene landeklappenartige Struktur. Diese unterschiedlichen Konformationen und die Tatsache, dass beide Antikörper die Virusinfektion neutralisieren, d.h., an das Viruspartikel binden, demonstrieren eine überraschende konformationelle Flexibilität des Epitops I in der Virushülle. Zusammen mit der Tatsache, dass Antikörper gegen das Epitop I trotz eines sehr hohen Konservierungsgrades und einer guten Zugänglichkeit (da in der Rezeptorbindungsstelle gelegen) nur in geringem Maße in Patienten gefunden wurden, legen unsere Ergebnisse nahe, dass das Virus die konformationelle Flexibilität dieses konservierten Epitops als Evasionsmechanismus gegen neutralisierende Antikörper einsetzt.

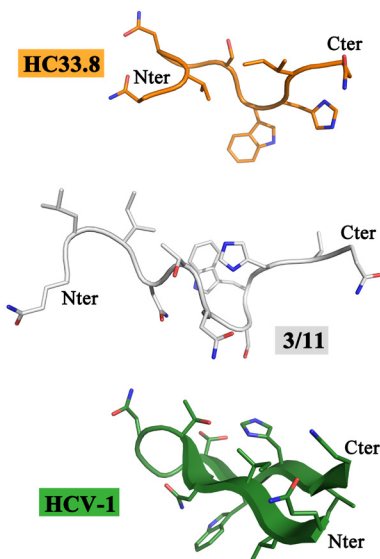
Der dritte Antikörper (DAO5) bindet an den "CD81 binding loop" und die Struktur dieses nicht-neutralisierenden Antikörpers in Komplex mit einem Epitop-Peptid legt eine weitergehende konformationelle Flexibilität auch in der "Ig-like" Domäne nahe, welche entweder eine "geschlossene" Konformation annehmen kann (wie in der E2 Kristall-

struktur; Abbildung 3, links) oder eine "offene" (Abbildung 3, rechts). Diese Flexibilität äußert sich nicht nur durch eine Änderung der Sekundärstruktur von einem kurzen  $\beta$ -Faltblatt zu einer  $\alpha$ -Helix, sondern bringt auch einen Flip zweier hydrophober Aminosäurereste aus dem hydrophoben Zentrum der "Ig-like" Domäne nach außen mit sich. Obwohl der betreffende Antikörper die Virusinfektion nicht neutralisiert, konnten wir zeigen, dass er an infektiöse Viruspartikel bindet, dass also die "offene" E2 Konformation ebenfalls in der Virushülle vorhanden ist.

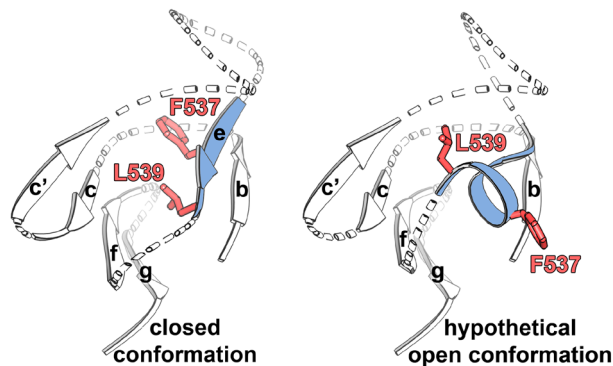
Unsere Ergebnisse zeigen, dass breit und effizient neutralisierende Antikörper gegen HCV möglicherweise durch eine aus rekombinatem E2 bestehende Subunit-Vakzine nicht einfach zu induzieren sind und dass eine struktur-basierte Stabilisierung von E2 dessen Fähigkeit, neutralisierende Antikörper zu induzieren, massiv steigern könnte. Da die meisten der hier untersuchten Antikörper von Mäusen stammen, wollen wir diese Studien im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 900 "Chronic Infections: Microbial Persistence and its Control" mit von Patienten gewonnenen Antikörpern fortsetzen. Diese Studien sollen die Relevanz der beschriebenen konformationellen Flexibilität im Zusammenspiel mit der humanen humoralen Immunantwort untersuchen.



**Abb. 1:** 3D-Struktur eines Kernfragments des HCV Glykoproteins E2. Blick auf die zusammengesetzte CD81-Bindungsstelle des HCV E2 Glykoprotein Kernfragmentes, für welches die 3D-Struktur kürzlich berichtet wurde (Kong et al., 2013). Die drei E2 Segmente, die zusammen die CD81-Bindungsstelle bilden, sind in gelb, orange und rot für Epitop I, Epitop II und den "CD81 binding loop" dargestellt und zeigen damit, welche Seite mit dem zellulären Rezeptor interagiert.



**Abb. 2:** 3D-Strukturen eines synthetischen Epitop I-Peptids in Komplex mit neutralisierenden Antikörpern. Die drei verschiedenen Konformationen des Epitop I-Peptids in Komplex mit den neutralisierenden Antikörpern HC33.8 (oben), 3/11 (mitte) und HCV-1 (unten) veranschaulichen die konformationelle Flexibilität dieses konservierten Epitopes im Kontext infektiöser Viruspartikel.



**Abb. 3:** "Geschlossene" und "offene" Konformation der E2 "Ig-like" Domäne. Schematische Darstellung der "Ig-like" Domäne in HCV E2 im Kontext des E2 Glykoprotein Kernfragmentes (oben; PDB 4MWF) und in einer hypothetischen "offenen" Konformation (unten), in der die Aminosäurereste F537 und L539 (rot) nach außen gerichtet sind, um mit dem Antikörper DA05 interagieren zu können.

### Referenzen

1. Kong L, Giang E, Nieuwsma T, Kadam RU, Cogburn KE, Hua Y, Dai X, Stanfield RL, Burton DR, Ward AB, Wilson IA, Law M. 2013. Hepatitis C virus e2 envelope glycoprotein core structure. *Science (New York, NY)* 342:1090-1094.
2. Meola A, Tarr AW, England P, Meredith LW, McClure CP, Fong SKH, McKeating JA, Ball JK, Rey FA, Krey T. 2014. Structural Flexibility of a Conserved Broadly Neutralizing Epitope in Hepatitis C Virus Glycoprotein E2. *Journal of Virology* 89:2170-2181.
3. Keck ZY, Girard-Blanc C, Wang W, Lau P, Zuiani A, Rey FA, Krey T, Diamond MS, Fong SK. 2016. Antibody response to the hypervariable region-1 interferes with broadly neutralizing antibodies to hepatitis C virus. *J Virol* doi:10.1128/JVI.02458-15.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Krey; Kooperationspartner: Steven Fong, Stanford University, USA / Alexander Tarr, Nottingham University, UK / Jane McKeating, Birmingham University, UK; Förderung: Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### Molekularer Mechanismus der U1 snRNP-vermittelten Unterdrückung der 3' Endprozessierung

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (Bo 2512/6-1)

#### Regulation of RNA export: the interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, V. (Dr. rer. nat.), Department of MPI für biophysikalische Chemie Göttingen; Förderung: LOM

#### Molecular dissection of non-coding mutations causing immuno- and hematological disorders (NONCODIS)

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Dr. Hauners Kinderhospital, LMU München; Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (2014\_A88)

#### Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Towers, G. (Prof. Dr.), Molecular Virology, University College of London; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

### **Regulation of viral RNA expression in Kaposi sarcoma herpesvirus**

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Glaunsinger, B. (Prof. Dr.), Molekulare Virologie, Berkeley, USA; Förderung: DAAD prime 57111872

### **In vivo characterisation of human cytomegalovirus by next generation sequencing directly from clinical samples**

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Davison, Andrew (Dr.), MRC Institute of Virology, Glasgow; Förderung: DFG SFB 900 + LOM

### **Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen**

■ Projektleitung: Heim, Albert (Dr. med.); Kooperationspartner: Netzwerk Atemwegsinfektionen; Förderung: Robert Koch Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen (FKZ: 1369-461)

### **Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Gastroenteritis**

■ Projektleitung: Heim, Albert (Dr. med.); Kooperationspartner: Netzwerk Enterale Infektionen; Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Enterale Infektionen (FKZ:1369-407)

### **Complete genomic sequencing and phylogenetic analysis of adenovirus type 8 isolates of the 2012/2013 epidemic keratconjunctivitis (EKC) outbreak**

■ Projektleitung: Heim, Albert (Dr. med.); Kooperationspartner: Espelage, Werner (Dr.), Robert-Koch-Institut, Berlin; Förderung: LOM

### **HCMV-mediated immunosuppression: a viral protein targets lymphocyte proliferation**

■ Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Institute for Infection Immunology, Twincore; Förderung: LOM/HILF

### **Structural characterization of the capsid-tegument interaction in Herpesviruses**

■ Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr.med.vet.); Kooperationspartner: Beate Sodeik (Prof. Dr. rer. nat.), Martin Messerle (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

### **Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet., Institut für Immunologie, MHH); Förderung: DFG SFB 900, TP B1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Role of cytomegalovirus UL25 protein family members in latency and reactivation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C6; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Lentiviral vector reprogrammed dendritic cells for immune reconstitution of T and B cells after allogeneic stem cell transplantation and protection against human cytomegalovirus**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.) and Prof. Dr. rer. nat. Renata Stripecke (Klinik für Hämatologie, Arbeitsgruppe Lymphoid Cell and Gene Therapy, MHH); Förderung: DFG SFB 738, TB A6

### **Mechanisms of human cytomegalovirus capsid maturation**

■ Projektleitung: Borst, Eva (Dr. rer.nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (BO4196/1-2)

### **Interference of CMV with CD8 TCR Signaling and with costimulation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brinkmann, Melanie (Prof. Dr. rer. nat) und Cicin-Sain, Luca (Prof. Dr. med; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer.nat.), Twincore; Förderung: Helmholtz-Gesellschaft; VISTRIE - Viral Strategies of Immune Evasion

**Identification of novel epitope-specific T cell populations correlating with disease control.**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Mischak-Weissinger, Evi (Prof. Dr. med., Klinik für Hämatologie, MHH); Cicin-Sain, Luca (Prof. Dr. med; Dr. sci.; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Becoming entrepreneurial: Knowledge transfer from universities to biotech**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Jonjic, Stipan (Prof. Dr. med.); Förderung: IPA-Subcontract of CFCA and EU

**Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG IRTG1273

**Novel Inhibitors of herpesviruses**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krey, Thomas (Prof. Dr. med.vet., MHH); Kieser, Arndt (PD Dr.rer.nat; Helmholtz-Center Munich); Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med., Uni Freiburg), Brune, Wolfram (Prof. Dr. med., HPI Hamburg); Brönstrup, Marc (Prof. Dr. rer. nat.; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gamma-Herpesviren**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900, TP C1

**Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi Sarkoma Herpesvirus**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Einzelantrag SCHU 1668/3-1; DAAD

**Kaposi Sarkoma Herpesvirus und die zelluläre DNA-Reparaturmaschinerie**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

**Die Modulation eines DNA Sensorproteins des angeborenen Immunsystems durch das Kaposi Sarkom Herpesvirus Latente Nukleäre Antigen**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Chinese Scholarship Foundation

**Der Zelleintritt der Herpes-Simplex-Viren in Epithelzellen und die Etablierung der Infektion in Ganglien des peripheren Nervensystems**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Michael Bader (Prof. Dr. rer. nat.), MDC, Berlin; Enno Hartmann (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Lübeck; Abel Viejo-Borbolla (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie; Förderung: DFG SFB 900, TP C2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

**Identifizierung und Charakterisierung zellulärer Wirtsfaktoren als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpesvirus-Infektionen**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pelkmans, Lucas (Prof. Dr.), ETH Zürich, Schweiz; Förderung: DFG-MHH REBIRTH EXC 62/2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

**Host-Pathogen Interactions, Neuroimmunology and Neuropathology during Herpes-Simplex-Virus Infections; Function of the inner tegument;**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Bauernfeind, Rudolf (Dr. rer.nat.), Zellbiologie, MHH; Kooperationspartner: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Twincore; Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

### Novel inhibitors targeting the capsid-tegument interaction in Herpesviruses

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD

### Immune modulation and colonization of sensory ganglia by herpes simplex virus

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Alcami, Antonio, (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid, Spain); Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP B9

### Varicella Zoster Virus Immune and Neuromodulators

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.) Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.) Twincore; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

### Immune and Neuromodulation Mediated by Alphaherpesviruses (INMA)

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Förderung: Marie Curie Career Integration Grant (#631792). FP7-PEOPLE-2013-CIG

### Originalpublikationen

Bosse JB, Hogue IB, Feric M, Thiberge SY, Sodeik B, Brangwynne CP, Enquist LW. Remodeling nuclear architecture allows efficient transport of herpesvirus capsids by diffusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(42):E5725-33

Cabrera JR, Viejo-Borbolla A, Martinez-Martin N, Blanco S, Wandosell F, Alcami A. Secreted herpes simplex virus-2 glycoprotein G modifies NGF-TrkA signaling to attract free nerve endings to the site of infection. *PLoS Pathog* 2015;11(1):e1004571

Castillo-Gomez E, Kästner A, Steiner J, Schneider A, Hettling B, Poggi G, Ostehr K, Uhr M, Asif AR, Matzke M, Schmidt U, Pfander V, Hammer C, Schulz TF, Binder L, Stöcker W, Weber F, Ehrenreich H. The brain as „immunoprecipitator“ of serum autoantibodies against NMDAR1. *Ann Neurol* 2016;79(1):144-151

Caval V, Bouzidi MS, Suspene R, Laude H, Dumargne MC, Bas-hamboo A, Krey T, Vartanian JP, Wain-Hobson S. Molecular basis of the attenuated phenotype of human APOBEC3B DNA mutator enzyme. *Nucleic Acids Res* 2015;43(19):9340-9349

Daenthanasamak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Strieppecke R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Funk C, Ott M, Raschbichler V, Nagel CH, Binz A, Sodeik B, Bauerfeind R, Bailer SM. The Herpes Simplex Virus Protein pUL31 Escorts Nucleocapsids to Sites of Nuclear Egress, a Process Coordinated by Its N-Terminal Domain. *PLoS Pathog* 2015;11(6):e1004957

Glowacka I, Harste G, Witthuhn J, Heim A. An Improved One-Step Real-Time Reverse Transcription-PCR for the Detection of Norovirus. *J Clin Microbiol* 2016;54(2):497-499

Gramolelli S, Weidner-Glunde M, Abere B, Viejo-Borbolla A, Bala K, Rückert J, Kremmer E, Schulz TF. Inhibiting the Recruitment of PLCgamma1 to Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 Protein Reduces the Invasiveness and Angiogenesis of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2015;11(8):e1005105

Hage E, Gerd Liebert U, Bergs S, Ganzenmueller T, Heim A. Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient. *J Gen Virol* 2015;96(9):2734-2742

Hammer C, Begemann M, McLaren PJ, Bartha I, Michel A, Klose B, Schmitt C, Waterboer T, Pawlita M, Schulz TF, Ehrenreich H, Fellay J. Amino Acid Variation in HLA Class II Proteins Is a Major Determinant of Humoral Response to Common Viruses. *Am J Hum Genet* 2015;97(5):738-743

Hammer C, Wanitchakool P, Sirianant L, Papiol S, Monnheim M, Faria D, Ousingasawat J, Schramek N, Schmitt C, Margos G, Michel A, Kraiczy P, Pawlita M, Schreiber R, Schulz TF, Fingerle V, Tamani H, Ehrenreich H, Kunzelmann K. A Coding Variant of ANO10, Affecting Volume Regulation of Macrophages, Is Associated with Borrelia Seropositivity. *Mol Med* 2015;21:26-37

Hellert J, Weidner-Glunde M, Krausz J, Lünsdorf H, Ritter C, Schulz TF, Lührs T. The 3D structure of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA C-terminal domain bound to DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(21):6694-6699

Holzki JK, Dag F, Dekhtiarenko I, Rand U, Casalegno-Garduno R, Trittel S, May T, Riese P, Cicin-Sain L. Type I Interferon Released by Myeloid Dendritic Cells Reversibly Impairs Cytomegalovirus Replication by Inhibiting Immediate Early Gene Expression. *J Virol* 2015;89(19):9886-9895

Kajon AE, Hang J, Hawksworth A, Metzgar D, Hage E, Hansen CJ, Kuschner RA, Blair P, Russell KL, Jarman RG. Molecular Epidemio-



logy of Adenovirus Type 21 Respiratory Strains Isolated From US Military Trainees (1996-2014). *J Infect Dis* 2015;212(6):871-880

Kati S, Hage E, Mynarek M, Ganzenmueller T, Indenbirken D, Grundhoff A, Schulz TF. Generation of high-titre virus stocks using BrK.219, a B-cell line infected stably with recombinant Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol Methods* 2015;217:79-86

Kluba J, Linnenweber-Held S, Heim A, Ang AM, Raggub L, Broecker V, Becker JU, Schulz TF, Schwarz A, Ganzenmueller T. A rolling circle amplification screen for polyomaviruses other than BKPyV in renal transplant recipients confirms high prevalence of urinary JCPyV shedding. *Intervirology* 2015;58(2):88-94

Kropp KA, Hsieh WY, Isern E, Forster T, Krause E, Brune W, Angulo A, Ghazal P. A temporal gate for viral enhancers to co-opt Toll-like-receptor transcriptional activation pathways upon acute infection. *PLoS Pathog* 2015;11(4):e1004737

Lohöfener J, Steinke N, Kay-Fedorov P, Baruch P, Nikulin A, Tishchenko S, Manstein DJ, Fedorov R. The Activation Mechanism of 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase Gives New Insights Into OAS/cGAS Triggers of Innate Immunity. *Structure* 2015;23(5):851-862

Marandu TF, Oduro JD, Borkner L, Dekhtiarenko I, Uhrlaub JL, Drabig A, Kröger A, Nikolich-Zugich J, Cicin-Sain L. Immune Protection against Virus Challenge in Aging Mice Is Not Affected by Latent Herpesviral Infections. *J Virol* 2015;89(22):11715-11717

Marnata C, Saulnier A, Mompelat D, Krey T, Cohen L, Boukadida C, Warter L, Fresquet J, Vasiliauskaitė I, Escriou N, Cosset FL, Rey FA, Lanford RE, Karayiannis P, Rose NJ, Lavillette D, Martin A. Determinants Involved in Hepatitis C Virus and GB Virus B Primate Host Restriction. *J Virol* 2015;89(23):12131-12144

Martinez-Martin N, Viejo-Borbolla A, Martin R, Blanco S, Benovic JL, Thelen M, Alcamí A. Herpes simplex virus enhances chemokine function through modulation of receptor trafficking and oligomerization. *Nat Commun* 2015;6:6163

Oduro JD, Redeker A, Lemmermann NA, Ebermann L, Marandu TF, Dekhtiarenko I, Holzki JK, Busch D, Arens R, Čičin-Šain L. Murine cytomegalovirus infection via the intranasal route offers a robust model of immunity upon mucosal CMV infection. *J Gen Virol* 2015;DOI: 10.1099/jgv.0.000339

Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Böhne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D. The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(9):1145-1154

Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, Schmitt C. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001066

Steinbrück L, Gustems M, Medele S, Schulz TF, Lutter D, Hamerschmidt W. K1 and K15 of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Are Partial Functional Homologues of Latent Membrane Protein 2A of Epstein-Barr Virus. *J Virol* 2015;89(14):7248-7261

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

Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schlaphoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira C, Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis D virus (HDV) entry into human hepatoma cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *PLoS One* 2015;10(2):e0117152

Vogt C, Hackmann C, Rabner A, Koste L, Santag S, Kati S, Mandel-Gutfreund Y, Schulz TF, Böhne J. ORF57 overcomes the detrimental sequence bias of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic genes. *J Virol* 2015;89(9):5097-5109

Welten SP, Redeker A, Franken KL, Oduro JD, Ossendorp F, Cicin-Sain L, Melief CJ, Aichele P, Arens R. The viral context instructs the redundancy of costimulatory pathways in driving CD8(+) T cell expansion. *Elife* 2015;4:DOI: 10.7554/eLife.07486

## Übersichtsarbeiten

Brinkmann MM, Dag F, Hengel H, Messerle M, Kalinke U, Cicin-Sain L. Cytomegalovirus immune evasion of myeloid lineage cells. *Med Microbiol Immunol* 2015;204(3):367-382

Schulz TF, Cesarman E. Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus: mechanisms of oncogenesis. *Curr Opin Virol* 2015;14:116-128

Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses* 2015;7(3):1540-1557

## Abstracts

2015 wurden 35 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bialy, Dagmara Magdalena (PhD M.Sc.): BiotechnologyThe role of importin as in Herpes Simplex Virus type I infection.

Damas, Modester (Dr. rer. nat.): The role of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus interferon regulatory factor homologue vIRF2 in the establishment of viral latency.

Gramolelli, Silvia (PhD M.Sc.): Contribution of Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV) K15 protein to the pathogenesis of Kaposi sarcoma (KS).

Holzki, Julia Katharina (Dr. rer. nat.): Control of cytomegalovirus by myeloid dendritic cells.

Koithan, Thalea (Dr. rer. nat. Dipl.): Biotechn.RNAi screening identifies novel host factors required for herpes simplex virus infection.

Richter, Ulrike (Dr. rer. nat. Dipl.): BiolFunctional analysis of characteristic structural feature in gamma-herpesviral origin binding proteins using MHV68 Orf73 as a model.

Thiel, Nadine (Dr. rer. nat. M.Sc.): BiochemistryA mouse cyto-



galovirus gene that interferes with the expression of the protein tyrosine phosphatase CD45.D

Vogt, Carolin (Dr. rer. nat.): Untersuchung zur post-transkriptionellen Genregulation und Virus-Wirtsinteraktionen beim Kaposi's Sarkoma Herpesvirus (KSHV) = Studying post-transcriptional gene regulation and virus-host interactions in Kaposi's Sarkoma Herpes Virus (KSHV).

### Bachelor

Schlösser, Amelie Sophie (M.Sc.): Pathomechanismen von nicht-codierenden Mutationen in verschiedenen Immunerkrankungen.

Dornieden, Theresa (B.Sc.): Konditionelle Expression des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus vRF2 Proteins.

Gusmag, Frederic (B.Sc.): Characterization of Chemokine-Binding and Functional Domains within Varicella zoster Glycoprotein C.

Rosemeyer, Lisa Marie (B.Sc.): Attempts to Identify the Cleavage Site within Glycoprotein G of Herpes Simplex Virus Type 2.

### Stipendien

Neuber, Sebastian /Stipendium/ Reisestipendium der GV.

### Wissenschaftspreise

Malouli, Daniel (Dr. rer.nat./) Promotionspreis MHH.

Gramolelli, Silvia (PhD)/Promotionspreis ZIB.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Molecular Therapy, Gene Therapy, Current Opinions in Molecular Therapeutics, Journal of Virology, Journal of General Virology und PLoS One Gutachter für die DFG und BRIDGE (Österreichische Forschungsförderung)

Ganzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften PLoS One, International Journal of Infectious Diseases, Viral Immunology, Immunology, Hepatology Research, BMJ Case Reports.

Heim, Albert (PD Dr. med.): Mitglied der Diagnostikkommission der GfV und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), Vorsitzender des Arbeitskreises Klinische Virologie der GfV. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Infectious Diseases, Journal of General Virology, Journal of Clinical Virology, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Virology, Journal of Virological Methods, Medical Microbiology and Immunology, Clinical Infectious Diseases.

Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Virology, PLoS Pathogens, PLoS One, FEBS Letters, Protein

Expression and Purification, Journal of Molecular Biology, Virus Genes, Current Opinion in Structural Biology.

Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Editorial Board von Virus Genes. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Viruses, Journal of Clinical Investigations, Journal of Medical Virology, European Journal of Immunology, Nucleic Acids Research, PLoS Pathogens, and PLoS One. Gutachter für Promotionsarbeiten an der Universität Ulm und der Humboldt-Universität zu Berlin. Gutachter der DFG, der Mercator-Stiftung, der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF) und des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF).

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Primatenzentrums; Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Heinrich-Pette-Instituts für Virologie; Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie(GfV); Sprecher des DFG Sonderforschungsbereichs 900 ‚Chronische Infektionen‘; Koordinator des Projekts ‚New Antivirals‘ im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung;Koordinator des Verbundprojekts ‚COALITION‘; Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Journal of Medical Virology, Journal of Clinical Virology, International Journal of Cancer, Proceedings of the National Academy of Sciences, Nature Microbiology, Blood, PLoS One, PLoS Pathogens, Journal of Infectious Diseases; Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Leukaemia Research Fund, Wellcome Trust, German-Israel Foundation, Volkswagenstiftung.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des Senatsausschuss Wettbewerb (SAW) der Leibnizgemeinschaft; Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie (GfV); Mitglied des Scientific Advisory Boards des International Herpesvirus Workshops; Mitglied des Vorstands des DFG-SFB 900; Stellvertretendes Mitglied der MHH-Forschungskommission; Mitglied in den Editorial Boards von Cellular Microbiology, Traffic and Journal of General Virology; Gutachter für DFG, ANR, FRS-FNRS, Israel Science Foundation; Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschriften Cellular Microbiology, Nature Communications, PLoS Pathogens, Journal of General Virology, Journal of Virology, Journal of Visualized Experiments, Traffic.

Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.): Editor in the Journal of Immunology Research. Managing Editor of Frontiers in Biosciences. Editor in E-Cronicon and Journal of Human Virology and Retrovirology. Reviewer for Viruses and Molecules.

Wölk, Benno (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschrift Journal of Clinical Virology.