KARL SEBASTIAN LANG

Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber

Einleitung

Die persistierende Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit.¹ Beide Viren sind nur schwach zytopathogen, können jedoch eine massive Schädigung der Leber verursachen mit Auftreten von Fettleber, Leberfibrose und hepatozellulären Karzinomen. Während einer Infektion mit Hepatitis induzierenden Viren spielen CD8⁺-T-Zellen eine entscheidende Rolle.² Die CD8-Lymphozyten können einerseits durch schnelle Aktivierung die Ausbreitung des Virus kontrollieren und eine Chronifizierung der Infektion verhindern. Andererseits kann bei persistierender Infektion die kontinuierliche Aktivierung von CD8-T-Zellen zu massiver Leberzellschädigung führen.³ Ob eine Infektion persistiert, wird somit durch die Geschwindigkeit und Stärke der virusspezifischen CD8-T-Zellantwort in der Leber beeinflusst. Zunächst müssen virusspezifische CD8-T-Zellen geprägt werden. Dann wandern sie in die Leber und treffen dort auf das Virusantigen, wodurch die Produktion von Zytokinen (hauptsächlich IFN- γ und TNF- α) induziert wird.⁴ Zusätzlich werden Perforine gebildet, die direkt zytotoxisch wirken. Die Expression des FAS-Liganden auf CD8-T-Zellen kann Apoptose auslösen.⁵

Eine Infektion mit dem lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV) in der Maus ähnelt in vielen Fällen einer nicht chronisch verlaufenden Hepatitis-C-Virusinfektion im Menschen. Ebenfalls sind CD8-T-Zellen essenziell für die Kontrolle.⁶ Ebenso tritt der Leberschaden nicht durch das Virus selbst, sondern durch Zerstörung der Hepatozyten durch CD8-T-Zellen auf. Zwei Stämme des LCMV werden häufig im Tiermodell verwendet. Der LCMV-Stamm Armstrong ist ein neurotropes Virus, das nach Infektion häufig ins zentrale Nervensystem streut und dort eine Meningitis induziert.⁷ Der Stamm LCMV WE repliziert in Makrophagen. Am vierten Tag der Infektion werden Hepatozyten infiziert.⁸ Je langsamer die Immunantwort gegen LCMV in der Leber reagiert, umso länger kann sich das Virus in der Leber ausbreiten und umso höher wird ihre Viruslast. Bei einer Immunreaktion gegen virusinfizierte Hepatozyten korreliert der Leberzelluntergang direkt mit der

¹ Vgl. Rehmann und Nascimbeni (2005).

² Vgl. Ferrari *et al.* (1990), Rehmann *et al.* (1995), Sobao *et al.* (2002) sowie Thimme *et al.* (2001).

³ Vgl. Recher *et al.* (2007) sowie Zinkernagel *et al.* (1986).

⁴ Vgl. Rehmann und Nascimbeni (2005).

⁵ Vgl. Rehmann und Nascimbeni (2005).

⁶ Vgl. Zinkernagel *et al.* (1985).

⁷ Vgl. Ahmed *et al.* (1984) sowie Ahmed und Oldstone (1988).

⁸ Vgl. Zinkernagel *et al.* (1986).

Viruslast.⁹ Eine sekundäre Aktivierung des Immunsystems kann aber den Ausgang der Infektion beeinflussen.¹⁰ Der Vorteil des Modells ist es, dass infizierte C57BL/6-Mäuse eine transiente Hepatitis von circa sieben Tagen entwickeln. Mit Hilfe von Gentergetingstrategien können einzelne Gene in C57BL/6-Mäusen mutiert werden. Eine veränderte Viruskontrolle in einer solchen mutierten Maus weist auf die Bedeutung des Gens bei der Virusvermehrung oder der Immunantwort gegen das Virus hin. Durch weitere Experimente kann man untersuchen, wie dieses Gen die Viruskontrolle beeinflusst. Wenn Gene, die in diesem Modell wichtig für die Viruskontrolle sind, auch bei humaner Hepatitis eine wichtige Rolle spielen, spricht das für die Eignung des Modells, humane Hepatitis zu untersuchen. Im Folgenden soll eine Übersicht gegeben werden, welche Gene bei einer solchen Maushepatitis eine Rolle spielen und inwieweit dies mit Ergebnissen aus klinischen Studien zur Infektion mit dem humanen Hepatitis-C-Virus korreliert (Tab. 1).

Gene, die bei angeborener Immunität eine Rolle spielen

Für die Kontrolle von Viren ist eine schnelle Aktivierung der angeborenen Immunität essenziell.¹¹ Diese ist vor allem durch die direkte antivirale Wirkung des Interferon-alpha wichtig.¹² Ohne eine effiziente Interferonantwort kann LCMV nicht kontrolliert werden.¹³ Ähnliche Daten wurden bei humaner Hepatitis gefunden. Dort können Polymorphismen im Interferonrezeptor den Erfolg der Interferontherapie beeinflussen.¹⁴ Für die Aktivierung der angeborenen Immunität ist die Erkennung der Viren durch so genannte *Pattern Recognition Receptors* (PRR) wichtig. Die wichtigsten PRR für Viruserkennung sind die TOLL-ähnlichen Rezeptoren (TLR) 3, 4, 7, 8 und 9 und die RNA-Helikase RIG-I.¹⁵ Wie Interferon bei einer LCMV-Infektion induziert wird, ist noch nicht eindeutig geklärt.¹⁶ Während TOLL-ähnliche Rezeptoren keinen starken Einfluss auf die LCMV-spezifische Interferoninduktion haben, ist ein Adaptormolekül, MyD88, essenziell, um eine Infektion zu kontrollieren.¹⁷

Obwohl TLR3 nicht direkt von LCMV aktiviert wird, wurde in einem Modell für LCMV-assoziierte autoimmune Hepatitis (alb-1) gezeigt, dass eine Aktivierung von TLR3 eine autoimmune Hepatitis verschlechtern kann.¹⁸ In der Leber führte diese Stimulation von TLR3 zur Produktion von CXCL9, einem Chemokin, das CD8⁺-T-Zellen an den Ort der Produktion lockt. Eine Stimulation der angeborenen Immunität führte so zu einer Vermehrung der CD8⁺-T-Zellen in der Leber. Die Blockade aller G-Protein-gekoppelten Chemokinsignalwege verhinderte die Entstehung einer Autoimmunhepatitis. Eine komplette Inhibition der Chemokinsignalwege führte auch zu einer Verzögerung der Viruskontrolle.

⁹ Vgl. Zinkernagel *et al.* (1986).

¹⁰ Vgl. Puglielli *et al.* (1999).

¹¹ Vgl. Areschoug und Gordon (2008) sowie Areschoug und Gordon (2009).

¹² Vgl. Muller *et al.* (1994).

¹³ Vgl. Muller *et al.* (1994).

¹⁴ Vgl. Tsukada *et al.* (2009) sowie Welzel *et al.* (2009).

¹⁵ Vgl. Bowie und Unterholzner (2008).

¹⁶ Vgl. Jung *et al.* (2008).

¹⁷ Vgl. Lang *et al.* (2005a).

¹⁸ Vgl. Lang *et al.* (2006).

Gene, die bei angeborener Immunität eine Rolle spielen

Funktion	Gene	LCMV-Hepatitis	humane Hepatitis
Aktivierung der angeborenen Immunität	RIG-I, TLRs		(Horner und Gale 2009)
Signalkaskade der angeborenen Immunität	MyD88	(Lang <i>et al.</i> 2005a)	
Antiviralwirkung	Interferon type I	(Muller <i>et al.</i> 1994)	(Tsukada <i>et al.</i> 2009; Welzel <i>et al.</i> 2009)
proinflammatorisch	TNF-alpha	(Liu <i>et al.</i> 2006)	(Chen <i>et al.</i> 2007; Dai <i>et al.</i> 2006; Lio <i>et al.</i> 2003)

Gene, die die T-Zellen beeinflussen

Funktion	Gene	LCMV-Hepatitis	humane Hepatitis
Antigenerkennung	MHC I, Tap, TCR, CD8	(Zinkernagel <i>et al.</i> 1985)	(Chuang <i>et al.</i> 2007; McKiernan <i>et al.</i> 2004; Neumann-Haefelin <i>et al.</i> 2006; Neumann-Haefelin und Thimme 2007; Thio <i>et al.</i> 2002)
T-Zellstimulation	IL-2	(Kasaian und Biron 1990)	(Semmo <i>et al.</i> 2005)
T-Zellstimulation	IL-7	(Pellegrini <i>et al.</i> 2009)	(Boettler <i>et al.</i> 2006)
T-Zell exhaustion	PD-1	(Barber <i>et al.</i> 2006)	(Penna <i>et al.</i> 2007; Radziewicz <i>et al.</i> 2007; Urbani <i>et al.</i> 2006)
T-Zellstimulation	IFN-I	(Kolumam <i>et al.</i> 2005)	
Inhibition der Immunantwort	IL10	(Brooks <i>et al.</i> 2006; Ejrnaes <i>et al.</i> 2006)	(Knapp <i>et al.</i> 2003; Lio <i>et al.</i> 2003; Mangia <i>et al.</i> 2004; Oleksyk <i>et al.</i> 2005; Yee <i>et al.</i> 2001)
antiviral	IFNγ	(Guidotti <i>et al.</i> 1999)	(Dai <i>et al.</i> 2005)
direkt zytotoxisch	Perforine	(Kagi <i>et al.</i> 1994)	

Gene, die die B-Zellantwort beeinflussen

Funktion	Gene	LCMV-Hepatitis	humane Hepatitis
neutralisierende Antikörper		(Battegay <i>et al.</i> 1994)	(Chapel <i>et al.</i> 2001; Christie <i>et al.</i> 1997; Pestka <i>et al.</i> 2007; Yu <i>et al.</i> 2004)

Gene, das Zielorgan beeinflussen

Funktion	Gene	LCMV-Hepatitis	humane Hepatitis
Durchblutung	Serotonin	(Lang <i>et al.</i> 2008)	
Chemokinproduktion		(Lang <i>et al.</i> 2006)	
	iNOS	(Guidotti <i>et al.</i> 2000)	

Tab. 1: Zusammenstellung von immunologisch relevanten Genen, die bei der Maushepatitis und/oder bei virusinduzierter humaner Hepatitis von Bedeutung sind

Gene, die die CD8-T-Zellen beeinflussen

CD8-T-Zellen sind für die Kontrolle von LCMV und HCV essenziell. Eine LCMV-Infektion in Mäusen mit einem Gendefekt in der Antigenerkennung kann nicht dauerhaft kontrolliert werden. Diese Gene schließen MHC I (präsentiert CD8-T-Zellen-Virusantigene), T-Zellrezeptor (TZR, erkennt virusinfizierte Zellen), CD8 (wichtiger Korezeptor des TZR) und Tap1 (transportiert Antigene auf MHC I) mit ein. Auch in humanen Studien wurden sämtliche Polymorphismen in Genen der Antigenpräsentation gefunden, die die Persistenz von HCV beeinflussen.¹⁹

Für eine suffiziente T-Zellantwort ist eine starke Stimulation essenziell. Die Rolle von IL-2 in diesem Prozess ist nicht klar. Zwar wurde gezeigt, dass die Inhibition von IL-2 durch Cyclosporin eine LCMV-Infektion verzögern kann,²⁰ dennoch können IL-2-defiziente Mäuse eine Infektion mit 200PFU kontrollieren.²¹ Eine frühe therapeutische Applikation von IL-2 ist für eine Viruskontrolle im Mausmodell vorteilhaft.²² Im Menschen wurde ein Polymorphismus im IL-2-Gen gefunden, der ebenfalls zu einer verminderten Viruskontrolle führt.²³ Interleukin-7 ist ein wichtiger Überlebensfaktor von CD4- und CD8-T-Zellen.²⁴ Es gibt einige Studien, die eine verminderte Viruskontrolle mit einem verminderten IL-7-Signal in CD8-T-Zellen korrelieren. Weiterhin wurde gezeigt, dass die therapeutische Applikation von IL-7 eine Viruskontrolle positiv beeinflusst.²⁵ Auch dieses Gen wurde bei einer Hepatitis-B-Virus Infektion untersucht. Wie im LCMV-Modell korreliert eine hohe Expression der Alpha-Kette des IL-7-Rezeptors (CD127) mit einer Ausbildung von HBV-spezifischen Gedächtnis-T-Zellen.²⁶

Die Aktivierung von dendritischen Zellen kann die CD8-T-Zellfunktion entscheidend beeinflussen. So können dendritische Zellen über Expression von PD-1-Liganden CD8-T-Zellen hemmen. Das Fehlen eines solchen Liganden verbessert die CD8-T-Zellfunktion mit einer schnelleren Kontrolle des persistierenden Virus.²⁷ In chronischer Infektion mit HCV wurde eine starke Expression von PD-1 gefunden.²⁸ Es bleibt unklar, ob bei humaner Hepatitis ein therapeutischer Block von PD-1 die Viruskontrolle positiv beeinflussen kann. Im LCMV-Mausmodell wurde dies gezeigt.²⁹

Sämtliche Polymorphismen im IL-10-Gen beeinflussen den Outcome einer HCV-Infektion.³⁰ Je stärker das IL-10-Signal ist, desto eher führt eine Infektion zur Persistenz des Virus. Im LCMV-Mausmodell wurde gezeigt, dass ein Fehlen von IL-10 die Viruskontrol-

¹⁹ Vgl. McKiernan *et al.* (2004), Neumann-Haefelin *et al.* (2006), Neumann-Haefelin und Thimme 2007) sowie Thio *et al.* (2002).

²⁰ Vgl. Kasaian und Biron (1990).

²¹ Vgl. Kundig *et al.* (1993).

²² Vgl. Blattman *et al.* (2003).

²³ Vgl. Semmo *et al.* (2005).

²⁴ Vgl. Mazzucchelli und Durum (2007).

²⁵ Vgl. Pellegrini *et al.* (2009).

²⁶ Vgl. Boettler *et al.* (2006).

²⁷ Vgl. Barber *et al.* (2006).

²⁸ Vgl. Penna *et al.* (2007), Radziejewicz *et al.* (2007) sowie Urbani *et al.* (2006).

²⁹ Vgl. Ha *et al.* (2008).

³⁰ Vgl. Knapp *et al.* (2003), Lio *et al.* (2003), Mangia *et al.* (2004), Oleksyk *et al.* (2005) sowie Yee *et al.* (2001).

le beschleunigt.³¹ Dies wurde auf die direkte Wirkung von IL-10 auf CD8-T-Zellexpansion zurückgeführt. Durch eine therapeutische Hemmung des IL-10 konnte so eine chronisch verlaufende Infektion ausheilen.³²

Für die Kontrolle des LCMV sind vor allem die Effektoren Perforin und Interferon-gamma entscheidend. Perforin kann virusinfizierte Zellen direkt töten,³³ während Interferon-gamma direkt antiviral wirkt.³⁴ Die Rolle von Perforin bei humaner Hepatitisinfektion ist nicht so eindeutig, auch gibt es zur Rolle von Interferon-gamma nur wenige Hinweise.³⁵

Gene, die die B-Zell-Antwort beeinflussen

B-Zellen sind für die Langzeitkontrolle des LCMV essenziell.³⁶ Diese tragen vor allem durch Produktion von neutralisierenden Antikörpern zur Viruskontrolle bei. Daher können Mäuse mit Mutation von MHC II (ist wichtig für die Antigenerkennung von CD4-T-Zellen), CD4 (wichtiger Korezeptor auf CD4-T-Zellen) und JH (codiert für die schwere Antikörperkette) eine LCMV-Infektion nicht langfristig kontrollieren. Interessanterweise führt nicht nur eine zu schwache Aktivierung der CD4-Antwort zur Verminderung der neutralisierenden Antikörper.³⁷ Eine starke Aktivierung von virusspezifischen CD4⁺-T-Zellen führt erstaunlicherweise ebenso zur Persistenz von LCMV in der Leber. Es traten so genannte virale Nischen auf.³⁸ Deren Entstehung kann durch die hervorgerufene CD4-abhängige Immunpathologie oder durch Unterdrückung der Bildung neutralisierender Antikörper durch CD4⁺-T-Zellen erklärt werden.³⁹ In beiden Fällen könnte eine Abnahme der CD4-Hilfe durch spezifische Toleranz zum milderen Verlauf der Hepatitis beitragen.⁴⁰

Auch bei humaner Hepatitis wird klar, dass eine starke Induktion von neutralisierenden Antikörpern mit einer guten Viruskontrolle korreliert.⁴¹ Welche Gene eine solche gute Antikörperantwort beeinflussen, ist unklar und muss sowohl im Mausmodell als auch im humanen System weiter untersucht werden.

Gene, die das Zielorgan beeinflussen

Bei Leberzellschädigung wird NO gebildet.⁴² NO reagiert mit ROS zu Peroxynitrit, das mit CD95 reagiert. Auf diese Weise wird CD95 inaktiviert.⁴³ In Abhängigkeit von Zelltyp, Konzentration und Anwesenheit von Kostimulatoren kann NO Apoptose auslösen oder

³¹ Vgl. Brooks *et al.* (2006).

³² Vgl. Ejrnaes *et al.* (2006).

³³ Vgl. Kagi *et al.* (1994).

³⁴ Vgl. Guidotti *et al.* (1999).

³⁵ Vgl. Dai *et al.* (2005).

³⁶ Vgl. Battegay *et al.* (1994).

³⁷ Vgl. Recher *et al.* (2004).

³⁸ Vgl. Lang *et al.* (2007).

³⁹ Vgl. Lang *et al.* (2005b).

⁴⁰ Vgl. Cervantes-Barragan *et al.* (2007).

⁴¹ Vgl. Chapel *et al.* (2001), Christie *et al.* (1997), Pestka *et al.* (2007) sowie Yu *et al.* (2004).

⁴² Vgl. Kamanaka *et al.* (2003), Kurabayashi *et al.* (2005) sowie Venkatraman *et al.* (2004).

⁴³ Vgl. Reinehr *et al.* (2006).

hemmen.⁴⁴ Bei der Bildung von NO spielt die induzierbare NO-Synthase (iNOS) eine entscheidende Rolle.⁴⁵ Neben seiner Wirkung auf die CD95-Signalkaskade beeinflusst NO die Mikrozirkulation.⁴⁶

Bei den Untersuchungen an LCMV-infizierten Mäusen wurde die überraschende Beobachtung gemacht, dass virale Replikation in der Leber zur Anhäufung von Thrombozyten führt. Dieser Befund korrelierte mit einer Drosselung der hepatischen Mikrozirkulation während einer viralen Infektion. Mit Hilfe einer serotonindefizienten Maus (*tph1^{-/-}*) konnte gezeigt werden, dass die starke Reduktion der hepatischen Mikrozirkulation serotoninabhängig ist. Das Fehlen von Serotonin verhinderte den Leberschaden nach einer Infektion mit LCMV⁴⁷ und förderte gleichzeitig die Kontrolle des Virus durch CD8-T-Zellen. Ob die Aktivierung von Thrombozyten beim Menschen Auswirkungen auf den Virusverlauf hat, bleibt unklar.

Abschließende Fragestellung

Sämtliche Gene, die für eine Kontrolle des LCMV im Mausmodell wichtig sind, spielen auch bei humaner Hepatitis eine Rolle. Durch diese Tatsache ist anzunehmen, dass auch weitere Entdeckungen in diesem Mausmodell eine Relevanz für die humane Hepatitis haben. Dennoch hat das Mausmodell zwei Nachteile: Erstens können Gene, die direkt die Virusreplikation in Zellen beeinflussen, oder Gene, die durch das Virus selbst beeinflusst werden (wie zum Beispiel NS3-4A mit RIG-I), in diesem Modell nicht entdeckt werden.⁴⁸ Zweitens entwickeln Mäuse auch bei Persistenz des LCMV keine starke Leberfibrose. Daher ist das LCMV-Modell für die Untersuchung der virusinduzierten Leberfibrose vermutlich nur begrenzt geeignet.

Literatur

- AHMED, R., J. A. BYRNE und M. B. OLDSTONE (1984). „Virus specificity of cytotoxic T lymphocytes generated during acute lymphocytic choriomeningitis virus infection: role of the H-2 region in determining cross-reactivity for different lymphocytic choriomeningitis virus strains“, *Journal of Virology* 51, 34–41.
- AHMED, R. und M. B. OLDSTONE (1988). „Organ-specific selection of viral variants during chronic infection“, *Journal of Experimental Medicine* 167, 1719–1724.
- ARESCHOUG, T. und S. GORDON (2008). „Pattern recognition receptors and their role in innate immunity: focus on microbial protein ligands“, *Contributions to Microbiology* 15, 45–60.
- ARESCHOUG, T. und S. GORDON (2009). „Scavenger receptors: role in innate immunity and microbial pathogenesis“, *Cellular Microbiology* 11, 1160–1169.
- BAO, X., J. CUI, Y. WU, X. HAN, C. GAO, Z. HUA *et al.* (2007). „The roles of endogenous reactive oxygen species and nitric oxide in triptolide-induced apoptotic cell death in macrophages“, *Journal of Molecular Medicine* 85, 85–98.

⁴⁴ Vgl. Bao *et al.* (2007), Dimmeler *et al.* (1997), Dimmeler und Zeiher (1999), Haendeler *et al.* (1999) sowie Taylor *et al.* (2003).

⁴⁵ Vgl. Kamanaka *et al.* (2003), Kurabayashi *et al.* (2005) sowie Venkatraman *et al.* (2004).

⁴⁶ Vgl. Chen *et al.* (2003), Eum *et al.* (2007), Ishikawa *et al.* (2004), Kim und Lee (2004), Koeppel *et al.* (2007) sowie Whittle *et al.* (2001).

⁴⁷ Vgl. Lang *et al.* (2008).

⁴⁸ Vgl. Meylan *et al.* (2005).

- BARBER, D. L., E. J. WHERRY, D. MASOPUST, B. ZHU, J. P. ALLISON, A. H. SHARPE *et al.* (2006). „Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection“, *Nature* 439, 682–687.
- BATTEGAY, M., D. MOSKOPHIDIS, A. RAHEMTULLA, H. HENGARTNER, T. W. MAK und R. M. ZINKERNAGEL (1994). „Enhanced establishment of a virus carrier state in adult CD4+ T-cell-deficient mice“, *Journal of Virology* 68, 4700–4704.
- BLATTMAN, J. N., J. M. GRAYSON, E. J. WHERRY, S. M. KAECH, K. A. SMITH und R. AHMED (2003). „Therapeutic use of IL-2 to enhance antiviral T-cell responses in vivo“, *Nature Medicine* 9, 540–547.
- BOETTLER, T., E. PANTHER, B. BENGSCH, N. NAZAROVA, H. C. SPANGENBERG, H. E. BLUM *et al.* (2006). „Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8+ T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection“, *Journal of Virology* 80, 3532–3540.
- BOWIE, A. G. und L. UNTERHOLZNER (2008). „Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling“, *Nature Reviews Immunology* 8, 911–922.
- BROOKS, D. G., M. J. TRIFILO, K. H. EDELMANN, L. TEYTON, D. B. MCGAVERN und M. B. OLDSTONE (2006). „Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature Medicine* 12:1301–1309.
- CERVANTES-BARRAGAN, L., R. ZUST, F. WEBER, M. SPIEGEL, K. S. LANG, S. AKIRA *et al.* (2007). „Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon“, *Blood* 109, 1131–1137.
- CHAPEL, H. M., J. M. CHRISTIE, V. PEACH und R. W. CHAPMAN (2001). „Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C“, *Clinical Immunology* 99, 320–324.
- CHEN, T., R. ZAMORA, B. ZUCKERBRAUN und T. R. BILLIAR (2003). „Role of nitric oxide in liver injury“, *Current Molecular Medicine* 3, 519–526.
- CHEN, T. Y., Y. S. HSIEH, T. T. WU, S. F. YANG, C. J. WU, G. J. TSAY *et al.* (2007). „Impact of serum levels and gene polymorphism of cytokines on chronic hepatitis C infection“, *Translational Research* 150, 116–121.
- CHRISTIE, J. M., C. J. HEALEY, J. WATSON, V. S. WONG, M. DUDDRIDGE, N. SNOWDEN *et al.* (1997). „Clinical outcome of hypogammaglobulinaemic patients following outbreak of acute hepatitis C: 2 year follow up“, *Clinical and Experimental Immunology* 110, 4–8.
- CHUANG, W. C., F. SARKODIE, C. J. BROWN, S. OWUSU-OFORI, J. BROWN, C. LI *et al.* (2007). „Protective effect of HLA-B57 on HCV genotype 2 infection in a West African population“, *Journal of Medical Virology* 79, 724–733.
- DAI, C. Y., W. L. CHUANG, W. Y. CHANG, S. C. CHEN, L. P. LEE, M. Y. HSIEH *et al.* (2005). „Polymorphisms in the interferon-gamma gene at position +874 in patients with chronic hepatitis C treated with high-dose interferon-alpha and ribavirin“, *Antiviral Research* 67, 93–97.
- DAI, C. Y., W. L. CHUANG, W. Y. CHANG, S. C. CHEN, L. P. LEE, M. Y. HSIEH *et al.* (2006). „Tumor necrosis factor- α promoter polymorphism at position -308 predicts response to combination therapy in hepatitis C virus infection“, *Journal of Infectious Diseases* 193, 98–101.
- DIMMELER, S., J. HAENDELER, M. NEHLS und A. M. ZEIHNER (1997). „Suppression of apoptosis by nitric oxide via inhibition of interleukin-1 β -converting enzyme (ICE)-like and cysteine protease protein (CPP)-32-like proteases“, *Journal of Experimental Medicine* 185, 601–607.
- DIMMELER, S. und A. M. ZEIHNER (1999). „Nitric oxide – an endothelial cell survival factor“, *Cell Death and Differentiation* 6, 964–968.
- EJRNAES, M., C. M. FILIPPI, M. M. MARTINIC, E. M. LING, L. M. TOGHER, S. CROTTY *et al.* (2006). „Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade“, *Journal of Experimental Medicine* 203, 2461–2472.

- EUM, H. A., S. W. PARK und S. M. LEE (2007). „Role of nitric oxide in the expression of hepatic vascular stress genes in response to sepsis“, *Nitric Oxide* 17, 126–133.
- FERRARI, C., A. PENNA, A. BERTOLETTI, A. VALLI, A. D. ANTONI, T. GIUBERTI *et al.* (1990). „Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection“, *Journal of Immunology* 145, 3442–3449.
- GUIDOTTI, L. G., P. BORROW, A. BROWN, H. MCCLARY, R. KOCH, F. V. CHISARI (1999). „Non-cytopathic clearance of lymphocytic choriomeningitis virus from the hepatocyte“, *Journal of Experimental Medicine* 189, 1555–1564.
- GUIDOTTI, L. G., H. MCCLARY, J. M. LOUDIS und F. V. CHISARI (2000). „Nitric oxide inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice“, *Journal of Experimental Medicine* 191, 1247–1252.
- HA, S. J., S. N. MUELLER, E. J. WHERRY, D. L. BARBER, R. D. AUBERT, A. H. SHARPE *et al.* (2008). „Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection“, *Journal of Experimental Medicine* 205, 543–555.
- HAENDELER, J., A. M. ZEIHNER und S. DIMMELER (1999). „Nitric oxide and apoptosis“, *Vitamin Hormon* 57, 49–77.
- HORNER, S. M. und M. GALE (2009). „Intracellular Innate Immune Cascades and Interferon Defenses That Control Hepatitis C Virus“, *Journal of Interferon and Cytokine Research* 29, 489–498.
- ISHIKAWA, M., K. Y. STOKES, J. H. ZHANG, A. NANDA und D. N. GRANGER (2004). „Cerebral microvascular responses to hypercholesterolemia: roles of NADPH oxidase and P-selectin“, *Circulation Research* 94, 239–244.
- JUNG, A., H. KATO, Y. KUMAGAI, H. KUMAR, T. KAWAI, O. TAKEUCHI *et al.* (2008). „Lymphocytoid choriomeningitis virus activates plasmacytoid dendritic cells and induces a cytotoxic T-cell response via MyD88“, *Journal of Virology* 82, 196–206.
- KAGI, D., B. LEDERMANN, K. BURKI, P. SEILER, B. ODERMATT, K. J. OLSEN *et al.* (1994). „Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice“, *Nature* 369, 31–37.
- KAMANAKA, Y., A. KAWABATA, H. MATSUYA, C. TAGA, F. SEKIGUCHI und N. KAWAO (2003). „Effect of a potent iNOS inhibitor (ONO-1714) on acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat“, *Life Sciences* 74, 793–802.
- KASAIAN, M. T. und C. A. BIRON (1990). „Effects of cyclosporin A on IL-2 production and lymphocyte proliferation during infection of mice with lymphocytic choriomeningitis virus“, *Journal of Immunology* 144, 299–306.
- KIM, S. H. und S. M. LEE (2004). „Expression of hepatic vascular stress genes following ischemia/reperfusion and subsequent endotoxemia“, *Archives of Pharmacological Research* 27, 769–775.
- KNAPP, S., B. J. HENNIG, A. J. FRODSHAM, L. ZHANG, S. HELLIER, M. WRIGHT *et al.* (2003). „Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection“, *Immunogenetics* 55, 362–369.
- KOEPPEL, T. A., N. MIHALJEVIC, B. KRAENZLIN, M. LOEHR, R. JESENOSKY, S. POST *et al.* (2007). „Enhanced iNOS gene expression in the steatotic rat liver after normothermic ischemia“, *European Surgical Research* 39, 303–311.
- KOLUMAM, G. A., S. THOMAS, L. J. THOMPSON, J. SPRENT und K. MURALI-KRISHNA (2005). „Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection“, *Journal of Experimental Medicine* 202, 637–650.
- KUNDIG, T. M., H. SCHORLE, M. F. BACHMANN, H. HENGARTNER, R. M. ZINKERNAGEL und I. HORAK (1993). „Immune responses in interleukin-2-deficient mice“, *Science* 262, 1059–1061.

- KURABAYASHI, M., I. TAKEYOSHI, D. YOSHINARI, Y. KOIBUCHI, T. OHKI, K. MATSUMOTO *et al.* (2005). „NO donor ameliorates ischemia-reperfusion injury of the rat liver with iNOS attenuation“, *Journal of Investigative Surgery* 18, 193–200.
- LANG, K. S., M. RECHER, T. JUNT, A. A. NAVARINI, N. L. HARRIS, S. FREIGANG *et al.* (2005a). „Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease“, *Nature Medicine* 11, 138–145.
- LANG, K. S., M. RECHER, A. A. NAVARINI, N. L. HARRIS, M. LOHNING, T. JUNT *et al.* (2005b). „Inverse correlation between IL-7 receptor expression and CD8 T cell exhaustion during persistent antigen stimulation“, *European Journal of Immunology* 35, 738–745.
- LANG, K. S., P. GEORGIEV, M. RECHER, A. A. NAVARINI, A. BERGTHALER, M. HEIKENWALDER *et al.* (2006). „Immunoprivileged status of the liver is controlled by Toll-like receptor 3 signaling“, *Journal of Clinical Investigation* 116, 2456–2463.
- LANG, K. S., A. N. HEGAZY, P. A. LANG, B. ESCHLI, M. LOHNING, H. HENGARTNER *et al.* (2007). „‘Negative vaccination’ by specific CD4 T cell tolerisation enhances virus-specific protective antibody responses“, *PLoS ONE* 2, e1162.
- LANG, P. A., C. CONTALDO, P. GEORGIEV, A. M. EL-BADRY, M. RECHER, M. KURRER *et al.* (2008). „Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin“, *Nature Medicine* 14, 756–761.
- LIO, D., C. CARUSO, R. DI STEFANO, G. COLONNA ROMANO, D. FERRARO, L. SCOLA *et al.* (2003). „IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection“, *Human Immunology* 64, 674–680.
- LIU, F., R. FEUER, D. E. HASSETT and J. L. WHITTON (2006). „Peptide vaccination of mice immune to LCMV or vaccinia virus causes serious CD8 T cell-mediated, TNF-dependent immunopathology“, *Journal of Clinical Investigation* 116, 465–475.
- MANGIA, A., R. SANTORO, M. PIATTELLI, V. PAZIENZA, G. GRIFA, A. IACOBELLIS *et al.* (2004). „IL-10 haplotypes as possible predictors of spontaneous clearance of HCV infection“, *Cytokine* 25, 103–109.
- MAZZUCHELLI, R. und S. K. DURUM (2007). „Interleukin-7 receptor expression: intelligent design“, *Nature Reviews Immunology* 7, 144–154.
- MCKIERNAN, S. M., R. HAGAN, M. CURRY, G. S. McDONALD, A. KELLY, N. NOLAN *et al.* (2004). „Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source“, *Hepatology* 40, 108–114.
- MEYLAN, E., J. CURRAN, K. HOFMANN, D. MORADPOUR, M. BINDER, R. BARTENSCHLAGER *et al.* (2005). „Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus“, *Nature* 437, 1167–1172.
- MULLER, U., U. STEINHOFF, L. F. REIS, S. HEMMI, J. PAVLOVIC, R. M. ZINKERNAGEL *et al.* (1994). „Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense“, *Science* 264, 1918–1921.
- NEUMANN-HAEFELIN, C., S. MCKIERNAN, S. WARD, S. VIAZOV, H. C. SPANGENBERG, T. KILLINGER *et al.* (2006). „Dominant influence of an HLA-B27 restricted CD8+ T cell response in mediating HCV clearance and evolution“, *Hepatology* 43, 563–572.
- NEUMANN-HAEFELIN, C. und R. THIMME (2007). „Impact of the genetic restriction of virus-specific T-cell responses in hepatitis C virus infection“, *Genes and Immunity* 8, 181–192.
- OLEKSYK, T. K., C. L. THIO, A. L. TRUELOVE, J. J. GOEDERT, S. M. DONFIELD, G. D. KIRK *et al.* (2005). „Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in the IL10 region associated with HCV clearance“, *Genes and Immunity* 6, 347–357.
- PELEGRINI, M., T. CALZASCIA, A. R. ELFORD, A. SHAHINIAN, A. E. LIN, D. DISSANAYAKE *et al.* (2009). „Adjuvant IL-7 antagonizes multiple cellular and molecular inhibitory networks to enhance immunotherapies“, *Nature Medicine* 15, 528–536.

- PENNA, A., M. PILLI, A. ZERBINI, A. ORLANDINI, S. MEZZADRI, L. SACCHELLI *et al.* (2007). „Dysfunction and functional restoration of HCV-specific CD8 responses in chronic hepatitis C virus infection“, *Hepatology* 45, 588–601.
- PESTKA, J. M., M. B. ZEISEL, E. BLASER, P. SCHURMANN, B. BARTOSCH, F. L. COSSET *et al.* (2007). „Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 6025–6030.
- PUGLIELLI, M. T., J. L. BROWNING, A. W. BREWER, R. D. SCHREIBER, W. J. SHIEH, J. D. ALTMAN *et al.* (1999). „Reversal of virus-induced systemic shock and respiratory failure by blockade of the lymphotoxin pathway“, *Nature Medicine* 5, 1370–1374.
- RADZIEWICZ, H., C. C. IBEGBU, M. L. FERNANDEZ, K. A. WORKOWSKI, K. OBIDEEN, M. WEHBI *et al.* (2007). „Liver-infiltrating lymphocytes in chronic human hepatitis C virus infection display an exhausted phenotype with high levels of PD-1 and low levels of CD127 expression“, *Journal of Virology* 81, 2545–2553.
- RECHER, M., K. S. LANG, L. HUNZIKER, S. FREIGANG, B. ESCHLI, N. L. HARRIS *et al.* (2004). „Deliberate removal of T cell help improves virus-neutralizing antibody production“, *Nature Immunology* 5, 934–942.
- RECHER, M., K. S. LANG, A. A. NAVARINI, L. HUNZIKER, P. A. LANG, K. FINK *et al.* (2007). „Extralymphatic virus sanctuaries as a consequence of potent T-cell activation“, *Nature Medicine* 13, 1316–1323.
- REHERMANN, B., P. FOWLER, J. SIDNEY, J. PERSON, A. REDEKER, M. BROWN *et al.* (1995). „The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis“, *Journal of Experimental Medicine* 181, 1047–1058.
- REHERMANN, B. und M. NASCIMBENI (2005). „Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection“, *Nature Reviews Immunology* 5, 215–229.
- REINEHR, R., S. BECKER, J. BRAUN, A. EBERLE, S. GREYER-BECK und D. HÄUSSINGER (2006). „Endosomal acidification and activation of NADPH oxidase isoforms are upstream events in hyperosmolarity-induced hepatocyte apoptosis“, *Journal of Biological Chemistry* 281, 23150–23166.
- SEMMO, N., C. L. DAY, S. M. WARD, M. LUCAS, G. HARCOURT, A. LOUGHRY *et al.* (2005). „Preferential loss of IL-2-secreting CD4+ T helper cells in chronic HCV infection“, *Hepatology* 41, 1019–1028.
- SOBAO, Y., H. TOMIYAMA, K. SUGI, M. TOKUNAGA, T. UENO, S. SAITO *et al.* (2002). „The role of hepatitis B virus-specific memory CD8 T cells in the control of viral replication“, *Journal of Hepatology* 36, 105–115.
- TAYLOR, E. L., I. L. MEGSON, C. HASLETT und A. G. ROSSI (2003). „Nitric oxide: a key regulator of myeloid inflammatory cell apoptosis“, *Cell Death and Differentiation* 10, 418–430.
- THIMME, R., D. OLDACH, K. M. CHANG, C. STEIGER, S. C. RAY und F. V. CHISARI (2001). „Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection“, *Journal of Experimental Medicine* 194, 1395–1406.
- THIO, C. L., X. GAO, J. J. GOEDERT, D. VLAHOV, K. E. NELSON, M. W. HILGARTNER *et al.* (2002). „HLA-Cw*04 and hepatitis C virus persistence“, *Journal of Virology* 76, 4792–4797.
- TSUKADA, H., H. OCHI, T. MAEKAWA, H. ABE, Y. FUJIMOTO, M. TSUGE *et al.* (2009). „A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C“, *Gastroenterology* 136, 1796–1805 e1796.
- URBANI, S., B. AMADEI, D. TOLA, M. MASSARI, S. SCHIVAZAPPA, G. MISSALE *et al.* (2006). „PD-1 expression in acute hepatitis C virus (HCV) infection is associated with HCV-specific CD8 exhaustion“, *Journal of Virology* 80, 11398–11403.

- VENKATRAMAN, A., S. SHIVA, A. WIGLEY, E. ULASOVA, D. CHHIENG, S. M. BAILEY *et al.* (2004). „The role of iNOS in alcohol-dependent hepatotoxicity and mitochondrial dysfunction in mice“, *Hepatology* 40, 565–573.
- WELZEL, T. M., T. R. MORGAN, H. L. BONKOVSKY, D. NAISHADHAM, R. M. PFEIFFER, E. C. WRIGHT *et al.* (2009). „Variants in interferon-alpha pathway genes and response to pegylated interferon-Alpha2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus infection in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial“, *Hepatology* 49, 1847–1858.
- WHITTLE, B. J., E. MORSCHL, J. POZSAR, A. P. MORAN und F. LASZLO (2001). „Helicobacter pylori lipopolysaccharide provokes iNOS-mediated acute systemic microvascular inflammatory responses in rat cardiac, hepatic, renal and pulmonary tissues“, *Journal of Physiology Paris* 95, 257–259.
- YEE, L. J., J. TANG, A. W. GIBSON, R. KIMBERLY, D. J. VAN LEEUWEN und R. A. KASLOW (2001). „Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection“, *Hepatology* 33, 708–712.
- YU, M. Y., B. BARTOSCH, P. ZHANG, Z. P. GUO, P. M. RENZI, L. M. SHEN *et al.* (2004). „Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 7705–7710.
- ZINKERNAGEL, R. M., C. J. PFAU, H. HENGARTNER und A. ALTHAGE (1985). „Susceptibility to murine lymphocytic choriomeningitis maps to class I MHC genes – a model for MHC/disease associations“, *Nature* 316, 814–817.
- ZINKERNAGEL, R. M., E. HAENSELER, T. LEIST, A. CERNY, H. HENGARTNER und A. ALTHAGE (1986). „T cell-mediated hepatitis in mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Liver cell destruction by H-2 class I-restricted virus-specific cytotoxic T cells as a physiological correlate of the 51Cr-release assay?“, *Journal of Experimental Medicine* 164, 1075–1092.