



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Rezeptor des FSME-Virus identifiziert

Karin Stiasny

Das Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Virus zirkuliert in großen Teilen Europas (europäischer Subtyp) und Asiens (sibirischer und fernöstlicher Subtyp). Österreich ist eines der stark betroffenen Länder (Endemie-Gebiet), und FSME-Virusinfektionen konnten in allen Bundesländern nachgewiesen werden (s.a. VEI 03/25). Neben der Übertragung des FSME-Virus auf den Menschen durch den Stich einer infizierten Zecke kommt es gelegentlich auch zu Infektionen durch den Verzehr von Rohmilch oder Rohmilchprodukten, insbesondere von solchen aus Ziegen- oder Schafsmilch.

Obwohl die meisten FSME-Virusinfektionen asymptomatisch oder als uncharakteristischer fieberhafter Infekt verlaufen, kann dieses Virus sehr schwere Erkrankungen des Zentralnervensystems verursachen, die typischerweise in zwei Phasen ablaufen. Nach einer ersten Phase mit grippeähnlichen Symptomen, gefolgt von einem symptomfreien Intervall, kommt es bei ~30% der Betroffenen zu einer Entzündung von Gehirnhäuten (Meningitis), Gehirn (Enzephalitis), und/oder Rückenmark (Myelitis). Zur Immunprophylaxe stehen sehr effektive FSME-Impfstoffe mit hoher Schutzrate zur Verfügung. Im Vergleich zu Österreich sind die Durchimpfungsraten in den meisten endemischen Ländern jedoch niedrig, obwohl die FSME-Fallzahlen steigen und sich das Virus, beispielsweise in neuen Gebieten in Westeuropa,

stärker verbreitet. Für FSME-Virusinfektionen gibt es keine spezifische antivirale Therapie.

Trotz der zentralen Rolle zellulärer Rezeptoren für eine Virusinfektion, waren der oder diese des FSME-Virus bisher weitgehend unbekannt. In einem kürzlich in Nature erschienenen Artikel (Mittler et al, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09500-2>) wurde ein Wirtszellmembran-Protein identifiziert, an das das FSME-Virus binden kann, um in Zellen einzudringen und eine Infektion auszulösen. Mithilfe neuester gentechnologischer Methoden, einem genomweiten CRISPR-Cas9-basierten Screening, identifizierten die Autoren das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein (LRP8) als FSME-Virus-Rezeptor. Sie verwendeten die CRISPR-Cas9-Genschere, um systematisch die Funktionen einzelner Gene in Zellen auszuschalten. Anschließend untersuchten die Autoren, ob bestimmte Gendefekte eine Auswirkung auf die Vermehrung des FSME-Virus in diesen modifizierten Zellen hatten. Zellen, die die FSME-Virusinfektion überlebten, fehlte ein bestimmtes Gen, das für LRP8 kodierte. Interessanterweise wird LRP8 stark in Nervenzellen des Gehirns exprimiert und ist somit ein Schlüsselfaktor für die Fähigkeit des FSME-Virus in das zentrale Nervensystem einzudringen und dort eine Entzündung zu verursachen. Des Weiteren konnten die Autoren zeigen, dass das Hüllprotein E („envelope“) des FSME-Virus spezifisch an LRP8 bindet. Die Autoren mischten auch eine lösliche Form von LRP8 mit dem FSME-Virus, bevor sie damit Zellkulturen oder Mäuse infizierten. Die Vorinkubation des Virus mit LRP8 erwies sich dabei als wirksamer Schutz vor einer Infektion und verhinderte eine tödliche Infektion bei Mäusen.

Die Blockierung der Bindung des E-Proteins an LRP8 ist für die Entwicklung neuer Impfstoffe und/oder antiviraler Medikamente von großem Interesse. Deren Design erfordert die Aufklärung der atomaren Struktur des E-Protein-LRP8-Komplexes. Das Ziel wäre es Impfstoffe herzustellen, die Antikörper induzieren, welche die Bindung des Virus an LRP8 effizient blockieren. Solche Antikörper könnten auch als antivirale Medikamente verwendet werden. Zusätzlich kann strukturorientiert nach anderen Wirkstoffen gesucht werden, die sich gegen die

Rezeptor-erkennende Region des E-Proteins richten. Wir können davon ausgehen, dass weitere spannende Publikationen zu diesem Thema erscheinen werden.