|  |  |
| --- | --- |
| Masterarbeit/Bachelorarbeit *Titel des Themas:* | **3****Wirkungsmechanismus des porcinen Cytomegalovirus (PCMV) bei der Xenotransplantatabstoßung** |
| *Institut:* | **Institut für Virologie der FU Berlin** |
| *Name:* | Dr. rer. nat. Joachim Denner, Prof. Dr. Benedikt Kaufer  |
| *Email Kontakt:* | Joachim.Denner@fu-berlin.de, b.kaufer@fu-berlin.de  |
| *Beschreibung:* | PCMV ist ein porcines Roseolovirus (PCMV/PRV) [1] und eng verwandt mit dem humanen Herpesvirus HHV-6, es ist weit verbreitet in der Schweinepopulation. Bei Untersuchungen zur Virussicherheit der Xenotransplantation konnte gezeigt werden, dass PCMV/PRV die Überlebenszeit orthotop in Paviane transplantierter Schweineherzen von 195 Tagen auf weniger als 30 Tage verkürzt [2]. Ähnliche Reduktionen der Überlebenszeiten von Schweineherzen und -nieren konnte auch bei Xenotransplantationen mit anderen nicht-humanen Primaten beobachtet werden (Übersicht siehe [3]). In den betroffenen Pavianen wurden PCMV/PRV-exprimierende Zellen in allen Organen gefunden [4], allerdings ist unklar, ob das verstreute Schweinzellen oder infizierte Pavianzellen sind. In den betroffenen transplantierten Pavianen wurden erhöhte Konzentrationen von IL-6 und TNFα sowie hohe Werte von tPA-PAI-1 (tissue plasminogen activator - plasminogen activator inhibitor 1) Komplexen gefunden. Letztere suggerieren den Totalverlust der pro-fibronolytischen Eigenschaften der Endothelzellen [2]. Wenn PCMV/PRV die Zellen des Pavians nicht infiziert, muss die Modifikation der Zytokinexpression durch eine direkte Interaktion von PCMV/PRV-Proteinen mit dem Immunsystem erfolgen, ähnlich wie bei den Retroviren beschrieben [5]. Hier soll der Einfluß gereinigter PCMV/PRV-Partikel und rekombinanter PCMV/PRV-Proteine auf die Zytokin- und Genexpression humaner und Pavian-Zellen untersucht werden.  |
| *Methoden:* | Die PCMV/PRV-Partikel werden mittels Dichtegradient-zentrifugation aus dem Überstand virusproduzierender Zellen gereinigt, die rekombinanten Hüllproteine werden kloniert und in eukaryotischen Zellen exprimiert. Nach Ko-Inkubation dieser Zellen mit Immunzellen vom Mensch und Pavian wird deren Zytokinexpression mittels Zytokinarrays und RNA-Sequenzierung untersucht. |
| *Papers:* | 1. Denner J, Bigley TM, Phan TL, Zimmermann C, Zhou X, Kaufer BB. Comparative Analysis of Roseoloviruses in Humans, Pigs, Mice, and Other Species. Viruses. 2019 Nov 30;11(12):1108.2. Denner J, Längin M, Reichart B, Krüger L, Fiebig U, Mokelke M, Radan J, Mayr T, Milusev A, Luther F, Sorvillo N, Rieben R, Brenner P, Walz C, Wolf E, Roshani B, Stahl-Hennig C, Abicht JM. Impact of porcine cytomegalovirus on long-term orthotopic cardiac xenotransplant survival. Sci Rep. 2020 Oct 16;10(1):175313. Denner J. Reduction of the survival time of pig xenotransplants by porcine cytomegalovirus. Virol J. 2018 Nov 8;15(1):1714. Fiebig U, Abicht JM, Mayr T, Längin M, Bähr A, Guethoff S, Falkenau A, Wolf E, Reichart B, Shibahara T, Denner J. Distribution of Porcine Cytomegalovirus in Infected Donor Pigs and in Baboon Recipients of Pig Heart Transplantation. Viruses. 2018 Feb 6;10(2):66.5. Denner J. The transmembrane proteins contribute to immunodeficiencies induced by HIV-1 and other retroviruses. AIDS. 2014 May 15;28(8):1081-90. |
|  |  |
|  |  |
|  |  |