**Virale Auslöser des Diabetes mellitus**

Inhalt

[1. Allgemeiner Überblick 2](#_Toc101948865)

[2. Virale Auslöser von Diabetes Mellitus 2](#_Toc101948866)

[a. Enteroviren 2](#_Toc101948867)

[i. Wirkung der Enteroviren auf das Pankreas 2](#_Toc101948868)

[b. Coxsackie Virus B 3](#_Toc101948869)

[ii. Schädigungen des Coxsackie-Virus 3](#_Toc101948870)

[iii. Andere Konsequenzen einer Coxsackie- Virus Infektion 4](#_Toc101948871)

[c. Rotavirus 5](#_Toc101948872)

[iv. Molekulare Gemeinsamkeiten von Diabetes und Rotaviren 5](#_Toc101948873)

[v. Erhöhung der Pankreaspathologie durch Rotaviren 5](#_Toc101948874)

[d. Epstein-Barr Virus 6](#_Toc101948875)

[e. Hepatitis - C 6](#_Toc101948876)

[vi. Wirkung 6](#_Toc101948877)

[vii. Die Rolle der HCV Strukturproteine im Insulin-Signalweg 6](#_Toc101948878)

[f. SARS-CoV 2 7](#_Toc101948879)

[viii. Insulinresistenz und Betazellüberstimulation nach COVID-19 8](#_Toc101948880)

[3. Literaturverzeichnis 8](#_Toc101948881)

[4. Abbildungsverzeichnis 10](#_Toc101948882)

#  Allgemeiner Überblick

Einige Viren können der Auslöser für [Diabetes mellitus](https://de.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus) sein. Als Auslöser wird ein Virus dann bezeichnet, wenn Diabetes kurz nach der Infektion aufritt oder auch währenddessen ausbricht. Viren wie Rubella, Rota, Cytomegalo, Retro oder Epstein-Barr stehen im Zusammenhang mit dem juvenilen Diabetes, Typ 1 Diabetes. Die viralen Hauptauslöser sind jedoch vor allem Enteroviren. Typ 2 Diabetes kann vom Hepatitis – C Virus ausgelöst werden (Hyöty und Taylor, 2002).

# Virale Auslöser von Diabetes Mellitus

In den folgenden Absätzen wird auf virale Auslöser von Diabetes Mellitus eingegangen.

Abbildung 1 Virale Auslöser von Diabetes mellitus

## Enteroviren

Die [Enteroviren](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Enterovirus) sind ein Überbegriff für eine größere Familie an Viren. Zu dieser zählen zum Beispiel der [Poliovirus](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Poliovirus), der [Echovirus](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Echovirus) oder der Coxsackie- Virus. Über diesen steht noch die Familie der [Picornaviren](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Picornaviridae). Diese Picornaviren sind RNA Viren, die nicht behüllt sind.

Eine Infektion mit Enteroviren erfolgt meist über orale Wege. Der Virus siedelt sich in den lymphatischen Organen, wie den Mandeln an. Zuerst geht er in primäre, dann in sekundäre lymphatische Organe. Bei den sekundären lymphatischen Organen kann er auch aggressiv wirken und bleibende Schäden hinterlassen, meistens jedoch, treten nur sehr milde Verläufe auf. Bei schweren Verläufen einer Enterovirus Infektion, kann es sogar zu Gehirnhautentzündungen oder Lähmungen kommen (Hyöty, 2002).

###  Wirkung der Enteroviren auf das Pankreas

Anhand von Tierversuchen lässt sich sagen, dass es zwei Arten gibt, wie der Enterovirus auf das Pankreas wirken kann. Im Allgemeinen zerstören die Viren, die in das exokrinem Pankreas auffindbaren, beta Zellen. Diese können durch exaktes Zerstören der beta Zellen zerstört werden. Die zweite Möglichkeit ist, dass die Enteroviren im Körper eine Immunantwort auslösen und diese richtet sich gegen die beta Zellen. Somit werden sie vom eigenen Köper zerstört. Obwohl schon an einigen Personen, die an einer Enterovirus Infektion verstorben sind, beschädigte beta Zellen nachgewiesen werden konnten, weiß man noch nicht, ob diese beiden Vorgänge auch beim Menschen genau gleich sind. Diese beiden Arten kann man auch im Labor, in vitro, nachweisen (Hyöty, 2002).

Die Enteroviren wirken sehr verschieden auf das Pankreas. Es kann sein, dass es nur zu kurzen Schädigungen von dem Pankreas kommt. Wie oben schon erwähnt, können bleibende Schäden, wie zum Beispiel in der Milz, entstehen. Bei langfristigen, chronischen Folgen zerstört das Virus permanent die Insulin- produzierenden beta Zellen. Eine andere Art von langfristigen Folgen ist die Produktion von [T-Lymphozyten](https://de.m.wikipedia.org/wiki/T-Lymphozyt). Diese werden im Pankreas produziert und sind spezifisch gegen die beta Zell-Antigene, sowie virale Antigene (Hyöty, 2002).

Die Enteroviren lösen nicht nur eine T-Lymphozyten Produktion aus, sondern können im [GALT](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Darmassoziiertes_Immunsystem) (darmasoziiertes Immunsystem) auch die Produktion von den sogenannten zytotoxischen T-Lymphozyten hervorrufen. Dieses sorgen für eine permanente Vermehrung der Viren und somit wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst. Durch die zytotoxischen T-Zellen kommt es zu einer schnelleren Immunreaktion (Hyöty, 2002).

Die T-Zellen, deren Produktion die Enteroviren auslösen, sind die gleichen, egal um welchen Untertyp es sich handelt. Sie führen zu einer Kreuzreaktion mit den zytotoxischen T-Zellen und dadurch kommt es zu einer Berührung von den Virus Antigenen und der beta Zell-Proteine. Die beta Zellen werden dann durch das Immunsystem verletzt und teilweise komplett zerstört (Hyöty, 2002).

##  Coxsackie Virus B

Der [Coxsackie-B-Virus](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Coxsackie_B_virus) zählt auch zur Familie der Enteroviren und ist einer der häufigsten viralen Auslöser von [Diabetes mellitus I](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus) (Hyöty, 2002).

Dass es einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus I und dem Coxsackie-B-Virus gibt, ist seit 1976 bekannt. Anhand von Tierversuchen wurde festgestellt, dass reinerbige Tiere ein höheres Sterberisiko nach einer Coxsackie-Virus Infektion haben, als andere (Aouni et al, 2009).

Kein anderes Gen, wie die Diabetes Mutation am 4. Chromosom, hat so einen extremen Einfluss auf die Immunantwort gegen den Coxsackie-Virus, wie dieses. Aufgrund dessen ist der Ausbruch von Diabetes durch genetische Voraussetzungen beeinflusst (Aouni et al, 2009).

### Schädigungen des Coxsackie-Virus

Die Coxsackie-Viren beeinflussen die beta Zellen des Pankreas, indem sie diese auflösen. Coxsackie-Viren infizieren im Allgemeinen das exokrine Pankreas, das für die Produktion von Verdauungssekreten verantwortlich ist. Es werden teilweise aber auch die Pankreasinseln, also die beta Zellen, beschädigt. Hierbei wird in den beta Zellen der Virus bewusst vermehrt. Eine andere Möglichkeit sind die Antikörper gegen die beta Zellen, die von einigen Mäusearten nach der Virusinfektion gebildet werden und somit die beta Zellen zerstören (Aouni et al, 2009).

Eine weitere Tatsachenbehauptung ist, die Gleichheit der beta Zell-Proteine und der Coxsackie-B-Virus Antigene. Es kommt zu Kreuzreaktionen der T-Lymphozyten und somit zu Beschädigung des Pankreas.

Ein anderer Weg, die beta Zellen zu zerstören, ist der sogenannte Zuschauer Effekt. Nach einer Coxsackie-Virus Infektion werden die T-Lymphozyten aktiviert und diese zerstören auch mit Hilfe von T-Lymphozyten, die schon vor der Erkrankung da waren, die beta Zellen (Aouni et al, 2009).

Anhand von an Enterovirus verstorbenen Menschen und Neugeborenen, die an dem plötzlich auftretenden Coxsackie-Virus verstorben sind, wurde nachgewiesen, dass sich in den beta Zellen vom Pankreas Enterovirus Antigene, sowie virale RNA befindet. Dies ist auch bei Menschen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus I der Fall (Hober und Jaidane, 2008).

Bei einer wiederkehrenden Infektion mit dem Coxsackie-Virus kommt es zu einer viel schnellere Immunreaktion und der Virus ist nach 14 Tagen schon fast beseitigt. Danach kommt es nach ein paar Wochen meist zu einer Hyperglykämie. Die zurückkehrende Infektion verursacht ein Symptom wie bei Diabetes mellitus (Aouni et al, 2009).

Bedeutend für die Infektion sind auch die [Zytokine](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Zytokin), die sich auf die Pankreasinseln auswirken. Auch der [Tumor Nekrose Faktor alpha](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Tumornekrosefaktor) ist hier beteiligt. Dieser Faktor ist auch verantwortlich für die Zerstörung der beta Zellen und wirkt sich negativ auf die T-Zellen aus (Aouni et al, 2009). Mit diesem sogenannten alpha [Interferon](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Interferone) können virale Erkrankungen nachgewiesen werden. Dieses Interferon wurde in zwei Dritteln von Diabetes mellitus I Patienten, in Bezug auf das Coxsackie-Virus, nachgewiesen. Das alpha Interferon wird im Pankreas, nur in den beta Zellen von an Diabetes erkrankten Menschen, produziert. Nachdem das Interferon nicht in den alpha Zellen des Pankreas produziert wird, wird davon ausgegangen, dass das der Grund dafür ist, dass nur die beta Zellen, indem das Interferon produziert wird, zerstört werden (Hober und Jaidane, 2008).

### Andere Konsequenzen einer Coxsackie- Virus Infektion

Die Coxsackie-Virus Infektion wirkt sich nicht nur auf die beta Zellen des Pankreas aus, sondern auch auf andere Faktoren. Das [Präproinsulin](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Proinsulin), das die inaktive Form des Insulins ist, wird durch eine virale Infektion gesenkt. Das heißt die Transkription davon geht zurück und im Laufe der Zeit kommt es zu einer [Hyperglykämie](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Hyperglyk%C3%A4mie) (Aouni et al, 2009).

In den Delta Zellen des Pankreas wird Somatostatin gebildet, diese Sekretion wird vermehrt. Der Virus vermehrt sich nicht nur im Pankreas, sondern auch in den lymphatischen Organen. Zwei Monate nach der viralen Infektion wurden in der Milz und im Thymus Bestandteile des Coxsackie- Virus festgestellt (Aouni et al, 2009).

Anhand eines Versuches mit verschiedenen Mäusen, lässt sich sagen, dass eine Coxsackie-Virus Erkrankung und der verbundene Ausbruch von Diabetes mellitus I, vom Alter des Lebewesens abhängt. Das Auftreten von Diabetes mellitus I nach einer Coxsackie-Virus Infektion bei Mäusen, hängt vom Alter ab. Wenn Mäuse gegen das Virus geimpft werden, dann kommt es bei älteren Mäusen, die über 8 Wochen alt sind, eher zum Ausbruch von Diabetes, als bei jüngeren Mäusen. Der Grund dafür ist, dass ältere Mäuse ein besseres Autoimmunsystem haben (Aouni et al, 2009).

## Rotavirus

Durch das Aufkommen der Rotavirus Impfung konnte festgestellt werden, dass es einen Rückgang von circa 15% der [Diabetes-Typ-1](https://de.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus#Diabetes_Typ_1) Erkrankung bei in Australien lebenden Kinder von 0-4 Jahren gab. Dadurch kann man darauf schließen, dass Rotaviren maßgeblich ein Auslöser dieser Autoimmunerkrankung sind. (Harrison et al, 2019)

### Molekulare Gemeinsamkeiten von Diabetes und Rotaviren

Diabetes-Typ-1 ist eine polygene Autoimmunerkrankung, die durch Umweltmodifikatoren geprägt ist und zur Zerstörung insulinproduzierender Betazellen in den Pankreasinseln führt. Etwa 50 % des familiären Risikos für Diabetes-Typ-1 werden der Genregion des humanen Leukozytenantigens (HLA) auf Chromosom 6p21 zugeschrieben. Bei einem Versuch von Dr. Luciano Adorini wurden HLA-Klasse-II-Proteine, die ein hohes Risiko für T1D verleihen, und das äquivalente Protein des einzelnen [Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC)](https://de.wikipedia.org/wiki/Haupthistokompatibilit%C3%A4tskomplex#:~:text=MHC%20von%20engl.,die%20immunologische%20Individualit%C3%A4t%20wichtig%20sind.), I-Ag7 , der nicht adipösen diabetischen (NOD) Maus, ein Modell von Diabetes-Typ-1 aufgereinigt. HLA-Klasse-II-Proteine ​​binden und präsentieren Peptide (Epitope) an T-Zell-Rezeptoren auf [CD4+-T-Zellen](https://www.gesundheit.gv.at/lexikon/c/cd4tlymphozyten#:~:text=CD4%2B%20T%2DLymphozyten%20werden%20auch,eine%20gro%C3%9Fe%20Rolle%20im%20Immunsystem.). Beim Testen der Fähigkeit von Peptiden, Blut-T-Zellen von Insel-Autoantikörper-positiven Diabetes-Typ-1-Verwandten zu stimulieren, konnte ein dominantes Epitop, dass 56 % Identität und 100 % Ähnlichkeit aufwies identifiziert werden. Beide Peptide banden an das humane Leukozyten-Antigen-D, dass ein Diabetes-Typ-1 Risiko mit sich bringt und wurden von demselben T-Zell-Rezeptor erkannt, welcher mit einer funktionellen molekularen Mimikry übereinstimmt. Damit wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Rotaviren aktivierte T-Zellen, durch molekulare [Mimikry](https://de.wikipedia.org/wiki/Mimikry) mit Epitopen eine Inselautoimmunität auslösen oder verschlimmern könnten. (Harrison et al, 2019)

### Erhöhung der Pankreaspathologie durch Rotaviren

Der Nachweis, dass Rotaviren eine Pathologie der Bauchspeicheldrüse induziert, ist wahrscheinlich am relevantesten für eine Rolle von Rotaviren bei Diabetes-Typ.1. Die Wirkungen von Retroviren auf die Bauchspeicheldrüse ist auffallend, nachdem Mäuse oral mit Rhesus-RV geimpft wurden, das eng mit menschlichen RV verwandt ist und die Pankreas Inseln der Maus in vitro infiziert. Zwei Phasen einer leichten, vorübergehenden Hyperglykämie wurden beginnend 2 und 8 Tage nach der Inokulation beobachtet. In der ersten war die weit verbreitete Apoptose von Pankreaszellen mit einer verringerten Regelmäßigkeit, Größe und Insulinproduktion der Inseln verbunden, aber es wurde kein Virus in der Bauchspeicheldrüse nachgewiesen. Diese Effekte traten nicht bei Mäusen auf, denen der [Toll-like-Rezeptor (TLR)3](https://de.wikipedia.org/wiki/Toll-like-Rezeptoren) fehlt, der durch [dsRNA](https://de.wikipedia.org/wiki/Ribonukleins%C3%A4ure) ausgelöst wird. In der zweiten Phase hatten sich die Pankreasmasse und die Inselgröße erholt, verbunden mit einer weit verbreiteten Zellproliferation in den Inseln und der exokrinen Bauchspeicheldrüse, aber viele Inseln blieben in ihrer Größe unregelmäßig. Virales Antigen wurde dann mehrere Tage lang in der Bauchspeicheldrüse nachgewiesen, während dieser Zeit war es positiv mit leichter Hyperglykämie korreliert. Zusammenfassend hatte eine einzelne Retroviren Infektion eine dramatische Wirkung, um Apoptose in der gesamten Bauchspeicheldrüse zu induzieren, gefolgt von einer Regeneration mit Restschäden an den Inseln. Neben dem genetischen Hintergrund kann der Zeitpunkt der Infektion ein weiterer wichtiger Faktor sein. Bei NOD-Mäusen, die genetisch anfällig für eine Dysregulation des Immunsystems sind, verhinderte eine Retroviren Infektion in der Neugeborenenperiode Diabetes. (Harrison et al, 2019)

## Epstein-Barr Virus

Das Epstein-Barrvirus (EBV) ist ein häufiges Herpesvirus, das infektiöse [Mononukleose](https://de.wikipedia.org/wiki/Pfeiffer-Dr%C3%BCsenfieber) verursacht. Bei Patienten mit infektiöser Mononukleose wurden mehrere immunologische Phänomene beobachtet, darunter das vorübergehende Auftreten von Antikörpern, meist der Immunglobulin-M(IgM)-Klasse, gegen bestimmte Gewebeantigene. Glattmuskel-Autoantikörper wurden häufig gefunden. Antikörper, die mit Kernen, Mitochondrien, Mikrosomen, Lymphozyten und bestimmten Organen (zum Beispiel Schilddrüse und Magen) reagieren, wurden ebenfalls häufig gefunden. Das Virus umwandelt in vitro menschliche B-Lymphozyten in immortalisierte lymphoblastenoide Zellen, die sich vermehren und Immunglobuline ausscheiden. In den vorliegenden Experimenten wurde untersucht, ob mit EBV transformierte und klonierte Lymphozyten Autoantikörper produzieren, die auf Antigene in Normaltieren reagieren.

Alle 10 getesteten monoklonalen Autoantikörper wurden an einer Reihe von Normaltieren getestet und reagierten mit Antigenen in mehreren Organen. Jeder Antikörper wies ein besonderes und individuelles Muster der Gewebe Reaktivität auf. Der monoklonale Antikörper D5-2-19 reagierte beispielsweise mit Schilddrüsenzellen sowie mit Zellen und Kanälchen der Bauchspeicheldrüse. Außerdem reagierte es mit dem glatten Muskel des Magens, dem stratifizierten Epithel des Ösophagus und den Achsen der peripheren Nerven. Im Gegensatz dazu zeigte das monoklonale E10-1-19 eine spezifische Reaktion mit dem kolloiden, aber nicht mit dem sakrinen Gewebe der Schilddrüse. Kürzlich wurde gezeigt, dass EBV-transformierte B-Lymphozyten monoklonale Antikörper produzieren können, die mit Antigenen in Geweben normaler Individuen reagieren. Viele dieser Antikörper sind vom [Multiple-Organ-Reactive (MOR)-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6346104/)Typ. Die Art und Weise, wie MOR-Antikörper bei Patienten und normalen Menschen gewonnen wurden, und die Fähigkeit sowohl von Hybridomen als auch von transformierten menschlichen B-Lymphozyten, MOR-Antikörper zu bilden, deuten darauf hin, dass Lymphozyten, die zur Bildung von MOR-Antikörpern fähig sind, ein häufiges Merkmal des normalen B-Zell-Repertoires des Wirts sind. Studien darüber, wie diese Antikörper mit mehreren Organen reagieren, deuten darauf hin, dass MOR-Antikörper mit demselben Protein reagieren können, das in verschiedenen Organen mit demselben Epitop und verschiedenen Proteinen vorhanden ist, oder dass sie möglicherweise strukturell ähnliche, aber nicht identische Epitope und verschiedene Proteine aufnehmen (6, 11). Unabhängig vom Mechanismus können MOR-Antikörper eine wichtige Erklärung für die Multiorganreaktivität des Serums von Patienten mit bestimmten Autoimmunerkrankungen sein. Das Auftreten von Autoantikörpern wurde bei Tieren und Patienten nach verschiedenen viralen Infektionen, einschließlich EBV beobachtet.Es wurde oft vermutet, dass Viren eine Autoimmunreaktion auslösen, indem sie infizierte Zellenantigene produzieren. In der vorliegenden Studie wird festgestellt, dass das Virus durch seine lymphoproliferative Wirkung die Produktion von Autoantikörpern auslöst, ohne die Zielzellen zu infizieren, auf die die Autoantikörper gerichtet sind. Darüber hinaus deutet der Nachweis, dass EBV-transformierte Zellen normaler Menschen Autoantikörper bilden können, darauf hin, dass in einigen Fällen die stärkste Stimulation der Lymphozyten durch Autoantigene nicht einmal erforderlich ist, um die Produktion von Autoantikörpern auszulösen. (Garzelli et al, 1984)

## Hepatitis - C

Neben Hepatitis [A](https://de.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_A), [B](https://de.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_B), [D](https://de.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_D) und [E](https://de.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_E) Viren, welche im Zusammenhang mit Lebererkrankungen zu nennen sind, ist bekannt, dass der [Hepatitis – C](https://de.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_C) Virus neben anderen ein Auslöser für Diabetes mellitus sein kann. Der Hepatitis – C Virus (HCV) ist ein kleiner, umhüllter [RNA Virus](https://de.wikipedia.org/wiki/RNA-Virus), der zur Familie der Flaviridae gehört, die dem Genus Hepaciviren angehören. Das HCV RNA Genom ist 9 600 Nukleotiden lang. Es kodiert ein Einzel-Polyprotein, welches post-translatorisch in Wirt und Virus modifiziert und in zehn Polypetide sowie mehrere unstrukturierte Proteine zerlegt wird. Der HCV repliziert sich mit hoher Geschwindigkeit und in großer Menge in der Leber. Die unstrukturierten Proteine enthalten Enzyme, die zur Proteinverarbeitung (durch Proteasen) und viraler Replikation (katalysiert von RNA Polymerasen) nötig sind. Es gibt sechs Genotypen und 90 Subtypen des Hepatits – C Virus. Diabetes wird häufig ausgelöst vom HCV Genotyp 2a.

Der Hepatitis C Virus ist die häufigste Ursache für Leberversagen weltweit und steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Diabetes Mellitus (DM) und Insulin Resistenz (IR). 62% der Patienten mit HCV Infektion entwickeln Diabtes mellitus (Ashfaq und Khalid, 2017).

Personen mit chronischer Hepatitis C leiden an Zirrhose oder chronischen Leberproblemen (Hoofnagle, 2002). Für chronische Hepatitis ist ein gestörter Glukosemetabolismus, Glukose-Toleranz und Insulin-Intoleranz charakteristisch.

### Wirkung

Die Wirkung des Virus im Zusammenhang mit Diabetes mellitus kann durch die Störung des [Insulin-Signalwegs](https://www.cellsignal.com/pathways/insulin-receptor-signaling-pathway) durch HCV erklärt warden. Das Insulin-Signaling wird dabei durch die Wirkung von Virusproteinen beeinflusst. Diese modulieren unter anderem die zelluläre [Genexpression](https://de.wikipedia.org/wiki/Genexpression), führen zu Phosphorylierung der Protein-Kinase-B, zu Hochregulation der [Glukoneogenese](https://de.wikipedia.org/wiki/Gluconeogenese) oder zu reduzierter Lipidakkumulation (Ashfaq und Khalid, 2017). Diese Störung des Insulin-Signaling kann zu [Diabetes Typ 2](https://de.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus#Ursachen_2) führen, da es zu einer Glukoseanhäufung im Blut kommt. Anders als bei der Infektion mit Coxsackieviren, von welchen das P2-C Protein [Aminosäurenhomologie](https://flexikon.doccheck.com/de/Sequenzhomologie#:~:text=Unter%20Sequenzhomologie%20versteht%20man%20die,von%20Peptiden%2C%20RNA%20oder%20DNA.) mit der [Glutamat – Decarboxlase,](https://de.wikipedia.org/wiki/Glutamat-Decarboxylase) ein Anitgen der Pankreas – Inselzellen, teilen, was zu [Autoimmunität](https://de.wikipedia.org/wiki/Autoimmunerkrankung) führt, werden bei HCV infiziertem Diabetes keine Autoantikörper gegenüber Inselzellen-Antigene beobachtet (Manson et al, 1999).

### Die Rolle der HCV Strukturproteine im Insulin-Signalweg

Das [Genom](https://de.wikipedia.org/wiki/Genom) des HCV-Virus besteht aus einzelsträngiger RNA, die in zehn virale Proteine übersetzt wird. Diese Proteine helfen bei der Replikation und der Störung des Wirtsstoffwechsels. Darunter sind die HCV-Proteine Core, NS-3 und NS-5 zum größten Teil an der Insulinresistenz beteiligt. Core, NS-3 und NS-5 tragen zur Bildung des Kapsids, zur Herunterregulierung von Interferon-stimulierten Genen und zur Aktivität des [Polymerase- Enzyms](https://de.wikipedia.org/wiki/Polymerasen) bei.

Core ist Teil des [Nukleokapsids](https://de.wikipedia.org/wiki/Kapsid#Kapsid_und_Nukleokapsid) und ist zusammen mit den HCV-Proteinen NS-3 und NS-5A in der Lage mit einer großen Anzahl von viralen und zellulären Proteinen zu interagieren. Dies ist teilweise auf das Vorhandensein der aminoterminalen Region Domäne 1 zurückzuführen, die mit basischen Resten angereichert ist und eine gewisse Flexibilität aufweist. Mit dieser ist somit die Interaktion mit viralen und zellulären Proteinen ermöglicht.

Der Kern des Virus spielt eine Rolle im fibrotischen Prozess, indem dieser den Mustererkennungsrezeptors Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2) aktivieren kann. Die Erkennung von Core durch TLR2 kann eine Reihe von Reaktionen auslösen, darunter die vermehrte Produktion von profibrotischen Faktoren wie transformierender Wachstumsfaktor-β1 (TGF-β1), Prokollagen 1 und Matrix-Metalloproteinasen (MMPs).

NS-3 ist eine Art von Protein, das dazu neigt, multifunktionale Eigenschaften zu haben, einschließlich einer Serinprotease-Aktivität am Aminoende und einer Nukleosid-Triphosphatase abhängigen RNA-Helikase-Aktivität am Carboxyende. Diese beiden Aktivitäten sind entscheidend für die Virusreplikation. NS-3 ist dafür bekannt oxidativen Stress auszulösen, indem es die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bei einer HCV-Infektion auslöst. Werden Menschliche Monozyten mit verschiedenen HCV-Proteinen inkubiert verursachen diese einen Anstieg der ROS, was wiederum eine Folge der Hochregulierung von Nicotinamid-Adenin Dinucleotid-Phosphat-Oxidase zur Folge hat.

NS-5A ist ein Membran-assoziiertes RNA-bindendes Protein, von dem angenommen wird, dass es eine Schlüsselkomponente der HCV RNA-Replikation ist. NS-5A kolokalisiert zusammen mit Core auf der Membran von Lipidtröpfchen, die als Ort der viralen Partikelproduktion gelten.

NS-5A ist bekannt dafür, dass es mit der Membran im retikulären Netzwerk des Endoplasmatischen Retikulums (ER) assoziiert ist und dadurch ER-Stress auslöst. Dies führt zu einer Störung der Ca2+ Homöostase und des Kalziumausflusses aus dem ER. NS-5A kann weiters von den Mitochondrien aufgenommen werden, was zu einem Anstieg der ROS in den Mitochondrien führt. Der oxidative Stress löst die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie dem Nuklearfaktor-κB (NF-κB) und STAT-3 aus. NF-κB führt bekanntlich zu Tumorwachstum, trägt der Metastasierung bei und kann antiapoptotische Komponenten exprimieren, welche das Fortschreiten akuter Leberkrankheiten und die wachstumsstimulierende Aktivität vorantreiben.

Die NS-5A-vermittelte Induktion von ER-Stress führt zu transkriptionelle Erhöhung der Proteinphosphatase 2A (PP2A).21 Die Hochregulierung der Konzentration von PP2A, die eine Hypomethylierung von STAT-1 zur Folge hat, führt zu einer verstärkten Assoziation von STAT-1 mit seinem Proteininhibitor (PIAS1) und beeinträchtigt dadurch die transkriptionelle Aktivierung von Interferon (IFN)-stimulierten Genen. Neben der Hemmung der IFN-Signalübertragung vermittelt die Hochregulierung von PP2A auch die Hemmung der Insulinsignalisierung über die Dephosphorylierung der Proteinkinase B (PKB).

Studien mit transgenen Mäusen, die NS-5A exprimieren zeigen die Verbindung von NS-5A mit dem Apolipoprotein A1 in fetthaltigen Hepatozyten. Diese Verbindung stört den Lipidstoffwechsel, die Anhäufung von Cholesterin und Cholesterinester und führt zu pathologischen Zuständen wie Steatose und HC.24. Die jüngste Studie zeigt eine funktionelle Verbindung zwischen dem kleinen Heterodimerprotein 1 und dem HCV NS-5A Protein. Die Hemmung von SHP1 durch „small interfering RNA–reverted pro-oncogenic effects“ sind mit einer HCV-Infektion verbunden, was zu einem Rückgang der Lipidakkumulation und die Herunterregulierung von Genen, die an der HCV-bedingten epithelial-mesenchymalen Übergang beteiligt sind, wodurch die tumorigene Aktivität verhindert wird (Ashfaq und Khalid, 2017).

## SARS-CoV 2

Diabetes ist eine der häufigsten Begleiterscheinungen des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus 2 ([SARS-CoV-2](https://de.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2)). Vorläufige Studien berichteten über eine höhere Prävalenz von Hyperglykämie in einer Kohorte von Patienten, die von [COVID-19](https://de.wikipedia.org/wiki/COVID-19) betroffen waren. Derzeit gibt es nur wenige Hinweise darauf, ob die Wirkung von SARS-CoV-2 auf die [Betazellfunktion](https://de.wikipedia.org/wiki/Langerhans-Inseln) des Pankreas direkt oder indirekt ist. Theoretisch ist es möglich, dass sich SARS-CoV-2 in der endokrinen Bauchspeicheldrüse ansiedelt; Es wurde festgestellt, dass die mRNA-Konzentration des „Angiotensin-Converting Enzyme 2 ([ACE2](https://de.wikipedia.org/wiki/Angiotensin-konvertierendes_Enzym_2))“, dem primären SARS-CoV-2-Rezeptor, sowohl im exokrinen als auch in der endokrinen Pankreas bei einer Infektion hoch ist. Kürzlich wurde auch das Vorhandensein von SARS-CoV-2-Antigen in den postmortalen Bauchspeicheldrüsen von Patienten, die an COVID-19 gestorben waren, gemeldet. Darüber hinaus haben Studien mit primären menschlichen Inselzellen gezeigt, dass die Betazellen der Bauchspeicheldrüse durch ACE2 sehr empfänglich für eine SARS-CoV-2-Infektion sind. Interessanterweise löst SARS-CoV-2 auch einen [Zytokinsturm](https://de.wikipedia.org/wiki/Zytokinsturm) aus; eine übertriebene Immunreaktion mit einem breiten Spektrum an Zytokinproduktion, die ein systemisches proinflammatorisches Milieu schafft, das möglicherweise eine Rolle bei der Erleichterung der Insulinresistenz und der Hyperstimulation der Betazellen spielt, was schließlich zu einer veränderten Betazellfunktion und zum Absterben der Betazellen führt.

### Insulinresistenz und Betazellüberstimulation nach COVID-19

Der Zusammenhang von [Typ 2 Diabetes](https://de.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus#Ursachen_2) und Covid-19 wird in zahlreichen Studien untersucht. Die Ergebnisse einer dieser Studien in Hinsicht auf die Insulinresistenz und die Betazellüberstimulation der Pankreas sind wie folgt:

„Unsere Daten wiesen darauf hin, dass bei Patienten mit COVID-19 und bei Patienten, die sich von COVID-19 erholt haben, das Hormonprofil sowohl unter Nüchternbedingungen als auch nach einem Arginin-Stimulationstest, der eine anhaltende Insulinresistenz zeigt, verändert ist und dass Patienten mit COVID-19 ein ähnliches Hormonprofil wie Personen mit T2D aufweisen. Insgesamt zeigten sich bei Patienten mit COVID-19 Anzeichen für eine Überstimulation der Betazellen und eine Funktionsstörung, die schließlich zu einer Erschöpfung der Betazellen und ihrem Absterben führen kann.“ (Montefusco et al., 2021)

# Literaturverzeichnis

Hoofnagle, J.H. (2002): Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 36: (S1) 21 - 29

Manson, A.L.; Lau, J.Y.N.; Hoang, N.; Qian K.; Graeme, J.M.A.; Linsheng Guo, L.; Sheraj, J.; Regenstein, F.G.; Zimmerman, R.; Everhart, J.E.; Wasserfall, C.; Maclaren, N.K.; Perrillo, R.P. (1999): Association of Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 29: (2) 328,331

Ashfaq, U. A.; Khalid, H. (2017): Hepatitis C Virus-Induced Diabetes Mellitus. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression 27: (4) 363 – 371

Kerner, W; Brückel, J. (2010): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 2010: (5) 109

Montefusco, L., Ben Nasr, M., D’Addio, F. et al (2021): Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. Nat Metlab, 774–785

Aouni, M.; Gharbi, J.; Hober, D.; Jaidane, H.; Romond, M. B.; Sane, F. (2009): Coxsackie- Virus B4 and type 1 diabetes pathogenesis: contribution of animal models. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 25: 591-603

Hober, D.; Jaidane, H. (2008): Role of Coxsackie- Viruss B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. Diabetes and Metabolism 34: 537-548

Hyöty, H. (2002): Enterovirus infections and type 1 diabetes, Annals of Medicine, 34:3, 138-147, DOI: 10.1080/ann.34.3.138.147

Hyöty, H.; Taylor, K. W. (2002): The role of viruses in human diabetes. Review

Garzelli, C.; Taub, F.E.; Scharff, J.E.; Prabhakar, B.S.; Ginsberg-Fellner, F.; Notkins, A.L. (1984): Epstein-Barr virus-transformed lymphocytes produce monoclonal autoantibodies that react with antigens in multiple organs. Journal of Virology:722-725

Harrison, L.C.; Perret, K.P.; Jachno, K.; Nolan, T.M.; Honeyman, M.C. (2019): Does rotavirus turn on type 1 diabetes?. PLoS Pathog 15(10): e1007965.

# Abbildungsverzeichnis

[Abbildung 1 Virale Auslöser von Diabetes mellitus 2](#_Toc101948805)