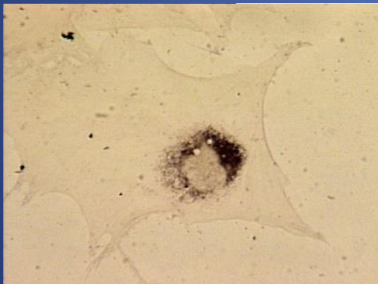


Osteoprogenitor Cells and Osteoblasts Are Targets for Hepatitis C Virus

Rainer Kluger, MD; Helmut Mühlberger†; Oskar Hoffmann, PhD‡;
Christian Ernst Berger, MD*; Alfred Engel, MD*; and Borislava G. Pavlova, MD†*

2005

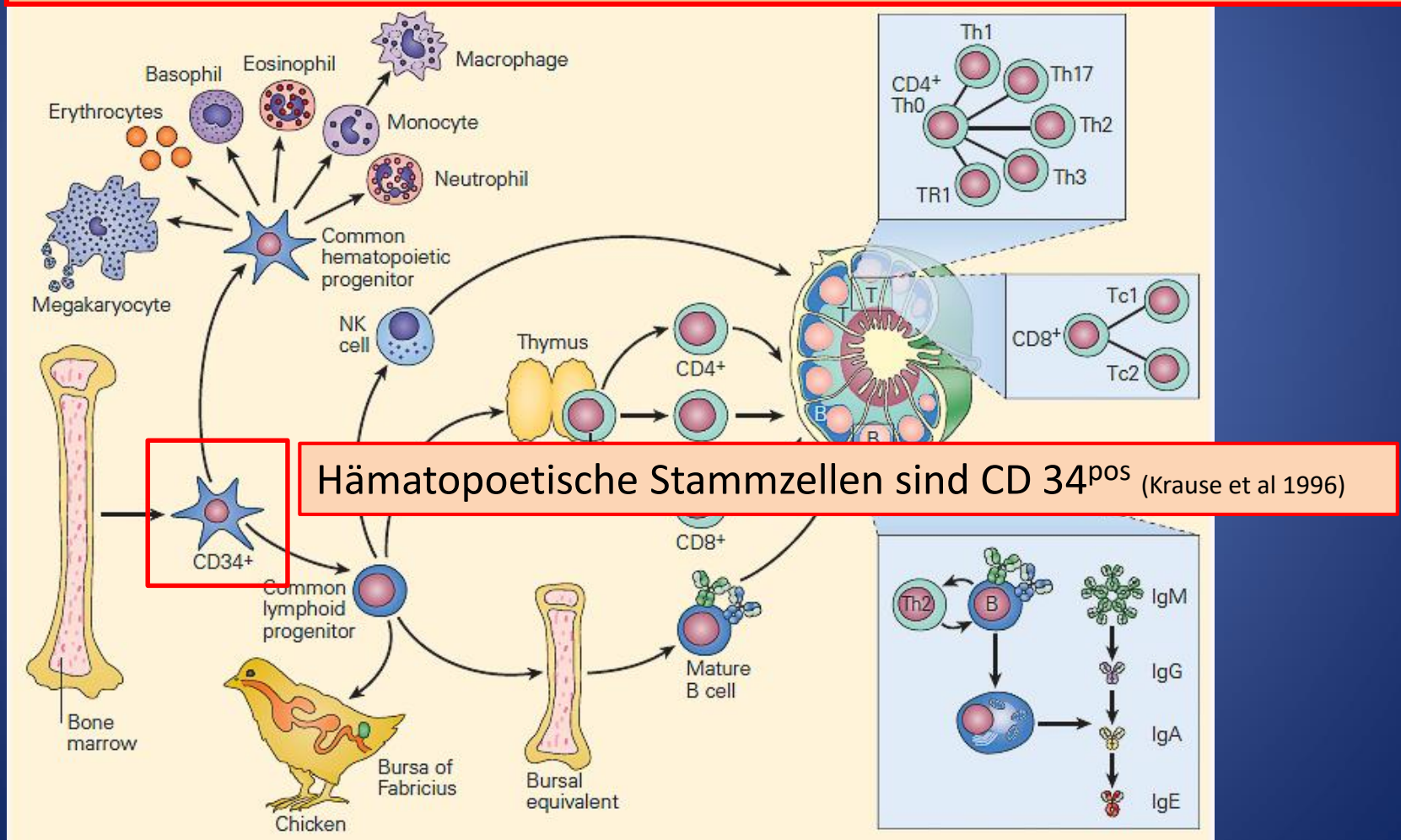
Menschliche Osteoblasten als Reservoir und Replikationsort für Hepatitis C Viren



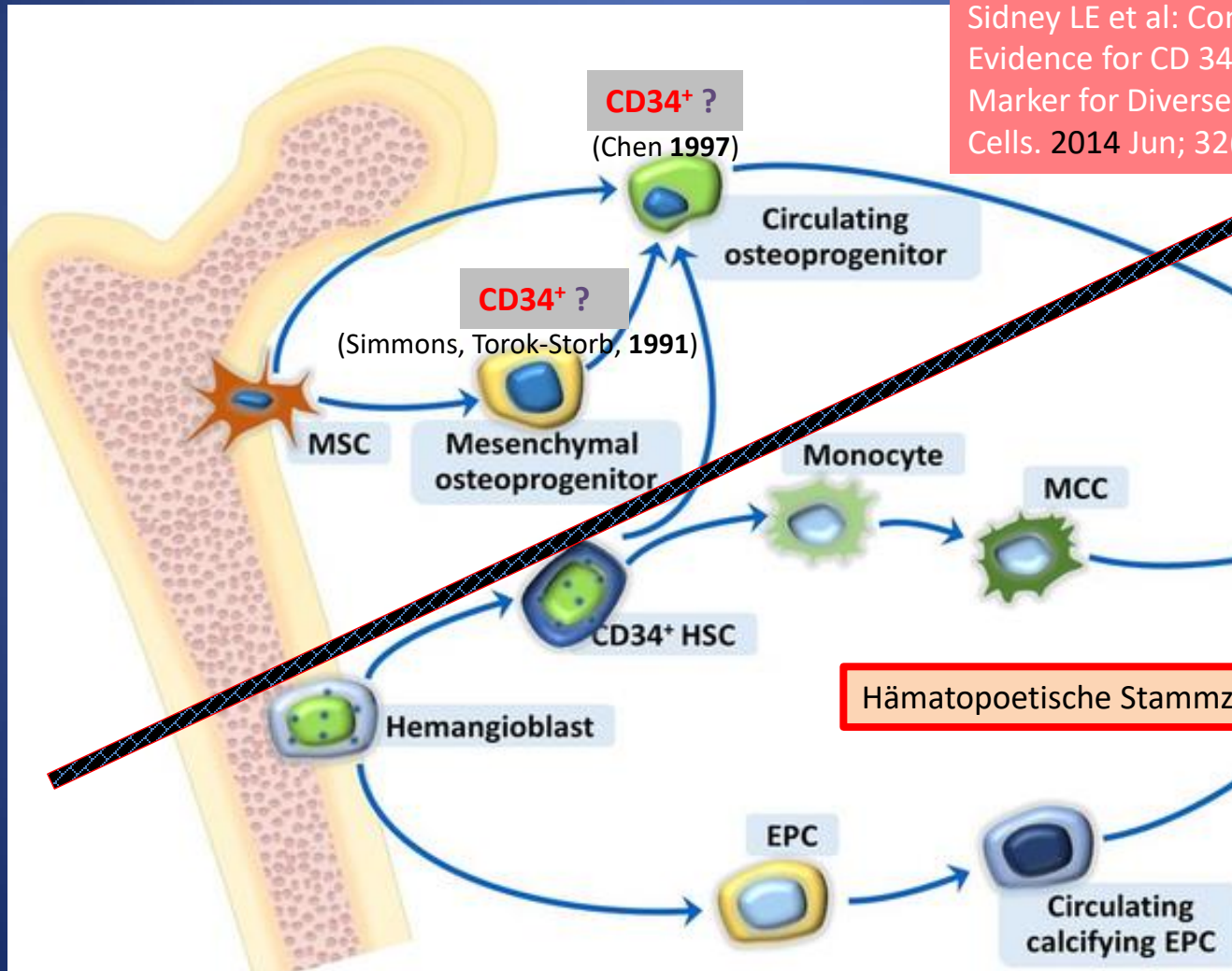
Hintergrund anno 1999

HCV Replikation findet nur in Hepatozyten und **CD 34^{pos} Zellen** statt.

Sansonno D, et al. Blood. 1998 Nov 1



Hintergrund

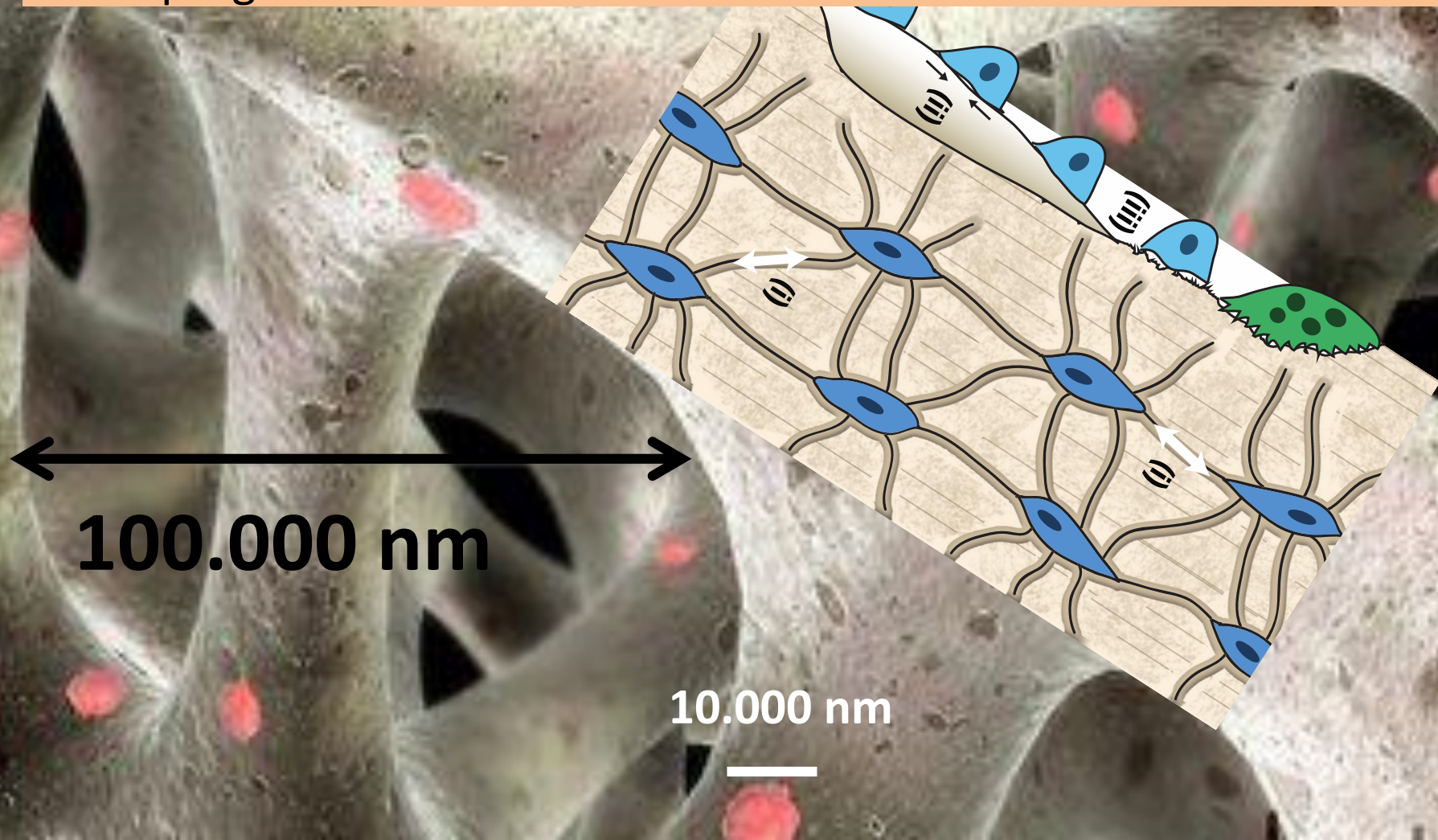


Sidney LE et al: Concise Review: Evidence for CD 34 as a Common Marker for Diverse Progenitors; Stem Cells. 2014 Jun; 32(6): 1380–1389.

Hämatopoetische Stammzellen sind CD 34^{pos}

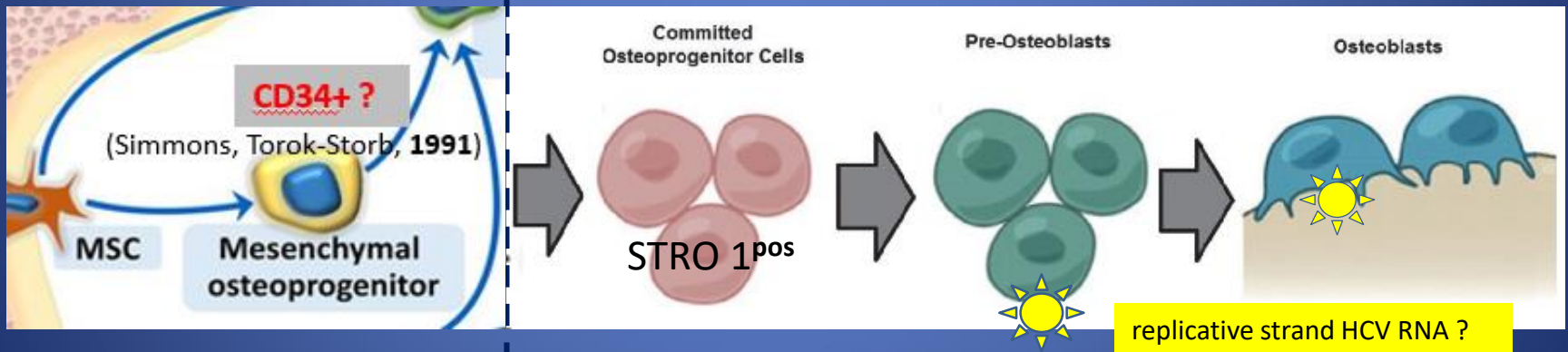
Ziel der Studie

Nachweis von HCV Replikation in menschlichen mesenchymalen Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten.



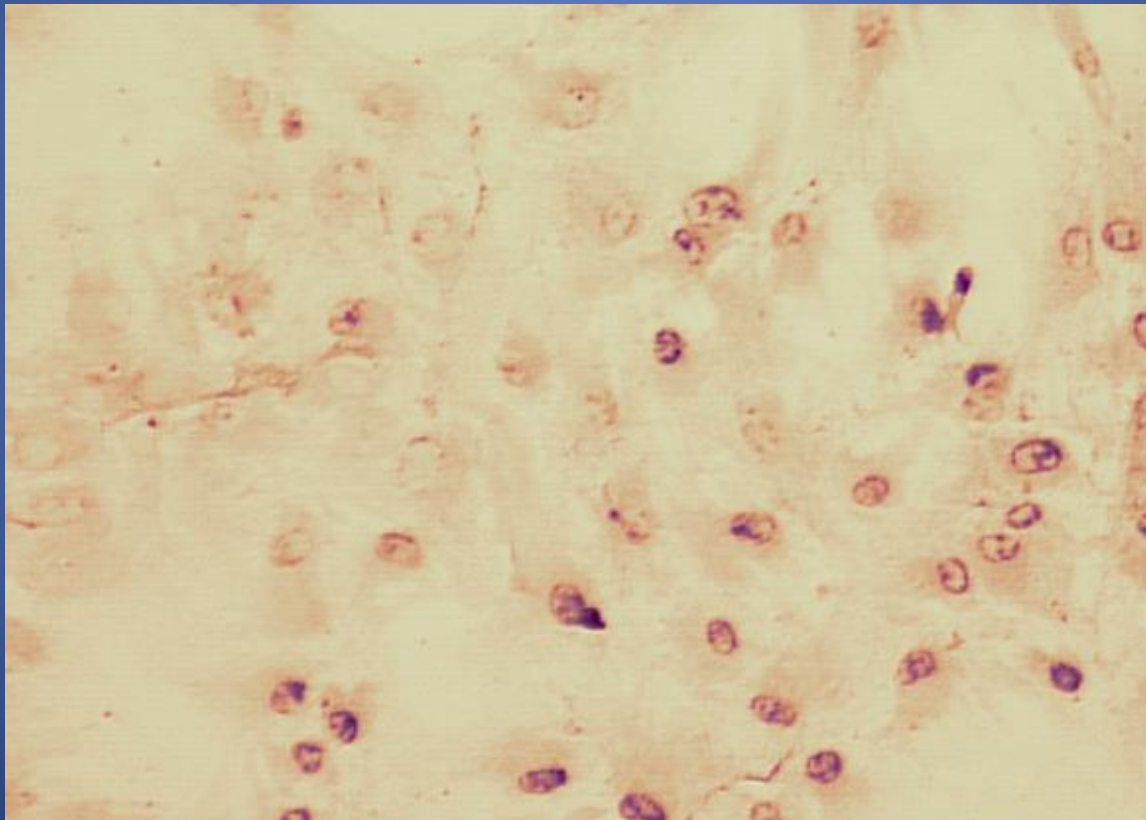
Material und Methoden

Von HCV PCR^{pos} Patienten und vom Kontrollkollektiv wurden STRO 1^{pos} Zellen (Osteoprogenitorzellen) isoliert. Mittels **in situ PCR** wurde der Nachweis von intrazellulären „replicative strands“ des HC Virus an STRO 1^{pos} Zellen, Präosteoblasten und Osteoblasten geführt.



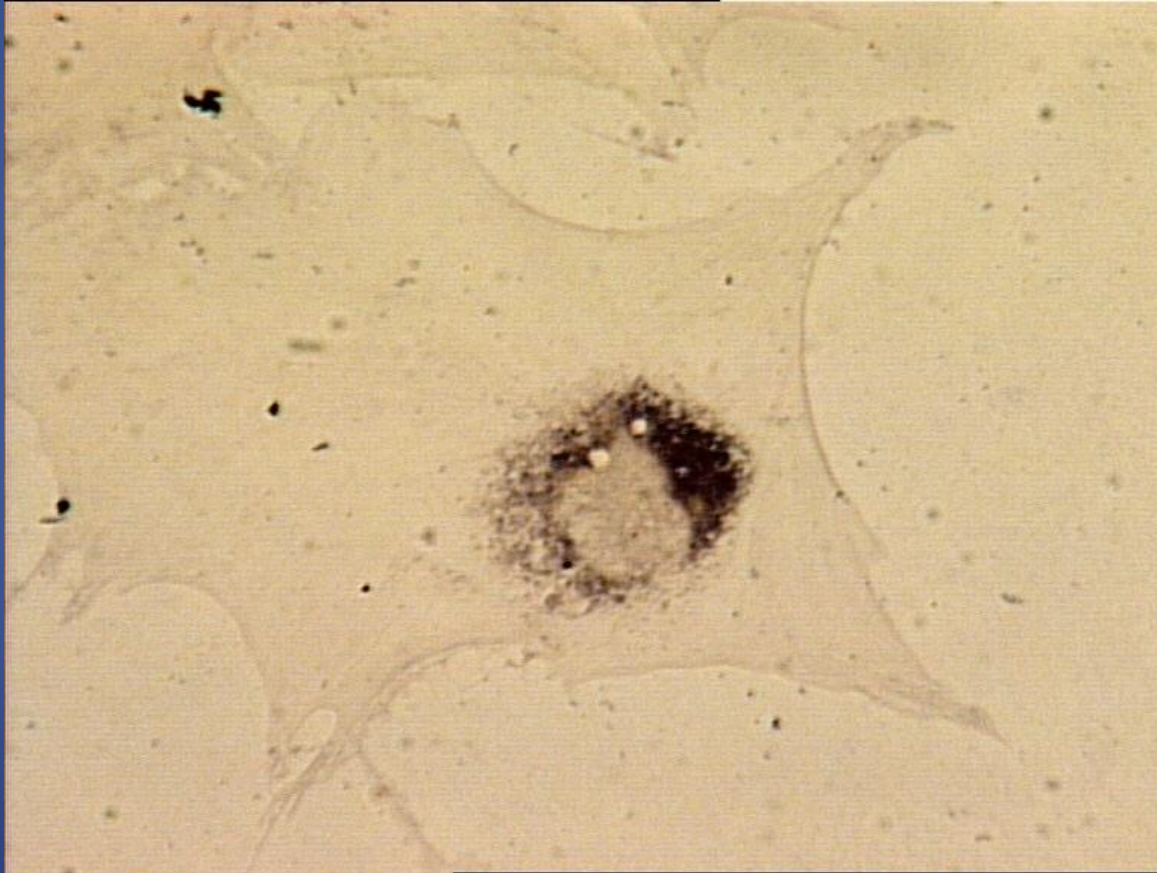
Ergebnisse

Wir fanden, dass bei HCV Trägern durchschnittlich 11% der von uns in vitro ausdifferenzierten Osteoblasten mit HCV infiziert waren.



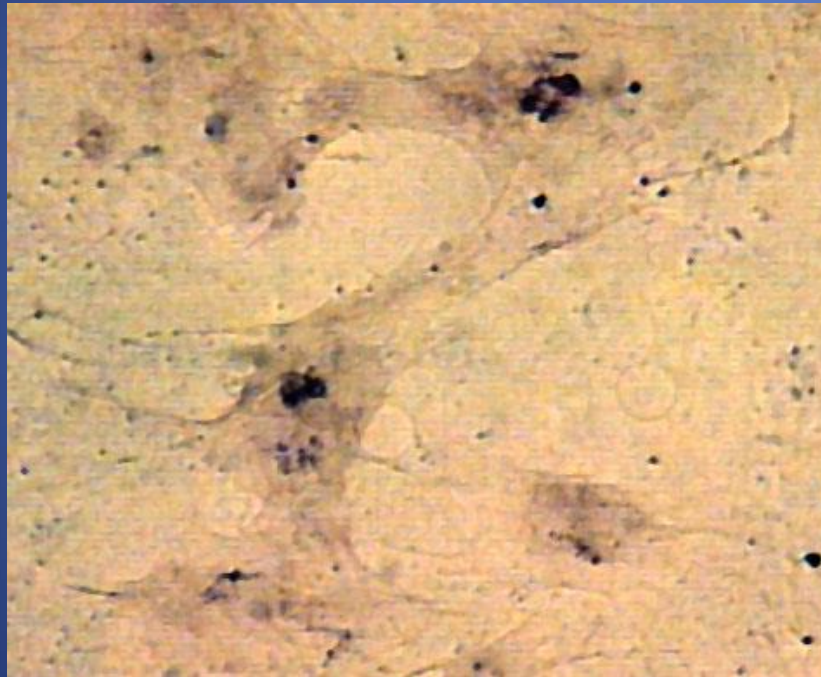
Ergebnisse

STRO 1^{pos} Zelle eines HCV^{pos} Patienten mit intrazellulären HCV „replicative strands“.



Ergebnisse

HCV cDNA Signale in der Umgebung von Osteoblastenzellkernen .



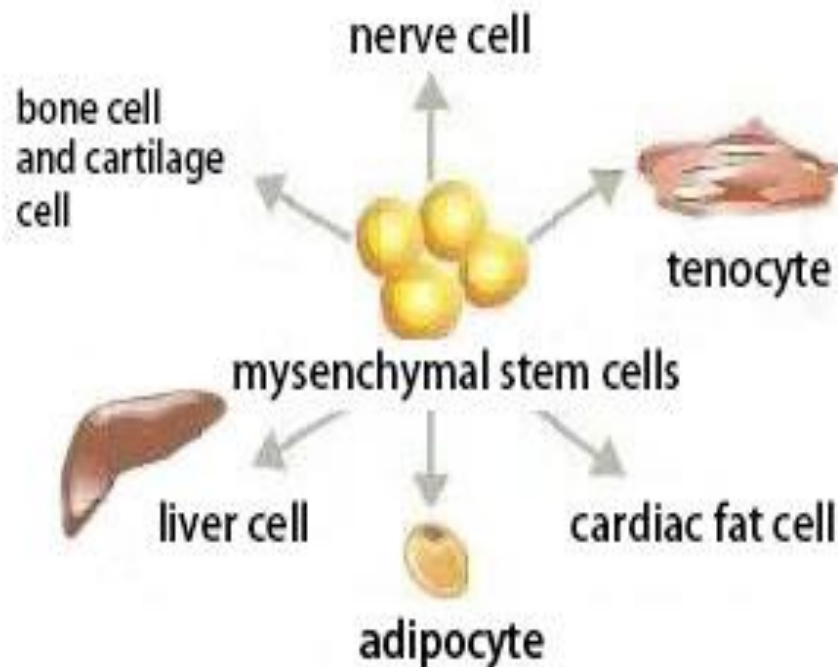
Ausdifferenzierter Osteoblast mit intranukleäre HCV Signalen

Konklusion

Erstmals konnte gezeigt werden, dass in Osteoprogenitorzellen und in „in vitro“ ausdifferenzierten Osteoblasten intrazelluläre Hepatitis C- Virusreplikation stattfindet.

Bedeutung:

Osteoblasten sollten als extrahepatisches HCV Reservoir bedacht werden (HCV- Eradikationstherapie, Allograft-Processing).



Osteoblasten

(Kluger 2005)

Leber Myofibroblasten

Leberendothelzellen

Sternzellen der Leber

Gastrointestinale Mucosa

(Russelli 2017)

Inselzellen des Pancreas

(Blackard 2017)

Schilddrüsenzellen

Table 1 List of viruses known to infect osteoblasts and to affect cellular functions.

Virus	RNA/DNA	Receptor for entry	<i>In vitro</i> evidence of infection
HCV Flaviviridae family	Single-stranded RNA	- The tetraspanin CD81 - Scavenger receptor class B type I - The tight-junction membrane proteins^{91,92}	Replication in human OBs STRO-1+ ⁸⁶
HIV Lentivirus/ retrovirus	RNA — retrovirus ⁹⁴	- (CD4) receptor - (CCR5) - (CXCR4)	HIV-1 affects the survival of OBs ⁸³
Measle virus (MeV) Paramyxo- viridae family	Negative- single- stranded RNA virus ⁹⁶	- CD46 - CD150	Infection of a primary culture of rat osteoblastic lineage cells (OBCs) with MeV ⁸²
Ross River Virus (RRV) Togaviridae family	Positive single- stranded RNA ⁷⁴	- TIM-1 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 1)⁹⁸	Replication in primary human OBs ⁷⁴
Chikungunya Virus (ChikV) Togaviridae family	Single-stranded positive RNA virus ⁹⁹	- Unidentified cell surface receptors - CHIKV particles are internalized by clathrin mediated endocytosis^{99,100}	Replication in Primary human OBs ¹²

