

## FKZ: 2814ERA02D (TRANSCRIPTOVAC)

### Kurzfassung:

Die Maul- und Klauenseuche (MKS) ist eine akute und systemische vesikuläre Erkrankung von Klautieren mit enormen wirtschaftlichen Auswirkungen. Das MKS-Virus befällt hauptsächlich Rinder und Schweine, kann aber auch auf Büffel, Ziegen und Schafe übertragen werden. Heute existieren wirksame Impfstoffe gegen MKSV, doch diese induzieren nur einen kurzen, durch Antikörper vermittelten Schutz vor generalisierter Erkrankung. In circa 50% der geimpften und anschließend mit MKSV in Kontakt gekommenen Tiere kann es trotzdem zu einer lokal begrenzten Replikation und anschließender Persistenz des Virus kommen. In diesen Tieren, genannt „Carrier“, kann infektiöses Virus über Wochen nachgewiesen werden. Von der persistenten Infektion betroffen sind vorwiegend die Schleimhäute des Nasenrachens.

Die zellulären Faktoren, die die Etablierung der MKSV-Persistenz fördern, sowie die viralen Strategien der Immunvermeidung im Nasenrachenraum von Rindern, sind derzeit nur unzureichend bekannt. Frühere in-vitro-Arbeiten, die darauf abzielten, die zellulären Reaktionen während einer persistenten MKSV-Infektion zu entschlüsseln, spiegeln die Situation in vivo kaum wider.

Den Projektpartnern in TRANSCRIPTOVAC gelang es, ein Kultursystem mit Zellen aus dem Nasenrachen des Rindes (dorsaler Anteil des weichen Gaumens) an einer Luft-Flüssigkeit-Grenzfläche zu etablieren. Dieses Zellkultursystem wurde verwendet, um eine akute (24 Stunden nach Infektion) und persistente (28 Tage nach Infektion) MKSV-Infektion mit Zellen aus zwei Rindern nachzustellen.

Während der akuten Phase waren virale RNA und Proteine in großen Mengen nachweisbar und als Reaktion darauf wurden Hunderte von Interferon-stimulierten Genen (ISG) überexprimiert. Obwohl die Anzahl der pro-apoptischen ISGs und das Ausmaß ihrer Regulation während der Persistenz abnahm, wurden einige ISGs mit antiviraler Aktivität auch im späten Stadium immer noch hoch exprimiert. Dies deutet auf eine langanhaltende, aber letztlich gegen die Infektion unwirksame Stimulation der ISGs während der MKSV-Persistenz hin. Darüber hinaus deutet die reduzierte Expression dafür relevanter Gene auf eine Beeinflussung der extrazellulären Matrix hin, die das Virus-Wirt-Gleichgewicht in Epithelzellen des weichen Gaumens zu Gunsten des Virus verschieben könnte.

Die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus der Zellkultur auf die Situation im Tier würde einen Durchbruch in der MKS-Forschung mit unmittelbaren Auswirkungen auf die Diagnostik und Prävention persistenter Infektionen darstellen.

### Summary:

Foot-and-mouth disease (FMD) is an acute and systemic vesicular disease of cloven-hoofed animals with enormous economic impact. FMD virus mainly affects cattle and pigs, but can also be transmitted to buffalo, goats, and sheep. Effective vaccines against FMDV exist today, but these induce only brief antibody-mediated protection against generalized disease. In approximately 50% of vaccinated animals subsequently exposed to FMDV, localized replication and subsequent persistence of the virus still occurs. In these animals, called "carriers", both infectious virus can be detected for weeks. The mucous membranes of the nasopharynx are predominantly affected by the persistent infection.

The cellular factors that promote the establishment of FMDV persistence and the viral strategies of immune evasion in the nasopharynx of cattle are currently poorly understood. Previous in vitro work aimed at deciphering cellular responses during persistent FMDV infection poorly reflects the situation in vivo.

Project partners within TRANSCRIPTOVAC succeeded in establishing a culture system using cells from the bovine nasopharynx (dorsal portion of the soft palate) at an air-liquid interface. This cell culture system was used to mimic acute (24 hours post-infection) and persistent (28 days post-infection) FMDV infection using cells from two cattle.

During the acute phase, viral RNA and proteins were detectable in large amounts, and in response, hundreds of interferon-stimulated genes (ISGs) were overexpressed. Although the number of pro-apoptotic ISGs and the extent of their regulation decreased during persistence, some ISGs with antiviral activity were still highly expressed at this late stage. This suggests a long-lasting but ultimately ineffective stimulation of ISGs during FMDV persistence. In addition, silencing of relevant genes suggests an interference with the extracellular matrix that could influence the virus-host balance in soft palate epithelial cells in favor of the virus.

The transfer of the findings from cell culture to the situation in animals would represent a breakthrough in FMD research with immediate implications for the diagnosis and prevention of persistent infections.