

Ulf Martin Zeuge
Dr. med.

Über die Identifikation interferoninduzierter Proteine, welche die Hepatitis C-Replikation inhibieren

Geboren am 02.05.1979 in Hamburg
Staatsexamen am 30.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Ralf Bartenschlager

Eine Infektion mit HCV verursacht häufig eine chronische Hepatitis und kann eine Leberzirrhose und ein HCC induzieren. Seitdem Mitte der 80er Jahre positive Effekte von IFN- α bei Patienten mit chronischer Hepatitis C demonstriert werden konnten, wurden tausende Patienten mit IFN- α therapiert. Die Erforschung der antiviralen Mechanismen, durch die IFN- α seine antiviralen, HCV-spezifischen Effekte vermittelt, gestaltete sich aufgrund des Fehlens geeigneter Zellkultursysteme für HCV äußerst schwierig. Die Etablierung autonomer HCV-RNA Replikation in der humanen Hepatomazelllinie Huh-7 durch Lohmann et al im Jahre 1999, ermöglichte erstmals die zelluläre Wirkung antiviraler Stoffe auf die HCV-Replikation unter standardisierten Bedingungen zu untersuchen. Trotzdem ist es bisher nicht gelungen die zellulären Effektoren der HCV-spezifischen IFN- α -Antwort eindeutig zu identifizieren.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte eine Methode etabliert werden, mit der zelluläre Effektoren identifiziert werden können, durch die IFN- α seine antivirale HCV-spezifische Wirkung in Zellkultur vermittelt. Durch das Silencing von Mitgliedern der IFN-Signaltransduktion mit spezifischen esiRNAs konnte die antivirale Wirkung von IFN- α und IFN- γ gehemmt und die HCV-Replikation restauriert werden. Anhand der Kotransfektion zweier unterschiedlicher esiRNA-Präparationen konnte gezeigt werden, dass die HCV-Replikation durch ein kombiniertes Silencing mehrerer Gene in synergistischer Weise restauriert werden kann. Via GeneChip-Analyse wurde die zelluläre Antwort IFN- α -stimulierter Huh 7-Zellen analysiert und eine Liste von 62 Effektorkandidaten zusammengestellt. Für jeden Effektorkandidaten wurden spezifische esiRNAs produziert und für dessen Silencing eingesetzt. Die systematische Untersuchung der Effektorkandidaten auf ihren antiviralen HCV-spezifischen Effekt ergab Hinweise auf 8 potentielle Effektoren, die als zelluläre Mediatoren der HCV-spezifischen IFN-Antwort dienen könnten.

Mit der hier entwickelten Methode ist die Voraussetzung geschaffen, das gesamte Spektrum IFN- α - und IFN- γ -induzierter Proteine einzeln und in Kombination zu untersuchen und den bzw. die Effektoren zu identifizieren, die die HCV-spezifische antivirale IFN-Wirkung vermitteln. Dies bietet eine Grundlage um zukünftig effektivere und nebenwirkungsärmere Therapien gegen eine HCV-Infektion entwickeln zu können.