

Andres Maximilian Rademacher
Dr. med.

Hepatitis B und Apoptose: p53-Familie als Schlüssel zur erfolgreichen Viruselimitation

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. M. Müller-Schilling

Die Hepatitis B Infektion ist mit 350 Millionen chronisch Infizierten eines der größten globalen Gesundheitsprobleme und erfordert intensive Bemühungen zur Verbesserung der Prävention und Therapie des chronischen Verlaufs der Infektion. Es konnte vielfach dargestellt werden, dass die Ausheilung einer Hepatitis B Infektion maßgeblich durch die Immunreaktion des Wirtsorganismus beeinflusst wird. Jedoch konnte bislang nicht geklärt werden, welche Faktoren hierfür entscheidend sind.

Im Rahmen dieser Arbeit beschreiben wir ein neues p53-Familien-abhängiges Modell der Viruselimitation. Die Fähigkeit der p53-Familie über den CD95-Rezeptor den extrinsischen Apoptosesignalweg zu induzieren, stellt einen der entscheidenden Faktoren für die Repression der viralen Vermehrung und damit für die Begrenzung der Infektion dar.

Durch die Verwendung eines adenoviralen HBV-Vektors mit 1.3-fachem wild-typischen Virusgenom sowie spezifischen Hüllprotein (AdHBV L-) und HBx (AdHBV X-) knock-out Konstrukten konnten wir die zuvor kontrovers diskutierten pro-apoptotischen Eigenschaften des HBx-Proteins in der Apoptose-Regulation nachweisen. Obwohl die Induktion der p53-Familienmitglieder unmittelbar von der Präsenz von HBx abhängig ist, konnten wir zeigen, dass innerhalb der Frühphase der Infektion die HBx-abhängige Induktion des Todesrezeptors CD95 auch unabhängig von der Präsenz von p53 besteht. Wir konnten zeigen, dass in der Frühphase der Infektion die Rolle von p53 von den beiden anderen p53-Familienmitgliedern, p63 und p73 übernommen wird. Im weiteren Verlauf der Hepatitis B Infektion findet dagegen nur eine CD95-Transaktivierung statt, wenn p53 in der Zelle exprimiert wird. Dies unterstreicht die essentielle Bedeutung der p53-Familie für die Ausheilung einer Hepatitis B Infektion und bietet zudem neue Ansätze für die Suche nach therapeutischen Zielen. Diese können helfen die Chronifizierungsrate der HBV-Infektion effektiv zu senken und dadurch die Inzidenz von Spätfolgen wie Leberversagen, Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom effektiv zu reduzieren.