

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf
Dekanat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

An alle
hauptamtlichen Professoren/innen
und Privatdozenten/innen
des Faches Biologie der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche
Fakultät

Dekanat

Promotionsangelegenheiten

Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0)211 81 15092
E-Mail: promotionmnf@hhu.de

04.09.2024

Promotionsverfahren von **Herrn M.Sc. Tobias Hustedt**
Auslage der Dissertation und Gutachten sowie Termin der mündlichen Prüfung
Anlage: Einseitige Zusammenfassung der Dissertation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Promotionsverfahren wird die Annahme der Dissertation

**Das Hepatitis C Virus reprogrammiert die Wirtszellenantwort auf inflammatorische Mediatoren durch
Repression von endogenen Repressoren der NF- κ B-Signalübertragung und Hochregulierung von
Komponenten des AP-1 Komplexes**

von den Berichterstattenden Prof. Dr. J. Bode und Prof. Dr. D. Willbold beantragt. Sie kann zusammen mit den
Gutachten in der Zeit

vom 29.11.2024 bis 10.12.2024

eingesehen werden. Bitte wenden Sie sich zur Einsicht an das Promotionsbüro (promotionmnf@hhu.de).

Einsprüche gegen diese Dissertation können nur zwei Tage nach der vorgenannten Frist
geltend gemacht werden. Erfolgt kein Einspruch, so gilt die Dissertation als angenommen
(§ 7 Ziffer (5) PO).

Sofern die Dissertation angenommen wird, findet die mündliche Prüfung am

13.12.2024 um 13:00 Uhr

im **Raum 26.24.U1.014** statt. Als Prüferinnen bzw. Prüfer sind vorgesehen:
Prof. Dr. L. Schmitt, PD Dr. Mihael Vucur und Juniorprof. Dr. M. Kutsch.

Die Öffentlichkeit ist bei der Befragung nicht zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Amina Diekmann

Zusammenfassung

Bis zu 70 % der mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infizierten Personen entwickeln eine persistierende Infektion, die in den meisten Fällen jahrzehntelang asymptomatisch verläuft, bis die Krankheit symptomatisch wird. Dies deutet darauf hin, dass sich Mechanismen entwickelt haben, die dem Virus eine geringe Immunogenität verleihen und es ihm ermöglichen, in der Wirtszelle zu replizieren, ohne deren Lebensfähigkeit zu stark zu beeinträchtigen. Dies wird zum Teil durch eine weitreichende Interferenz von HCV mit der intra- und interzellulären Signaltransduktion der Wirtszelle erreicht. Vorarbeiten der Arbeitsgruppe haben belegt, dass HCV in diesem Zusammenhang auch die basale sowie die durch Zytokine und Wachstumsfaktoren induzierbare Expression von Liganden des CXCR2-Rezeptors wie CXCL8 signifikant verändert. Darauf aufbauend war es Ziel der Arbeit, insbesondere am Beispiel des CXCL8 Gens die Mechanismen weiter zu untersuchen, über die HCV die basale sowie die induzierbare Expression desselben beeinflusst. Darüber hinaus sollten die Veränderungen der Serumkonzentrationen ausgewählter Zytokine und Wachstumsfaktoren im Verlauf einer chronischen HCV-Infektion weiter analysiert werden. Die Ergebnisse der in dieser Arbeit zusammengefassten Untersuchungen legen nahe, dass Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöhte Serumspiegel von IL-1 β , CXCL8, EGF, TNF- α , VEGF-A, NRG1 und AREG aufweisen. Interessanterweise sanken nach erfolgreicher Behandlung nur die Serumspiegel von IL-1 β , EGF, TNF- α und NRG1, während die Konzentrationen von CXCL8, VEGF-A und AREG trotz erfolgreicher Viruselimination auch im Langzeitverlauf erhöht blieben. Basierend auf einer in silico-Analyse der 5' regulatorischen Region des CXCL8-Promotors konnten neben NF- κ B acht weitere Transkriptionsfaktoren identifiziert werden, deren Expression durch HCV moduliert wird, wobei die Expression der Transkriptionsfaktoren c-Fos, c-Jun, Fra1, IRF1 und ATF3 in Gegenwart von HCV signifikant zunahm, während die Expression von c-Myb, NKRF und Oct1 signifikant abnahm. Weitere Analysen unter Verwendung von Inhibitoren und selektivem Knockdown der Genexpression durch spezifische siRNA belegen, dass HCV sowohl die basale als auch die IL-1 β - und EGF-induzierbare Expression von CXCL8 über die Herabregulation der Transkriptionsfaktoren NKRF und Oct1, die verstärkte Expression der beiden Komponenten des AP-1 Komplexes, c-Fos und c-Jun, und die verstärkte Aktivierung von NF- κ B beeinflusst. Die Ergebnisse von RNA-Seq-Analysen legen ferner nahe, dass HCV neben CXCR2 Liganden in der Wirtszelle die Expression einer Reihe weiterer Zielgene beeinflusst, die durch die Transkriptionsfaktoren NF- κ B und AP-1 reguliert werden.

Zusammenfassend deuten diese Daten darauf hin, dass HCV die CXCL8-vermittelte interzelluläre Kommunikation reprogrammiert und dass in diesem Zusammenhang die Beeinflussung der NF- κ B- und AP-1-vermittelten intrazellulären Signaltransduktion sowie endogene Regulatoren wie Oct1 und NKRF von Bedeutung sind.