

## Spezifische Elimination Hepatitis B Virus infizierter Hepatozyten durch modifizierte humane T-Zellen die einen chimären T-Zellrezeptor exprimieren und eine zytotoxische Immunantwort etablieren

Eine Infektion mit dem Hepatitis B Virus führt in einem Teil der Patienten zu einem chronischen Infektionsverlauf mit schwerwiegenden Spätfolgen. Die Ursache dafür ist die Etablierung einer unzureichenden schwachen und oligoklonalen T-Zellantwort, die nur gegen wenige Epitope des HBV gerichtet ist. Ein Hauptziel bei der Therapie der chronischen Hepatitis B stellt die Entfernung der persistierenden viralen Replikationsmatritze dar, der sogenannten kovalent geschlossenen zirkulären DNA (cccDNA). Die gängigen Therapien umfassen Hemmstoffe der viralen Replikation (Interferon alpha) und der viralen reversen Transkription (Lamivudin). Dadurch kann die Virusreplikation zwar zum Teil kontrolliert, jedoch keine Elimination der episomalen cccDNA erreicht werden, von der nach Beendigung der Therapie eine neue Replikationsrunde initiiert werden kann. Ein möglicher therapeutischer Ansatz für eine erfolgreiche Behandlung der chronischen Hepatitis B stellt eine künstliche T-Zellantwort mit rezeptormodifizierten T-Zellen dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden dafür HBV-spezifische chimäre T-Zellrezeptoren generiert und durch retrovirale Transduktion in T-Zellen transferiert. Diese chimären Rezeptoren tragen ein extrazelluläres Antikörperfragment für die Antigenerkennung und sind dadurch unabhängig von der Antigenpräsentation durch MHC-Moleküle. Als Antigen für diese chimären T-Zellrezeptoren dienten zwei HBV-Hüllproteine, die in die Zellmembran der infizierten Zelle eingelagert werden. Die Antigenerkennung bewirkte eine Aktivierung der T-Zellen, wobei eine modulare Signaldomäne sowohl ein T-Zellrezeptorsignal als auch ein kostimulatorisches Signal generierte. Dies führte zur spezifischen Elimination HBV-infizierter Hepatozyten und zur Entfernung der episomalen Replikationsmatritze. Außerdem wurde die Sekretion des proinflammatorischen Zytokins Interferon gamma und zusätzlich die Sekretion von Interleukin-2 induziert. Dadurch wurde ein proliferatives Signal generiert, das eine antigenspezifische Expansion der T-Zellen bewirkte. Die Apoptose der Zielzellen wurde durch Degranulation Perforin und Granzym enthaltender Vesikel vermittelt und es kam zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFkappaB und der proapoptotischen Effektorcaspasen 3 und 7. Durch diese Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß eine solche gentherapeutische T-Zellrezeptormodifikation die Elimination HBV-infizierter Zielzellen vermitteln kann und das Hauptziel der Therapie, die Entfernung der episomalen Replikationsmatritze erreicht wird. Dieses System könnte eine vielversprechende Alternative zu den Standardtherapien der chronischen HBV-Infektion darstellen.