

2 Zielsetzung

2.1 Einfluss von HCV-Nicht-Strukturproteinen auf die rezeptorvermittelte Apoptose

Häufig inhibieren Viren apoptotische Wege der Wirtszelle um den Organismus daran zu hindern, die infizierten Zellen zu eliminieren und somit die Virusproduktion einzugrenzen. Auch für verschiedene HCV-Proteine wurden viele, jedoch z.T. unterschiedliche, Effekte auf Apoptosewege beschrieben. Ziel dieser Arbeit war es daher, unter Verwendung zweier HCV-Replicon-Zelllinien, den Einfluss der HCV-Proteine NS3-NS5B auf die rezeptorvermittelte Apoptose im Kontext einer gemeinsamen Expression zu untersuchen. Ausgehend von diesem Ansatz können weiterführende Studien zur Eingrenzung möglicher Effekte gezielt vorgenommen werden.

2.2 Beeinflussung des MAP-Kinasesignalweges durch NS5A auf der Ebene von Raf-1

Der Einfluss von NS5A auf den Raf-1/ERK-abhängigen MAP-Kinaseweg, ein zentraler Signalweg für Zellwachstum und Zelldifferenzierung, ist ein mehrfach beobachteter Effekt. Auftretende Interferenzen sind auf Grb2, MEK1/2 und ERK1/2, aber nicht auf Raf-1 Ebene beschrieben. Wiederum ist aus eigenen Arbeiten bekannt, dass NS5A und Raf-1 miteinander interagieren und dass sich die Inhibition von Raf-1, nicht aber die von MEK1/2 negativ auf die HCV-Replikation auswirkt. Daher sollte in der vorliegenden Arbeit die Beeinflussung des MAP-Kinasewegs durch NS5A direkt auf der Ebene von Raf-1 untersucht werden. NS5A-vermittelte Effekte, die sich nur auf einzelne Komponenten des MAP-Kinasewegs wie z.B. Raf-1 auswirken, würden die Frage nach alternativen Funktionen dieser Komponenten innerhalb der Zelle und im Zusammenhang mit einer HCV-Infektion aufwerfen.

2.3 Analyse einer NS5A-transgenen Maus als Modell für HCV-assozierte Pathologien der Leber

Der Einfluss von NS5A auf verschiedene Signalwege von Zellen ist besonders hinsichtlich von HCV-assozierten Leberschädigungen von großem Interesse. Um diese Zusammenhänge in einem *in vivo* Modell besser untersuchen zu können, wurde in vorangegangenen Arbeiten eine NS5A-transgene Maus generiert. Dieses Mausmodell sollte im Folgenden detaillierter untersucht werden. Neben der allgemeinen Charakterisierung der Expression des Transgens sollte dabei besonderes Augenmerk auf die Entstehung spontaner Veränderungen der Leber in transgenen Tieren gelegt werden. Zielsetzung dieser Arbeit war es weiterhin, den Einfluss von NS5A *in vivo* auf das Genexpressionsmuster und antivirale Mechanismen zu analysieren.