

Chronische Hepatitis B infectie: ‘immune escape’ mechanisme van het Hepatitis B virus

Afdeling Maag- Darm- en Leverziekten (MDL)

Op de afdeling MDL wordt onder andere onderzoek gedaan op het gebied van virale hepatitis. Dit is mogelijk aangezien het Erasmus MC, zowel op klinisch als op onderzoeksgebied, de grootste faciliteit heeft binnen Nederland. Virale hepatitis is een wereldwijd probleem met meer dan 500 miljoen geïnfecteerde mensen. Zowel chronische Hepatitis B als C infectie leiden tot levercirrose, leverkanker en leverfalen. Sinds de laatste 20 jaar is het mogelijk ongeveer 50% van de geïnfecteerde mensen in langdurige remissie te houden dankzij anti-virale therapieën. De uitdaging is echter een adequate therapie te ontwikkelen die de ziekte volledig geneest en bij iedereen helpt. In het laboratorium richt het onderzoek zich met name op het beter begrijpen van de inadequate afweerrespons tegen het Hepatitis B en Hepatitis C virus. Een beter begrip van de afweerrespons tegen het virus zal uiteindelijk bijdragen aan innovaties op het gebied van anti-virale therapie.

Achtergrond Hepatitis B virusinfectie en ‘immune escape’

Wereldwijd sterven jaarlijks ongeveer 1 miljoen mensen aan een HBV-gerelateerde leverziekte. Chronische HBV-infectie is het resultaat van een complexe interactie tussen het virus, dat met name de hepatocyten (epitheelcellen van de lever) infecteert, en een inadequate afweerrespons.

Dendritische cellen (DC), de meest potente antigeen presenterende cellen, spelen een belangrijke rol in diverse afweerresponsen, inclusief de anti-virale respons. Afhankelijk van de activatiestatus van de DC zijn deze cellen in staat ons afweersysteem te activeren waardoor er een krachtige afweerrespons ontstaat, of te remmen/reguleren waardoor de tolerantie, tegen bijvoorbeeld lichaamseigen materiaal, in stand blijft. Recent onderzoek op onze afdeling heeft aangetoond dat de DCs in mensen met een chronische HBV infectie verstoord zijn in hun capaciteit een krachtige afweerrespons op gang te brengen. Dit kan een verklaring zijn waarom er geen adequate anti-HBV afweerrespons op gang wordt gebracht. Tot nu toe is echter niet duidelijk of het Hepatitis B virus zelf op een directe wijze de functie van DCs beïnvloedt, of dat dit een indirect gevolg is van de (chronische) HBV infectie.

Projectomschrijving

We hebben recent aanwijzingen gevonden dat zowel het virus zelf als bepaalde virale eiwitten de functie van DCs kunnen beïnvloeden. Het doel van het project is om in het laboratorium te bepalen in welke mate het virus of de verschillende virale eiwitten de functie van DCs beïnvloeden en wat het moleculaire mechanisme is dat hier aan ten grondslag ligt. Onderzoeksvragen die aan bod (kunnen) komen zijn:

- Wat is het effect van het HBV / virale eiwitten op de functie van DCs in relatie tot de interactie met andere cellen, productie van cytokinen, etc?
- Hoe beïnvloedt HBV de functie van DCs?
- Bindt het virus aan de cel, en aan welke receptor?
- Interfereert het HBV met intracellulaire signaleringsroutes?

Technieken

Binnen dit onderzoek worden de volgende immunologische en moleculaire technieken gebruikt: Isoleren van (dendritische) cellen uit perifeer bloed met behulp van magnetische beads (MACS), HBV-isolaties mbv biochemische technieken, celweek, flowcytometrie (FACS), bepaling van cytokines met behulp van ELISA en intracellulaire FACS-kleuringen, RNA-isolatie, RT-PCR, Gel electroforese, Western blot analyse.

Wij zoeken een enthousiaste student met belangstelling voor immunologisch en moleculair onderzoek.

Contact

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met [Dr. Andrea Woltman \(a.woltman@erasmusmc.nl\)](mailto:a.woltman@erasmusmc.nl), tel. 010-703 2790. Website: www.gastrolab.nl