



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Modulation der *in vitro* Replikation des Hepatitis-C-Virus: Einfluss von Endotoxin, Ethanol und antiviralem Interferon- α

Autor: Rainer Textor
Institut / Klinik: II. Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie
Doktorvater: Prof. Dr. U. Böcker

Fragestellung:

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass schon geringer Konsum von Alkohol bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion zu einem aggressiveren und schnelleren Verlauf hin zur Leberzirrhose führt. Zudem kommt es signifikant häufiger zu einem hepatozellulären Karzinom. Fortgesetzter Alkoholkonsum während einer antiviralen Kombinationstherapie hat ein schlechteres bis kein Ansprechen zur Folge. Neben Alkohol führen auch die assoziierten erhöhten Blutkonzentrationen von Lipopolysaccharid (LPS) zu einem ungünstigeren Verlauf. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass neben Alkohol auch LPS die antivirale Therapie beeinträchtigt.

Ziel:

Ziel der Untersuchung war, den Einfluss von Alkohol und LPS auf die Replikation des Hepatitis C-Virus und auf den antiviralen Effekt von Interferon-alpha *in vitro* zu klären.

Methoden:

Alle Untersuchungen wurden im Replikon-System durchgeführt. Es kam ein Replikon zum Einsatz, das stabil subgenomisch repliziert und das Luciferasegen als Reporter gen trägt. Das Replikon wurde mit unterschiedlichen Konzentrationen Ethanol (50; 100 mmol/l), Interferon alfa-2a (1; 5 I.U./ml) und LPS (10; 1; 0,1; 0,01; 0,001 μ g/ml) stimuliert. Die Replikation wurde 72 Stunden nach Stimulation mit dem Luciferase-Assay bestimmt. Zudem wurde die zelluläre Proliferation im MTT-Test gemessen.

Ergebnisse:

- In einer 72-Stunden-Kinetik fand sich die stärkste Replikation nach ca. 48 Stunden. Dieser Replikationsgipfel entfiel bei Stimulation mit LPS ($p < 0,05$).
- Einzelstimulation mit LPS senkte die HCV-Replikation bei 10 μ g/ml auf 77% ($p < 0,01$), unter 0,1 μ g/ml LPS auf 88% ($p < 0,01$) und unter 0,001 μ g/ml auf 90% ($p < 0,05$) der Kontrolle.
- Einzelstimulation mit 1 I.U./ml Interferon-alpha senkte die HCV-Replikation auf 42% ($p < 0,01$) der Kontrolle.
- Einzelstimulation mit 50 mmol/l Ethanol steigerte die Replikation des HC-Virus auf 125% ($p < 0,01$) des Kontrollwertes, mit 100 mmol/l Ethanol auf 133% der Kontrolle ($p < 0,01$).
- Bei Doppelstimulation LPS + Interferon ergab sich bei 0,1 μ g/ml LPS und 1 I.E./ml Interferon-alpha ein Replikationsrückgang auf 43% ($p < 0,01$) der Kontrolle, entsprechend 102% der IFN-Einzelstimulation.
- Bei Doppelstimulation LPS + Ethanol ergab sich bei 0,001 μ g/ml LPS und 50 mmol/l Ethanol ein Replikationsanstieg auf 127% ($p < 0,01$) der Kontrolle, entsprechend 102% der Ethanol-Einzelstimulation.

Schlussfolgerung:

Die Replikation des HC-Virus wird durch Ethanol stimuliert und durch LPS allein gehemmt. Die Stärke der Hemmung durch LPS korreliert positiv mit der applizierten LPS-Konzentration. In Kombination mit Ethanol und/oder Interferon-alpha kann die Hemmwirkung von niedrigen Konzentrationen von LPS abgeschwächt werden oder im Einzelfall auch zu einer Zunahme der HCV-Replikation führen.