

Patricia Seböková
Dr. med.

Humorale Immunantwort nach Infektion mit Adeno-assoziierten Viren (AAV)

Geboren am 03.07.1973 in Revúca, Slowakei
Reifeprüfung 1991 in Tschechischer Republik
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 2000/2001
Physikum am 20.03.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Bern
Staatsexamen am 29.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Schlehofer

Adeno-assoziierte Viren (AAV), die zur Gruppe der humanen Parvoviren zählen, haben wegen ihrer vermutlichen Apathogenität und ihrem Potential zur ortsspezifischen Integration ihrer DNA ins Genom der Wirtszelle ein großes Interesse als Gentransduktionsvektoren geweckt. Ein wichtiger, bisher noch wenig untersuchter Aspekt ist in diesem Zusammenhang die Immunantwort gegen AAV.

Die bisher vorliegenden Daten über die Seroprävalenz der Antikörper gegen AAV sind widersprüchlich, wahrscheinlich aufgrund der Verwendung uneinheitlicher serologischer Methoden. Um die humorale Immunantwort nach AAV-Infektion zu analysieren, wurden Seren verschiedener Herkunft auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen AAV mit einem in der Gruppe entwickelten ELISA untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Es konnte bestätigt werden, daß die AAV-Infektion meist in der Kindheit stattfindet. Eine später abnehmende Seroprävalenz und ein zweiter Anstieg der Seropositivität nach dem 30. Lebensjahr lassen an eine Reinfektion oder Reaktivierung einer latenten Virusinfektion denken. Dafür spricht auch eine relativ hohe IgM-Prävalenz bei Erwachsenen.

Für Frauen konnte eine tendenziell höhere Prävalenz der IgG-Antikörper gegen AAV als bei Männern beobachtet werden.

Ein Vergleich verschiedener geographischer Regionen ergab eine ähnliche anti-AAV-Antikörper-Prävalenz in Europa (Deutschland, Schweiz, Frankreich), Brasilien und Japan, d.h. AAV-Infektionen sind offenbar weltweit verbreitet.

In verschiedenen ethnischen Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied der anti-AAV-Antikörper-Prävalenz beobachtet.

Auffällig war eine signifikant höhere Seropositivität bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren.

In Seren von Neugeborenen und ihren Müttern zeigten sich bei den meisten Müttern, jedoch nur bei einem Neugeborenen, anti-AAV-Antikörper. Eine Infektion des Foetus *in utero* wäre also möglich.

Aufgrund des häufigen Nachweises von AAV-DNA im weiblichen Genitalgewebe und der kürzlich beobachteten Interaktion von AAV und Papillomaviren (HPV) wurden Seren von Patientinnen mit HPV-assoziierten gynäkologischen Tumoren getestet. Bei Patientinnen mit Cervix-Karzinom war eine niedrigere IgG-Antikörper-

Prävalenz zu beobachten. Für prämaligene Vorstufen (CIN) wurde ein solcher Zusammenhang nicht gefunden.

Untersuchungen der anti-AAV-Antikörper-Prävalenz über einen längeren Zeitraum in einzelnen Individuen ergaben Schwankungen, die für eine variable Persistenz von Antikörpern sprechen. Neu- und Reinfektionen scheinen ebenso möglich wie Reaktivierungen.

Neutralisationstests mit verschiedenen AAV-Typen zeigten, daß die meisten Seren mehr als einen AAV-Typ neutralisieren, was auf serologische Kreuzreaktionen der Antikörper gegen verschiedene Typen hinweist.

Nach diesen Ergebnissen sind Infektionen mit AAV weltweit verbreitet, wobei die Antikörper offenbar nicht stabil persistieren. Es wurden Neuinfektionen und Reaktivierungen beobachtet, die möglicherweise unter bestimmten Bedingungen, z.B. in der Schwangerschaft häufiger vorkommen können. Hinweise auf eine AAV-HPV-Interaktion wurden durch serologische Untersuchungen in dieser Arbeit bestätigt. Insgesamt erscheint die Immunantwort gegen AAV komplexer als bisher vermutet und bedarf weiterer Studien.

Eine besonders wichtige Schlußfolgerung im Hinblick auf die Rolle von AAV als Gentransfer-Vektor ist, daß bei der Typauswahl rekombinanter AAV auf die Spezifität neutralisierender Antikörper im Patientenserum geachtet werden sollte.

