

Frank Schneider

Dr. med.

Analyse intrahepatischer Zytokin-mRNA-Expressionsmuster bei Hepatitis C vor und nach Therapie mit Interferon-alpha, Hepatitis B und Zytomegalievirus-hepatitis

Geboren am 16.03.1969 in Erbach/Odenwald

Reifeprüfung am 14.06.1988 Michelstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis SS 1997

Physikum am 10.09.1991

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Genf (Schweiz) und Bulawayo (Zimbabwe)

Staatsexamen am 27.11.1997 an der Universität Heidelberg

Approbation als Arzt am 15.06.2000

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.F. Otto

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Bestimmung der intrahepatischen Zytokin-mRNA bei verschiedenen viralen Lebererkrankungen durchgeführt und mit der Aktivität dieser Enzyme in der normalen Leber verglichen. Dabei wurde ein qualitativer Nachweis der TH1-Zytokine IL-2 und INF- γ , der TH2-Zytokine IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10, der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-8, IL-12, TNF- α und GM-CSF sowie der Zytokine IL-7, TGF- β und des IL-2R nach Extraktion der gesamten mRNA aus der Leber, reverser Transkription und primerspezifischer PCR geführt. Hepatitis C Infektionen wurden im Stadium der chronischen Infektion vor und nach INF- α Therapie und im Stadium der HCV-Zirrhose untersucht.

Bei chronischer HCV-Infektion im Nicht-Zirrhosestadium fand sich eine im Vergleich zur Normalleber signifikant verminderte Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-8 und TNF- α , der TH2-Zytokine IL-6 und IL-10 sowie des IL-2R.

Diese Aktivitätsminderung war in der HCV-Zirrhose, bei der sich der Normalleber vergleichbare Zytokinaktivitäten fanden, wieder aufgehoben. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich bei keiner Zytokinaktivität.

Eine INF- α Therapie der chronischen Hepatitis C führte zu einer Hochregulation der Expression aller untersuchten Zytokinklassen, wobei sich ein signifikanter Unterschied für TNF- α , GM-CSF, IL-10 und IL-2-Rezeptor ergab. Damit näherte sich das Zytokin-Expressionsniveau tendenziell wieder dem der Normalleber.

Es ergeben sich somit Hinweise auf eine lokale Immunsuppression durch die chronische HCV-Infektion, die sich sowohl im Verlauf der Erkrankung, bei Entwicklung einer Zirrhose spontan zurückbildet, als auch durch eine INF- α Therapie positiv beeinflusst werden kann.

Hepatitis B Infektionen konnten im Zirrhosestadium der Erkrankung und als HBV-Reinfektion nach Lebertransplantation untersucht werden.

Bei der HBV-Zirrhose zeigten die Aktivitäten der untersuchten Zytokine, außer TNF- α , keine signifikanten Unterschiede zur normalen Leber. Die im Vergleich zur normalen Leber signifikant erhöhte TNF- α Aktivität könnte zirrrosebedingt sein.

Die lokalen Zytokinaktivitäten bei Hepatitis B-Reinfektion der transplantierten Leber zeigten im Vergleich zur stabilen Transplantatfunktion ohne Zeichen einer Infektion oder Rejektion keine Unterschiede. Möglicherweise sind HBV-induzierte Veränderungen der lokalen Zytokinaktivitäten nicht groß genug, um sie vor dem Hintergrund einer situationsbedingten, externen, medikamentösen Immunsuppression mit den eingesetzten Methoden zu entdecken.

Demgegenüber konnte für die CMV-Infektion der transplantierten Leber gezeigt werden, dass sie zu einer signifikanten Verminderung der lokalen Zytokinaktivitäten aller drei Zytokinklassen führt. Dies betrifft INF- α in der Gruppe der TH1-Zytokine, IL-5 in der Gruppe der TH2-Zytokine und IL-1 β und GM-CSF in der Gruppe der proinflammatorischen Zytokine. Damit konnte eine bereits bekannte immunsuppressive Wirkung durch das CMV-Virus auch lokal in der CMV-infizierten Leber nach Lebertransplantation bestätigt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben Anhaltspunkte dafür, dass virale Infektionen der Leber einen direkten, lokalen immunsuppressiven Effekt besitzen können. Durch weitere Untersuchungen mit subtileren Methoden, vor allem durch die quantitative Auswertung einzelner Zytokine sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene, müssen die Ergebnisse bestätigt und weiter vertieft werden.