



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die Genexpression von TNF- $\alpha$  und seinen spezifischen Rezeptoren TNFR-p55 und -p75 in peripheren mononukleären Blutzellen bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose**

Autor: Michael Glatzel  
Einrichtung: IV. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. V. Singer

**Einleitung:** Der klinische Schweregrad der aethyltoxischen Leberzirrhose korreliert bei progredienter Verschlechterung der hepatischen Clearance mit einer Erhöhung der Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  und seiner beiden Rezeptoren. Die spezifischen Zytokinrezeptoren TNFR-p55 und -p75 vermitteln die Regulation der Synthese und die biologischen Effekte von TNF- $\alpha$ . Systemische Komplikationen der Leberzirrhose wie generalisierte Infektanfälligkeit, Kachexie und Koagulopathien (DIC, Thromboseneigung) sind potentiell TNF- $\alpha$  assoziierte Effekte. Die Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion korreliert mit vermehrter Morbidität und Mortalität.

**Ziel:** In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der Genexpression proinflammatorischer Zytokine in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) von Patienten mit aethyltoxischer Leberzirrhose untersucht und in Beziehung zu einer systemischen Entzündungsreaktion, der Pathogenese der Erkrankung und der Krankheitsaktivität gesetzt.

**Methodik:** Mittels semiquantitativer PCR wurde die Zytokingenexpression von Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), seinen beiden spezifischen Rezeptoren TNFR-p55 und -p75, Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Interleukin-10 (IL-10) und induzierten Stickoxid Synthetasen (iNOS) in PBMC von 22 Patienten mit aethyltoxischer Leberzirrhose und 4 Kontrollpersonen untersucht.

**Ergebnis:** Gegenüber gesunden Kontrollpersonen zeigte sich eine vermehrte Zytokingenexpression von TNF- $\alpha$  und seinen beiden spezifischen Rezeptoren TNFR-p55 und -p75 im Stadium B und C der Leberzirrhose nach Child Pugh. PBMC von Patienten mit aethyltoxischer Leberzirrhose im Stadium A nach Child Pugh zeigten ein ähnliches Muster der Genexpression wie gesunde Kontrollpersonen. Für IFN- $\gamma$  war lediglich eine geringe Genexpression im Stadium C der Leberzirrhose nach Child Pugh im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachweisbar. Keine signifikante Genexpression fand sich für IL-10 und iNOS.

**Schlußfolgerung:** Die vermehrte Genexpression von TNF- $\alpha$ , TNFR-p55 und -p75 in in vitro unstimulierten PBMC korrelierte bei fortgeschrittener Erkrankung (Child Pugh Stadium B und C) mit dem klinischen Schweregrad der Leberzirrhose.

Die vorliegenden Daten unterstützen die Annahme, daß unstimulierte PBMC bereits präaktiviert sind. Sie deuten auf eine systemische Leukozytenaktivierung hin. Da Endotoxin (= LPS) ein Induktor der Genexpression von TNF- $\alpha$ , TNFR-p55, -p75 und iNOS ist und Patienten mit fortgeschrittener aethyltoxischer Leberzirrhose eine Endotoxinämie aufweisen, deuten die vorliegenden Daten auf eine pathogenetische Rolle von Endotoxin als „priming agent“ bei der aethyltoxischen Leberzirrhose hin. Die Rolle des oxidativen Stresses (iNOS) und von IL-10 in diesem Kontext bleibt zu klären.

Unsere Daten bestätigen frühere Studien, die eine enge Korrelation zwischen Plasmaspiegeln proinflammatorischer Zytokine und dem Schweregrad einer alkoholischen Zirrhose beschreiben. Erhöhte Plasma TNF- $\alpha$  und TNF-Rezeptorenspiegel sind demnach nicht nur durch eine verminderte

hepatische Clearance-Funktion sondern auch zumindest teilweise durch eine vermehrte Produktion u.a. auch von PBMC bedingt.

Gesteigerte mRNA Spiegel der Komponenten des TNF-Systems analog zum Child Pugh Score sind potentiell wichtige Phänomene der vermehrten Morbidität und Mortalität von Patienten mit aethyltoxischer Leberzirrhose, deren Klärung Ziel weiterer Untersuchungen sein wird.