



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

Hepatitis C-Virus-assoziierte Aktivierung von Tumornekrosefaktor α und seiner spezifischen Rezeptoren

Autor: Mark Müller
Einrichtung: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. Rossol

Die akute Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion geht in bis zu 80% in die chronische Hepatitis C über und ist langfristig mit einem erhöhten Risiko eine Leberzirrhose oder ein primäres hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln verbunden. Tumornekrosefaktor α (TNF α), ein wichtiges Zytokin der antiviralen Immunantwort mit zellschädigendem Potential, ist bei der chronischen HCV-Infektion systemisch nachweisbar und reflektiert die hepatozelluläre Zerstörung. Durch Abspaltung der spezifischen TNF-Rezeptoren (TNFR-p55, -p75) entstehen lösliche TNF-Rezeptoren (sTNFR-p55, -p75), die als kompetitive TNF α -Antagonisten wirken können; die Serumwerte korrelieren mit dem histologischen Grad und Stadium der chronischen Hepatitis C. Das TNF-System kann in mononukleären Zellen durch bestimmte Viren beeinflusst werden.

Das replizierende HCV bildet strukturelle (Kern-) und nichtstrukturelle Proteine (NS-). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Dosiswirkungsbeziehungen, die Kinetiken und die Stimulierbarkeit von TNF α , sTNFR-p55 und -p75 mit rekombinanten HCV-Proteinen *in vitro* an peripheren mononukleären Zellen (PBMC) von gesunden und chronisch HCV-infizierten Probanden zu untersuchen und zu vergleichen. PBMC von 28 gesunden und 10 chronisch HCV-infizierten Probanden wurden isoliert (Ficoll-Dichtezentrifugation) und stimuliert (Kernproteine (HCV-x-y), nichtstrukturelle Proteine (HCV-NS-)). TNF α , sTNFR-p55 und -p75 wurden mittels ELISA/ELIBA gemessen.

In den PBMC beider Kollektive wurden TNF α und sTNFR-p75 (nicht p55) signifikant durch HCV-NS4 und verschiedene HCV-Kernproteine und nicht durch HCV-NS3 induziert. Exogenes Interleukin-10 (IL-10) hemmte bei den HCV-Patienten die HCV-1-83-induzierte TNF α -Sekretion bzw. verstärkte die sTNFR-p75-Produktion. HCV-1-83 induzierte TNF α und sTNFR-p75 nach einem zeit- und konzentrationsabhängigen, antigenunspezifischen Induktionsmuster, wie es bei Monozyten zu beobachten ist. Eine modifizierte unspezifische Induzierbarkeit des TNF-Systems mit Lipopolysaccharid / Phytohämagglutinin (TNF α /sTNFR-p75 signifikant vermindert) wies auf funktionelle Veränderungen in PBMC der HCV-Patienten hin, eine spezifische Aktivierung (HCV-NS4, -1-83) zeigte eine nicht signifikant geringere TNF α - und sTNFR-p75-Produktion.

Eine Induktion des TNF-Systems in PBMC durch Kern- oder NS-4-Proteine des HCV kann eine Ursache der erhöhten TNF α - und sTNFR-p75-Serumspiegel bei der chronischen HCV-Infektion sein und erklärt nicht die erhöhten sTNFR-p55-Serumspiegel. Eine Zellschädigung durch Apoptose bei der chronischen Hepatitis C ist bekannt. Apoptose kann durch TNF α induziert und durch ein HCV-Kernprotein, das intrazellulär an TNFR-p55 bindet, verstärkt werden. Eine TNF α -inhibitorische Wirkung von sTNFR-p75, die durch IL-10 verstärkt wird, könnte die Virusreplikation fördern und eine langsam progrediente hepatozelluläre Schädigung begünstigen.