



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

Funktion T-Helfer-Zell-induzierender Zytokine und ihre Regulation durch die Virämie bei Patienten mit Hepatitis B Virus Infektion.

Autor: Tobias Manigold
Institut / Klinik: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. Rossol

Hintergrund: Die chronische Hepatitis B Virus (HBV) Infektion ist durch eine Dominanz einer TH2-Antwort und eine supprimierte TH1-Antwort charakterisiert. Die Mechanismen dieses Ungleichgewichts sind bis jetzt nicht ausreichend charakterisiert. Neuste Studien haben gezeigt, daß neben spezifischen T-Zellen auch Antigen-unspezifische Zellen, wie NK-Zellen, an der Eradikation des HBV beteiligt sind. Hierbei konnte vor allem durch IFN- γ -induzierte, nicht-zytopathische, antivirale Effekte eine Eradiation des HBV beobachtet werden.

Sowohl Interleukin-(IL-)12 als auch das kürzlich charakterisierte IL-18 regulieren die Synthese von IFN- γ in NK- und in T-Zellen. In der vorliegenden Arbeit, wurden die Unterschiede der *in vitro* Regulation von IL-12, IL-18 und IFN- γ zwischen Kontrollpersonen, Patienten mit akuter oder chronischer HBV Infektion nach T-Zell-unabhängiger und HBV-spezifischer Stimulation sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene ermittelt. Dafür war es zunächst nötig die *in vitro* Regulation von IL-18 zu charakterisieren.

Ergebnisse: Zunächst konnten SAC und LPS mittels ELISA-Technik als potente und dosisabhängige Induzenten der IL-18 Proteinsynthese identifiziert werden. Die LPS-induzierte Synthese wurde durch anti-CD14 inhibiert. Die SAC-induzierte Synthese von IL-18 wurde durch Hemmung der Caspase1, ohne Einfluß auf die IFN- γ Synthese, supprimiert. Kompetitive quantitative IL-18 RT-PCR ergab eine 50 fache Induktion der mRNA nach SAC und eine 10 fache Induktion nach LPS. Hepatitis B core Antigen (HBcAg) induzierte die Proteinsynthese von IL-18 dosisabhängig. Inhibition der Caspase1 führte sowohl zu einer Suppression der IL-18 als auch der IFN- γ Synthese.

In Patienten mit akuter HBV Infektion (AHBV) wurde gegenüber Kontrollpersonen (Ktr.) eine isolierte Suppression der unspezifischen IFN- γ Synthese in beobachtet, während Patienten mit chronischer HBV Infektion (CHBV) sowohl eine Suppression der IL-12 als auch der IFN- γ Synthese aufwiesen. Korrelation mit der Höhe der HBV-DNA der Patienten ergab eine signifikante Inhibition der SAC-induzierten IFN- γ Synthese nur in Patienten mit hoher Virämie, während die Inhibition der IL-12 Synthese auch in Patienten mit niedriger Virämie zu finden war. Die HBcAg-spezifische IL-18 Synthese war bei Patienten mit niedriger Virämie signifikant höher als bei Patienten mit hoher Virämie und Ktr.. Parallel zu den Proteindaten konnte eine eingeschränkte Induzierbarkeit der IL-12p40 mRNA und IFN- γ mRNA nach SAC- und der IL-18 mRNA nach HBcAg-Stimulation bei CHBV und hoher Virämie beobachtet werden. Korrelationsanalysen ergaben sowohl eine signifikante negative Korrelation zwischen IFN- γ Synthese und Virämie nach SAC-Stimulation ($Rho = -0,645$; $p < 0,05$) als auch eine signifikante Korrelation zwischen IL-12 und IFN- γ Synthese nach HBcAg-Stimulation ($Rho = 0,508$; $p < 0,05$). Die longitudinale Beobachtung eines Patienten unter Lamivudintherapie zeigte parallel zur Replikationsinhibition einen deutlichen Anstieg der HBcAg-spezifischen IL-12 Synthese (2,8 fach) sowie der IFN- γ Synthese (6,1 fach).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, daß die HBV-Replikation die TH1-Zytokinsynthese in Patienten mit chronischer HBV Infektion supprimiert. Wir sehen darin einen möglichen Mechanismus, für die von anderen beschriebene TH2-Dominanz und T-Zell-Hyporeaktivität in der chronischen HBV Infektion. Eine mögliche Therapie der chronischen HBV Infektion bestände daher aus einer Kombination von rekombinantem IL-12 und einem Nukleosidanalogen. Kombinationstherapien aus IFN- α und Lamivudin müssten dementsprechend um die Gabe von rekombinantem IL-12 erweitert werden. Weitere, vor allem longitudinale Studien der Zytokinsynthese sind nötig um Rückschlüsse für die Optimierung der Therapie der chronischen HBV Infektion ziehen zu können.