



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

**Prospektive Analyse proinflammatorischer Zytokine während einer
antiviralen Therapie mit dem Nukleosidanalogen Lamivudin bei
Patienten mit chronischer Hepatitis B Virus Infektion**

Autor: Jingsan Chen
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. Rossol

Die immunologischen Effektormechanismen bei der chronischen Hepatitis B Virus (HBV) Infektion werden durch die immunsuppressive Funktion der Virusreplikation reguliert. Eine hohe Viruslast führt neben der Dominanz der T-Helfer-2 Zellantwort zu einer unzureichenden Aktivität zytotoxischer CD8+ T-Lymphozyten und perpetuiert die Chronizität der Erkrankung. Die Therapie mit dem Nukleosidanalogen Lamivudin führt zu einer effektiven Unterdrückung der HBV-Replikation und stellt die Funktion der HBV-spezifischen T-Zellen bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion wieder her. Ziel dieser Studie war es, prospektiv zu untersuchen, ob Lamivudin bzw. die supprimierte HBV Replikation die in vivo und in vitro Synthese von IL-12/IL-12p40, IL-18 und IFN- γ bei diesen Patienten reguliert.

In die Studie wurden 15 gesunde Kontrollpersonen und 15 Patienten mit chronischer HBV Infektion (HBeAg+/HBV-DNA+, antiHCV-, antiHDV-, antiHIV-) eingeschlossen. Die Patienten erhielten 100mg Lamivudin täglich appliziert. Vor der Therapie (T0), 0.5 Monat (T1), 1.5 Monate (T2), 3 Monate (T3), 6 Monate (T4), 12 Monaten (T5) während der Therapie, sowie 3 Monate nach der Therapie (T6) wurden die Patienten in einer longitudinalen Untersuchung prospektiv erfaßt. Isolierte PBMC wurden in vitro entweder spezifisch mit HBcAg/HBeAg oder unspezifisch SAC/LPS für 22 und 72 Stunden stimuliert. IL-18, IL-12/IL-12p40 und IFN- γ wurden mit monoklonalen Antikörper im ELISA bestimmt.

Die longitudinale Beobachtung der biochemischen, serologischen und molekularbiologischen Parameter unter der Lamivudin Therapie resultierte in einer signifikanten Verbesserung der nekroinflammatorischen Aktivität (ALT), der Virus Replikation (HBV-DNA) und der potenziellen Viruseradikation (HBe/anti-HBe Serokonversion). Die IL-12/IL-12p40 und IFN- γ , nicht aber die IL-18 Konzentration im Serum wurden nach 12 Monate Therapie gesenkt.

Die Inkubation von PBMC der Patienten mit HBV Infektion mit SAC und LPS in vitro zeigte eine mit den gesunden Kontrollpersonen vergleichbare IL-18 Produktion zu den Zeitpunkten T0 und T5, so daß sich substantielle Defekte für dieses Zytokin nicht bestimmen ließen. Im Gegensatz zu IL-18 waren die Zytokine IL-12, IL-12p40 und IFN- γ nach SAC Stimulation bei Patienten deutlich im Vergleich zu gesunden Personen supprimiert ($p < 0.01$).

Im Vergleich zu T0 zeigte sich nach 12-monatiger Behandlung mit Lamivudin ein signifikanter Anstieg der IL-18 Synthese nach SAC-Stimulation ($p < 0.05$). Obwohl die Therapie mit Lamivudin keine Unterschiede in der Produktion des HBc-spezifischen IL-18 und IFN- γ zwischen T0 und T5 zeigte, war die Korrelation zwischen den beiden signifikant ($Rho = 0.763$; $p < 0.05$). Bei den Patienten war Lamivudin imstande die HBeAg-spezifische Synthese von IL-18 und IFN- γ zu steigern (IL-18 $p < 0.05$; IFN- γ $p < 0.01$).

Die durchgeführten Untersuchungen lassen die Schlussfolgerung zu, daß proinflammatorische Zytokine bei erfolgreicher antiviraler Therapie mit Lamivudin parallel zur Virusreplikation und zur entzündlichen Aktivität der Infektion reguliert werden. Die Arbeit belegt zudem, daß eine antivirale Therapie mit Lamivudin bei Patienten mit chronischer HBV Infektion in der Lage ist, die HBe-spezifische Antwort von IL-18 und IFN- γ in vitro zu regulieren. Ob diese Mechanismen funktionell die HBeAg/ anti-HBe Serokonversion und damit direkt in den Mechanismus der definitiven Viruselimination involviert sind, bleibt Ziel weiterer Studien.