

Tobias Bösing  
Dr. med.

## **Peripher zirkulierende B-Lymphozyten von Patienten mit Multiplem Myelom sind nicht mit dem Humanen Herpesvirus-8 infiziert.**

Geboren am 03.10.1974 in Münsterlingen-Scherzingen, Schweiz  
Staatsexamen am 27.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Goldschmidt

HHV-8 ist der Erreger des Kaposi Sarkoms, des Primary Effusion Lymphoms und der Multizentrischen Castleman Erkrankung. Der Kausalzusammenhang wurde durch zahlreiche Studien nach den Kriterien von Hill (1965) gesichert. Rettig et al. wiesen das Virus 1997 erstmals in dendritischen Zellen von Myelom-Patienten nach und formulierten die Hypothese, HHV-8 stimuliere Myelomzellen durch parakrine Sekretion homologer Wachstumsfaktoren. Die Infektion dendritischer Zellen von Myelom-Patienten konnte jedoch durch zahlreiche Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden. Die Ursache der Diskrepanz ist unklar. Dendritische Zellen sind keine typischen Zielzellen von HHV-8. Hingegen konnte die Infektion von peripher zirkulierenden B-Lymphozyten beim Kaposi Sarkom, beim „Primary Effusion“-Lymphom sowie bei der Multizentrischen Castleman Erkrankung beobachtet und experimentell nachvollzogen werden. Diese Population ist daher besonders geeignet, um eine Infektion von Myelom-Patienten mit HHV-8 nachzuweisen bzw. auszuschließen. In dieser Studie wurden erstmals peripher zirkulierende B-Lymphozyten, mononukleäre Zellen und Plasmazellen von 27 Myelom-Patienten durch PCR auf virale DNA-Sequenzen untersucht. Eine signifikante Infektion dieser Zellen von Myelom-Patienten konnte ausgeschlossen werden. Die Nachweisgrenze lag um den Faktor  $10^5$  unter der mittleren Viruslast von KS- und MCD-Patienten. Die Seroprävalenz von HHV-8 Antikörpern beträgt nur ca. 5 % und entspricht der Durchseuchung in der Normalbevölkerung. HHV-8 seropositive Individuen haben kein erhöhtes Risiko, an einem Myelom zu erkranken. Ein biologischer Gradient sowie zeitlicher Zusammenhang zwischen der Infektion und Entstehung des Multiplen Myeloms ist nicht vorhanden. Im Gegensatz zum Kaposi Sarkom, Primary Effusion Lymphom und zur Multizentrischen Castleman Erkrankung ist das Multiple Myelom eine primär monoklonale Neoplasie des höheren Alters. Die epidemiologischen und molekularen Unterschiede machen eine Beteiligung des Virus an der Entstehung des Multiplen Myeloms unwahrscheinlich. Die

Überexpression von IL-6 bei MCD- und Myelom-Patienten ist keineswegs HHV-8-spezifisch. Eine Infektion dendritischer Zellen ohne Befall typischer Zielzellen, v.a. von B-Lymphozyten, entspricht nicht dem typischen Infektionsmuster von HHV-8. Experimentelle Beweise für die Induktion eines Myeloms durch virale Genprodukte gibt es nicht. Somit wird keines der von Bradford Hill genannten Kausalitätskriterien erfüllt. HHV-8 ist nicht in die Pathogenese des Multiplen Myeloms involviert. Eine antivirale Therapie von Myelom-Patienten ist aus diesem Grund nicht indiziert.