

Hepatitis-Therapie: Balance zwischen Abwehr und Regeneration durch Kupfferzellen

Die Hepatitis ist eine Entzündung der Leber, die ganz unterschiedliche Ursachen haben kann. Häufig lösen jedoch Viren die Hepatitis aus: das Hepatitis B- oder C- Virus, das Dengue Virus oder unterschiedliche Herpes Viren – die Liste der möglichen Erreger ist lang. Manchmal gehen mit der akuten Hepatitis Fieber und grippeähnliche Krankheitssymptome einher, das eigentliche Problem ist jedoch eine Schädigung dieses zentralen Stoffwechselorgans, die im schlimmsten Fall in akutem Leberversagen münden kann. Darüber, wie einer akuten Hepatitis therapeutisch zu begegnen ist, ist sich die Medizin nicht einig: Sollte die Immunantwort auf die virale Infektion der Leber weiter gefördert oder besser eingedämmt werden? Wissenschaftlerinnen des TWINCORE haben nun im Fachjournal „Journal of Hepatology“ neue Erkenntnisse zu den Entzündungsprozessen veröffentlicht: Typ-I Interferone, die die Virusvermehrung hemmen, unterstützen gezielt die Immunzellen in der Leber bei der Abwehr der Virusinfektion. Allerdings verlangsamten sie auch die Regeneration genau dieser für die Immunbalance wichtigen Immunzellen nach der akuten Infektionsphase.

„Bislang ist man davon ausgegangen, dass die Hepatitis-Viren selbst für die Zerstörung der Leberzellen verantwortlich sind“, sagt Katharina Borst, Wissenschaftlerin am Institut für Experimentelle Infektionsforschung. „Inzwischen wissen wir, dass auch lokale Entzündungsprozesse zur Schädigung der Leber beitragen.“ Und das ist brisant, denn wenn unser zentrales Stoffwechselorgan nicht durch die Viren selbst, sondern die Entzündung zerstört wird, verbietet es sich eigentlich, das entzündete Organ durch einen Entzündungstrigger wie Typ-I Interferon noch stärker in die Entzündung zu treiben. „Andererseits ist bei akuter Hepatitis die klinische Behandlung mit Typ-I Interferon erfolgreich und schützt die Leber sichtbar vor weiteren Schäden“, wendet Dr. Theresa Frenz, ebenfalls vom Institut für Experimentelle Infektionsforschung ein. Eine paradoxe Situation, die nach Klärung ruft.

Also haben sich die Translationsforscherinnen die Mechanismen, die hinter dem Einsatz von Typ-I Interferon stehen, genau angesehen. Um diese lokalen Immunantworten in der Leber zu verstehen, haben sie Kupfferzellen untersucht. Kupfferzellen sind Makrophagen, also Fresszellen des Immunsystems, die in der Leber sesshaft sind und sich nicht frei im Blut bewegen. Die Wissenschaftlerinnen haben Lebern mit Vakzinia Virus infiziert, die entweder voll funktionsfähig waren oder kein Typ-I Interferon wahrnehmen konnten, oder nur auf ihren Kupfferzellen oder – in der letzten Variante – nur auf einem bestimmten Zelltyp, den Hepatozyten, kein Typ-I Interferon wahrnehmen können. „Durch diese Versuchsreihe konnten wir sehen, dass die Typ-I Interferone für die Hepatozyten selbst unwichtig sind, denn wir haben keinen Unterschied zu völlig intakten Lebern gesehen“, sagt Katharina Borst. „Das ist verwunderlich, denn immerhin sind die Hepatozyten das Ziel der Virusinfektion.“

Allerdings scheint das Interferon sehr wichtig für die Kupfferzellen zu sein, sagt Theresa Frenz: „Unsere Vermutung ist, dass Interferon die Kupfferzellen veranlasst, die infizierten Zellen aufzunehmen und anschließend den eigenen Zelltod, die Apoptose, einzuleiten, denn überraschenderweise verschwinden die Kupfferzellen im Laufe der Infektion und die Entzündung der Leber geht zurück.“ Diese durch die Infektion verlorenen Kupfferzellen ersetzt das Immunsystem durch Makrophagen, die aus Knochenmarkszellen entstehen. Das sind zwar nicht

mehr die ursprünglichen „echten“ Kupfferzellen, sie übernehmen dennoch die gleichen Aufgaben. „Dieser Prozess wird interessanterweise beschleunigt, wenn die Zellen aus dem Knochenmark kein Typ-I Interferon wahrnehmen können“, sagt Katharina Borst. „Typ-I Interferone sind also offensichtlich sehr wichtig, um entzündliche Prozesse und deren Eindämmung zu regulieren.“

„Damit konnten wir belegen, dass die Therapie der akuten Virus-Hepatitis mit Typ-I Interferon sinnvoll ist, denn sie aktiviert offenbar die lokalen Immunzellen und hilft, die Viren zu eliminieren“, schließt Institutsleiter Prof. Ulrich Kalinke. „Allerdings müssen wir, um die Regeneration der entzündeten Leber optimal zu unterstützen, noch viel mehr über das Gleichgewicht zwischen Entzündungsförderung und -hemmung lernen. Nur so können neue Therapieansätze für akute Hepatitiden entwickelt werden.“

Publikation:

K. Borst, T. Frenz, J. Spanier, P. K. Tegtmeyer, C. Chhatbar, J. Skerra, L. Ghita, S. Namineni, S. Lienenklaus, M. Koster, M. Heikenwaelder, G. Sutter, U. Kalinke, Type I interferon receptor-signaling delays Kupffer cell replenishment during acute fulminant viral hepatitis. J Hepatol, (2017)

Kontakt:

Katharina Borst, katharina.borst@twincore.de
Tel: +49 (0)511 220027-182

Prof. Ulrich Kalinke, ulrich.kalinke@twincore.de
Tel: +49 (0)511 220027-112