

Press release**Universität Basel**
MA Reto Caluori

05/09/2008

<http://idw-online.de/en/news259433>Research results
Medicine, Nutrition / healthcare / nursing
transregional, national**Hepatitis C: Interferon-Wirkung in den Leberzellen bestimmt Therapieerfolg**

Nur die Hälfte der Patienten mit chronischer Hepatitis C kann mit der heute üblichen Interferon-Therapie geheilt werden. Weshalb die Behandlung oft nicht wirksam ist, konnten nun Wissenschaftler der Universität Basel durch die Untersuchung von Gewebeproben nachweisen. Ihre Forschungsergebnisse wurden von der US-Fachzeitschrift "Proceedings of the National Academy of Sciences" publiziert.

Die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus ist eine der häufigsten Leberkrankheiten. In der Schweiz sind 50'000 bis 70'000 Personen mit dem Virus infiziert. Chronische Hepatitis C kann zu einer Leberzirrhose und zu Leberkrebs führen. Zur Behandlung dieser Infektionskrankheit wird heute eine Kombination bestimmter Interferone (pegyliertes Interferon alpha, kurz "pegIFNalpha") und Ribavirin, einer antiviralen Substanz, eingesetzt. Die Therapie dauert sechs bis zwölf Monate und ist für die Patienten wegen häufiger und teils schwerer Nebenwirkungen oft sehr belastend. Trotzdem wird nur etwa die Hälfte der Patienten geheilt.

Das Forscherteam des Universitätsspitals Basel und des Friedrich Miescher Instituts ist der Frage nachgegangen, wieso diese Behandlung häufig unwirksam bleibt. Die Studie wurde durch die aussergewöhnliche Bereitschaft von 16 Patienten ermöglicht, sich vier Stunden nach der ersten Injektion mit pegIFNalpha für Forschungszwecke einer Leberbiopsie zu unterziehen. Diese Gewebeentnahme erlaubte es den Forschern, die molekulare Wirkung von pegIFNalpha direkt in der Leber zu untersuchen.

Die Analyse der Organproben zeigte, dass bei vielen Patienten bereits vor der Therapie die Zielgene aktiviert sind, die durch die Interferone stimuliert werden sollen. Bei ihnen blieb eine nennenswerte Wirkung von pegIFNalpha in den Leberzellen aus. Im Verlauf der weiteren Therapie zeigte sich auch keine Wirkung auf das Virus, und die Patienten konnten nicht geheilt werden.

Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten, die vor der Behandlung keine Aktivierung des körpereigenen Interferonsystems aufwiesen, eine starke Wirkung von pegIFNalpha mit einer Induktion von hunderten von Zielgenen. Die Therapie führte bei der überwiegenden Zahl dieser Patienten schon nach vier Wochen zu einer Elimination des Virus. Aus der Literatur ist bekannt, dass 85% solcher Patienten geheilt werden.

Wieso das körpereigene Interferonsystem bei fast der Hälfte der Patienten aktiviert wird, ist vollkommen unbekannt und wird ein wichtiges Thema zukünftiger Forschung sein. Ebenso unklar ist, wieso dieses aktivierte Interferonsystem die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus nicht eliminieren kann.

Diese Ergebnisse haben bedeutende Implikationen für die Behandlung von chronischer Hepatitis C. Erstens kann man sich vorstellen, den Aktivierungszustand des körpereigenen Interferonsystems in den Leberbiopsien zu bestimmen, die zur Diagnose routinemässig vor der Behandlung entnommen werden. Diese Informationen könnten Voraussagen über die Erfolgchancen der Therapie ermöglichen und für den Einsatz von neuen antiviralen Medikamenten eine wichtige Rolle spielen.

Zweitens zeigen die Resultate eine viel versprechende therapeutische Strategie auf: Sollte es gelingen, die Voraktivierung des körpereigenen Interferonsystems in der Leber rückgängig zu machen, könnten wahrscheinlich viel mehr Patienten mit pegIFNalpha geheilt werden. Bereits laufen Forschungsprojekte, welche die Ursachen der Voraktivierung und mögliche Gegenmassnahmen untersuchen.

Weitere Auskünfte

Prof. Dr. Markus H. Heim, Leitender Arzt der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsspitals Basel, Tel. +41 61 265 33 62, E-Mail: markus.heim@unibas.ch

Originalbeitrag

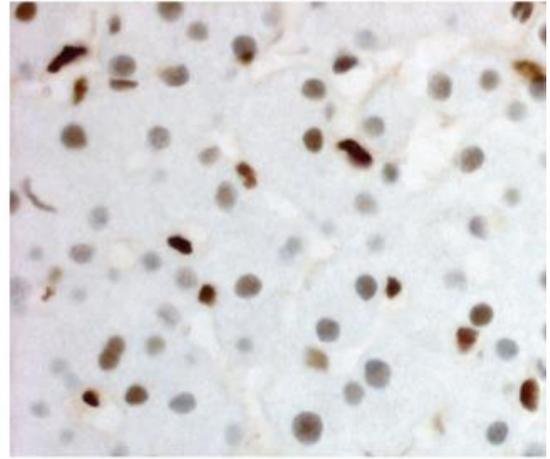
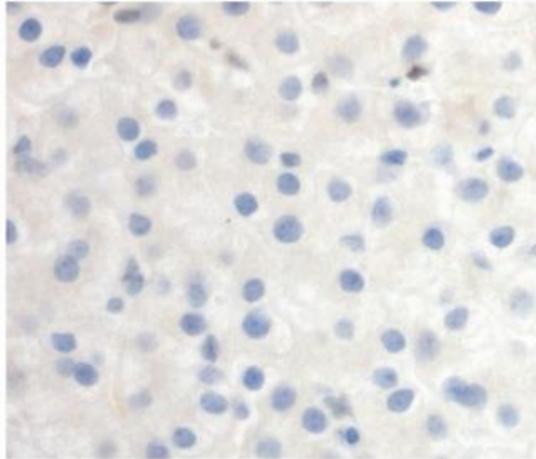
Magdalena Sarasin-Filipowicz, Edward J. Oakeley, Francois H. T. Duong, Verena Christen, Luigi Terracciano, Witold Filipowicz, and Markus H. Heim
Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C
Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), published May 8, 2008, doi: 10.1073/pnas.0707882105

URL for press release: <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/0707882105v1> Abstract

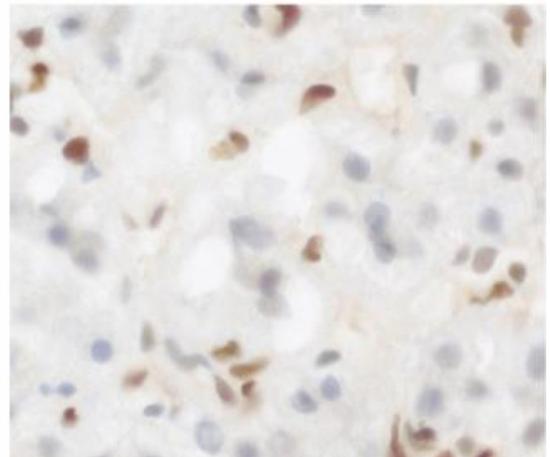
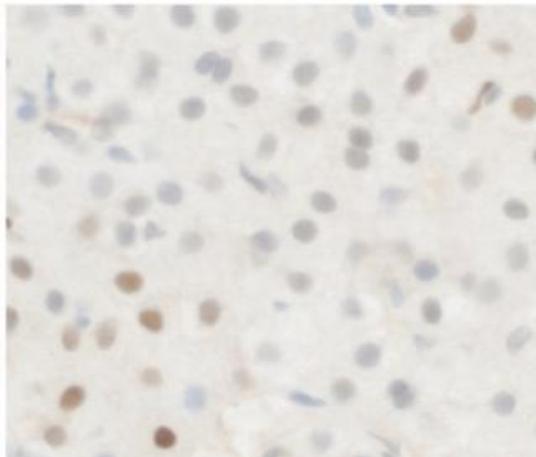
Leber vor IFN α

Leber nach IFN α

Pat. 4
RVR



Pat. 8
non-
RVR



Mittels immunohistochemischer Färbung lassen sich aktivierte Leberzellkerne an einem bräunlichen Farbton erkennen. Bei einem Patienten mit gutem Ansprechen auf pegIFN α (obere zwei Bilder) verursacht erst die Behandlung eine deutliche Aktivierung in Leberzellkernen. Bei schlechtem Ansprechen (untere zwei Bilder) zeigt sich hingegen schon vor der Therapie eine charakteristische Färbung in den Zellkernen; die Behandlung führt lediglich zu einer zusätzlichen Aktivierung in den Leber-Fresszellen.

Markus H. Heim/Universität Basel