

Zusammenfassung

Die intestinale Mukosa ist für die Pathogenese der HIV-Infektion von besonderer Bedeutung. Hier findet eine hohe HIV-Replikation und ein schneller $CD4^+$ T-Zellverlust statt. Die Ursachen hierfür sind bisher unbekannt. Lokale Zytokine können hierbei eine besondere Rolle spielen. Ziele dieser Arbeit waren daher a) die Bestimmung der Expression mukosaler Zytokine, die für die HIV-Replikation von Bedeutung sind und b) die Erfassung von Veränderungen der Zytokinexpression unter HAART. Hierfür wurde eine Methode entwickelt, die es erlaubt, aus geringen Mengen biotischen Untersuchungsmaterials Zytokin-Expressionsmuster zu analysieren.

Mittels Echtzeit-RT-PCR wurde in Sigmabiopsien von 7 Kontrollpersonen und zehn HIV-infizierten Patienten vor, sowie einen, vier und neun Monate nach Einleitung einer HAART die Zytokin-mRNA-Expression von IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-16, IFN- γ , TNF- α , CCL3 und CCL5 basierend auf der LightCycler-Technik mit spezifischen Hybridisierungs-Detektionssonden gemessen und zur mRNA-Expression des Housekeeping-Gens GAPDH in Beziehung gesetzt.

Im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigten HAART-naive Patienten eine erhöhte mukosale mRNA-Expression für IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , CCL3 und CCL5, keine Unterschiede ergaben sich für IL-2 und IL-16. Diese Befunde zeigen eine erhöhte Aktivierung im mukosalen Immunsystem bei der HIV-Infektion, die allerdings keinem etablierten Th1- bzw. Th2-Muster entspricht. Nach Einleitung einer HAART kam es bei allen untersuchten Patienten zu einem schnellen Anstieg der mukosalen $CD4^+$ T-Zellzahl und einem deutlichen Abfall der mukosalen Viruslast unter die Nachweisgrenze, dennoch zeigte sich für HIV-infizierte Patienten im Vergleich zu Kontrollen weiterhin eine erhöhte mukosale mRNA-Expression für IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , CCL3 und CCL5. Diese trotz effektiver Inhibition der Virusvermehrung gesteigerte Aktivierung des mukosalen Immunsystems spricht gegen eine entscheidende ursächliche Rolle der Virusreplikation oder viraler Antigene für die mukosale Immunaktivierung. Die hohe Virusreplikation in der intestinalen Mukosa bei unbehandelten Patienten ist daher eher Folge der gesteigerten Immunaktivierung, ein Effekt, der gerade für die hoch exprimierte inflammatorischen Zytokine TNF- α , IFN- γ und IL-6 plausibel erscheint. Die hohe Expression von CCL3 und CCL5 in Verbindung mit einer hohen HIV-Produktion bei unbehandelten Patienten deutet darauf hin, dass mögliche HIV-supprimierende Effekte dieser Zytokine durch die Rekrutierung und Aktivierung potentieller Zielzellen in der Mukosa aufgehoben werden. Ihre anhaltend hohe Expression unter HAART könnte weiterhin die schnelle und überschießende Repopulation des Dickdarms mit $CD4^+$ T-Zellen verursachen.

HIV-infizierte T-Zellen und Makrophagen sezernieren inflammatorische Zytokine, die die epitheliale Barriere schädigen können. Auch nach Elimination des auslösenden Antigens durch HAART könnte eine solche durch HIV induzierte Barrierestörung über vermehrten Einstrom luminaler Antigene eine mukosale Entzündung aufrechterhalten. Ob und zu welchem Zeitpunkt sich die beschriebene Immunaktivierung unter effektiver Virussuppression zurückbildet, ist derzeit unklar. Zumindest neun Monate nach effektiver HAART finden sich in der intestinalen Mukosa eine im Vergleich zu Kontrollen sehr hohe Anzahl von CD4⁺T-Zellen und eine hohe Expression inflammatorischer Zytokine, die unter anderem auch die Expression der HIV-Korezeptoren CCR5 und CXCR4 stimulieren. Es liegen damit zahlreiche Zielzellen unter für die HIV-Infektion und -Replikation optimalen Bedingungen vor, die bei Therapieversagen oder Therapiepausen Ausgangspunkt für einen schnellen und ausgeprägten Rebound des HIV sein können.