

1 Einleitung

HIV-infizierte Patienten leiden häufig an opportunistischen Erkrankungen, welche sich unter anderem im Intestinaltrakt manifestieren und als Diarrhoen symptomatisch widerspiegeln. Kryptosporidiose, atypische Mykobakterien-Infektion, Salmonellen-Septikämie, Zytomegalievirus-Infektion, Isosporiasis und Mikrosporidien sind einige Ätiologien. Bei HIV-Patienten mit infektiösen Enteritiden oder chronischen Diarrhoen können degenerative Veränderungen und Defekte am oberflächlichen Darmepithel beobachtet werden (Rene et al., 1989; Orenstein und Kotler, 1995). Trotz symptomatischer Diarrhoe werden aber in vielen Fällen keine Erreger nachgewiesen (Colebunders et al., 1988; Rene et al., 1989). Man spricht hier von einer durch HIV per se hervorgerufenen Enteropathie. Histologisch ist diese Enteropathie durch eine Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie der Dünndarmschleimhaut gekennzeichnet (Kotler et al., 1984; Batman et al., 1989). Dies stellt eine Verminderung der intestinalen Resorptionsoberfläche dar und führt im weiteren Verlauf zu einer Malabsorption von essentiellen Nahrungsbestandteilen (Eisen, Folsäure, Vitamin B₁₂, Fetten, fettlösliche Vitamine, Proteinen u. a.).

Darmepithelien unterliegen grundsätzlich einer ständigen Erneuerung (Turnover). Die physiologische Turnover-Rate beispielsweise des Dünndarmepithels der Maus liegt bei 3-5 Tagen (Wright und Irwin, 1982). Die im Zellverband durch Apoptose, d. h. durch programmierten Zelltod entstandenen kleinen Barrierelücken werden durch spezielle Mechanismen (Einzelzellrestitution) wieder geschlossen, um die Barrierefunktion des Darmepithels aufrecht zu erhalten (Florian, 2002).

Kommt es zum Beispiel im Rahmen einer HIV-Enteropathie zu größeren, multi-zellulären Epithelschäden, werden diese durch spezielle Reparaturprozesse wieder hergestellt. Der Initialschritt dieser Wundheilungsmechanismen wird als Restitution bezeichnet (Lacy, 1988). Hierbei kommt es, anders als bei der Einzelzellrestitution, zu einer epithelialen Zellmigration (Zellwanderung), bei der die defektnahen, randständigen Zellen abflachen und pseudopodienartige Zellausläufer (Lamellipodien) ausbilden, so dass die Läsion schnell verschlossen werden kann (Nusrat et al., 1992; Dignass, 2001). Bei größeren bzw. tiefen Defekten setzt zusätzlich eine Zellproliferation und -differenzierung ein.

Verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren haben einen Einfluss auf die Restitution und auch auf die Wundheilung von geschädigtem intestinalen Epithel (Ciacci et al., 1993; Dignass und Podolsky, 1993; Kato et al., 1999).

Studien haben gezeigt, dass eine HIV-Infektion von Immunzellen die Produktion einzelner Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , Interferon- γ und Interferon- α stimuliert (Schmitz et al., 2002). Eine HIV-Infektion regt nicht nur die Proliferation des intestinalen Epithels an (Batman et al., 1994), sondern verändert auch die intestinale Permeabilität (Kapembwa et al., 1991). Außerdem ist bekannt, dass Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ eine Veränderung der intestinalen Barrierefunktion bei HT-29/B6- und T-84-Epithelzellen hervorrufen (Madara und Stafford, 1989; Schmitz et al., 1999).

Schmitz et al. konnten zeigen, dass HIV-typische Zytokine (TNF- α , IL-1 β , IFN- α , IFN- γ) die Integrität der epithelialen Barriere schädigen und die Anzahl apoptotischer Prozesse in Epithelzellen erhöhen (Schmitz et al., 2002). Es wurde jedoch bislang nicht untersucht, inwieweit diese HIV-typischen Zytokine die epitheliale Restitution von Darmzellen – also den schnellen Wundverschluss durch Migration von benachbarten Zellen – beeinflussen.

In der vorliegenden Dissertation wird der Einfluss von HIV-typischen Zytokinen auf die epitheliale Restitution der Kolonkarzinom-Zelllinie HT-29/B6 untersucht.