

Die biomechanischen Eigenschaften der fibrotischen Leber als Regulator des Therapieansprechens bei chronischer Hepatitis C

Eine chronische Infektion mit dem Hepatitis C Virus [HCV] ist einer der Auslöser für die Entstehung einer Leberfibrose, aus der im fortgeschrittenen Stadium eine Leberzirrhose entstehen kann. Diese Vernarbung und Versteifung der Leber kann im Endstadium zu einem Ausfall der Leberfunktion führen, welcher eine Lebertransplantation notwendig machen kann. Durch intensive klinische Forschung konnte in den letzten Jahren ein Therapieschema mit Ribavirin und Interferon entwickelt werden, welches bei einem Großteil der Patienten zu einem Ausheilen der Hepatitis C Infektion führt und somit die gefürchteten Komplikation der Leberzirrhose verhindern kann. Dies gilt leider nur eingeschränkt - auch trotz neuerer Medikamentenentwicklungen - für die Gruppe der Patienten, bei denen bereits bei Diagnosestellung eine Leberfibrose oder -zirrhose vorliegt. Die Mechanismen, die für die erhöhte Therapieresistenz der chronischen HCV bei diesem Patientenkollektiv verantwortlich sind, sind bisher allerdings nicht verstanden.

Da einer der Merkmale einer Leberfibrose die Zunahme der Organfestigkeit ist, soll in diesem Forschungsprojekt der Einfluss dieser veränderten biomechanischen Eigenschaften der Leber auf die HCV Infektion und das Therapieansprechen untersucht werden. Die Hypothese hierfür ist, dass mit zunehmender Festigkeit eine erhöhte HCV Vermehrung und ein verringertes Ansprechen auf eine Interferon-Therapie vorliegt. Die geplanten Untersuchungen sollen an einem Zellkulturmodell der chronischen HCV-Infektion durchgeführt werden. Mithilfe eines Gel-basierten Zellkultursystems mit variabler Matrixfestigkeit soll in diesen Zellen die Festigkeit einer normalen Leber (weich) und einer kranken Leber (hart) simuliert werden und die HCV-Aktivität und das Ansprechen auf eine Interferon-Therapie untersucht werden. Es konnte hier bereits gezeigt werden, dass eine feste Matrix zu einer erhöhten Virusaktivität führt, welche schlechter durch eine Interferonbehandlung der Zellen unterdrückt werden kann. Es soll nun untersucht werden, welche Mechanismen für dieses unterschiedliche Therapieansprechen verantwortlich sind und wie sich die Interferon-induzierte Zellantwort in Abhängigkeit von der Matrix unterscheidet. Darüber hinaus soll versucht werden, mit spezifischen Inhibitoren der zellulären Sensoren für die Matrixfestigkeit ein erhöhtes Therapieansprechen auf einer festen Matrix zu erreichen.

Die gefundenen Mechanismen könnten den Weg bereiten für einen neuen therapeutischen Ansatz der HCV Therapie bei Patienten mit einer bereits bestehenden Leberfibrose bzw. Leberzirrhose. Gerade diese Patienten sind auf eine effektive HCV Therapie angewiesen, um ein Fortschreiten der Lebererkrankung zu stoppen bzw. eine HCV Re-Infektion nach einer erfolgreichen Lebertransplantation zu verhindern.