

## **Interferone - Botenstoffe unseres Immunsystems**

- der Versuch eines medizinischen Laien, diese und ihr Zusammenspiel mit dem Immunsystem zu erklären - (Stand 31.12.2009)

### **Interferone (Zusammenfassung)**

**Interferone sind Boten- oder Signalstoffe des Immunsystems, die viele Aktionen auslösen und in viele Vorgänge eingreifen. Infektionen, Traumata (= Verletzungen), chemische oder physikalische Reize - auch als Stressoren bezeichnet - sind die Ursachen, die die Entzündung als natürliche Antwort des Individuums und damit des Menschen auslösen. Diese Inflammation/Entzündung versetzt den Organismus in die Lage, die notwendigen Kontroll-, Schutz- oder Abwehrmechanismen zu mobilisieren, das Pathogen und damit den Krankheitsverursacher zu eliminieren und die Integrität (Heilung) des betroffenen Gewebes wiederherzustellen.**

### **Entzündungsvorgänge**

Entzündungsvorgänge zeigen, auch wenn sie ganz unterschiedliche Ursachen haben bzw. haben können, dennoch ein typisches Reaktionsmuster. Dabei gilt zu unterscheiden:

- 1.) die lokale Form der Entzündung (z.B. bei einem viralen oder bakteriellen Infekt)
- 2.) die generelle, allgemeine Form (dauerhafter Entzündungsstress z.B. durch Reizüberflutung, Übergewicht, Stoffwechselstörung etc. )
- 3.) das Entzündungsphänomen, welches beide Formen miteinander verbindet und sich in einer permanenten Erhöhung von Entzündungsmarkern im Serum manifestiert (z.B. anhaltender viraler Infekt und beruflicher/privater Disstress oder eine zusätzliche chronische Entzündung im Zahnbereich etc.)

Auch als „Gewebestress“ gezeichnet, heißt dies, dass der Körper zunächst oder in absehbarer Zeit nicht in der Lage ist, ein normales Gleichgewicht zwischen Stoffwechsel, Strukturelementen, verschiedenen Rezeptoren und Enzymen sowie von Transmittern und Mediatoren aufrecht zu erhalten, da pro-entzündlich degenerative Vorgänge überwiegen im Vergleich zu gegen-regulatorischen, anti-entzündlichen regenerativen Prozessen.

### **Abwehrreaktion**

Die „klassische“ Reaktion auf eine Entzündung wird von den Zellen der angeborenen, unspezifischen sowie der adaptiven (= erworbenen), spezifischen Immunabwehr initialisiert und getragen. Basis ist die koordinierte Aktivierung von Immunzellen, die im Blut zirkulieren (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten) oder im betroffenen Gewebe präsent sind (Makrophagen, Endothelien, Keratinozyten, Gliazellen). Sie sondern und geben eine Vielzahl immunologischer Mediatoren (= Vermittler) ab, die die Abwehrzellen zum Entzündungsherd dirigieren sowie deren Adhäsion (= Anheften) an die Gefäßwand und deren Transmigration - so wird das Wandern von Zellen aus den Blutgefäßen ins umliegende Gewebe bezeichnet - verbessern. Sie fördern die Durchblutung, aktivieren die Mechanismen der Phagozytose, das heißt, die Aufnahme von Bestandteilen in die Zelle durch Änderung ihrer Oberflächenstruktur sowie die Mechanismen der Abtötung angegriffener Zellen und engagieren die B- und T-Lymphozyten der spezifischen Immunabwehr.

Die wichtigsten Mediatoren der Entzündungsantwort sind die Zytokine. Als Zytokine wird eine Gruppe von Proteinen bezeichnet, die Signale auslöst und Instruktionen gibt, und dabei vor allem die Zell-zu-Zell-Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen des Immunsystems regelt. Einige Zytokine haben zusätzlich direkte immunologische Effektorfunktionen, wie zum Beispiel die Interferone.

Die Empfänglichkeit einer Zelle für ein über ein Zytokin vermitteltes Signal wird über das Vorhandensein des spezifischen Zytokin-Rezeptors bestimmt.

Doch wie und auf welchen Wegen sie das Immunsystem aktivieren und was sie im Einzelnen auslösen, das weiß man im Detail, also in allen Einzelheiten, bis heute nicht. Dazu sind ihre Aktivitäten zu vielseitig und zu zahlreich, auch wenn auf den verschiedensten Ebenen mit Hochdruck geforscht wird. Die Komplexität der Antwort auf eine Entzündung wird durch die unmittelbare Wechselwirkung mit dem Endokrinium (Stresshormonachse) und dem zentralen und autonomen Nervensystem (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin etc.) noch weiter gesteigert. So werden über Nervenfasern vom Ort des Geschehens aktivierende Signale zum ZNS (Zentralnervensystem) gesendet. Zytokine gelangen aus der Peripherie ins ZNS. Auch Immunzellen können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins Gehirn eindringen.

Dies zeigt, wie komplex die Antwort unseres Abwehrsystems auf eine wodurch auch immer ausgelöste Entzündung ist. So können meine Ausführungen nur ein Versuch sein, die Funktion von Interferonen etwas anschaulicher und verständlicher zu machen.

## Interferone

Mittlerweile kennt man verschiedene Arten von Interferonen wie die -alpha, -beta, -delta, -eta, -gamma, -lambda (dieses erst seit wenigen Monaten), die sich in ihren biologischen Merkmalen und der Wirkungsweise unterscheiden. Sie werden in zwei Grundtypen oder Klassen eingeteilt. Zur Klasse/Typ I zählen IFN-alpha, -beta etc., Typ II beinhaltet nur Interferon gamma.

Die Typ I Interferone werden hauptsächlich bei einer viralen Infektion gebildet und bewirken virale Resistenz in Zielzellen. Sie spielen auch in der Immunantwort gegen Bakterien und Protozoen eine entscheidende Rolle.

Sie schlagen Alarm und lösen - wie schon erwähnt - viele Reaktionen im Körper aus.

Schützen tun sie dadurch eher sekundär, denn sie sind die Alarmsirenen auf den verschiedensten Ebenen und bringen damit erst die eigentliche Abwehr, also die Polizei (z.B. Phagozyten, Makrophagen etc.) in Trab. Sie bekämpfen, so gesehen, den Eindringling nicht direkt, sondern über den (Um)Weg durch die Aktivierung der Abwehr. Interferone können daher auch Vorgänge auslösen, die nicht erwünscht sind, und zum Beispiel zu einer Überreaktion oder nicht (mehr) kontrollierten Reaktion führen, die sich dann, hält dieser Zustand länger an, in der Form einer Autoimmun-Erkrankung zeigt.

Eine entscheidende Rolle kommt dabei vermutlich dem erworbenen Immunsystem und seinem „Fitness“-Zustand zu. Je besser es trainiert ist, je weniger dürfte es wahrscheinlich, so wird vermutet, zu Überreaktionen, also autoimmunen Vorgängen kommen. Interferone können also neben der Mehrzahl positiver Effekte auch für den Körper negative Reaktionen anstoßen und die Initialzündung für die Entwicklung einer zusätzlichen Erkrankung sein. Diese negativen Eigenschaften sind zwar selten, können aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen bzw. im Vorhinein verhindert werden. Außerdem kann die Behandlung mit Interferonen auch erhebliche Nebenwirkungen verursachen, darunter Fieber, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Schüttelfrost, Konzentrations- oder Gedächtnisschwierigkeiten, Reizbarkeit, Psychosen oder Depressionen mit leichter bis schwerer Ausprägung bis hin zu Suizidgedanken, somit also teilweise sehr problematische Beeinträchtigungen, die jedoch meist nicht während der gesamten Behandlung anhalten und in aller Regel nach Ende der Behandlung wieder verschwinden. Als Folge der verminderten Lebensqualität kann die Therapiecompliance wiederum oftmals stark eingeschränkt sein und zum Therapieabbruch führen. Deshalb ist das Wissen darüber **vor** Behandlungsbeginn notwendig. Diese möglichen Auswirkungen einer Interferon-Therapie zeigen, wie wichtig, oftmals entscheidend, zudem die fachlich und menschlich kompetente, medizinische Betreuung während dieser Zeit ist.

In welchem Umfang und Ausmaß Interferone unser Abwehrsystem aktivieren, hängt dabei nicht nur von ihrer Art und der verabreichten Dosis, sondern auch von der jeweils

bei dem Einzelnen vorherrschenden (Immun-/Abwehr-)Situation im Körper sowie der schon bestehenden funktionellen Beeinträchtigung (Entzündlichkeit und Schädigung) der Leber ab.

### **Zur Geschichte der Interferone**

Es war im Jahr 1957: Lindenmann und Isaacs vermuteten, dass die tierischen Zellen nach einem Virenangriff einen Abwehrstoff produzierten, der nachfolgende Viren irgendwie unschädlich bzw. gegen eine Neuinfektion von Viren resistent machte. Diesen Vorgang der Resistenzbildung nennt man Interferenz. Nach diesem Wort (englisch to interfere = eingreifen/sich einmischen) nannten sie diesen Stoff "Interferon". Jetzt galt es, das Interferon auch zu finden. Lindenmann und Isaacs infizierten Hühnerzellen mit abgeschwächten Grippeviren. Nach genügend langer Inkubationszeit entfernten sie Viren und Zellen und setzten das übrig gebliebene Fluidum in einem neuen Infektionsversuch ein, diesmal mit lebenden, gefährlichen Influenza-Viren. Und siehe da: Die Waffen der Viren blieben stumpf. Die Existenz von Interferon ließ sich somit (indirekt) über ihre Aktivität gegen Viren beweisen. Und dann fanden die Forscher auch den Stoff dazu - ein Eiweiß.

1971 gelang es, Interferon aus menschlichen Blutzellen durch Extraktionsmethoden herzustellen. Dies war gleichzeitig der Beginn der klinischen Erprobung. 1979 schließlich glückte C. Weissmann die Übertragung von menschlichen Interferon-Genen in Bakterien. Die Produktion durch diese konnte starten. Ohne die gentechnische Herstellung wäre Interferon nur wenigen Patienten zugänglich, da durch herkömmliche Isolation aus menschlichen Blutzellen für 400 mg Interferon 50.000 l Blut aufzubereiten waren. Später wurden neben den Interferonen noch viele ähnliche Zellbotenstoffe des Immunsystems (Zytokine genannt) entdeckt: Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktoren und Kolonien-stimulierende Faktoren (Wachstumsfaktoren des Blutbildungssystems wie beispielsweise Erythropoetin und Thrombopoetin) etc.

### **Was sind Interferone ?**

Interferon ist ein biochemischer Botenstoff oder ein (Gewebe-)Hormon (Ausdruck aus dem griechischen), das von den angegriffenen Zellen (in geringsten Mengen) produziert wird und den Nachbar- und Immunzellen den Virenangriff signalisiert. Hormone werden entweder über den Blutkreislauf zu ihren Zielorganen transportiert oder wie bei Gewebshormonen, also dem Interferon, im selben Organ gebildet und entfalten dort ihre Wirkung, das heißt, lösen dann dort (z.B. in den Leberzellen), wie eingangs ausgeführt, eine Kette von Reaktionen aus.

Wenn, verglichen mit einem Fußballspiel, dieses Immun-/Abwehrsystem nun optimal läuft, "rollt" ein Angriff nach dem anderen und der Gegner oder Eindringling, wie zum Beispiel Viren, wird effektiv in der eigenen Hälfte "eingeschnürt" und durch diese ständigen "Immunkaskaden" besiegt. Das ist der Idealfall. Doch leider ist dies in der Realität des Lebens oftmals anders und die Attacken des Immunsystems sind zu schwach oder nicht genug umfangreich, sodass der Eindringling obsiegt, oder der Eindringling (die Viren) sich zunächst oder auch auf Dauer diesen Angriffen erfolgreich entziehen kann. Dabei gilt es zu berücksichtigen: Interferone geben ihre Signale/Botschaften über spezielle Rezeptoren weiter oder, anders ausgedrückt, sie können in die Tür einer Zelle eintreten, in deren Schlüsselloch ihr Schlüssel passt. Sie können also nur den Zellen ihre Botschaft überbringen, die eine passende und freie Empfangsstelle zum Andocken haben. So könnten diese Rezeptoren oder Anhaftstellen zum Beispiel durch andere Interferontypen (IFN-alfa und -beta docken an den gleichen Punkten an) oder durch andere Zytokine bereits besetzt sein.

Eine weitere wichtige Rolle in der Übermittlung von Signalen spielt die Milz. Die Milz fungiert unter anderem als Filter und übernimmt dabei auch eine wichtige Immunfunktion. Denn im äußersten Bereich der Milzarterien sitzen massenhaft Fresszellen. Sie

erkennen Viren oder Bakterien und verdauen sie. Doch sie können unerwarteter Weise noch mehr: "Die Makrophagen der Milz geben Bruchstücke der Erreger, die Antigene, an das adaptive (erworbene) Immunsystem weiter. Was die schmutzigen Socken eines flüchtigen Verbrechers für einen Spürhund, sind diese Antigene für das adaptive Immunsystem: An ihnen erkennen die körpereigenen Abwehrtruppen, worauf sie Jagd machen sollen. Als "Scharfmacher" dienen dabei die so genannten dendritischen Zellen (sie präsentieren den eigenen Killer- oder Fresszellen den Feind/Fremdling in den Zellen). Sie reiben also den zellulären Spürhunden die Antigene, das sind die Gene des Eindringlings, in unserem Fall die der Viren, unter die Nase. Kann also die Milz dieser Aufgabe nicht oder nur beschränkt nachkommen, ist davon auch die Abwehrfunktion beeinträchtigt.

Möglicherweise haben auch genetische Dispositionen (siehe Beitrag über IL28B) eine weit größere Bedeutung als bisher vermutet für die Signal- und Botenstoffe auch auf ihrem kommunikativen Weg und somit für den Ablauf und die Koordination der verschiedenen Faktoren, die die Abwehr gegen den Eindringling mobilisieren.

Alles in allem herrscht also ein äußerst komplexes, in vielen Teilen noch nicht entschlüsselt und verstandenes Zusammenspiel im Innern unseres Körpers. Dies gilt speziell auch dafür, wie und in welchem Umfang das angeborene (Immunsystem) und das im Laufe des Lebens erworbene/adaptive) Immun-/Abwehrsystems von einander abhängig sind und sich miteinander austauschen. Doch es steht fest, dass den Zytokinen, den Signal-/Botenstoffen unseres Immunsystems, und somit den Interferonen eine zentrale Bedeutung für die Zell-Zell-Kommunikation zukommt, Vorgänge, die innerhalb oft von Sekunden ablaufen: Bereits nach wenigen Sekunden beginnt die erste Angriffswelle, ausgelöst durch die Signalstoffe des angeborenen Abwehrsystems. Überstehen die Eindringlinge diese, setzt das erworbene Immunsystem die Produktion spezieller Antikörper in Gang, um die Abwehr zu verstärken und auch deshalb, um den Feind bei einem erneuten, weiteren Angriff sofort zu erkennen und ihn dann weit schneller gezielt bekämpfen zu können.

Vergessen darf man bei diesem Geschehen nicht den Einfluss, den unsere Psyche und unser im Zeitpunkt der Infektion vorliegender mentaler, geistiger Zustand darauf nimmt bzw. nehmen kann. Vorteilhaft ist sicherlich eine von eigenem Tun und dem eigener Kraft überzeugte Einstellung, die solche Situationen als Herausforderung sieht und annimmt.

Das sind alles Faktoren, die die beim Einzelnen so unterschiedliche Wirkung von Interferon erklären könnten, wobei die Bedeutung bzw. die Wertigkeit des jeweiligen Faktors individuell nicht eindeutig festgelegt werden kann. Es bleibt also spannend. Ein Forschungsfeld, das sicherlich noch einige Überraschungen bereit hält.

### **Alfa-Interferone**

Alfa-Interferone werden von weißen Blutkörperchen (Leukozyten bzw. Monozyten) gebildet. Natürliches Interferon-alfa enthält mindestens 15 unterschiedliche Subfraktionen mit Molekulargewichten zwischen 16 und 27 kDa. Bislang wurden 23 verschiedene Gene (mit einer Kettenlänge von 156 bis 166 bzw. 172 Aminosäuren) für die Kodierung der menschlichen Alfa-Interferone gefunden, die alle auf Chromosom 9 lokalisiert sind. Sie weisen in etwa die gleichen biologischen Eigenschaften auf.

Alfa-Interferone werden zur Behandlung bestimmter Geschlechtskrankheiten eingesetzt, ebenso zur Therapie mancher Krebsarten. Mit ihren Subtypen  $\alpha$ -2a und  $\alpha$ -2b sind sie (in Kombination mit anderen Medikamenten) die zur Zeit wirksamsten Waffen gegen die Hepatitis-C-Viren.

Doch auch diese Waffen bleiben nicht selten stumpf und wirkungslos. Dies hat mehrere Gründe. Für die transfusionsbedingten Infektionen in früheren Jahren lag der Grund der Viruspersistenz und damit der Chronifizierung der HCV-Erkrankung überwiegend am Zustand des Infizierten. Meist erfolgte die Bluttransfusion aufgrund eines medizinischen

Eingriffs, wie zum Beispiel einer Operation, der Patient, dem Blut oder Blutderivate übertragen wurden, war somit meist in einem geschwächten Zustand, sodass der Eindringling leichtes Spiel hatte. Es wurde zwar Alarm ausgelöst, jedoch konnten in dieser Situation die alarmierten Abwehrkräfte nicht ausreichend mobilisiert und der Eindringling, in unserem Fall die Viren konnten nicht eliminiert werden. Zum andern haben nahezu alle Viren im Verlauf der Evolution Tricks entwickelt, um der Wirkung des Interferons zu entgehen. Dabei blockieren sie jeweils unterschiedliche Etappen der Interferon-Wirkung.

So stören zum Beispiel Influenzaviren den Informationsfluss in der Zelle bereits am Anfang der Signalkaskade. Der Erreger der Tollwut lässt nicht die Aktivierung des zentralen Informationsvermittlers IRF-3 zu, das Schweinefieberevirus hingegen erzwingt die Demontage dieser Relaisstation. Papillomaviren lagern eigene Proteine an den Informationsvermittler an und lähmen ihn. Der Sars-Erreger verhindert, dass Interferon die Zelle verlassen kann, so dass keine Nachbarzellen zur Abwehr animiert werden können. Besonders raffiniert ist auch der Verursacher des als Kaposi-Sarkom bezeichneten Hautkrebses, das Herpesvirus 8. Es täuscht die Zelle mit einer eigenen Variante des Informationsvermittlers IRF-3 und bringt mit dieser Konkurrenz den Signalfluss ins Stocken. Das Hepatitis-C-Virus und der Aidserreger HIV schließlich bilden kleine Ribonukleinsäure-Moleküle, die ebenfalls Vermittler für die Bildung antiviraler Stoffe behindern. Herpesviren zerstören architektonische Strukturen im Zellkern, was ebenfalls die Bildung antiviraler Stoffe behindert. Es gibt wohl keine Etappe in dem durch Interferone ausgelösten Informationsfluss in der Zelle, die nicht durch ein Virus gestört werden könnte. Manche Viren nutzen eine Kombination mehrerer Strategien, um sich gegen die Abwehr der Zellen durchzusetzen. Dies dürfte ein wichtiger Grund dafür sein, dass Viren bei der Infektion des Menschen oft so erfolgreich sind.

Hinzu kommt noch ein weiteres Problem. Dringen beispielsweise bestimmte Viren in den Körper ein, können sie sich durch die genannten Tricks der direkten Auseinandersetzung mit unserem Abwehrsystem entziehen oder werden normalerweise von ihr in Schach gehalten und verbleiben dann ein Leben lang im Körper. Beispiel dafür ist die große Gruppe der Herpesviren, die Windpocken, Lippenherpes, Dreitagesfieber oder Pfeiffersches Drüsenfieber verursachen können. Bei einem geschwächten Zustand unseres Immunsystems können sie wie aus heiterem Himmel diese Erkrankungen wieder auslösen.

Doch immer wieder muss festgestellt werden: Trotz all der detaillierten Einblicke, die man nun in den Wirkmechanismus der Interferone und in die Gegenwehr der Viren gewonnen hat, bleiben auch heute noch viele Interaktionen bei Virusinfektionen so rätselhaft wie vor vielen Jahren.

Darüber hinaus hält die Analyse des menschlichen Genoms einige Überraschungen bereit: Neben Genen, die von einstmaligen parasitären Bakterien stammen, sind im menschlichen Genom auch umfangreiche Bereiche viralen Ursprungs enthalten. Vor etwa 40 bis 70 Millionen Jahren infizierten Retroviren die Keimbahnzellen unserer Vorfahren und haben sich seither im Genom weiter vermehrt. Inzwischen umfassen diese Sequenzen etwa neun Prozent des menschlichen Erbguts, das ist fünfmal mehr, als der Anteil der Proteinkodierenden Gensequenzen ausmacht - und es gibt zahlreiche Hinweise, dass sie für die Wirtszellen inzwischen wichtige Funktionen übernommen haben. Dies ist übrigens auch ein Hinweis darauf, dass Viren per se nicht generell für den Körper schädlich sein müssen bzw. sind. Entscheidend ist die Reaktion unseres Immunsystems darauf.

### **Unser Immunsystem**

Man unterscheidet zwischen einer angeborenen, unspezifischen und einer im Leben erworbenen, spezifischen Immunantwort. Die angeborene Immunantwort ist der (allgemeine) Schutz gegenüber einer Vielzahl schädigender Einflüsse, denen ein

Organismus ausgesetzt ist, und wird **sofort** unter anderem durch Phagozyten (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) und auch Interferone aktiviert bzw. vermittelt. Hierbei kann das Erkennen der Fremdstrukturen zum einen über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren erfolgen, zum anderen auch direkte immunologische Effektorfunktionen in der betroffenen Zelle auslösen. Die diversen Signale der Zytokin- und Detektionsrezeptoren münden in gemeinsamen Signalwegen, die daraufhin zur Einleitung der verschiedenen Abwehrfunktionen führen. Wenn der schädigende Einfluss zu lange anhält, kann es alternativ auch zur Auslösung des programmierten, also bewusst eingeleiteten Zelltodes (=Apoptose, im Unterschied zur Nekrose=Zelltod durch Verletzung) kommen. Diese Form des Zelltodes ist sehr effektiv, weil dadurch die Ausbreitung intrazellulärer Erreger (z.B. HC-Viren in der Leberzelle) verhindert wird. Die betroffene Zelle stirbt ab, bevor der Erreger in der Lage ist, sich zu vervielfältigen und auf benachbarte Zellen zu übertragen. Da Viren als intrazelluläre Parasiten jedoch auf die Funktionen ihrer Wirtszellen angewiesen sind, mussten sie im Laufe ihrer Evolution vielseitige Veränderungen/Mutationen ihrer Strukturen etablieren, um sich trotz der effektiven antiviralen Wirksamkeit der angeborenen Immunität in den Wirtszellen vermehren zu können.

Die erworbene Immunantwort richtet sich ganz spezifisch gegen jeweils ein bestimmtes Antigen und ist durch Gedächtnisbildung, also eine schnellere und effektivere Antwort bei wiederholtem Einwirken desselben Antigens oder Virus, und durch die Fähigkeit zur Selbst-Fremd-Unterscheidung (wichtig bei Autoimmun-Erkrankungen) gekennzeichnet. Beteiligte Zellen sind B- und T-Lymphozyten; die humorale (=die Körperflüssigkeiten betreffend, im Gegensatz zur zellulären=die Zellen betreffenden) Antwort dieser Zellen erfolgt durch spezifische Antikörper. So erklärt sich das Vorhandensein von Antikörpern (z.B. gegen die unterschiedlichen Hepatitis-Viren) je nach eingedrungener Virus. Die einzelnen Regulationsmechanismen sind sehr komplex und ihr „Zusammenspiel“ (siehe auch den vorherigen Abschnitt zur Milz) ist bis heute in seiner Gesamtheit nur teilweise verstanden.

### **Prävention und Therapie von Entzündungen**

Entzündliche Mechanismen sind nach heutiger Kenntnis an allen bedeutenden chronischen Krankheiten beteiligt, wenn nicht deren Ursache. Der Idealfall, um das Entzündungsprogramm zu beenden, ist die Noxe, also das auslösende Gift zu eliminieren. Dies ist die effektivste Art, um Schäden für den betroffenen Organismus bzw. das Organ zu vermeiden. Nicht immer ist dies möglich (z.B. virale Infektion) oder die auslösende Noxe kann nicht diagnostiziert/festgestellt werden. Dann gilt es, die dadurch verursachte, möglicherweise lebenslange inflammatorische, also entzündliche Aktivität, vergleichbar einem Schmelbrand, zu limitieren, das heißt, diesen weitgehendst zu minimieren und einzuschränken.

### **Zurück zu den Alfa-Interferonen**

Sie werden von Monozyten und transformierten B-Zell-Linien als Antwort auf Virusinfektionen und Antigenstimulation produziert. In seiner natürlichen Form enthalten sie mindestens 15 unterschiedliche Subfraktionen mit Molekulargewichten zwischen 16 und 27 kDa. Bislang wurden 23 verschiedene Gene für die Kodierung der menschlichen Alfa-Interferone gefunden, die alle auf Chromosom 9 lokalisiert sind.

Wenn ein Virus eine Zelle befällt, setzt es eine ganze Kaskade von Reaktionen in Gang, die schließlich in der Abwehr des Virus münden. Eines dieser Gefahrensignale sind vom Virus in der Zelle (beim HC-Virus im Zellplasma) gebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure-Moleküle, die fremd erscheinen, weil sie in dieser Form nicht zum Repertoire der Zelle gehören. Sie werden von bestimmten Proteinen abgefangen, woraufhin diese verschiedene Informationsvermittler (wie den Faktor IRF-3) zum

Handeln antreiben. Im Doppelpack wandert der Vermittler vom Zytoplasma in den Zellkern hinein und nimmt dort Verbindung zu genregulatorischen Proteinen auf, die daraufhin ein Interferon-Gen aktivieren, so dass Interferon in der Zelle gebildet wird. Die Interferon-Moleküle werden aus der Zelle geschleust und geben über geeignete Andockstellen - Interferon-Rezeptoren - auf benachbarten Zellen die Information weiter, dass Viren das Gewebe bedrohen. Diese Information wird im Zellinneren über bereits gut bekannte Kommunikationswege („Jak/Stat-Kaskade“) bis in den Zellkern weitergetragen, wo letztendlich mehr als dreihundert verschiedene Gene für die Abwehr aktiviert werden können. Betreffend des HC-Virus sind dabei die auf unseren Seiten wiedergegebenen Ausführungen von Prof. Bartenschlager, Uni Heidelberg, der maßgeblich an der HCV-Forschung beteiligt ist, äußerst interessant.

Auch die von außen zugeführten (=exogene) Alfa-Interferone werden im Körper nach ihrer Ausschüttung durch andere, eiweiß-spaltende Proteine schnell abgebaut. Je nach Höhe der kurz nach der Injektion im Körper erreichten Konzentration setzen sie den Körper in Alarmzustand und lassen, je schneller sie abgebaut werden, also unterhalb eines bestimmten Spiegels im Körper absinken, entsprechend in ihrer Wirksamkeit nach. Dies war die wesentliche Erkenntnis aus den anfangs in der Regel 3x wöchentlich zur Hepatitis-C-Therapie eingesetzten Interferone. Doch wie konnte erreicht werden, dass der Spiegel des verabreichten alfa-Interferons möglichst lange in einem günstigen Bereich liegt, in dem die Konzentration des Interferon alfa zum einen therapeutisch wirksam ist, zum anderen aber möglichst wenig Nebenwirkungen erzeugt?

Aus verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens, z.B. in der Kosmetik oder in der Nahrungsmittelherstellung, wusste man, dass Proteine langsamer abgebaut werden, wenn man lange Polyethylenglykol-Moleküle (kurz PEG genannt) an sie anknüpft. PEG ähnelt in seiner Struktur mehrfach aneinandergereihten Alkoholmolekülen und ist nicht toxisch. Deshalb lag es nahe, auch therapeutisch eingesetzte Interferone mit dem PEG zu versehen, um sie vor zu schnellem Abbau zu bewahren. Dabei hängt die "Schutzwirkung" des PEG unter anderem von seiner Struktur, seiner Länge und von seinem Molekulargewicht ab. Ein Interferon alfa, das mit einem schwereren, längeren bzw. verzweigten PEG gekoppelt wird, ist länger im Körper wirksam als ein Interferon alfa, das mit einem leichteren, kleineren bzw. linearen PEG gekoppelt ist. Das wiederum kann schneller bis in kleinste Partikel wirksam werden. Von Bedeutung ist auch die Kopplungsart zwischen Protein und PEG: so gibt es Kopplungsmöglichkeiten, die gegenüber Wasser länger stabil bleiben und über längere Zeit nicht gespalten werden, in der Fachsprache "hydrolisiert" werden, diese können bereits längere Zeit vor der Applikation in Lösung gebracht und z.B. als fertige Lösung zur Injektion geliefert werden.

Beide IFN-alfa-Präparate unterscheiden sich chemisch voneinander in der Größe der pegylierten Moleküle und in ihrer Struktur. Das Roche-Präparat hat ein größeres Molekulargewicht, da ein verzweigt-kettiges PEG-Molekül an das Interferon gebunden ist, während PegIntron, das Essex-Präparat, ein lineares PEG-Molekül enthält. Die Halbwertszeiten werden mit 75 bzw. 40 Stunden und die Wirkdauer mit 168 bzw. 144 Stunden angegeben. Nach 5-9 Wochen werden konstante Blutspiegel erreicht, die zwei- bis dreimal höher sind als nach einer einmaligen Injektion. Auch die Verstoffwechslung und Ausscheidung der beiden Präparate verläuft unterschiedlich. PegIntron® wird praktisch nur durch die Niere ausgeschieden. Deshalb muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis angepasst werden. Das ist bei der Roche-Verbindung, die hauptsächlich in der Leber abgebaut wird, nicht erforderlich. Direkte Vergleiche zwischen den beiden PEG-Interferonen zeigen allerdings sowohl in Studien als auch im praktischen Alltag therapeutisch keine bedeutsamen Unterschiede.

Der Verlauf der chronischen Hepatitis C ist - das belegen viele Studien - wesentlich von diesen Faktoren abhängig: zunächst das Alter zum Zeitpunkt der Infektion. Da wird die

Grenze ungefähr bei 40 Jahren gesetzt. Je jünger man infiziert wird, umso milder sind die Verläufe. Wenn man später infiziert wird, also über 40 Jahre, ist der Verlauf meist schlechter. Dann das Geschlecht desjenigen, der infiziert wird, und zudem äußere Faktoren. Dazu zählen vor allem Alkohol und Rauchen, die den Verlauf deutlich negativ beeinflussen. Und auch von der Umgebung. Damit meint man in erster Linie Umweltgifte, die wir durch unsere Umgebung in uns aufnehmen, und auch Faktoren im Essen. So sind Verläufe in Japan anders, als beispielsweise in Europa.

Zum Geschlecht: Frauen (könnte dies am antientzündlich wirkenden Östrogen-Rezeptor liegen?) haben in der Regel einen deutlich milderen Verlauf als Männer. Leider gibt es sehr wenige Studien mit ausreichender Anzahl von Patienten, die einen Verlauf über 25 Jahren beobachtet haben, wenn, dann eher retrospektive Studien, also Studien, bei denen man im Nachhinein feststellte, dass die Patienten Hepatitis C haben. Das betrifft vor allem das Kollektiv an Frauen, die in den Jahren 1978/79 durch die Anti-D-Prophylaxe infiziert wurden. Von 1018 Patienten hatten nach 20 Jahren nur 4% eine Leberzirrhose entwickelt.

Ferner spielen wahrscheinlich weitere sogenannte Wirtsfaktoren eine Rolle. Dazu zählen genetische Einflüsse (siehe IL 28B), Leberverfettung, Eisengehalt der Leber, Immunschwäche, Rasse etc. und evtl. Co-Infektionen mit Hepatitis B oder HIV.

Unbeantwortet ist auch die Frage, ob ein ständig trainiertes, also „fittes“ Immunsystem – das gilt für das erworbene – durch eine andauernde Virus-Präsenz im Laufe der Zeit so „intellektuell“ wird, dass deren Gegenwart in den Zellen keine Signale mehr auslösen und diese toleriert, den Abwehrkampf „herunter fährt“ und den Entzündungsprozess vermindert. Denn letztendlich ist es ja die Abwehrreaktion unseres Immunsystems auf den Fremd- bzw. Eindringling, der unsere Abwehr unablässig zur Gegenreaktion zwingt, dessen Umfang und Ausmaß sich unter anderem in der Entzündlichkeit (messbar z.B. in Grading-Scores durch eine Leberpunktion) widerspiegelt, und die dann zur Zell- und damit Leberschädigung führt.

Da stellt sich dann die Frage, inwieweit ich als Betroffener diese Entzündlichkeit möglicherweise sogar mehr oder weniger stark beeinflussen kann, zum Beispiel durch mein Verhalten, meine Lebensweise und meine Lebenseinstellung, auf geistiger und/oder seelischer Basis?

So spielen die Ernährung und die körperliche Aktivität eine nicht unerhebliche Rolle. Jede Kalorie, die aufgenommen wird, stimuliert den Energiestoffwechsel und je höher die Energiedichte, desto stärker die Entzündungswirkung. Auch die Zusammensetzung der Nahrungsenergie ist wichtig. Gesättigte Fettsäuren meiden, ungesättigte wie die Omega-3-Fettsäuren bevorzugen. Sport wirkt zwar kurzfristig pro-oxidativ und pro-entzündlich, stärkt bei regelmäßiger Durchführung jedoch auf längere Zeit gemessen das antientzündliche Potenzial, das auch vielen natürlichen Pflanzenstoffen zugeschrieben wird. Dazu zählen Resveratrol aus der Schale von (roten) Weintrauben, Quercetin, ein weiteres Flavonoid aus der Weintraube, Curcumin aus der Gelbwurzel, OPC (oligomere Proanthocyanidine), vor allem in Traubenkernen, der Schale roter Trauben sowie in Erdnüssen, EGCG (Epigallocatechin-Gallat) im grünen Tee, Granatapfel, Brokkoli etc., um beispielhaft einige zu nennen. Und vergessen Sie bei allem nicht die Freude am Essen.

Keine Frage, es ist und bleibt spannend.

Ich hoffe, ich konnte etwas Einblick in das komplexe Geschehen von Interferonen und ihrem Zusammenspiel mit dem angeborenen und erworbenen Immunsystem geben, um dadurch auch die individuell vielfach so unterschiedlichen Ergebnisse einer Interferon-Behandlung für uns Laien verständlicher zu machen.

Es wäre schön, ich könnte Sie mit diesem Beitrag zu mehr Eigenverantwortlichkeit für ihre Gesundheit motivieren. Denn chronisch gewordene Erkrankungen haben meist eine lange Entwicklung hinter sich, bis sie zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen

führen. Darauf haben Sie weit mehr Einfluss als Sie vielleicht denken: Lebensstil und Lebensweise, Ernährung, Verhalten, Umgang mit sich und seiner Umgebung etc. kritisch zu hinterfragen und soweit nötig und möglich, zu ändern, kann nicht nur dann sehr lohnend sein. Sie haben erstaunlicherweise Vieles in „eigenen Händen“. Vieles (Alkohol, Rauchen etc. ) können Sie vermeiden, Einiges (übermäßiges Essen, Zuckerverbrauch, Disstress etc.) zumindest einschränken und das Gesundheit Fördernde (Ausdauersport wie Joggen, schnelles Gehen, Radfahren etc.) regelmäßig betreiben. Tipps und Ratschläge finden Sie auch in Beiträgen auf unseren Internetseiten. Dazu möchte ich Sie ausdrücklich ermutigen. Es geht schließlich um **Ihre** Gesundheit.

Interessante Internetseiten:

[http://www.medizin.uni-greifswald.de/immun/broschuere\\_marseille.html](http://www.medizin.uni-greifswald.de/immun/broschuere_marseille.html)

<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/berg-thomas-2002-04-23/HTML/berg-ch2.html>

<http://flexikon.doccheck.com/Zytokin>

<http://www.helmholtz->

[muenchen.de/fileadmin/GSF/pdf/publikationen/mensch\\_und\\_umwelt\\_spezial/Heft16/S\\_30\\_36.pdf](http://www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/GSF/pdf/publikationen/mensch_und_umwelt_spezial/Heft16/S_30_36.pdf)

[http://www.expasy.ch/viralzone/all\\_by\\_species/37.html](http://www.expasy.ch/viralzone/all_by_species/37.html)

[http://www.medical-tribune.ch/deutsch/medikamente/pdf/pegasys\\_d.pdf](http://www.medical-tribune.ch/deutsch/medikamente/pdf/pegasys_d.pdf)

<http://www.journalmed.de/newsview.php?id=28264>

<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/grundlagen/immunsystem.php>

<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/behandlung/interferone.php>

<http://www.uni-magdeburg.de/MWJ/MWJ2005/ullrich.pdf>

[http://edoc.ub.uni-muenchen.de/10511/1/Berger\\_Michael.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/10511/1/Berger_Michael.pdf)