

Lokale Minderung von Tumor-Nekrose-Faktor Alpha bessert den Krankheitsverlauf bei der experimentellen Herpes-Keratitis

Wasmuth S.^{1,2}, Bauer D.¹, Yang Y.¹, Steuhl K. P.², Heiligenhaus A.¹

¹Ophtha-Lab und Augenabteilung am St. Franziskus Hospital, Münster; ²Universitätsaugenklinik Duisburg-Essen

Hintergrund: In dieser Studie wurde untersucht, ob die lokale Gabe von Antisense-Oligonukleotiden (ASON) gegen TNF-alpha den Verlauf der Herpes Simplex Keratitis (HSK) beeinflussen kann.

Methode: Milz- und Lymphknotenzellen von Herpes Simplex Virus-1 infizierten Tieren wurden mit Konzentrationen von 0,5 bis 20 µM ASON, sequenzunspezifischen Kontroll-Oligonukleotiden (KON) oder Medium inkubiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellkulturüberstände auf ihren TNF-alpha-Gehalt im ELISA untersucht. Mit FITC-ASON wurde die Aufnahme der Oligonukleotide in Zellen im FACS analysiert. *In vivo* wurden FITC-ASON oder ungebundenes FITC in die Hornhaut von BALB/c Mäusen injiziert. Nach verschiedenen Zeitpunkten wurden Paraffinschnitte der behandelten Augen fluoreszenzmikroskopisch untersucht. An Tag 0 wurden die Hornhäute von BALB/c Mäuse 10hoch5 PFU HSV-1 infiziert. Eine lokale Behandlung mit ASON gegen TNF-alpha erfolgte an den Tagen -1, 1 und 4. Kontrolltiere wurden nur infiziert bzw. mit KON oder Puffer behandelt. Die Mäuse wurden täglich klinisch untersucht.

Ergebnisse: Die getesteten ASON konnten die TNF-alpha-Produktion von Milz- und Lymphknotenzellen *in vitro* stark reduzieren. *In vivo* waren die FITC-ASON nach einmaliger intrakornealer Applikation mindestens 10 Tage lang in der Hornhaut nachweisbar. 48 h nach der Injektion von ungebundenem FITC konnte nur noch eine Fluoreszenz in der Größenordnung der Autofluoreszenz beobachtet werden. Im Tiermodell konnte die Entstehung der HSK durch die Gabe von ASON nahezu verhindert werden. Inflammatorische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. KON besserte den Verlauf der Erkrankung leicht, die Verabreichung von Puffer hatte keinen Effekt auf die Klinik.

Schlussfolgerungen: Die lokale Applikation von ASON gegen TNF-alpha ist bei der experimentellen Herpes Simplex Keratitis als erfolgreicher Behandlungsansatz zu betrachten. TNF-alpha scheint eine zentrale Rolle bei der Entstehung der HSK zu spielen.