

DMF-Projekt

Methylfumarate induzieren Interleukin-4 und -10 und bessern HSV-1-Keratitis bei BALB-c Mäusen

Heiligenhaus A.¹, Li H.¹, Wasmuth S.^{1,2}, Bauer D.¹

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

Hintergrund: Methylfumarate (MF) stimulieren T Helfer-2-Zytokine (Interleukin (IL)-4, -5, -10) ohne T-Helfer-1-Zytokine (IL-2, Interferon (IFN)-g) zu beeinflussen. Die stromale HSV-1 Keratitis (HSK) bessert sich nach systemischer Gabe von IL-4 oder -10. Diese Studie untersucht den Einfluss von MF auf die Sekretion von T Helfer-Zytokinen und auf die Entwicklung der HSK.

Methode: Die rechte Hornhaut von BALB/c Mäusen wurde mit HSV-1 (KOS) infiziert. Am Tag 14 nach Infektion (p.i.), wurden die Lymphozyten aus den regionalen Lymphknoten mit Monomethylfumarat (MMF) co-kultiviert und mit HSV-1 Antigen stimuliert. Die Sekretion von IL-2, -4, -10 und IFN-g wurde mittels ELISA bestimmt. Unterschiedliche Gruppen von Mäusen wurden systemisch behandelt mit: 1: Vehikel für 28 Tage vor Infektion; oder 2: Dimethylfumarat (DMF) für 28 Tage vor Infektion; oder 3: DMF für 14 Tage nach Infektion; oder 4: DMF vor und nach Infektion. Die Mäuse wurden bezüglich der klinischen Zeichen einer HSV-Keratitis untersucht. Die Hornhäute wurden histologisch beurteilt. Die Virusreplikation in den infizierten Augen wurde mit einem Plaque-Assay gemessen. Die DTH-Reaktion, die HSV-1 spezifische Zellproliferation in den regionalen Lymphknoten und die neutralisierenden Antikörper im Serum wurden bestimmt.

Ergebnisse: MMF steigerte die IL-4 und IL-10-Sekretion von Lymphozyten; IL-2 und IFN-g wurden nicht beeinflusst. 72% der Mäuse in Gruppe 1 (n=14) entwickelten am Tag 14 p.i. eine schwere stromale Keratitis. Die DMF-Behandlung verminderte die Entwicklung der Keratitis in den Gruppen 2 (35.2%, n=17), 3 (35%, n=20) und 4 (22%, n=19). Während die Virusreplikation, die DTH und die neutralisierenden Antikörpertiter unbeeinflusst blieben, war die HSV-1-spezifische Zellproliferation geringfügig reduziert.

Schlussfolgerungen: Die Daten zeigen, dass Methylfumarate die Sekretion von T Helfer-2-Zytokinen im Tiermodell der HSK induzieren. Dieses ist mit einer Besserung der stromalen HSV-1 Keratitis assoziiert.