Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1β und Tumornekrosefaktor-α reduzieren die mRNA für β1-Schilddrüsenhormonrezeptoren in kultivierten HepG2-Zellen

Im Rahmen schwerer Allgemeinerkrankungen kommt es zu charakteristischen neuroendokrinen Umstellungen. Bei den Patienten wird ein sogenanntes Low-T_3-Syndrom mit erniedrigten T_3- und teilweise auch T_4-Konzentrationen sowie erhöhten rT_3-Spiegeln beobachtet. An der Entstehung dieses Low-T_3-Syndroms und anderen metabolischen Veränderungen sind unter anderem die proinflammatorischen Zytokine IL-1β und TNF-α beteiligt. Diese Zytokine führen außerdem zu einer Beeinträchtigung der Bindungskapazität nukleärer T_3-Rezeptoren.

Anhand der hier dargestellten Untersuchungen sollte geklärt werden, ob die Veränderungen der T_3-Rezeptorkapazität durch Zytokineinfluß auf eine Beeinträchtigung des Rezeptors auf der Ebene der Transkription zurückzuführen sind.

Die Untersuchungen erfolgten anhand einer Zellkultur mit HepG2-Zellen. Sie stellen anhand ihres kontinuierlichen und homogenen Wachstums sowie einer den menschlicher Hepatozyten entsprechenden Funktion ein geeignetes Untersuchungsmodell für die Untersuchung der Zytokineffekte auf T_3-Rezeptoren dar. In den Experimenten wurde die β_1-Form des Schilddrüsenhormonrezeptors untersucht, da dieser quantitativ in der Leber überwiegt.

Die Quantifizierung der für den β_1-T_3-Rezeptor spezifischen mRNA erfolgte mit Hilfe einer quantitativen kompetitiven PCR. Im Vergleich zu unstimulierten Kontrollzellen konnte nach der Stimulation mit den proinflammatorischen Zytokinen eine dosis- sowie zeitabhängige Verminderung der β_1-T_3-Rezeptor mRNA beobachtet werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß die im Rahmen schwerer Allgemeinerkrankungen auftretende Reduktion der β_1-T_3-Rezeptorkapazität durch Zytokine vermittelt wird, und eine dadurch verminderte Transkriptionsrate der mRNA des Rezeptors zu den Ursachen der reduzierten Rezeptorenzahl gezählt werden kann. Weitere Zytokineffekte beispielsweise, auf posttranslationaler Ebene, sind ebenfalls möglich. Aufgrund der Tatsache, daß die Effekte der Schilddrüsenhormone auf das Gewebe über ihre nukleären Rezeptoren vermittelt werden, stellt eine verminderte Transkriptionsrate der mRNA des β_1-T_3-Rezeptors wahrscheinlich eine Schutzmaßnahme für den Organismus in der katabolen Stoffwechselphase schwerer Allgemeinerkrankungen dar. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, inwieweit die unterschiedliche Verteilung

und Regulation der T_3-Rezeptorsubtypen an diesen Adaptationsmechanismen des Körpers beteiligt sind, beziehungsweise diese beeinflussen können.