

Kora Göhring
Dr. med.

Geschlechts- und speziesspezifischer Vergleich darmassoziierter Cystein-Proteinasen von *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* und *S. haematobium*

Geboren am 09.02.1972 in Heidelberg
Reifeprüfung am 23.05.1990
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 2000
Physikum am 29.03.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 30.05.2000 in Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. A. Ruppel

Im Rahmen dieser Arbeit wurden erstmals darmassozierte Cystein-Proteinasen der 3 bedeutendsten humanpathogenen Schistosomenspezies *S. mansoni*, *S. japonicum* und *S. haematobium* neben speziesspezifischen auch auf geschlechtsspezifische Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht. Hierbei verwendete ich das Regurgitat der Schistosomen. Dieses bietet im Gegensatz zu dem meist verwendeten Wurmhomogenat den Vorteil eines höheren Reinheitsgrades der untersuchten Verdauungsenzyme.

Mit biochemischen Methoden charakterisierte ich die Cystein-Proteinasen im Vomitus beider Geschlechter der 3 Spezies: bei Untersuchungen zum pH-Optimum der Cystein-Proteinasen fand ich die größte proteolytische Aktivität bei allen Spezies und Geschlechtern in dem pH-Bereich von 4,5 bis 5,5. Die Enzymaktivität der Männchen zeigte generell in einem leicht saureren pH-Bereich ihr Optimum als die Weibchen. Beim Vergleich der spezifischen Aktivitäten fielen geschlechts- und speziesspezifische Unterschiede auf: so betragen die spezifischen enzymatischen Aktivitäten im Vomitus der Weibchen generell ein Vielfaches der ihrer männlichen Partner. Dabei war die spezifische enzymatische Aktivität im Vomitus der Weibchen von *S. japonicum* bedeutend größer als die der Weibchen der anderen beiden Spezies. In Experimenten mit für die Kathepsine B und L spezifischen Substraten und Inhibitoren wies ich nach, daß im Vomitus aller Spezies und Geschlechter eine Kathepsin B und L-ähnliche Aktivität vorhanden ist.

Das immunsuppressive Medikament Cyclosporin A (CsA) hatte in früheren Studien antiparasitäre Eigenschaften bewiesen. Ich prüfte verschiedene Konzentrationen von CsA auf einen vom Wirtsorganismus unabhängigen, direkten Effekt auf die Cystein-Proteinasen im Vomitus beider Geschlechter der 3 Spezies. Konzentrationen von 100 und 200 µM CsA bewirkten in allen untersuchten Vomiti eine Inhibierung der proteolytischen Aktivität. Dahingegen fand sich bei 5 und 10 µM CsA eine Aktivierung der enzymatischen Aktivität im Vomitus der Weibchen aller Spezies, wohingegen die Aktivität der Männchen bei diesen Konzentrationen kaum beeinflusst wurde.

Um den *in vivo*-Effekt des CsA auf die proteolytische Aktivität zu prüfen, wurden mit *S. mansoni* infizierte Mäuse 4 Tage vor der Perfusion mit 50 mg CsA/kg Körpergewicht behandelt. In Untersuchungen an Wurmhomogenat wies ich nach, daß nur die proteolytische Aktivität der Weibchen beeinflusst wurde. Es zeigte sich eine 20 bis 30%ige Inhibierung der Enzymaktivität, während die Proteolyse der Männchen nicht beeinflusst wurde.

In meiner Arbeit wies ich sowohl speziesspezifische als auch geschlechtsspezifische Gemeinsamkeiten und Unterschiede darmassoziierter Cystein-Proteinasen nach. Cystein-Proteinasen werden möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung einer Vakzine oder eines chemotherapeutischen Agens spielen. Voraussetzung dafür ist die genaue Charakterisierung dieser Enzyme.