

Christine Gsell  
Dr. med.

## **Spezies- und geschlechtsspezifischer Vergleich des Einflusses von Cyclosporin A auf darmassoziierte Cystein-Proteinasen von *Schistosoma mansoni* und *S. japonicum***

Geboren am 04.02.1970 in Leonberg  
Reifeprüfung am 03.05.1989 in Ludwigsburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis SS 1998  
Physikum am 11.09.1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Paris und Mannheim  
Staatsexamen am 20.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ruppel

Das Immunsuppressivum Cyclosporin A besitzt auch antiparasitäre Eigenschaften. Sein antischistosomaler Effekt wurde bereits in früheren Studien beschrieben. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Cyclosporin A auf die darmassoziierten Cystein-Proteinasen von *S. mansoni* und *S. japonicum* im Hinblick auf spezies- und geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Um den Einfluß von Cyclosporin A sowohl auf die Kathepsin B- als auch auf die Kathepsin L-ähnliche Aktivität im Homogenat bzw. Regurgitat ("Vomitus") der Schistosomen zu erfassen, verwendete ich neben dem für Kathepsin B und L spezifischen Substrat Benzyloxycarbonyl-Phenylalanin-Arginin-7-Amino-4-Methylcoumarin (ZFR-AMC) das für Kathepsin B selektive Substrat Benzyloxycarbonyl-Arginin-Arginin-7-Amino-4-Methylcoumarin (ZRR-AMC). Zur Untersuchung der Wirkung einer in vivo-Behandlung der Schistosomen mit Cyclosporin A auf die Aktivität der Cystein-Proteinasen bestimmte ich die enzymatische Aktivität in Homogenaten aus *S. mansoni* bzw. *S. japonicum*, deren Wirtstiere 4 Tage vor der Perfusion eine Dosis von 50 mg Cyclosporin A pro kg Körpergewicht erhalten hatten. Die in vivo-Behandlung der Schistosomen mit Cyclosporin A führte in den Homogenaten aus weiblichen Würmern zu einer Hemmung der Cystein-Proteinase-Aktivität. Diese war bei *S. mansoni* stärker ausgeprägt als bei *S. japonicum*. Die Cystein-Proteinase-Aktivität in den Homogenaten männlicher *S. mansoni* bzw. *S. japonicum* wurde dagegen nicht vermindert. Um den direkten Effekt von Cyclosporin A auf die darmassoziierten Cystein-Proteinasen in vitro zu untersuchen, bestimmte ich die enzymatische Aktivität im Homogenat und im Vomitus unbehandelter *S. mansoni* bzw. *S. japonicum* in Gegenwart von Cyclosporin A. Hierbei bewirkte Cyclosporin A in Konzentrationen zwischen 0.1 µM und 10 µM eine Steigerung der Cystein-Proteinase-Aktivität sowohl im Homogenat als auch im Vomitus adulter *S. mansoni* bzw. *S. japonicum*. Cyclosporin A-Konzentrationen von 100 µM und 200 µM hingegen hemmten die Cystein-Proteinase-Aktivität. Ergänzend untersuchte ich die Wirkung einer in vivo-Behandlung von *S. mansoni* und *S. japonicum* mit 50 mg/kg Cyclosporin A zu verschiedenen Zeitpunkten nach Infektion auf Entwicklung und Morphologie der Schistosomen. Eine Behandlung mit Cyclosporin A zu einem frühen Zeitpunkt nach Infektion führte sowohl bei *S. mansoni* als auch bei *S. japonicum* zu einer Reduktion der Wurmzahl. Eine Cyclosporin A-Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt reduzierte die Gesamtzahl der Würmer nicht mehr, bewirkte aber eine selektive Reduktion weiblicher Adulter. Desweiteren führte eine Cyclosporin A-Behandlung zu einem frühen Zeitpunkt nach Infektion bei *S. mansoni* zu ausgeprägten Herniationen des Darmtrakts. *S. japonicum* zeigte hingegen keine morphologischen Veränderungen des Darmtrakts. Meine Arbeit ergab spezies- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirkung von Cyclosporin A. Worauf diese beruhen, kann anhand der vorliegenden Versuchsergebnisse nicht entschieden werden. Hierzu bedarf es der

Aufklärung des Mechanismus der antischistosomalen Wirkung von Cyclosporin A. Diskutiert wird die Bindung von Cyclosporin A an dessen intrazellulären Rezeptor Cyclophilin. Der antischistosomale Effekt würde nachfolgend entweder über die Hemmung der Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase-Aktivität von Cyclophilin oder über die Störung eines essentiellen Stoffwechselforgangs durch den Cyclosporin A/Cyclophilin-Komplex vermittelt. Spezies- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirksamkeit von Cyclosporin A erklärten sich durch unterschiedliche Bindungseigenschaften der Cyclophilin-Isoformen weiblicher und männlicher Schistosomen sowie der verschiedenen Spezies für Cyclosporin A.