

Christof Iking-Konert
Dr. med.

**T-Zellantwort *Helicobacter pylori*-infizierter Patienten:
Rolle der beiden *Helicobacter*-Antigene CagA und VacA**

Geboren am :	22.08.1970
Reifeprüfung am:	10.05.1990
Studiengang der Fachrichtung Medizin:	vom WS 1991/92 bis WS 1998/99
Physikum am:	18.8.1993
Klinisches Studium in:	Heidelberg
Praktisches Jahr in:	Heidelberg/ St.Louis (USA)/Thusis (CH)
Staatsexamen am:	25.11.1998 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach:	Innere Medizin
Doktorvater:	Herr Priv. Doz. Dr. med. J. Rudi

Die *H. pylori*-Infektion gilt weltweit als eine der häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten überhaupt, man schätzt, daß zirka 50% der Weltbevölkerung infiziert sind. Trotzdem ist die genaue Ursache der sehr unterschiedlichen Manifestation der Infektion immer noch unklar. Schon kurz nach der Entdeckung des Keims machte man die Beobachtung, daß periphere T-Zellen in vitro auf verschiedene Antigene proliferieren, wobei *H. pylori*-Infizierte eine niedrigere Proliferation nach Antigen-Inkubation zeigten als *H. pylori*-negative Probanden.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die T-Zellantwort *H. pylori*-infizierter, an einer *H. pylori*-assoziierten Erkrankung leidenden Patienten im Vergleich zu *H. pylori*-nicht-infizierten, erkrankten Patienten und nicht infizierten, gesunden Probanden. Von besonderem Interesse waren für uns die beiden *Helicobacter*-Antigene CagA und VacA. Bis dato gab es keine Daten zum Proliferationsverhalten von peripheren T-Lymphozyten auf diese beiden Proteine. Beide Proteine scheinen im engen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Ulkus ventriculi, bzw. duodeni, und eines Magenkarzinoms zu stehen, da Patienten, die an einer solchen Erkrankung leiden signifikant häufiger einen Stamm haben, der diese Oberflächenproteine exprimiert.

Wir sahen bei den symptomatischen Patienten mit *H. pylori*-Infektion eine geringere T-Zellantwort auf die Antigene CP und CagA. Beides, die Anzahl der reaktiven *H. pylori*-positiven Patienten, als auch die mittleren Stimulationsindizes, waren gegenüber der gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Auch eine Proliferation unter der Spontanproliferation der T-Zellen war bei den Patienten zu beobachten. Die Proliferationshemmung war *H. pylori*-spezifisch, da die Patienten auf andere AG (SEE, Tetanus Toxin) und Mitogen normal reagierten. Die Peptide waren weder zytotoxisch,

noch konnten sie Proliferation anderer Zellen (EBV-B-Zellen) hemmen. Das Proliferationsverhalten auf VacA zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Nach unserer Datenlage könnte die T-Zellhemmung durch Monozyten verursacht sein. Durch Abtrennung der Monozyten aus der Gesamt-Zellpopulation konnten wir zeigen, daß die T-Zellproliferation *H. pylori*-infizierter Patienten ohne Monozyten ausgeprägter war als in den Versuchen mit Monozyten. Die Ergebnisse mit T-Zellüberständen an der Zelllinie CCL legten den Verdacht nahe, daß durch Inkubation der T-Zellen mit *H. pylori*-CagA-Antigenen TGF- β gebildet wird. Diesen Befund konnten wir mit einem TGF- β ELISA bestätigen.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Ursache der beobachteten T-Zellproliferationshemmung, Folge einer durch CagA bedingten Aktivierung von Monozyten ist. Diese aktivierten Monozyten sind dann über eine Sekretion von TGF- β in der Lage die T-Zellantwort der Patienten zu verringern.

Die Befunde stellen einen weiteren Schritt im Verständnis dar, wie es dem Bakterium gelingt, sich dauerhaft der Eradikation des Wirtes zu entziehen und lebenslang zu persistieren. Auch könnte unsere Untersuchung eine weitere Erklärung für den Sachverhalt geben, warum Patienten mit CagA-positiven Stämmen ein höheres Risiko haben, an einem Ulkus zu erkranken.

Desweiteren könnte mit CagA ein interessantes Protein zur Verfügung stehen, um in Zukunft immunmodulatorische und immunsupprimierende Prozesse an T-Zellen zu untersuchen und zu verstehen.