

Edmundo Aravena  
Dr. med.

## **Mechanismen der *Helicobacter pylori*-induzierten Apoptose in T-Zellen und ihre Bedeutung bei der Magenkarzinogenese**

Geboren am 24.12.1967, Concepción, Chile  
Reifeprüfung: 1987  
Studiengang der Fachrichtung Medizin von 1988 bis 1994  
Studium in der Universidad de Concepción, Chile  
Staatsexamen im Januar 1995

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med W. Stremmel

Das Bakterium *Helicobacter pylori* wurde vor etwa 20 Jahren entdeckt und seitdem ist ein wichtiger Bestandteil bei der Forschung der Pathogenese von gastroduodenalen Erkrankungen. Es ist die häufigste chronische Infektionserkrankung weltweit, wobei die Bevölkerung in Entwicklungsländern überwiegend betroffen ist. Die Infektion führt in der Regel zu einer chronischen Typ-B-Gastritis, allerdings ist noch unklar warum nur 10-20% der Infizierten an schweren Folgekrankheiten wie peptischem Ulkus, MALT-Lymphom und distalem Magenkarzinom leiden. Hierbei spielen Keim-, Wirts- und Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle. An der Entwicklung der chronischen Schleimhautentzündung sind eher bakterielle Pathogenitätsfaktoren und die zelluläre Immunantwort des Menschen beteiligt. Unter den Erkrankung-induzierenden Virulenzfaktoren sind VacA, die Cag-Pathogenitätsinsel, das *iceA*-Gen und das *babA2*-Gen besonders wichtig. Beim Wirt wird der Grad und die Aktivität der Gastritis durch die Dichte der infiltrierenden Neutrophilen bzw. Lymphozyten bestimmt, wobei *H. pylori* überwiegend eine Th1-Typ Immunantwort auslöst. Dies begünstigt eine andauernde Entzündung, die falls sie sich zu einer Pangastritis entwickelt zu einem Ulcus ventriculi, Magenatrophie oder kardiafernen Magenkarzinom führen kann.

Obwohl der Zusammenhang zwischen der *H. pylori*-Infektion und dem Magenkarzinom in mehreren Studien belegt ist, sind die Mechanismen der Karzinogenese noch ungeklärt. Als Risikofaktoren wurden beim Wirt bestimmte Polymorphismen und beim Keim einige der obigen Virulenzfaktoren identifiziert. Hierbei spielen Phänomene wie Entzündung, Proliferation und Apoptose, die *H. pylori* im Magenepithel hervorruft und ihre Wechselwirkungen eine wichtige Rolle. Apoptose wird durch das Bakterium über mehrere Mechanismen im Magenepithel ausgelöst, wobei die Bedeutung der bekannten Apoptosewege

noch unklar ist. Apoptose wurde auch in infiltrierenden T-Lymphozyten der Magenmukosa beschrieben, jedoch ist dieses Phänomen weitgehend ungeklärt. Der apoptotische Zelltod von Lymphozyten könnte einem „Immunescape-Mechanismus“ des Bakteriums entsprechen und somit an der Karzinogenese beteiligt sein.

Im der vorliegenden Arbeit sollten die Mechanismen der *H. pylori*-induzierten Apoptose in infiltrierenden T-Lymphozyten der Magenmukosa untersucht werden. Als Vertreter der T-Zellen wurden T-Lymphoblasten ausgewählt, wobei verschiedene Klone von Jurkat- und CEM-Zellen verwendet wurden. Der zytotoxischer *H. pylori*-Stamm 60190, VacA<sup>+</sup> und CagA<sup>+</sup> wurde benutzt, um Zelltod bzw. Apoptose in T-Zellen zu induzieren. Hiermit konnten wir sowohl Todesrezeptor-vermittelte Apoptose als auch unabhängige, beispielsweise mitochondriale Apoptosewege *in vitro* untersuchen.

Die Ergebnisse zeigten, daß *H. pylori*-ÜS-induzierte Apoptose in T-Zellen weder durch die Todesrezeptor/Liganden-Systemen CD95 oder TRAIL oder TNF vermittelt ist. Durch den Pancaspasen-Inhibitor zVAD-fmk konnte gezeigt werden, daß *H. pylori*-ÜS-induzierte Apoptose in T-Zellen zum großen Teil Caspase-abhängig ist. Experimente mit FADD<sup>def</sup>, Caspase-8<sup>def</sup> Jurkat-Zellen und den Caspase-8-Inhibitor zIETD-fmk deuten darauf hin, daß Caspase-8 keine bedeutende Rolle spielt. Bcl-x<sub>L</sub> und Bcl-2-transfizierte Jurkat- und CEM-Zellen konnten vor *H. pylori*-ÜS-induzierte Apoptose schützen. Immunoblots zeigten eine eindeutige Caspase 9-Spaltung, jedoch eine nur schwache Caspase-8-Spaltung und keine Bid-Prozessierung. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß der mitochondriale Apoptoseweg eine entscheidende Rolle bei der *H. pylori*-ÜS induzierten Apoptose in T-Zellen spielt. Wie die Mitochondrien aktiviert werden ist noch unklar. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen aber nahe, daß die Apoptose in T-Zellen durch *H. pylori* durch einen direkten Bid-unabhängigen Weg ausgelöst wird.

Die Apoptose der infiltrierenden T-Lymphozyten in der Magenmukosa könnte so zu einer lokalen Immunsuppression beitragen, die eine lebenslange chronische Infektion mit ihren entsprechenden wichtigen Folgeerkrankungen ermöglicht. Dieses Phänomen bildet somit einen neuen und interessanten Mechanismus in der Pathogenese von der *H. pylori*-induzierten Gastritis hin zur Entstehung des Magenkarzinoms.