

Helen Schlosser
Dr. med.

Parasitäre Komponenten als Stimuli des angeborenen Immunsystems im humanen Zellsystem

Geboren am 04.07.1979 in Ilmenau
Staatsexamen am 23.06.2005 an der Philipps-Universität Marburg

Promotionsfach: Hygiene / Medizinische Mikrobiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Heeg

Der menschliche Organismus ist jeden Tag den Angriffen einer Vielzahl von Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten ausgesetzt. Unser Abwehrsystem besitzt vielfältige Strategien zur Bekämpfung von Erregern und zur Verhinderung einer Infektion. Das angeborene Immunsystem sorgt dafür, dass Pathogene als „fremd“ erkannt werden, aktiviert das erworbene Immunsystem und hält die Infektion bis zum Einsetzen der adaptiven Immunantwort „in Schach“. Dies geschieht über das Erkennen von bestimmten Mustern (PAMP), die nur bei Mikroorganismen vorkommen. Zu den Rezeptoren, die diese PAMPs erkennen können, gehören auch die Toll-like- Rezeptoren (TLR). Beispielhaft für die große Bandbreite der Mikroorganismen wurden die Parasiten *Toxoplasma gondii* und *Leishmania major* ausgewählt. Die zu den Apicomplexa zählenden Toxoplasmen-Parasiten gehören zu den häufigsten humanpathogenen Parasiten weltweit und haben auch in Deutschland eine hohe Durchseuchungsrate. Sie stellen eine deutliche Gefährdung für immunsupprimierte Menschen dar und können bei Erstinfektion während einer Schwangerschaft zum Abort oder zu schweren Fehlbildungen des Kindes führen. Leishmanien-Parasiten, die zur Familie der Trypanosomatidae gehören, zählen mit weltweit circa 2 Millionen Neuinfektionen pro Jahr ebenfalls zu den häufigsten Parasiten. In Abhängigkeit von der Spezies und der Immunitätslage des Infizierten kann sich die Leishmaniose in verschiedenen Krankheitsbildern manifestieren, von der auf die Haut beschränkten Form bis zur viszeralen Leishmaniose mit Befall von Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Wirkung der Parasiten auf das angeborene Immunsystem, speziell bei humanen Monozyten und aus Monozyten generierten Dendritischen Zellen, untersucht. Dabei wurden die Zellkulturen der Monozyten und Dendritischen Zellen mit den Parasiten in verschiedenen Präparationen, wie zum Beispiel in Form von parasitärer DNA oder isolierten Oberflächenstrukturen, stimuliert. Anschließend konnte die Aktivierung der Immunabwehr durch Messung der produzierten Zytokine beurteilt werden. Dabei stellte sich eine gute Stimulation der Zellen durch lebende Parasiten dar, während die unterschiedlichen Präparationen nur eine mäßige Reaktion bis zum Teil gar keine Reaktion hervorrufen konnten. Eine Besonderheit zeigte sich bei Stimulation mit isolierten Glycosylphosphatidylinositol-verankerten Oberflächenmolekülen sowie Proteinlysate von *Leishmania major*. Hier konnte ein inhibitorischer Effekt auf die Zytokinproduktion der stimulierten Zellen nachgewiesen werden, der wahrscheinlich auf einer Hemmung der Aufnahme der mikrobiellen Bestandteile in die Zelle beruht. Auch hinsichtlich der Zugehörigkeit der parasitären Komponenten zu bestimmten TLRs wurden Versuche durchgeführt. Die untersuchten parasitären Präparationen konnten dabei aber weder TLR-2 noch TLR-4 oder TLR-9 als Liganden zugeordnet werden.

Diese Arbeit verdeutlicht, dass Mikroorganismen vielfältige Überlebensstrategien entwickelt haben, um das Immunsystem des Menschen zu umgehen und zu manipulieren. Die

Erforschung dieser Mechanismen ist von enormer Bedeutung, um zukünftig einen besseren Schutz vor Infektion beziehungsweise wirksamere Therapiemöglichkeiten anbieten zu können.