



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Translokation von Meningitiserregern durch die Blut-Liquor-Schranke in vitro

Autor: Laura Nickol
Institut / Klinik: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. T. Tenenbaum

Als Blut-Liquor-Schranke bezeichnet man die Barriere im Bereich der Plexus choroidei, welche durch deren Epithelzellen gebildet wird und welche die strukturelle Grenze zwischen Blutkreislauf und Liquor cerebrospinalis darstellt. Die polarisierten Epithelzellen des Plexus choroideus besitzen apical dichte Zell-Zell-Verbindungen, sogenannte tight junctions (TJs), durch welche eine dichte Permeabilitätsbarriere entsteht, die das ZNS vor dem Eindringen von Krankheitserregern schützt. Es existieren zunehmend Daten welche belegen, dass die polaren Plexusepithelzellen der BLS eine wichtige Eintrittspforte für Pathogene und Immunzellen darstellt. Zwei Bakterien, welche den Plexus choroideus als potentielle Eintrittspforte in das zentrale Nervensystem nutzen, sind das obligat humanpathogene Bakterium *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) sowie der zoonotische Erreger *Streptococcus suis* (*S. suis*). Als *in vitro* Modell der Blut-Liquor-Schranke standen bislang primäre porcine choroidale Plexusepithelzell-Monolayer (PCPEC) zur Verfügung, mit welchen bereits das „inverted“ Transwell- Filter-System“ etabliert und somit eine Infektion porciner Plexusepithelzellen von basolateral ermöglicht werden konnte. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich ein humanes Infektionsmodell der Blut-Liquor-Schranke mittels der humanen Plexuspapillom-Zelllinie (HIBCPP) etabliert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Translokation von Meningitiserregern durch die HIBCPP von der relevanten basolateralen Zellseite aus untersucht.

Sowohl bei *N. meningitidis* als auch bei *S. suis* ist das Kapselpolysaccharid ein wichtiger Pathogenitätsfaktor. In den Translokationsexperimenten konnte jedoch bei beiden Erregern keine signifikant höhere Translokationsrate der bekapselten Keime im Vergleich zum Wildtyp durch die Umkehrkultur gemessen werden. Die Transmigration der Bakterien war tendenziell höher als die der FluoSphere®Beads. Bei den Translokationsversuchen konnte bei Infektion der HIBCPP mit *N. meningitidis* als auch mit *S. suis* keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Zellen gefunden werden. Es kam zu keiner signifikanten Änderung der TEER-Werte und auch der parazelluläre Inulinfluss blieb über die Messzeit von 4 Stunden konstant. Um die Wichtigkeit einer intakten Barrierefunktion bei der Infektion mit Meningitiserregern genauer zu untersuchen, wurden die HIBCPP vor dem Infektionsversuch mit Cytochalasin D inkubiert. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Abfall der TEER-Werte im Verlauf des Infektionsversuches, welcher mit einem Wegfall der Barrierefunktion und einer starken Zunahme der Translokationsrate von *S. suis* und dessen akapsulärer Mutante einherging.

Zusammengefasst unterstreichen unsere Daten erneut die Relevanz der Blut-Liquor-Schranke als Eintrittspforte für Meningitiserreger in das Zentralnervensystem, und bieten neue, interessante Einblicke in die komplexe Pathogenese der bakteriellen Meningitis.