

Zusammenfassung

Einfluss von *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909) -infizierten Antigen-präsentierenden Zellen auf die Stimulation von T-Zellen im murinen System

Die Infektion mit dem Protozoon *Trypanosoma cruzi* (Chagas-Krankheit) stellt eine der bedeutendsten Tropenparasitosen des Menschen dar, die häufig zu chronischen Krankheitsverläufen führt, welche aufgrund von Organversagen tödlich enden können. Die Hauptursache dieser schweren Krankheitsverläufe liegt in der unzureichenden Bekämpfung des Parasiten durch das Immunsystem. Zwar ruft die Infektion mit *T. cruzi* im Verlauf der akuten Phase eine starke Aktivierung des Immunsystems hervor, aber die Immunantworten des Wirtes reichen in der Regel nicht aus, um den Körper vollständig von den Parasiten zu befreien. Während der Infektion tritt nach einer polyklonalen Aktivierung von T- und B-Lymphozyten sowohl beim Menschen als auch bei Mäusen eine Immunsuppression auf, bei der Immunantworten gegen Mitogene sowie Parasiten-spezifische und Parasiten-unspezifische Antigene unterdrückt werden. Diese Immunsuppression wird für die Disseminierung und Persistenz des Parasiten im infizierten Wirt verantwortlich gemacht.

Obwohl das Auftreten einer Immunsuppression bei *T. cruzi* -Infektionen bereits umfassend belegt worden ist, sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch weitestgehend ungeklärt. Daher wurde in dieser Arbeit näher untersucht, welche Mechanismen für die durch *T. cruzi* induzierte Immunsuppression verantwortlich sein können. Dazu wurde überprüft, wie eine *T. cruzi* -Infektion muriner Zellen die Stimulation von ruhenden T-Zellen beeinflusst. Zu diesem Zweck wurde zunächst ein Infektions- und Stimulationssystem etabliert. Da *T. cruzi* in der akuten Phase überwiegend Makrophagen infiziert, wurde zunächst vornehmlich eine Infektion dieser Zellen betrachtet. Für Stimulationsexperimente wurden T-Zellen verwendet, die einen transgenen T-Zell-Rezeptor mit definierter Spezifität für Ovalbumin-Peptide tragen. Um diese naiven T-Zellen zu stimulieren, wurden adhärente peritoneale Exsudat-Zellen als Antigen-präsentierende Zellen (APC) eingesetzt, die entweder *in vitro* mit *T. cruzi* infiziert oder aus infizierten Mäusen gewonnen worden waren. Auch in dem etablierten *in vitro* -System führte die Infektion mit *T. cruzi* zu einer starken Suppression der T-Zell-Antwort.

T. cruzi -infizierte APC erwiesen sich dabei in Gegenwart von Antigen zwar als potente Stimulatoren der IFN- γ -Produktion naiver T-Zellen, gleichzeitig supprimierten sie jedoch die Sezernierung des T-Zell-Wachstumsfaktors IL-2 sowie die Proliferation der

T-Zellen. Dadurch werden wichtige T-Zell-Effektorfunktionen inhibiert, was *in vivo* die Persistenz von *T. cruzi* während der akuten Phase der Infektion begünstigen könnte.

Bei den infizierten APC selber kam es zu einer starken IL-12-Sekretion sowie einer hohen Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). Letzteres sowie auch die genannten Effektor-Zytokine konnten in diesem System als Mediatoren der IL-2-Suppression ausgeschlossen werden, denn weder die Blockade der NO-Produktion noch die Neutralisation von IL-12 oder IFN- γ konnten die Hemmung der IL-2-Sekretion in infizierten Kulturen aufheben.

Die Beeinträchtigung der T-Zell-Aktivierung durch einen Mangel an Antigen-präsentierenden MHC-Molekülen oder kostimulierenden B7-Molekülen auf der Oberfläche der infizierten APC konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Zudem übten infizierte Zellen ihre suppressiven Effekte nicht über die Sezernierung gut charakterisierter löslicher Mediatoren wie IL-10 und TGF- β aus. Stattdessen wurde der immunsuppressive Effekt durch direkten zellulären Kontakt vermittelt und konnte nicht durch Fixierung der infizierten Zellen aufgehoben werden. Von anderen Gruppen wurde gezeigt, dass Moleküle von Pathogenen eine spezifische Immunsuppression durch Bindung an „Toll-like Rezeptoren“ (TLR) induzieren können. Eine Beteiligung des TLR-2-Signalweges konnte in dem vorliegenden System aber ausgeschlossen werden. Auch die *trans*-Sialidase des Parasiten, die als ein Kandidat für die bei der *T. cruzi*-Infektion auftretende Immunpathologie gilt, war nicht die Ursache für die beobachtete Immunsuppression. Bei der vermittelten Immunsuppression handelte es sich um einen sehr dominanten, lang anhaltenden Effekt, da dieser sogar in Gegenwart eines großen Überschusses an nicht-infizierten APC auftrat und die einmal betroffenen T-Zellen auch bei einer Restimulation durch nicht-infizierte Zellen weiterhin in ihren Funktionen inhibierte. Die Immunsuppression betraf sowohl die Aktivitäten von CD4⁺ als auch von CD8⁺ T-Zellen und konnte nicht nur durch professionelle APC induziert werden, sondern auch durch gewöhnliche Körperzellen wie z.B. Fibroblasten, die mit *T. cruzi* infiziert wurden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein Kontakt-abhängiger Mechanismus der Immunsuppression nachgewiesen werden, der von *T. cruzi*-infizierten Zellen ausgeübt wird. Dabei ist dieser Effekt nicht nur auf Antigen-präsentierende Zellen begrenzt, sondern kann wahrscheinlich von allen infizierten Zellen induziert werden.