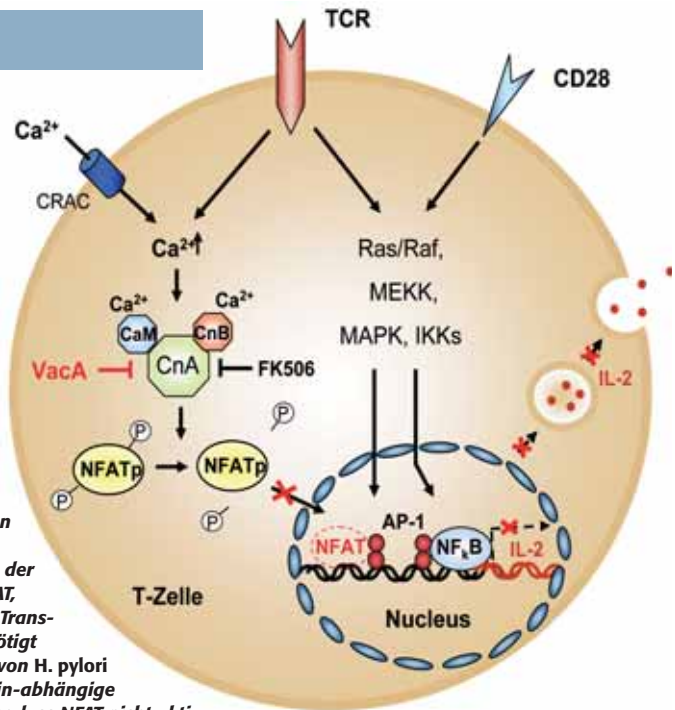


Immunsuppressive Wirkung des vakuolisierenden Cytotoxins von *H. pylori*

Bettina Gebert-Vogl

► Das humanpathogene Bakterium *H. pylori* (*Hp*) persistiert im Gastroduodenaltrakt und löst dort eine chronische Entzündung aus. Da die *Hp*-Infektion eine starke humorale und zelluläre Immunantwort induziert, die aber die Bakterien nicht eliminiert, haben wir den Einfluss von *Hp* auf CD4⁺ T-Zellen untersucht. Dabei zeigte sich, dass das vakuolisierende Cytotoxin (VacA) von *Hp* die Proliferation und Cytokinproduktion von humanen T-Zellen effizient hemmt. Am Beispiel von IL-2 konnten wir nachweisen, dass die Hemmung durch VacA auf transkriptioneller Ebene erfolgt, indem die

Die Stimulation von T-Zellen über T-Zell-Rezeptor und CD28 führt zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NFAT, NFκB und AP-1, die für die Transkription des IL-2 Gens benötigt werden. Das VacA Protein von *H. pylori* hemmt die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Phosphatase Calcineurin, sodass NFAT nicht aktiviert und in den Kern transportiert werden. Als Folge können das IL-2 Gen und andere für die Regulation einer Immunantwort wichtige Gene nicht transkribiert werden, was zu einer Unterdrückung der Immunantwort führt.



Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFAT verhindert wird. NFAT wird nach Aktivierung der T-Zellen durch die Ca^{2+} -abhängige Phosphatase Calcineurin dephosphoryliert und in den Zellkern transportiert, wo es zusammen mit AP-1 und NF- κ B die Transkription des IL-2-Gens initiiert. VacA verhindert die Translokation von NFAT in den Kern durch Hemmung der Phosphatase-Aktivität von Calcineurin. Dies hat zur Folge, dass NFAT-abhängige Gene nicht abgelesen werden können. Dass Calcineurin ein geeignetes Zielmolekül ist, um eine Immunantwort zu unterdrücken, zeigt auch das Immunsuppressivum FK506, das ebenfalls die Calcineurin-Aktivierung hemmt. In DNA-Microarray-Analysen fanden wir, dass VacA ähnlich drastische Effekte auf die Funktion der T-Zellen hat wie FK506. Da das VacA-Toxin ein sekretiertes Protein ist, das auch in den tieferen Schichten des Magengewebes nachgewiesen werden kann, erreicht *Hp* sowohl die peripheren T-Zellen als auch die bei der Infektion in die *Lamina propria* einwandernden T-Zellen. Durch Hemmung dieser T-Zellen induziert *Hp* vermut-

lich eine lokale Immunsuppression, die seine Eliminierung durch das Immunsystem verhindert und eine chronische Infektion des Magens ermöglicht.



Bettina Gebert-Vogl

Wann hätten Sie am liebsten alles hingeschmissen?
Bettina Gebert-Vogl: Als mir von einem geschätzten Kollegen nahegelegt wurde, das Thema als Mikrobiologin besser aufzugeben, „da einem Mikrobiologen für

(Jahrgang 1975) studierte Biologie an der LMU München. Die Diplomarbeit im Labor von Rainer Haas hatte die Interaktion von *H. pylori* mit professionellen Phagozyten zum Thema. Seit der Promotion ist sie als Postdoc am Max-von-Pettenkofer Institut in München beschäftigt.

Literatur

Gebert, B., Fischer, W., Weiss, E., Hoffmann, R., Haas, R. (2003) *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science*. 301, 1099-102.

so ein immunologisches Thema einfach das Knowhow fehlt“. Das Dumme war, dass ich wusste, dass da etwas Wahres dran war. Der Zweifel, ob es richtig war, weiterzumachen oder nicht, hat mir auch ohne *Helicobacter*-Infektion ganz schön Magenschmerzen verursacht. *Was war Ihr schönstes Erlebnis während der Doktorarbeit?*

Als ich besagtem Kollegen sagen konnte, dass es sich manchmal doch lohnt, wenn man sich auf Glatteis wagt ...

Was werden Sie mit dem Preisgeld unternehmen?
Erstmal sparen. Irgendwann möchte ich dann mit dem Rucksack durch Grönland laufen. Für den Flug dorthin kann ich das Geld gut gebrauchen.

Wie erträumen Sie sich Ihr Leben in zehn Jahren?
... es wäre traumhaft, endlich über die Einjahres-Verträge rauszukommen ...

Welche Tipps haben Sie für Promotionspreis-Bewerber?
Ich glaube, es gehört, wie auch in der Forschung, eine gute Portion Glück dazu.