

Zusammenfassung

Parasitische Nematoden (Fadenwürmer) beeinflussen das Immunsystem ihres Wirtes, um ihn möglichst lange ausnutzen zu können. Um diese Immunmodulation zu verstehen, ist eine Untersuchung der Mechanismen auf molekularer Ebene notwendig. Meine Arbeit versucht, in einem vergleichenden Ansatz die bei parasitären Nematoden evolvierten Mechanismen der Immunmodulation herauszuarbeiten, indem von den Würmern ausgeschiedene Proteinaseinhibitoren (Cystatine) untersucht werden. Cysele1 und Cysele2, Cystatine des freilebenden, nichtparasitären Nematoden *Caenorhabditis elegans*, wurden kloniert, exprimiert und hinsichtlich ihres Einflusses auf die zelluläre Immunantwort von Mäusen und Menschen untersucht. Als Vergleich dienten bereits beschriebene rekombinante Cystatine parasitärer Nematoden, Av17 (Hartmann et al., 1997), ein Cystatin der Nagetierfilarie *Acanthocheilonema viteae*, sowie Ov17 (Schönemeyer et al., 2001), ein Cystatin der humanpathogenen Filarie *Onchocerca volvulus*.

Der markanteste Unterschied in der Wirkung der Cystatine bestand in ihrem Einfluß auf die Proliferation von T-Lymphozyten. Filariencystatine supprimierten signifikant die Proliferation polyklonal und antigenspezifisch stimulierter Mausmilzzellen und humaner PBMC. Demgegenüber hatten die *C. elegans*-Cystatine keinen bzw. einen geringen Einfluß auf diese Formen der Proliferation. Auf der Suche nach den Ursachen für diesen Unterschied wurden verschiedene Vorgänge betrachtet. Humane Cathepsine, die an einer Antigenprozessierung und –präsentation durch APC beteiligt sind, wurden durch die untersuchten Cystatine unterschiedlich stark inhibiert (besonders Cathepsin S und B). Dafür sind wahrscheinlich Mutationen in der Inhibitionsdomäne der Proteine verantwortlich. Das Zytokinmuster polyklonal stimulierter, humaner PBMC und somit die Regulation von Immunantworten wurde durch Filarien- und *C. elegans*-Cystatine ebenfalls unterschiedlich beeinflusst. Während Filariencystatine die Produktion des entzündungshemmenden Zytokins IL-10 induzierten, wurden unter dem Einfluß der *C. elegans*-Cystatine verstärkt die entzündungsfördernden Zytokine IFN- γ und IL-12 gebildet. Die Produktion von NO durch murine Peritonealmakrophagen wurde durch Filarien- bzw. *C. elegans*-Cystatine ähnlich stark stimuliert.

Meine Daten zeigen, daß einige immunmodulatorische Effekte von Filariencystatinen sich klar von den Effekten der *C. elegans*-Cystatine unterscheiden. Damit ist zu vermuten, daß Filarien im Lauf der Evolution bestimmte, auch schon bei freilebenden Formen vorhandene Proteine so modifiziert haben, daß diese die Immunantwort ihres Wirtes gezielt beeinflussen und eine spezifische Toleranz des Parasiten herbeiführen.