Projekt 11 (P11): Pro- und anti-inflammatorische Effekte der Indolamin 2,3-Dioxygenase im Rahmen der Toxoplasmenencephalitis

Projektleiter: Däubener, Walter, Prof. Dr. med.

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1, Geb. 22.21.00 40225 Düsseldorf http://www.uniklinik-

<u>duesseldorf.de/deutsch/unternehmen/institute/institutfrmedizinischemikrobiologieundkranken</u> haushygiene/forschungarbeitsgruppen/ProfDrWalterDubener/page.html

Zusammenfassung des Projektes

Infektiöse Encephalitiden beim Menschen sind am häufigsten auf Infektionen mit Toxoplasma gondii, Staphylococcus aureus und Herpes simplex Virus zurückzuführen. Im Rahmen des beantragten Projektes wollen wir untersuchen, wie die Infektion mit einem dieser Erreger die Induktion der Indolamin 2,3-Dioxygenase beeinflusst und ob dies zu einer Beeinträchtigung der Abwehrmechanismen gegen eine Koinfektion mit einem der anderen relevanten Erreger, führt. Dazu soll ein in vitro Modellsystem mit humanen Hirntumorzellen und humanen nativen Astrozyten und den verschiedenen Erregern aufgebaut werden. Als Induktor der Indolamin 2,3-Dioxygenase wird IFN-γ verwendet. Die Intensität der Enzyminduktion wird dabei durch die Zugabe von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-1 und TNF- α oder von anti-inflammatorischen Zytokinen wie TGF- β oder IL-10 reguliert. In diesen Modellen wird, zumindest bei der Stimulation der nativen Astrozyten, zusätzlich zur IDO-Induktion, eine Aktivierung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) erwartet. Diese vermittelt selbst antimikrobielle aber auch zelltoxische Effekte und ist andererseits in die Regulation der IDO-Aktivität eingebunden. Wichtige regulatorische Effekte auf die IDO-Induktion erwarten wir in den Infektionsmodellen jedoch auch durch die Infektion selbst. Dabei ist bekannt, dass Cytomegalieviren die Jak-STAT Signalkette unterbrechen können und damit die Aktivierung IFN-y induzierter Proteine inhibieren. Ähnliche Effekte sind auch bei einer Infektion mit Toxoplasma gondii beschrieben und sollen nun auch bei Infektionen mit Herpes simplex Virus und Staphylococcus aureus analysiert werden. Dabei soll nicht nur die Regulation der IDO-Enzymaktivität guantitativ beschrieben werden, sondern es sollen auch die funktionellen Folgen einer IDO-Hemmung auf den Verlauf der Infektion insbesondere in Koinfektionsmodellen erfasst werden. Besonders interessant ist hierbei die immunregulatorische Wirkung der IDO, die eine T-Zellaktivierung inhibieren kann und somit auch antiinflammatorische Effekte vermittelt. Diese Wirkung kann als ein autoregulatorischer Effekt angesehen werden der durch eine Verminderung der IFN-γ Produktion der T-Zellen eine überschießende IDO-Aktivierung vermeidet. Um auch diese indirekten Effekte der IDO in einer weiteren Ausbaustufe des Modellsystems Doppelkammersystemen der Einfluss der IDO Aktivierung in Astrozyten, die mit den verschiedenen Erregern infiziert wurden, auf das Wachstum von T-Zellen und deren Zytokinproduktion untersucht werden.