

Parasitäre Evasionsmechanismen: Beispiel Leishmanien*

Mechanisms of Parasite Evasion: Leishmania
as an Example

W. Solbach, C. Bogdan, H. Moll,
M. Lohoff, M. Röllinghoff

Institut für Klinische Mikrobiologie der
Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. M. Röllinghoff)

Zusammenfassung

Leishmanien besitzen eine Vielzahl von Mechanismen, die humorale und zelluläre Immunabwehr effektiv zu unterlaufen. Diese hängen eng mit der Expression von hauptsächlich zwei Glykokonjugaten auf der Parasitenoberfläche zusammen, dem gp63 und dem Lipophosphoglykan. Die Parasiten sind einerseits schlechte Aktivatoren des alternativen Komplementweges und umgehen damit ihre eigene extrazelluläre Lyse. Oberflächengebundene Komplementfaktoren fördern andererseits die Aufnahme der Leishmanien durch Makrophagen. Solange diese nicht durch T-Zellen aktiviert sind, dienen sie den Parasiten als »Refugium«. Dies gilt insbesondere, als Leishmanien in der Lage sind, 1. den »oxidative burst« zu hemmen; 2. toxische Sauerstoffmetaboliten zu entgiften; 3. abbauende lysosomale Enzyme zu hemmen und 4. das saure Milieu in den Lysosomen für ihren eigenen Metabolismus auszunutzen. Schließlich unterlaufen Leishmanien die zelluläre Immunabwehr des Wirts, indem sie die Aktivierung von T-Lymphozyten hemmen und die Expansion von T-Zell-Subpopulationen bewirken, die für ihr eigenes Überleben nützlich sind.

Schlüsselwörter: Leishmanien, Immunsystem, Evasionsmechanismen, Makrophagen, T-Zellen

Summary

Leishmania display a variety of mechanisms for effective evasion of the humoral and cellular immune responses of the host which are strongly associated with the expression of two major surface glycoconjugates, gp63 and lipophosphoglycan. The parasites are poor activators of the alternative complement pathway thus avoiding their own extracellular lysis. Complement bound on the surface of promastigotes promotes the uptake of leishmania by macrophages which function as »safe targets« as long as they are not activated by T lymphocytes. This is due to the fact that intracellular parasites are able to 1. decrease the oxidative burst; 2. scavenge toxic oxygen metabolites; 3. inhibit degradative lysosomal enzymes; 4. exploit the acidic milieu of lysosomes for their own metabolism. Finally, leishmania have been shown to evade the host's cellular immune response by down-regulating T cell-activating processes and by initiating the expansion of T cell subpopulations which promote their own survival.

Key words: leishmania, immune system, evasion mechanisms, macrophages, T cells

Das Ziel jedes Organismus ist es, sich möglichst weit zu verbreiten und eine möglichst große Zahl von Nachkommen zu erzeugen. Eine Infektion, d.h. das Eindringen eines Mikroorganismus durch Haut oder Schleimhaut ins Gewebe, ist dann besonders erfolgreich, wenn der Wirt die Bedürfnisse für die Vermehrung des Parasiten optimal erfüllt. Bei der Gewebeinvasion sollten die Zellen des Wirts möglichst wenig geschädigt werden, damit dieser für nachfolgende Infektionen noch zur Verfügung steht. Gleichzeitig sollten die immunologischen Abwehrmechanismen möglichst wenig aktiviert werden, damit der Parasit die Infektion überlebt. Besonders der letzte Punkt ist von großer Bedeutung, da pathogene Mikroorganismen eine Vielzahl immunogener Determinanten besitzen, durch die sie Immunantworten induzieren, die für ihr Überleben von Nachteil sind. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß sich im Laufe der Evolution eine Vielzahl von Evasionsmechanismen entwickelt haben, um das Immunsystem zu unterlaufen (Übersicht bei 135).

In aller Regel nutzt ein gegebener Parasit nicht alle Möglichkeiten aus, die Wirtsabwehr zu umgehen; andererseits dürfen die einzelnen Evasionsfaktoren nicht isoliert betrachtet werden, sondern sie kommen erst durch das Zusammenspiel der Einzelkomponenten zur vollen Wirksamkeit. Im folgenden sollen die wichtigsten Evasionsmechanismen und Virulenzfaktoren näher diskutiert werden, die bei der Infektion mit Leishmanien von Bedeutung sind. Zum Verständnis der Wechselbeziehung zwischen Parasit und Wirt ist es jedoch notwendig, zunächst die Grundzüge

* Diese Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ro 325/5, So 220/2).

des Entwicklungs- und Infektionszyklus der Leishmanien zu beschreiben.

Entwicklungs- und Infektionszyklus der Leishmanien

Die Gattung *Leishmania* umfaßt eine Vielzahl von Arten, die morphologisch nicht zu unterscheiden sind. Leishmanien werden durch den Stich von infizierten Insektenweibchen der Gattungen *Phlebotomus* und *Lutzomyia* übertragen. Bei der Blutmahlzeit der Insekten am infizierten Wirt kommt es zur Aufnahme der Leishmanien, die zunächst in den Darm der Mücken gelangen und sich anschließend in den Speicheldrüsen ansiedeln. Dort liegen sie als sog. promastigote Formen (PM) vor, die eine lange Geißel am Vorderende besitzen und dementsprechend beweglich sind (70).

Zunächst sind die PM noch nicht infektiös. Durch einen Reifungsschritt im Vektor erlangen sie die volle Virulenz und damit Infektionstüchtigkeit (38, 126).

Sowohl infektiöse als auch nichtinfektiöse PM kann man in vitro züchten. In Kulturen, in denen die Parasiten in der exponentiellen (log) Phase sind, finden sich überwiegend solche PM, die in vitro für Makrophagen (MØ) wenig infektiös sind. Aus Kulturen der stationären Phase gehen dagegen vorwiegend infektiöse Leishmanien hervor (126).

Bei der nächsten Blutmahlzeit werden die PM zusammen mit Sekret aus der Speicheldrüse des Vektors in das Blut oder Gewebe des Wirts inokuliert. Innerhalb von Minuten bis 2–3 Stunden kommt es zur Kontaktaufnahme der Wirtsmakrophagen (Haut- und Gewebemakrophagen, Blutmonozyten) mit den Parasiten und zur Phagozytose. In den Makrophagen (MØ) wandeln sich die PM innerhalb von 12 – 24 Stunden in amastigote (AM), unbewegliche Formen um. Je nach Aktivierungsgrad des MØ kommt es entweder zur Parasitenelimination oder aber zur intrazellulären Vermehrung der Leishmanien, wobei die Wirtszelle zugrundegeht und neue MØ befallen werden. Der Ausgang der Auseinandersetzung des MØ mit dem

Abb. 1 Die Klinik der Leishmaniasen ist erreger- und wirtsabhängig

Verlauf	Selbstheilend	Progredient
ERREGER-abhängig	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <i>L. major</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. mexicana</i> </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Kutane Leishmaniasis (Orientbeule) </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <i>L. donovani</i> </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Kala - Azar </div>
WIRTS-abhängig	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Individuum A </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: center;"> <i>L. major</i> </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Kutane Leishmaniasis (Orientbeule) </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Individuum B </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: center;"> <i>L. major</i> </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Diffus kutane Leishmaniasis </div>

Parasiten hängt von parasiten- und wirtseigenen Faktoren ab; dementsprechend stellen Leishmanieninfektionen klinisch keine Entität dar, sondern erzeugen ein ganzes Spektrum von unterschiedlichen Erkrankungen – die Leishmaniasen (Abb. 1).

Evasionsmechanismen

Die Wechselwirkung zwischen den Leishmanien und den Komponenten des Immunsystems erfolgt sowohl auf der Ebene der humoralen als auch der zellulären Abwehr. Entsprechend vielfältig sind auch die Evasionsstrategien der Leishmanien.

Umgehung der Serumleishmanizidie

Nach der Infektion finden sich die PM zunächst in der extrazellulären Gewebeflüssigkeit der Haut des Wirts oder in dessen Blutgefäßsystem. Obwohl gezeigt wurde, daß sie schon in diesem frühen Stadium der Infektion durch Vorläuferzellen von MØ abgetötet werden können (2), so sind sie außerhalb der Wirtszelle doch in erster Linie durch das »Serummilieu« gefährdet. Seit langem ist bekannt, daß PM durch normales, nichtimmunes Serum lysiert werden (108, 146). Die Ursache für die

Serumleishmanizidie liegt in der Fähigkeit der PM, das Komplementsystem aktivieren zu können. Dies geschieht bei den meisten Leishmanienpezies über den »alternativen Weg« (alternative complement pathway, ACP) (36, 88, 89, 91). Zusätzlich zum alternativen Weg scheint *L. donovani* das Komplementsystem jedoch auch über den klassischen Weg aktivieren zu können (91, 109). Die dafür notwendigen Antikörper sind offensichtlich bereits im Serum von normalen, vorher noch nicht infizierten Wirten in genügend großen Mengen vorhanden (natürliche Antikörper; 106, 109). Bei einer Reinfektion dagegen, bei welcher der Wirt bereits spezifische Antikörper besitzt, tritt die Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg zugunsten des klassischen Weges in den Hintergrund (1).

Zahlreiche Arbeitsgruppen gingen in der Vergangenheit der Frage nach, wie sich der Parasit der Serumleishmanizidie entzieht, den Weg in die MØ/Monozyten findet und somit im Wirt überleben und sich sogar vermehren kann. Aus der Vielzahl der Einzelbefunde läßt sich zwar noch kein völlig kohärentes Bild entwerfen, jedoch werden eine Reihe von möglichen Evasionsstrategien erkennbar:

