

Reaktive T-Zellen gegen das *Pseudomonas aeruginosa* Typ VI Sekretionssystem bei Mukoviszidose-Patienten (2103)

Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. Petra Bacher, Institut für Immunologie, Universität Kiel

Dr. Daniel Unterweger, Institut für Experimentelle Medizin, Universität Kiel

Dr. Carsten Schwarz, Klinikum Westbrandenburg gGmbH, Kinder- und Jugendklinik, Potsdam

Verónica Chaves Vargas, Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön

Laufzeit: 12 Monate; 01.02.2021 -31.01.2022

kostenneutral verlängert bis 30.04.2022

Fördervolumen: 20.000 €

Ziel des Projekts:

Die Lungen erwachsener Mukoviszidose Patienten sind oft mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* (PA) kolonialisiert, was zu chronischer Entzündung und abnehmender Lungenfunktion führt. Mittlerweile ist bekannt, dass PA während der Infektion toxische Effektorproteine des Typ VI Sekretionssystems (T6SS) in benachbarte Zellen transportiert. Im Blut von Patienten wurden Antikörper gegen das Sekretionssystem nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, dass das T6SS eine Antwort des adaptiven Immunsystems auslöst. Wie genau diese Immunreaktion verläuft ist jedoch noch weitgehend unbekannt. So wissen wir weder auf welche bakteriellen Proteine die T-Zell Antwort abzielt, noch die Art der T-Zell Antwort oder den Mechanismus mit dem T6SS Proteine eine Immunantwort auslösen. Wir untersuchen die Hypothese, dass T6SS Proteine Ziel einer pathologischen T-Zellantwort sind, die zur Lungenentzündung von CF Patienten beiträgt. Dazu verfolgen wir einen ganzheitlichen Ansatz indem wir von ein-und demselben Patienten sowohl die *Pseudomonas* Bakterien isolieren und hinsichtlich ihres T6SS charakterisieren, also auch die Immunantwort gegen T6SS Proteine im Blut des Patienten analysieren. Daraus erhoffen wir uns in individuellen Patienten die Entzündungsreaktion auf Bakterien besser zu verstehen und dadurch die Grundlage für mögliche neuen Therapieansätze zu schaffen.

Ergebnisse:

Wir konnten beispielhaft zeigen, wie Teile der Immunantwort gegen das T6SS von *P. aeruginosa* in einem Patienten entstehen. Bakterielle Patientenisolat kodierte T6SS Gene und exprimierten die darin kodierte Proteine unter Laborbedingungen. Allerdings verhalten sich die Isolate nicht alle gleich, was vorherigen Beschreibungen ähnelt. Die Isolate desselben Patienten unterschieden sich nicht nur in der Regulation ihres T6SS sondern auch in ihrem Wachstum und anderen generelleren phänotypischen Eigenschaften. Daraus lässt sich schließen, dass PA Bakterien im Patienten über ein T6SS verfügen. In Blut von Patienten konnten wir mithilfe einer eigens dafür entwickelten Analyseverfahren spezifische Antikörper gegen einzelne T6SS Proteine nachweisen. Im Gegensatz dazu besaßen gesunde Probanden keine Antikörper gegen das T6SS. Diese Ergebnisse bestätigen



frühere Berichte und bauen darauf auf. Damit können wir zeigen, dass sich im Patienten eine adaptive Immunantwort gegen das T6SS entwickelt hat. Erste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass T-Zellen die Bakterien erkennen und daraufhin eine Immunantwort einleiten.