

Zusammenfassung Journal Club von Dr. Adrian Egli, 23.03.2014

Host-cell sensors for Plasmodium activate innate immunity against liver-stage infection. Liehl P, Zuzarte-Luis V, Chan J, Zillinger T et al. Nature Medicine 2014, Vol.20 page 47-53

Hintergrund:

- Malaria hat einen globalen Einfluss, da fast die Hälfte der Weltbevölkerung ein Infektionsrisiko hat
- Es besteht nach wie vor ein eingeschränktes Verständnis über die komplexe Wechselwirkung zwischen Parasit und Wirt.
- Sporozoiten infizieren die Leber und reproduzieren Tausende von Merozoiten, welche dann Erythrozyten infizieren.
- Obwohl die Leber ein sogenanntes immuno-privilegiertes Organ ist, zeigt sich eine starke Entzündungsreaktion in der Leber im Mausmodell.

Ziel: Wie registriert das Immunsystem die hepatische Malariainfektion?

Resultate:

- Plasmodium Infektion in der Leber induziert eine Typ I Interferon

Antwort.

Ein Vergleich zwischen dem Lebertranskriptom zwischen *Plasmodium berghei* Sporozoiten infizierten Mäusen (C57BL/6) und nicht infizierten Mäusen zeigt 1088 signifikant unterschiedliche Transkripte (**Figur 1a**). 89 Transkripte wurden mehr als 2-fach induziert (**Figur 1b**). Erstaunlicherweise waren alle Bestandteil der Typ I Interferon (IFN- α/β) Signalkaskade.

Die Expression von einigen Interferon stimulierten Genen (ISGs) wurde mittels einer quantitativen RT PCR und Western Blot Analyse überprüft (**Figur 1c**). Die Induktion konnte nur mit lebenden Sporozoiten erfolgen und nicht mit Hitze-inaktivierten oder bestrahlten Sporozoiten (**Figur 1d**). In der Zeitkinetik zeigte sich eine zunehmende Entzündung 36h nach Infektion mit einem Peak bei 42h (**Figur 1f**). Eine IFN- α Rezeptor knock out Maus (IFNAR $^{-/-}$) zeigte keine Entzündungsreaktion (**Figur 1g**).

- Plasmodium RNA induziert eine Typ I Interferon Antwort via Mda5 und Mavs

Egal welcher „Pattern recognition“ Rezeptor eine Typ I Antwort induziert die wichtigsten Transkriptionsfaktoren sind die sogenannten Interferon regulatory factor (IRF) 3 und 7 (**Figur 2a**). Die Typ I Interferon Antwort war deutlich reduziert in IRF3 $^{-/-}$ und IRF7 $^{-/-}$ knock out Mäusen (**Figur 2b**). Sogenannte chimerische Knochenmark Mäuse (bone marrow chimera) zeigten das die Hepatozyten hauptverantwortlich sind für die initiale Entzündungsantwort

(**Figur 2b**). Toll like Rezeptoren als Signalinduktion konnten mittels Myd88^{-/-}, Trif^{-/-}, TLR3^{-/-} und TLR4^{-/-} knock out Mäusen ausgeschlossen werden (**Figur 2c**). Eine knockout Maus von mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS^{-/-}) zeigte jedoch keine Entzündungsreaktion auf Plasmodium berghei Leberinfektion (**Figur 2e**). Ebenfalls zeigte eine Mda5^{-/-}, im Gegensatz zu einer RIG-I^{-/-} Knockout Maus eine deutlich verminderte Entzündungsreaktion (**Figur 2e-g**).

- **Die Typ I Interferon Antwort ist wichtig für die in vivo Wirtsabwehr.**

IFNAR1^{-/-} und IRF3^{-/-} Mäuse zeigen eine deutliche erhöhte Menge an Parasiten RNA (**Figur 3a-b**) sowie auch eine erhöhte histologische Parasitendichte (**Figur 3c-d**). Die Stärke der initialen Leberinfektion hat eine Auswirkung auf den Zeitpunkt und Menge der Infektion von Erythrocyten (**Figur 3e**). Mäuse mit einem Defekten IFNAR welcher nur auf die Hepatozyten beschränkt ist zeigen eine deutliche erhöhte Parasitenmenge in der Leber (**Figur 3f**) und im Blut (**Figur 3g**).

- **Leukozyten in der Leber sind kritisch für die Parasiten Elimination**

Exogene Induktion der IFN Typ I Antwort mit DMXAA zeigt eine Reduktion der Leberinfektion (**Figur 4a**). Die Menge der Leukozyten um einen Parasiten ist abhängig von der Typ I Interferonantwort (**Figur 4c-d**). Die Zeitkinetik der Genexpression ist unterschiedlich in Hepatozyten und (**Figur 4e**).

Zusammenfassung/Diskussion:

Die Entzündungsreaktion der Hepatozyten kann die Plasmodium Infektion nicht alleine kontrollieren. Die initiale Typ I IFN Reaktion geht von den Hepatozyten aus, welche mit IFN α/β Sekretion benachbarte Hepatozyten und Leukozyten aktivieren (**Figur 5**).

Die Entdeckung das Plasmodium RNA zur Aktivierung des MDA5 Rezeptor führt ist sehr wichtig. Dadurch könnten nun neuartige Adjuvantien und prophylaktische Stimulantien in Form von „small molecules“ designt werden, welche gezielt eine Abwehr auf dem Leberstadium ermöglichen.

Kritische Punkte:

- Rolle von IFN- α in der Leber beim Menschen ist anders, da der Mensch ein anderes sehr wichtigeres Interferon hat: IFN- λ .
- Fokussierung nur auf Aspekte des angeborenen Immunsystems und keine Berücksichtigung von adaptiven Aspekten z.B. induziert IFN- α IL-12 in Kupffer Zellen, was ein essentieller Faktor für die T-Zell Aktivierung ist.
- In Menschen sind Mutationen in MDA5 bekannt und gewisse SNPs haben eine minor allele frequency von 36%(!).