



HAL
open science

Different aspects of emotional processes in apathy: Application of the French translated dimensional apathy scale

Philippe Allain, Lise M'barek, Ratko Radakovic, Malika Noquet, Alexandre
Laurent

► To cite this version:

Philippe Allain, Lise M'barek, Ratko Radakovic, Malika Noquet, Alexandre Laurent. Different aspects of emotional processes in apathy: Application of the French translated dimensional apathy scale. *Current Psychology*, Springer Verlag, 2020, 39 (2), pp.564-570. 10.1007/s12144-017-9775-5 . hal-03322469v2

HAL Id: hal-03322469

<https://hal-nantes-universite.archives-ouvertes.fr/hal-03322469v2>

Submitted on 20 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Wie der Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* die Immunabwehr seines Wirtes manipuliert

Die natürlich erworbene Immunität gegen Malaria ist nur partiell und kann eine erneute Infektion nicht verhindern. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Immunmanipulation waren bislang nicht bekannt. Jetzt wurde gezeigt, dass der Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* bestimmte Proteine auf der Zelloberfläche von infizierten Erythrocyten exprimiert, die an inhibierende Rezeptoren von Immunzellen binden. Dadurch werden die Immunzellen in ihrer Aktivität gehemmt und die Immunantwort gegen die Malaria-Erreger abgeschwächt.

Plasmodium falciparum ist der Erreger der Malaria tropica, die gefährlichste Form der Infektionskrankheit. Die Parasiten werden von weiblichen Stechmücken der Gattung *Anopheles* auf den Menschen übertragen und vermehren sich in roten Blutkörperchen. Die Blutstadien des Erregers sind für die pathologischen Erscheinungen der Malaria verantwortlich und auch das Hauptziel der zellulären und humoralen Immunantwort. Allerdings ist die erworbene Immunität ineffizient, selbst nach wiederholter Infektion mit dem Parasiten. Die Fähigkeit, der Immunabwehr des Menschen zu entgehen, scheint auch der Grund zu sein, dass bislang keine wirksame Schutzimpfung gegen die Malaria entwickelt werden konnte. Die Mechanismen, mit denen *P. falciparum* die immunologischen Abwehrreaktionen seines Wirtes unterdrückt, waren bis heute weitgehend unbekannt. Nach neusten Erkenntnissen nutzt der Erreger dafür einen Regulationsmechanismus des Wirtes, der Autoimmunerkrankungen vorbeugt.

Um Autoimmunreaktionen zu verhindern, exprimieren Immunzellen inhibierende Rezeptoren (Immunregulatoren), die für körpereigene Antigene (Selbst-Antigene) spezifisch sind. Einige Viren nutzen diese Selbst-Toleranz aus, indem sie Proteinmoleküle produzieren, die an diese inhibierenden Rezeptoren binden und so eine Immunantwort unterdrücken. Ein internationales Forscherteam unter der Leitung der Abteilung für Immunchemie der Universität Osaka, Japan, untersuchte jetzt, ob *P. falciparum* in ähnlicher Weise inhibierende Rezeptoren von Immunzellen durch Expression von Proteinmolekülen auf der Oberfläche von infizierten Erythrocyten ausnutzt [1]. Zunächst testeten die Forscher die Bindung von 13 menschlichen Immunregulatoren an Erythrocyten, die entweder mit dem *P. falciparum* Laborstamm 3D7 oder mit aus Malaria-Patienten isolierten Erregern infiziert waren. Nur für einen der untersuchten Rezeptoren, den Leukocyten-Immunglobulin-ähnlichen Rezeptor B1 (*leucocyte immunoglobulin-like receptor* B1, LILRB1), war bei einem Teil der infizierten Erythrocyten eine Bindung nachweisbar. LILRB1 interagierte auch mit Erythrocyten, die mit vier anderen *P. falciparum* Laborstämmen (CDC1, K1, FCR3 und Dd2) infiziert waren. Dabei band der Rezeptor vorwiegend an Erythrocyten, die ältere Trophozoiten und Schizonten enthielten.

LILRB1 gehört zur Immunglobulin-Superfamilie. Er wird von verschiedenen Immunzellen – B-Lymphocyten, T-Lymphocyten, Monocyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) – exprimiert und bindet an MHC-Klasse-I-Moleküle. Diese kommen auf der Oberfläche aller kernhaltigen Körperzellen vor und dienen zur Präsentation von körpereigenen und körperfremden Antigenen für Immunzellen. Während körpereigene

Antigene (Selbst-Antigene) unter Mitwirkung inhibierender Rezeptoren (z.B. LILRB1) Immunzellen nicht aktivieren, d. h. toleriert werden, bewirken körperfremde Antigene eine Aktivierung von Immunzellen, die zur Abwehr von Virus-infizierten Zellen, entartete Zellen (z.B. Tumorzellen) und Fremdzellen (z.B. Bakterien) führt. Da Erythrocyten als kernlose Zellen keine MHC-Klasse-I-Moleküle auf ihrer Zelloberfläche exprimieren, muss LILRB1 mit einem Liganden wechselwirken, der vom *Plasmodium*-Erreger stammt. Um diesen zu identifizieren, wurden Membranproteine von infizierten Erythrocyten mit immobilisiertem LILRB1 inkubiert und die gebundenen Liganden massenspektrometrisch analysiert. Dabei wurde nur ein an LILRB1 bindendes Peptid ermittelt, dessen Aminosäuresequenz (FHEYDER) mit einem Sequenzmotiv von RIFIN-Proteinen übereinstimmte. Die 150 bis 200 Mitglieder der RIFIN-Protein-Familie werden von *rif*-Genen (*repetitive interspersed family*) der Plasmodien codiert und auf der Oberfläche von infizierten Erythrocyten exprimiert. Allerdings enthalten nicht alle RIFIN-Proteine die FHEYDER-Sequenz und dieses Motiv scheint auch nicht notwendig für die Bindung an LILRB1 zu sein. Nur bestimmte RIFIN-Proteine (RIFIN⁺) evolvierten zu spezifischen Liganden für LILRB1.

Um zu untersuchen ob RIFIN-Proteine eine LILRB1-vermittelte Signaltransduktion in Immunzellen hervorrufen, wurden modifizierte T-Lymphocyten mit einem GFP-Reportersystem verwendet, bei denen die Expression des Grün-fluoreszierenden Proteins (GFP) durch die Interaktion von LILRB1 mit einem Liganden ausgelöst wird. Bei diesen Zellen führte die Inkubation mit RIFIN⁺-Proteinen zur Aktivierung des GFP-Reportersystems, desgleichen eine Kokultivierung mit Erythrocyten, die mit RIFIN⁺-transgenen Plasmodien infiziert waren.

Da LILRB1 auch in die Inhibierung von primären B-Lymphocyten involviert ist, wurde der Effekt von RIFIN-Proteinen auf die B-Zell-Antwort untersucht. Tatsächlich hemmten Erythrocyten, die mit RIFIN⁺-exprimierenden Plasmodien infiziert waren, die Produktion von IgM durch menschliche B-Lymphocyten. Auch CHO (*Chinese hamster ovary*)-Zellen, die RIFIN⁺-Proteine exprimierten, hemmten die IgM-Produktion von B-Lymphocyten. Weiterhin wurde die NK-Zell-Antwort durch die Bindung von RIFIN-Proteinen an LILRB1 herunterreguliert. So waren K562-Zellen, die RIFIN⁺-Proteine exprimierten, widerstandsfähiger gegenüber einer Zerstörung durch NK-Zellen als Wildtyp-K562-Zellen.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Bindung von Plasmodien-infizierten Erythrocyten an den Immunregulator LILRB1 wichtig für das Überleben des Malaria-Erregers ist und mit der Pathogenese einer schweren Malaria zusammenhängen könnte. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde die Bindung von rekombinantem LILRB1 an infizierte Erythrocyten von Malaria-Patienten untersucht. Signifikant mehr infizierte Erythrocyten von Patienten mit schwerer Malaria banden LILRB1 als infizierte Erythrocyten von Patienten mit unkomplizierter Malaria. Dieses Ergebnis zeigt, dass Plasmodien-infizierte Erythrocyten von Patienten mit schwerer Malaria häufiger RIFIN⁺-Proteine exprimieren.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass *P. falciparum* RIFIN-Proteine verwendet, um die Abwehrreaktionen von Immunzellen herunterzuregulieren (Abb.) und so eine Immunität gegen Malaria verhindert. Diese Erkenntnis könnte für die Entwicklung eines wirksamen Malaria-Impfstoffs von großer Bedeutung sein. Denn bisher boten alle Malaria-Impfungen nur einen geringen Schutz gegen die Infektionskrankheit. Die nun entdeckte Fähigkeit von *P. falciparum*, die Immunabwehr seines menschlichen Wirtes zu manipulieren,

ist sicherlich ein Grund für das Versagen aller Malaria-Impfstoffe gegen die Blutstadien des Malaria-Erregers. Sollte es gelingen, die Immunmanipulation von *P. falciparum* zu unterbinden, könnte eine Malaria-Impfung den erhofften Schutz bieten.

Der hier vorgestellte Mechanismus zur Unterdrückung der Immunantwort des Wirts unterscheidet sich von bislang bekannten Strategien, mit denen sich der Malaria-Erreger *P. falciparum* der Immunantwort seines Wirtes entzieht. Dazu gehört die Variabilität eines von den Plasmodien codierten Zelloberflächenantigens (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1, PfEMP1). PfEMP1 wird auf der Oberfläche von infizierten Erythrocyten exprimiert und vermittelt die Bindung der infizierten Erythrocyten an das Endothel der Blutkapillaren. Dadurch befindet sich der Parasit nicht mehr im Blutstrom und entgeht der Zerstörung in der Milz. Zwar bildet das menschliche Immunsystem Antikörper gegen das PfEMP1, aber durch den ständigen Wechsel der PfEMP1-Antigene unterläuft der Malaria-Erreger die Immunantwort seines Wirtes. Im Gegensatz zu der Immunmanipulation durch RIFIN-Proteine wird durch den Wechsel der PfEMP1-Antigene die Immunantwort des Wirts nicht verändert, es handelt sich um eine Immunevasion.

[1] F. Saito et al., Nature **552**, 101 (2017).

Priv.-Doz. Dr. Dietmar Steverding, Norwich, Großbritannien

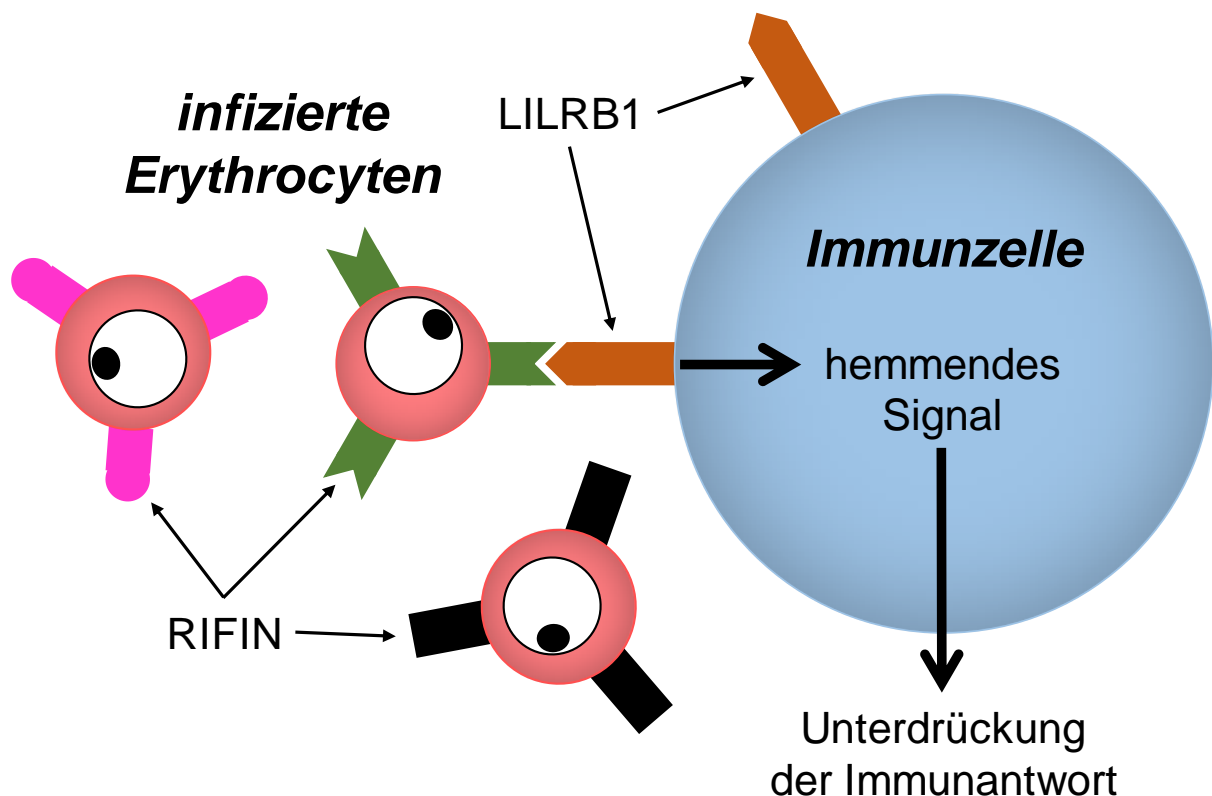


Abb. Schema zum Mechanismus der Immunmanipulation durch *Plasmodium falciparum*. Der Malaria-Erreger induziert die Expression von RIFIN-Proteinen auf der Zelloberfläche von infizierten Erythrocyten. Einige RIFIN-Proteine evolvierten zu Liganden für den inhibierenden Immunregulator LILRB1. Die Bindung von RIFIN an LILRB1 bewirkt eine Unterdrückung der Aktivität der Immunzelle. Dadurch kann der Malaria-Erreger der Immunabwehr seines menschlichen Wirtes entkommen. Dieser Mechanismus ist

wahrscheinlich auch dafür verantwortlich, dass sich im Laufe einer Malaria-Infektion nur eine partielle Immunität entwickelt. Schema D. Steverding, verändert nach [1]