

VAAM-Promotionspreisträger 2004

TypIV-Sekretionssystem von *Helicobacter pylori* und seine Interaktion mit Wirtszellen

Matthias Selbach, MPI für Infektionsbiologie, Berlin

► Das Gram-negative mikroaerophile Bakterium *Helicobacter pylori* besiedelt den menschlichen Magen und kann Gastritis, Magengeschwüre und Magenkrebs auslösen. Das Genom virulenter *H. pylori*-Stämme enthält die *cag*-Pathogenitätsinsel, welche ein TypIV-Sekretionssystem kodiert. Mit diesem Sekretionssystem injiziert *H. pylori* das Protein CagA in das Zytoplasma von Wirtszellen. Transloziertes CagA wird von einer zellulären Tyrosinkinase phosphoryliert und bewirkt Veränderungen der Zellmorphologie (Kolibri-Phänotyp). Darüber hinaus stimuliert das TypIV-Sekretionssystem die Zellen zur Sekretion des Chemokins Interleukin-8 (IL-8). In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des TypIV-Sekretionssystems für die Interaktion von *H. pylori* mit menschlichen Zellen untersucht. Dazu wurden als Modellsystem Magenepithelzellen in Zellkultur mit *H. pylori* infiziert.

Die Funktionsanalyse von zwölf Genen der *cag*-Pathogenitätsinsel für den Infektionsprozess^[1] zeigte, dass zehn der zwölf Gene für die Translokation von CagA, die Stimulation der IL-8 Sekretion und die Induktion des Kolibri-Phänotyps essentiell sind. Das *cagA*- und das *virD4*-Gen waren dagegen nur für die CagA-Translokation und die Entstehung des Kolibri-Phänotyps, nicht aber für die IL-8 Sekretion erforderlich. Diese Ergebnisse haben es ermöglicht, ein Modell für die Funktion des TypIV-Sekretionssystems aufzustellen.

Unterschiedliche experimentelle Ansätze zeigten, dass Kinasen der Src-Familie für die Phosphorylierung von CagA verantwortlich sind^[2]: (i) Die CagA-Phosphorylierungsstelle ist homolog zu Erkennungssequenzen von Src-Kinasen. (ii) Der Src-spezifische Inhibitor PP2 reduziert die Phosphorylierung von CagA in den Wirtszellen. (iii) Rekombinantes c-Src kann CagA *in vitro* phosphorylieren. (iv) Ein CagA-Fragment wird nur in Src-exprimierenden Zellen, nicht jedoch in Src-Knock-out-Zellen phosphoryliert. Diese Phosphorylierung durch Src-Kinasen ist essentiell für die zelluläre Funktion von CagA.

Im dritten Teil der Arbeit wurde gezeigt, dass phosphoryliertes CagA die katalytische



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *H. pylori* im Kontakt mit humanen Magenepithelzellen (Volker Brinkmann, MPI für Infektionsbiologie, Core Facility Microscopy).

Aktivität von c-Src inhibiert^[3]. Auf diese Weise entsteht ein Regelkreis mit negativer Rückkopplung, welcher die Phosphorylierung von CagA steuert. Gleichzeitig führt die c-Src-Hemmung zur Dephosphorylierung des Aktin-bindenden Proteins Cortactin, wobei sich die zelluläre Lokalisation von Cortactin verändert. Die Inhibition von c-Src und die Dephosphorylierung von Cortactin sind für die Entstehung des Kolibri-Phänotyps essentiell. Interessanterweise ist Cortactin ein bekanntes Onkogen, welches eine zentrale Rolle beim invasiven Wachstum von Tumorzellen spielt. Die CagA-vermittelte Dephosphorylierung von Cortactin ist daher möglicherweise für die Entstehung von Magenkrebs von Bedeutung. Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zum molekularen Verständnis des Infektionsprozesses bei und könnten in Zukunft die Diagnose oder die Therapie *H. pylori*-assoziierter Erkrankungen erleichtern.

Literatur

- [1] Selbach, M., Moese, S., Meyer, T.F. und Backert, S. (2002a) Functional analysis of the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island reveals both VirD4-CagA-dependent and VirD4-CagA-independent mechanisms. *Infect. Immun.*, 70, 665–671.
- [2] Selbach, M., Moese, S., Hauck, C.R., Meyer, T.F. und Backert, S. (2002b) Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein *in vitro* and *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 277, 6775–6778.
- [3] Selbach, M., Moese, S., Hurwitz, R., Hauck, C.R., Meyer, T.F. und Backert, S. (2003) The *Helicobacter pylori* CagA protein induces cortactin dephosphorylation and actin rearrangement by c-Src inactivation. *EMBO J.*, 22, 515–528.

Korrespondenzadresse:

Matthias Selbach
Abteilung Molekulare Biologie
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
D-10117 Berlin
Tel.: 030-28460420
Fax: 030-28460401
selbach@mpiib-berlin.mpg.de



Matthias Selbach

(Jahrgang 1971) studierte Biologie an der Universität Münster. Seine Diplomarbeit fertigte er

am Institut für allgemeine Zoologie und Genetik bei Prof. Hans-Werner Kuhlmann an. Nach der Promotion am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin bei Prof. Thomas F. Meyer ist er dort als PostDoc beschäftigt.