

## Von *Borrelia burgdorferi* herbeigeführte Toleranz durch Unterdrückung des Abwehrsystems als Weg für Persistenz.

**Diterich, Isabel; Rauter, Carolin; Kirschning, Carsten J; Hartung, Thomas, LA**

AD - Biochemical Pharmacology, Faculty of Biology, University of Konstanz., Konstanz, Germany.

LA - eng, PT - Journal Article, PL - United States, TA - Infect Immun, JID - 0246127, SB - IM, EDAT- 2003/06/24 05:00, MHDA- 2003/06/24 05:00, PST - publish, SO - Infect Immun 2003 Jul;71(7):3979-87

S - 3979-87 ABSTRACT - Wenn sie unbehandelt bleibt, kann eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* sensu lato zur chronischen Lyme Borreliose führen. Es ist noch unbekannt, wie dieser Krankheitserreger es handhabt im Wirt in Anwesenheit der kompetenten Abwehrzellen fortzubestehen. **Vor kurzem wurde berichtet, dass *Borrelia* die Immunantwort des Wirtes unterdrückt und so möglicherweise die Beseitigung des Krankheitserregers verhindert**

**(I. Diterich, L.Harter, D. Hassler, A. Wendel und T. Hartung,. Infect. Immun. 69:687-694,2001).**

Um den Weg dieser Anergie\*) nachzuvollziehen, beschreiben wir das **Eingreifen durch *Borrelia burgdorferi* im Abwehrsystem weiter**. Wir beobachteten, dass die unterschiedlichen von uns geprüften Borrelien-Präparate, d.h. lebende, durch Hitze inaktivierte und durch Ultraschall zerstörte(*sonicated*) Borrelien, **Monozyten in menschlichem Blut desensibilisieren konnten**, wie sich durch **verminderte Freigabe von Zytokinen** nach erneuter Stimulierung mit irgendeinem der verschiedenen Präparate zeigte.

Zunächst forschten wir nach, ob diese Borrelien-spezifischen Stimuli die Monozyten tolerant machen, d.h. hyporesponsive, gegenüber einem anderen Toll-ähnlicher Receptor-2-Agonisten (TLR2) wie die Lipoteichoidsäure von gram-positiven Bakterien, oder gegenüber dem TLR4-Agonisten Lipopolysaccharide. \*\*) **Es wurde eine Kreuztoleranz gegenüber allen geprüften Präparaten bewirkt.**

Ausserdem konnten wir mit primären Knochenmarkzellen von TLR2-defizienten Mäusen und von Mäusen mit nicht-funktionellem TLR4 (Typ C3H/HeJ) nachweisen, dass der TLR2 für das Auslösen der Toleranz von den Borrelien benötigt wurde. Und mittels neutralisierenden Antikörpern identifizierten wir **Interleukin-10** als wesentlicher Botenstoff für diesen Prozess. Obgleich mononuklearen Zellen aus dem peripherem Blut das von Borrelien verursachte reduzierte Niveau bei TLR2 und mRNA-TLR4 tolerierte, wurde die Bildung der jeweiligen Proteine auf den Monozyten nicht verringert, was die Möglichkeit, dass die Toleranz gegenüber Borrelien einer verringerten TLR2-Produktion zugeschrieben werden kann, ausklammert.

Zusammenfassend beschrieben wir eine **durch *B. burgdorferi* verursachte Toleranz**, in dem wir einen Weg der Desensibilisierung aufzeigten, der die vor kurzem **den Borrelien zugeschriebenen Unterdrückung der Immunantwort im immunkompetenten Wirt** widerspiegeln könnte.

\*) fehlende Reaktion auf fremdartige/krankmachende Substanzen (caw)

\*\*) Siehe auch Bericht: „**Direct Toll-like receptor 2 mediated co-stimulation of T cells in the mouse system as a basis for chronic inflammatory joint diseases** (juv.RA and Lyme-Arthritis), von

**Sobek, Birkner, Falk, Wurch, Kirschning, Wagner, Wallich, Lamers, Simon,**  
Arthritis Res Ther 2004;6(5):R433-46, July 19, 2004.

## **TI - Borrelia burgdorferi-induced tolerance as a model of persistence via immunosuppression.**

AD - Biochemical Pharmacology, Faculty of Biology, University of Konstanz,, Konstanz, Germany.

FAU - **Diterich, Isabel** , FAU - **Rauter, Carolin**, FAU - **Kirschning, Carsten J**, FAU - **Hartung, Thomas**,

**AB - If left untreated, infection with Borrelia burgdorferi sensu lato may lead to chronic Lyme borreliosis.** It is still unknown how this pathogen manages to persist in the host in the presence of competent immune cells.

It was recently reported that Borrelia suppresses the host's immune response, thus perhaps preventing the elimination of the pathogen (**I. Diterich, L.Harter, D. Hassler, A. Wendel, and T. Hartung, Infect. Immun. 69:687-694,2001**).

**Here, we further characterize Borrelia-induced immunomodulation in order to develop a model of this anerg.** We observed that the different Borrelia preparations that we tested, i.e., live, heat-inactivated, and sonicated Borrelia, **could desensitize human blood monocytes**, as shown by attenuated cytokine release upon restimulation with any of the different preparations.

Next, we investigated whether these Borrelia-specific stimuli render monocytes tolerant, i.e. hyporesponsive, towards another Toll-like receptor 2 (TLR2) agonist, such as lipoteichoic acid from gram-positive bacteria, or towards the TLR4 agonist lipopolysaccharide. **Cross-tolerance towards all tested stimuli was induced.**

Furthermore, using primary bone marrow cells from TLR2-deficient mice and from mice with a nonfunctional TLR4 (strain C3H/HeJ), we demonstrated that the TLR2 was required for tolerance induction by Borrelia, and using neutralizing antibodies, **we identified interleukin-10 as the key mediator involved.**

Although peripheral blood mononuclear cells tolerized by Borrelia exhibited reduced TLR2 and TLR4 mRNA levels, the expression of the respective proteins on monocytes was not decreased, ruling out the possibility that tolerance to Borrelia is attributed to a reduced TLR2 expression.

**In summary, we characterized tolerance induced by B. burgdorferi, describing a model of desensitization which might mirror the immunosuppression recently attributed to the persistence of Borrelia in immunocompetent hosts.**

LA – eng, PT - Journal Article, PL - United States, TA - Infect Immun, JID - 0246127, SB – IM, EDAT- 2003/06/24 05:00, MHDA- 2003/06/24 05:00, PST – publish, SO - Infect Immun 2003 Jul;71(7):3979-87.

Siehe auch Bericht: **„Direct Toll-like receptor 2 mediated co-stimulation of T cells in the mouse system as a basis for chronic inflammatory joint diseases**

(juv.RA and Lyme-Arthritis), von

**Sobek, Birkner, Falk, Wurch, Kirschning, Wagner, Wallich, Lamers, Simon,**

Arthritis Res Ther 2004;6(5):R433-46, July 19, 2004.