

## **“Regulation und Funktion der Adapterproteine NTAL und LIME in *Helicobacter pylori*-infizierten Epithelzellen”**

Dipl.-Biochem. Cornelia Rieke

Das humanpathogene Bakterium *H. pylori* besiedelt die Magenschleimhaut und stellt einen Risikofaktor für die Entstehung chronischer Gastritiden, peptischer Ulkus-Erkrankungen oder malignem Magentumor dar. Bei der Infektion von Epithelzellen adhäriert *H. pylori* gezielt an Lipid Raft-Strukturen der Plasmamembran. In DRM-Präparationen von *H. pylori*-infizierten Epithelzellen wurde im Rahmen einer Immunblot-Analyse mit verschiedenen Antikörpern das Adapterprotein NTAL detektiert. NTAL ist ein Lipid Raft-assoziiertes transmembranes Adapterprotein (TRAP), dessen Funktion bisher ausschließlich für Immunrezeptor-aktivierte Signalprozesse beschrieben worden ist. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb die Funktion von Lipid Raft-assoziierten TRAPs in *H. pylori*-infizierten Epithelzellen untersucht werden. Zusammenfassend wurden die folgenden Ergebnisse erzielt:

- I. Alle vier bisher in hämatopoietischen Zellen beschriebenen Lipid Raft-assoziierten TRAPs (LAT, PAG, NTAL und LIME) werden in der Epithelzelllinie HCA-7 exprimiert. Jedoch ist das Expressionsniveau verglichen mit dem in mononukleären Zellen sehr gering.
- II. NTAL und LIME werden infolge der *H. pylori*-Infektion bereits nach 5-15 min an Tyrosinresten phosphoryliert.
- III. *H. pylori* induziert die Assoziation von NTAL und LIME mit den SH2-Domäne-enthaltenden cytosolischen Adapterproteinen Grb2 und SHP2.
- IV. In *H. pylori*-infizierten HCA-7-Zellen interagiert der HGF-Rezeptor c-Met mit NTAL und LIME. Des Weiteren konnte die Assoziation von NTAL und LIME mit dem EGF-Rezeptor gezeigt werden.
- V. NTAL trägt zur *H. pylori*-stimulierten ERK-Phosphorylierung bei und beeinflusst die ERK-abhängige cPLA<sub>2</sub>-Phosphorylierung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass NTAL in *H. pylori*-infizierten Epithelzellen einen wichtigen Regulator der c-Met-Rezeptor-vermittelten ERK-Aktivierung in Lipid Rafts darstellt. Die Metabolite der durch cPLA<sub>2</sub> induzierten Arachidonsäure stellen zentrale Mediatoren in Entzündungsprozessen dar. Somit lassen die gezeigten Daten auf eine funktionelle Rolle von NTAL in *H. pylori*-induzierten Gastritiden schließen.