
Abstract

The protozoan parasite *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) is an opportunistic parasite infecting almost all warm blooded animals world-wide. *T. gondii* only reproduces sexually in its definitive feline host, but forms haploid tissue cysts in all intermediate hosts. In terms of the significance of the house mouse *Mus musculus* for the life cycle of *T. gondii*, strains that are acutely lethal in mice should be counterselected, yet mouse-virulent *T. gondii* strains are frequently isolated. The present study resolves the paradox of *T. gondii* virulence in the mouse by showing that the wild-derived inbred CIM mouse strain from South India is resistant to both virulent and avirulent *T. gondii* strains common in North America and Eurasia.

Resistance of the CIM mouse is mediated via members of a polymorphic family of GTPases, the immunity related GTPases (IRG proteins). In cells of laboratory mice, IRG proteins accumulate on the vacuole of *T. gondii*, which is followed by its disruption. Virulent strains of *T. gondii* secrete certain virulence factors into the host cell, which phosphorylate and thereby inactivate IRG proteins. The vacuole of virulent *T. gondii* therefore remains intact. CIM IRG proteins do not get phosphorylated by *T. gondii* virulence factors and efficiently accumulate on the vacuole of both virulent and avirulent strains of *T. gondii*. Using backcrosses between susceptible laboratory and resistant CIM mice, the present study shows that resistance of CIM mice is indeed fully mediated by IRG proteins encoded on chromosome 11.

CIM mice are however not resistant to all virulent *T. gondii* strains. The present study shows that CIM mice are highly susceptible to infection with virulent *T. gondii* from South America. South American *T. gondii* strains are more diverse when compared to North American and Eurasian strains. Results from the present study suggest that mice from Eurasia have co-evolved with endemic *T. gondii* strains in the absence of selection pressure by South American *T. gondii* strains. Mice were first introduced to South America from West Europe approximately 500 years ago. In-depth analysis of IRG protein polymorphism of mice from Europe and Brazil shows that certain IRG genotypes present in European mice at low frequencies are today overrepresented in Brazilian mice. This suggests selection pressure on the IRG resistance system by South American *T. gondii*.

Zusammenfassung

Das Protozoon *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) ist ein oportunistischer Parasit, der alle warmblütigen Tiere weltweit infiziert. Sexuelle Vermehrung von *T. gondii* findet ausschließlich in Angehörigen der Familie der Katzen (Felidea) statt. In warmblütigen Zwischenwirten bildet *T. gondii* haploide Gewebezysten. In Anbetracht der Tatsache, dass die Hausmaus *Mus musculus* eine wichtige Rolle als Zwischenwirt im Übertragungszyklus von *T. gondii* spielt, sollte durch natürliche Auslese gegen Virulenz in Hausmäusen selektiert werden. Jedoch werden häufig *T. gondii* Stämme dokumentiert, die hoch-virulent in Hausmäusen sind. Die vorliegende Studie klärt das offensichtliche Paradox der Virulenz von *T. gondii* in *Mus musculus* und zeigt, dass Hausmäuse des aus Südindien stammenden CIM Stammes resistent gegen die in Nord Amerika und Eurasien vorkommenden virulenten und avirulenten *T. gondii* Stämme sind.

Die Resistenz des CIM Mausstammes wird durch eine polymorphe Familie von GTPasen vermittelt, die immun-verwandten GTPasen (IRG Proteine). In Zellen von Labormäusen akkumulieren IRG Proteine auf der Vakuole von *T. gondii*, was zur Beschädigung der Vakuole führt. Virulente *T. gondii* Stämme sekretieren Virulenzfaktoren in die Wirtszelle, welche IRG Proteine phosphorylieren und dadurch deaktivieren. Die Vakuole von virulenten *T. gondii* Stämmen bleibt dadurch intakt. IRG Proteine der CIM Maus werden durch Virulenzfaktoren von *T. gondii* nicht inaktiviert und akkumulieren effizient auf Vakuolen von sowohl virulenten als auch avirulenten *T. gondii* Stämmen. Unter Verwendung von Rückkreuzungen zwischen anfälligen Labormäusen und resistenten CIM Mäusen konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die Resistenz der CIM Maus zu vollem Umfang durch auf Chromosom 11 kodierte IRG Proteine vermittelt wird.

Jedoch ist der CIM Mausstamm nicht gegen alle virulenten *T. gondii* Stämme resistent. Wie die vorliegende Studie zeigt, ist der aus Südindien stammende Mausstamm nicht resistent gegen virulente *T. gondii* Stämme aus Südamerika. Verglichen mit nordamerikanischen oder eurasischen *T. gondii* Stämmen sind *T. gondii* Stämme aus Südamerika hoch-divers. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf Co-Evolution zwischen *T. gondii* Stämmen in Eurasien mit endemischen Hausmauspopulationen hin. Die Hausmaus wurde erst vor ungefähr 500 Jahren mit den ersten europäischen Siedlern nach Südamerika eingeschleppt. Die detaillierte Analyse des Polymorphismus in IRG Proteinen von Hausmäusen aus Europa und Brasilien in der vorliegenden Studie zeigt, dass bestimmte IRG Genotypen, welche in europäischen

Hausmauspopulationen nur in niedriger Frequenz vorkommen, heute in brasilianischen Hausmauspopulationen signifikant überrepräsentiert sind. Dies deutet auf Selektionsdruck auf das IRG Resistenzsystem durch südamerikanische *T. gondii* Stämme hin.