

Melanie Schott
Dr. sc. hum.

Klonierung und Charakterisierung immunmodulatorischer Speichelproteine der Schildzecke *Ixodes ricinus*

Geboren am 22/02/1978 in Emmendingen
Diplom der Fachrichtung Biotechnologie an der Fachhochschule Darmstadt

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Reinhard Wallich

Schildzecken (*Ixodidae*) verweilen mehrere Tage bis Wochen auf ihrem Wirt und saugen Blut. Dabei können sie eine Vielzahl von Krankheitserregern übertragen. Ursache für die lange Persistenz am Wirt sind die antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Faktoren, die mit dem Speichel der Zecke in das Gewebe an der Einstichstelle eingeführt werden. Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zur Identifizierung und Charakterisierung von Speichelproteinen der in Europa verbreiteten Zeckesart *Ixodes ricinus*.

Mittels RT-PCR konnten wir eine Vielzahl neuartiger, sekretorischer Proteine in den Speicheldrüsen von *I. ricinus* identifizieren. Fünf dieser *I. ricinus*-Proteine wurden aufgrund ihrer Sequenzeigenschaften ausgewählt, rekombinant hergestellt und *in vitro* näher charakterisiert.

Bei dem *I. ricinus*-Protein Irac handelt es sich um einen potenten Inhibitor des alternativen Komplementaktivierungsweges. Die Inhibition wird durch eine direkte Bindung von Irac an den Komplementregulator Properdin verursacht. Irac gebundenes Properdin kann nicht mehr an die C3-Konvertase binden, und führt schließlich zu einer Destabilisierung der C3-Konvertase des alternativen Komplementweges.

Ebenso wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der *I. ricinus*-Proteine auf die Proliferation und die Zytokinsekretion polyklonal stimulierter humaner PBMCs untersucht. Ixri28 und IrCyst2 inhibieren die Proliferation stimulierter T-Lymphozyten. Beide Proteine hemmen die Sekretion des proinflammatorischen Zytokins TNF- α , ebenso wie die Sekretion der Zytokine IL-5, IL-10 und IL-13, und stimulieren die Sekretion des T_H2-Zytokins IL-4. Ixri28 und IrCyst2 tragen zu einer Polarisierung der Immunantwort in Richtung T_H2 bei und wirken antiinflammatorisch.

IrCyst1 und IrCyst2 gehören zu den Typ 2-Cystatinen. Beide Cystatine inhibieren Cysteinproteasen und können immunmodulatorische Funktionen ausüben.

Ixri28 bindet an OspC II auf der Oberfläche von *B. burgdorferi* und spielt eine wichtige Rolle bei der Transmission / Persistenz von *B. burgdorferi*.

Neben den immunmodulatorischen Eigenschaften einiger *I. ricinus*-Proteine konnten wir zeigen, dass die *I. ricinus*-Proteine Ixri13 und IrCyst2, einen inhibierenden Einfluss auf die Replikation von HI-Viren ausüben. Erste Experimente deuten darauf hin, dass Ixri13 und IrCyst2 während der frühen Phasen in die Replikation der HI-Viren eingreifen.

Die Arbeit soll zum besseren Verständnis der Interaktionen zwischen Vektor, Wirtsorganismus und Pathogenen beitragen und innovative Strategien zur Abwehr zeckenassoziierte Erreger eröffnen. Das immunologische Potenzial von Zeckenproteinen soll zur Entwicklung neuer entzündungshemmender oder immunsuppressiver Wirkstoffe beitragen.