

Hans Werner Fuchs
Dr. med.

Bindung und Aktivierung humanen Plasminogens durch *Borrelia burgdorferi*

Geboren am 13.8.70 in Marburg
Reifeprüfung am 10.5.89 in Ravensburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 90/91 bis SS 98
Physikum am 8.9.92 in Freiburg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in New Orleans und Heidelberg
Staatsexamen am 8.6.98 in Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktervater: PD Dr. med. M.D. Kramer

Borrelia burgdorferi ist der Erreger der Lyme-Borreliose und wird von Zecken übertragen. Im Verlauf der Infektion kommt es beim Mensch v.a. zum Befall von Haut, Herz, Nervensystem und Gelenken. Bei der Ausbreitung vom Ort des Zeckenstichs in die verschiedenen Organe müssen normale Gewebsbarrieren, wie vaskuläre Basalmembranen und andere extrazelluläre Matrizes, überwunden werden. Für andere nichtspirochätale Bakterien ist bekannt, daß die Penetration durch extrazelluläre Matrizes durch Interaktionen mit dem wirtseigenen Plasminogen Aktivator-System unterstützt oder sogar ermöglicht wird. Bei *B. burgdorferi* wurden bis jetzt keine derartigen Mechanismen gefunden. In dieser Arbeit wurde deshalb die Interaktion des Bakteriums *B. burgdorferi* mit dem humanen fibrinolytischen Enzymsystem (Plasminogen Aktivator-System) untersucht.

Es wurde gezeigt, daß *B. burgdorferi* humanes Plasmin(ogen) bindet. Das Oberflächenprotein A wurde als ein Rezeptor für Plasmin(ogen) identifiziert und charakterisiert. Die Bindung von Plasminogen führte in Anwesenheit der wirtseigenen Plasminogenaktivatoren vom Urokinase-Typ (uPA) und vom Gewebetyp (tPA) zur verstärkten Bildung von Plasmin an der Borrelienoberfläche. Das spirochätenassoziierte Plasmin konnte nicht durch Serum-inhibitoren, wie α_2 -Antiplasmin, inhibiert werden und baute Makromoleküle der extrazellulären Matrix, wie Fibronectin, ab. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß humane periphere Monozyten nach der Stimulation mit *B. burgdorferi* verstärkt uPA in der inaktiven Zymogenform (pro-uPA) sezernieren. Die Expression des uPAs wurde auf der Ebene der Transkription reguliert. Geringe Mengen pro-uPAs führen in einer

Borrelien/Plasminogen-Mischung, wie auch in einer Borrelien/Serum-Mischung, zur verstärkten Bildung von borrelienassoziiertem Plasmin.

Die *in vitro* Untersuchungen dieser Arbeit weisen darauf hin, daß *B. burgdorferi* in der typischen monozytenreichen Umgebung der Borrelioseläsionen *in vivo* die Entstehung von pro-uPA induzieren kann. Durch die Interaktion der Borrelienoberfläche mit pro-uPA und dem Plasminogen der extrazellulären Flüssigkeit entsteht letztendlich auch in Anwesenheit von Seruminhibitoren spirochätenassoziiertes, enzymatisch aktives Plasmin. Eine Rolle bakteriengebundener wirtseigener Proteasen in der Pathogenese der Lyme-Borreliose, insbesondere bei der Ausbreitung der Spirochäten, wie auch bei der Interaktion mit Komponenten des Immunsystems, wird diskutiert.