

Joseph George Pattathu
Dr. med.

Molekulare Mechanismen der Komplementresistenz bei Erregern der Lyme Borreliose

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

In dieser Arbeit wurde die PFam54 orthologe Genfamilie des Komplementresistenten Stammes *B.afzelii* MMS und des komplementsensitiven Stammes *B.garinii* ZQ1 kloniert und die wichtigen Proteine für eine, durch die ausgelöste Komplementinaktivierung, identifiziert. Es konnten die Bindungseigenschaften der CspA/CRASP Proteine dieser Stämme für die Komplementregulatoren CFH und FHL-1 charakterisiert werden. Als wichtige Bindungsdomäne für die Komplementregulatoren konnte der C-Terminus von BaCRASP-1 identifiziert werden; ferner konnte eine Oberflächenexposition der CRASP-1 Moleküle nachgewiesen werden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass serumresistente *B.afzelii* CRASP-1 exprimieren und die Komplementregulatoren CFH bzw. FHL-1 binden können. Serumsensitive *B.garinii* Stämme zeigen, wenn überhaupt, nur eine sehr schwache FHL-1 Bindung und keine CFH Bindung. Ein neuer Mechanismus der Immunevasion von neuroinvasiven *B.bavariensis* Stämmen konnte aufgeklärt werden. Statt der Bindung von löslichen Regulatoren des Komplements wurde bei ihnen eine direkte Interaktion mit Komponenten des terminalen Komplement-Komplexes (TCC) nachgewiesen. CspA von *B.burgdorferi* vereinigt beide Eigenschaften: die Bindung von Regulatoren des Komplementsystems und die Interaktion mit Komponenten des TCC. Erste Ansätze zur Inaktivierung des *cspA* Gens, durch homologe Rekombination, führten zur erfolgreichen Gewinnung mehrerer Transformanten, in denen eine Integration des verwendeten Plasmidskonstruktes nachweisbar war. In dem zur Verfügung stehenden

Zeitraum der Dissertation gelang es leider nicht einen Klon zu identifizieren, in dem das *cspA* Gen durch homologe Rekombination inaktiviert, worden ist.

Die Charakterisierung von Escapemechanismen, die als Virulenzfaktor, die Persistenz und Pathogenese der Lyme Borreliose beeinflussen, kann zur Entwicklung neuer Strategien zur Prävention und Behandlung von Borrelien Infektionen beitragen.