

Evelyn Rossmann
Dr. sc. hum.

Molekulare Mechanismen der Immunevasion von *Borrelia hermsii*, dem Erreger des Rückfallfiebers

Geboren am 07.05.1975 in Mainz

Diplom der Fachrichtung Biologie am 20.11.2000 an der Universität Mainz

Promotionsfach: Immunologie

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

Rückfallfieber in Nordamerika wird primär durch die Spirochaete *Borrelia hermsii* verursacht. Ein einzigartiger Aspekt von Rückfallfieber-Spirochaeten ist ihre Fähigkeit während der Infektion von Säugern hohe Zelldichten im Blut zu erreichen. Der pathogene Erreger nutzt vielfältige Strategien wie die Bindung von Komplementregulatoren und Antigenvariation, um der angeborenen und der erworbenen Immunantwort zu entkommen, im Blut zu persistieren und in Gewebe zu disseminieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde in *B. hermsii* ein neues Mitglied der CRASP-Proteinfamilie („complement regulator acquiring surface proteins“) identifiziert. Das Lipoprotein BhCRASP-1 bindet die Komplementfaktoren Faktor H und FHR-1 („factor H related protein-1“), nicht aber FHL-1 („factor H like protein-1“). Die Bindungsdomäne von BhCRASP-1 für Faktor H ist vermutlich konformationsbedingt und interagiert spezifisch mit der SCR20-Domäne von Faktor H. Faktor H behält seine Kofaktoraktivität in der Faktor I-vermittelten Inaktivierung von C3b und kann so vermutlich die Opsonisierung durch Komplementkomponenten und die resultierende Lyse der Zellen verhindern. Die ektopische Expression von BhCRASP-1 konvertiert serumsensitive *B. burgdorferi* B313-Zellen in einen intermediär komplement-resistenten Stamm. Die Daten lassen vermuten, dass die Faktor H/FHR-1 Bindung immunologisch relevant ist und zur Immunevasion vor dem alternativen Weg der Komplementaktivierung beiträgt.

BhCRASP-1 ist in der Lage, Plasminogen, den Vorläufer der Serinprotease Plasmin, aus dem Serum zu binden, wobei Faktor H und Plasminogen an verschiedene, nicht-überlappende Domänen von BhCRASP-1 binden. Die Tatsache, dass oberflächen-gebundenes Plasmin seine proteolytische Aktivität behält lässt vermuten, dass die Nutzung von Wirts-Faktoren Teil der Überlebensstrategie von *B. hermsii* ist.

Die Bindungsspezifität von BhCRASP-1 an Faktor H und Plasminogen ist möglicherweise ein Schlüsselmechanismus für das resistente Verhalten gegenüber der angeborenen Immunität und der Dissemination und Invasion von *B. hermsii*.

Die Arbeit trägt zum Verständnis der molekularen Interaktionen von Rückfallfieber-Borrelien mit Wirtsfaktoren bei und zeigt Ansätze, deren Rolle in der Virulenz und Pathogenese von *B. hermsii* im Menschen zu verstehen.