

Yvonne Bauer

Dr. sc. hum.

Untersuchungen zur zellulären Immunantwort bei der *Borrelia burgdorferi*-Infektion

Geboren am 10.01.1970 in Worms

Reifeprüfung am 23.05.1990 in Worms

Studiengang der Fachrichtung Biologie vom WS/SS 1990 bis SS/WS 1996

Vordiplom am 30.11.1992 an der Universität Karlsruhe (TH)

Diplom am 07.08.1996 an der Universität Karlsruhe (TH)

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Wallich

Jedes Jahr infizieren sich ca. 40.000 Deutsche mit Borrelien, wobei regional große Unterschiede auf Grund des Durchseuchungsgrad der Zecken (3-30%) auftreten können. Bei einer *B. burgdorferi*-Infektion tritt im Zuge der lokalen Infektion der Haut typischerweise ein Erythema migrans (EM) auf. Bildet sich dieser klassische Marker für eine Lyme-Borreliose nicht aus, erlaubt die Serologie oftmals eine weiterführende Beurteilung der klinischen Diagnose. Ein Standardverfahren, das mit Sicherheit eine Lyme-Borreliose nachweist, gibt es jedoch nicht. Speziell im frühen Stadium der Erkrankung kann der Serostatus trotz klinischer Zeichen einer Borreliose negativ sein (*Wilske, 1995*). Frühere Studien haben gezeigt, daß sich im Frühstadium der Lyme-Borreliose starke spezifische T-Zellantworten entwickeln können, die oft auch bei seronegativen Patienten nachweisbar sind (*Buechner et al., 1995; Dattwyler et al., 1988; Yoshinari et al., 1991*).

Zur Untersuchung der zellulären Immunantwort gegen *B. burgdorferi* wurde ein neues Testsystem etabliert. Mit Hilfe autologer dendritischen Zellen von Borreliose-Patienten, die mit rekombinanten Borrelien-Antigenen gepulst wurden, konnte eine spezifische T-Zellreaktivität nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu intakten *B. burgdorferi*-Organismen und Borrelienzelllysaten, die sowohl bei Borreliose-Patienten als auch bei den Kontrollspendern eine beachtliche T-Zellantwort hervorrufen, wurden rekombinante Spirochaeten-Antigene eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe dieser Antigene eine Differenzierung der Antigen-spezifischen T-Lymphozytenreaktionen von Borreliose-Patienten gegenüber „gesunden“ Spendern möglich ist.

Eine weitere wichtige Beobachtung dieser Studie bestand in der Identifizierung des *in vivo* exprimierten *B. burgdorferi*-Proteins pG. Mit Hilfe dieses neuen *B. burgdorferi*-Antigens

konnte ein T-Zell-diagnostischer Proliferationstest entwickelt werden, der in der großen Mehrzahl von Lyme-Borreliose Patienten zu einer positiven Reaktion führte. Normale „gesunde“ Spender reagierten kaum in diesem Testsystem. Damit ist es erstmals möglich, eine T-Zell-Diagnostik mit *ex vivo* isolierten Lymphozyten durchzuführen.

Die Natur der T-Zellimmunantwort gegen pG wurde bei den Borreliose-Patienten mit Hilfe eines sensitiven ELISPOT-Assays analysiert. T-Lymphozyten der meisten Borreliose-Patienten (57%) zeigten eine deutliche IFN- γ Produktion, wohingegen IL-5 nur bei einem einzigen Patienten gefunden werden konnte.

Die Analyse der HLA-Klasse-II-Moleküle von 10 Borreliose-Patienten deuteten auf eine mögliche Assoziation mit der Erkrankung hin. Allerdings muß dieses Ergebnis durch ein umfangreicheres Patientenkollektiv bestätigt werden, um eine statistische Signifikanz feststellen zu können.

Die in dieser Studie gewonnenen Daten weisen auf eine Korrelation zwischen den klinischen Manifestationen der Haut (EC, ECM, ACA), und einer pG-spezifischen Antwort hin, was für eine wichtige Rolle des pG-Proteins bei der Pathogenese der Lyme-Borreliose sprechen könnte.