

Heiko Becker
Dr. med.

**Immunevasion von *Borrelia burgdorferi* sensu lato:
Charakterisierung von Faktor H und FHL-1 bindenden Oberflächenproteinen**

Geboren am 07.05.1978 in Trier
Staatsexamen am 06.12.2005 an der Universität Heidelberg

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

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene Erkrankung in Europa und Nordamerika. Die sie verursachenden Erreger des *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Komplexes, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* und *B. garinii*, müssen aufgrund ihres Lebenszyklus vielfältige Strategien entwickelt haben, um in verschiedenen Wirten zu überleben. Über die Bindung der Komplement-regulierenden Plasmaproteine Faktor H und FHL-1 sind Borrelien in der Lage, der Komplement-vermittelten Zerstörung im Wirt zu entgehen. *B. afzelii* (Ba)- und *B. burgdorferi* s.s. (Bb)-Stämme exprimieren bis zu fünf verschiedene Faktor H bzw. FHL-1 bindende Moleküle: „complement regulator-acquiring surface proteins“ (CRASPs). In der vorliegenden Arbeit wurden die Genstrukturen von BbCRASP-1, BbCRASP-3 und BaCRASP-1 analysiert und die rekombinant exprimierten Proteine charakterisiert.

BbCRASP-3 gehört der polymorphen Familie der „OspE-/OspF-related proteins“ (Erps) an. Es besteht aus 186 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von etwa 20 kDa. Das 561 bp große Gen ist wie andere Erp-Gene auf einem zirkulären Plasmid mit 32kbp (cp32) lokalisiert. BbCRASP-3 wird mit Einsetzen der Blutmahlzeit bereits in der Zecke vermehrt exprimiert und bindet Faktor H, nicht jedoch FHL-1. Für die Interaktion sind in BbCRASP-3 die Aminosäuresequenz LEXLKKNLK am C-Terminus, darunter vor allem die geladenen Aminosäuren, und in Faktor H die C-terminalen SCRs 19-20 essentiell. Auf der Bakterienoberfläche gebundene Faktor H-Moleküle behalten ihre Komplement-regulierende Aktivität bei.

BbCRASP-1 und BaCRASP-1 sind Mitglieder der paralogen Familie gbb54 und die kodierenden Gene sind auf dem linearen Plasmid lp54 lokalisiert. BbCRASP-1 besteht aus 251 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von etwa 26 kDa. Im Gegensatz zu den Erps binden CRASP-1-Moleküle beide Komplementregulatoren, FHL-1 und Faktor H. Eine wichtige Region für diese Interaktion ist am C-Terminus des Proteins zu finden. In weiterführenden kristallographischen Untersuchungen zeigte sich, dass die C-terminalen Aminosäuren für eine Dimer-Bildung des Proteins verantwortlich sind. Faktor H und FHL-1 binden über SCR7 und möglicherweise zusätzlich über SCR20 an BbCRASP-1 und behalten ihre Kofaktor-Aktivität bei. CRASP-1 ist auf allen Serum-resistenten Borrelienstämmen nachweisbar und gilt als Schlüsselprotein für die Komplementinhibition.

Die vorliegenden Resultate bieten neue Einblicke in die Mechanismen der Immunevasion und in die Pathogenese der Lyme-Borreliose.