

Heidrun Knigge  
Dr. sc. hum.

**Kostimulation humaner T-Lymphozyten durch den Erreger der Lyme-Borreliose, *Borrelia burgdorferi*.**

Studiengang der Fachrichtung Biologie  
Vordiplom am 11.10.1988 an der Universität Heidelberg  
Diplom am 08.06.1993 an der Universität Heidelberg

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

Die Beteiligung von T-Lymphozyten an der Immunantwort gegen Borrelien und in der Pathogenese der Lyme-Borreliose ist unbestritten. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Testsystem etabliert, in dem periphere T-Lymphozyten des Menschen bei suboptimaler CD3-Antikörper-Konzentration durch Hinzufügen eines Kostimulus zur Proliferation und Differenzierung angeregt werden. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl intakte als auch Gesamtsonikat aus lysierten Borrelien kostimulatorisch wirksam sind. Durch Einsatz rekombinanter Borrelienproteine konnten zwei kostimulatorische Strukturen identifiziert werden: P39 und OspA. P39 konnte im Gegensatz zu OspA auch ohne Lipidmodifikation T-Lymphozyten kostimulatorisch aktivieren. Der Lipidanteil von OspA ist dagegen essentiell für die kostimulatorische Wirkung von OspA, da nicht-lipidierte Präparationen (NS1-OspA und MDP-OspA) keinen Einfluß auf die Proliferation hatten. Keine kostimulatorische Wirkung konnte für den PCP-Extrakt, einer lipophilen Präparation niedermolekularer Borrelienproteine gezeigt werden. In der kostimulatorischen Wirkung der Borrelienantigene war kein signifikanter Unterschied zwischen CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten bzw. naiven (CD45RA<sup>+</sup>) und Gedächtnis-(CD45RO<sup>+</sup>)-T-Helferzellen festzustellen.

Durch Kostimulation mit OspA wurden T-Lymphozyten (CD2<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen) zur Differenzierung in zytotoxische Effektorzellen angeregt. Nach Kostimulation von T-Lymphozyten mit Lip-OspA ließen sich im Kulturüberstand die Zytokine IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  und Interleukin 6 nachweisen. MDP-OspA induzierte IL6-Produktion nach Kostimulation, obwohl dadurch keine Proliferation induziert wurde. Da die IL6-Produktion nach Kostimulation mit intakten Borrelien oder Gesamtsonikat höher war als nach Kostimulation mit Lip-OspA, sind vermutlich weitere Strukturen der Borrelien an der Aktivierung der IL6-Sekretion beteiligt.

Damit konnte in vitro gezeigt werden, das *Borrelia burgdorferi* - z.B. OspA - kostimulierend auf humane T-Zellen wirkt. So werden Spirochäten-unspezifische T-Lymphozyten zur Proliferation, Produktion von Zytokinen und Zytotoxizität angeregt. Die synthetisierten Zytokine zeigen eine Th1-Differenzierung der durch *B. burgdorferi*-Antigene kostimulierten T-Zellen an. Diese fördern chronische Entzündungsprozesse, wie sie auch für das Krankheitsbild der Lyme-Borreliose typisch sind. Die kostimulatorische Wirkung von *Borrelia burgdorferi* aktiviert möglicherweise auch in vivo ins entzündete Gewebe einwandernde voraktivierte T-Lymphozyten unabhängig von ihrer Antigenpezifität. Darunter könnten z.B. auch autoreaktive T-Zellen sein, die somit zur Gewebsverletzung beitragen.