

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Rolle der molekularen Mimikry in der Pathogenese der therapieresistenten Form der Lyme Arthritis überprüft.

Im Rahmen der HLA-DR4-restringierten T-Zell-Antwort auf OspA von *Borrelia burgdorferi* wurde nach Selbstantigenen gesucht, die von OspA-spezifischen HLA-DR4-restringierten T-Zellen erkannt worden sind.

Die Untersuchung der Erkennungsmotive (Supertope) der jeweiligen Hybridom-TZR nach Aminosäuren-Substitutionsanalyse ergab eine deutliche Differenz in Qualität und Quantität der möglichen Einzelsubstitutionen zwischen sieben getesteten Hybridomen.

Datenbanksuchen nach potentiell kreuzreaktiven Selbstantigenen anhand der individuellen Hybridom-Supertope und mittels Sequenzhomologie ergaben 387 und 88 Peptide, von denen 13 beziehungsweise 3 Peptide erkannt werden konnten. Viele Peptidliganden wurden mit diesen Methoden nicht erfasst oder falsch vorhergesagt. Eine Erweiterung der Methode zur Suche nach kreuzreaktiven Peptidliganden mittels Peptidbibliotheken wurde beschrieben.

Eine dosisabhängige Aktivierung OspA₁₆₄₋₁₇₅-spezifischer Hybridome durch kreuzerkannte Selbstpeptide zeigte eine schwächere Ligandenwirkung als OspA₁₆₄₋₁₇₅ bei höherer Peptidkonzentration.

Sich anschließende Modellierungsexperimente zur Charakterisierung der TZR-pMHC-Bindung zeigten keine strukturellen Kriterien zur Vorhersage der Erkennung von Peptidliganden.

Wir folgerten, dass Kreuzreaktivität auf TZR-Ebene ein häufiger Prozess ist und die Hypothese der molekularen Mimikry als alleiniger zur Immunpathologie führender Prozess abzulehnen ist. Anschließend wurde eine Hypothese zur Entstehung von Autoimmunität mittels TZR-Kreuzreaktivität im Gefolge von rezidivierenden Infektionen unter kurzer Beleuchtung der Bystander-Aktivierung entwickelt. Dabei wurde herausgestellt, dass beide Mechanismen nicht als alleinige Auslöser von Autoimmunität fungieren, sich aber ergänzen können.

Abschließend wurden protektive Aspekte der molekularen Mimikry über niedrig-affine TZR-pMHC-Interaktionen beschrieben.