

5 Zusammenfassung

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Studien fokussierten sich auf die Erstellung und Anwendung von Hochdichte-Proteinarrays für die Untersuchung von Autoimmunerkrankungen.

Im ersten Abschnitt der Studien wurde durch Klonierung von cDNA aus murinen TH1-Zellen in den *E. coli* Expressionsvektor pQE30NASTattB eine cDNA-Expressionsbibliothek generiert. Aufgrund der Beteiligung von T-Zellen an immunbiologischen Reaktionen findet diese Bibliothek als Quelle rekombinanter Proteine ihre Anwendung in der Analyse von Krankheiten, welche auf veränderte Immunreaktionen zurückzuführen sind. Es wurden 65.000 Klone gepickt, die neben der Analyse auf DNA-Ebene auch auf Expression getestet wurden. Die Ergebnisse der DNA-Sequenzierung von 200 zufällig ausgewählten Klonen zeigten das Vorkommen von T-Zell-spezifischen Proteinen, unter anderem IFN- γ und Bestandteile von T-Zell-Rezeptoren. Die Varianz der Sequenzen liegt zwischen 70-80%. Die Expressionsanalyse ergab eine Anzahl von 12.100 Expressionsklonen, welche zu einem Subset zusammengefasst wurden. Proteinarrays dieser Bibliothek fanden zunächst im Screening spezifischer Antikörper ihre Anwendung.

Im folgenden Teil der Arbeit erfolgte Serumscreening auf Hochdichte-Proteinarrays einer cDNA-Expressionsbibliothek aus humanem fötalen Hirngewebe mit dem Ziel der Identifizierung von Autoantigenen, die bei der systemischen Autoimmunerkrankung rheumatoide Arthritis (RA) eine Rolle spielen. Die hierbei identifizierten Proteine wurden zur weiteren Validierung mittels Spotting auf Mikroarrays aufgebracht und erneut mit den Seren inkubiert. Hierbei konnten neun potentielle Markerproteine detektiert werden. Darunter sind z.B. das heterologe Kernribonukleoprotein A1 sowie die Komplement-Komponente-C3, welche in der Literatur bereits als Autoantigene beschrieben sind. Daneben konnten potentielle neue Markerproteine identifiziert werden, welche an Immunreaktionen beteiligt sind, wie der der TRAF-Familie assoziierte Nuklearfaktor kappaB (NF κ B)-Aktivator sowie die Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase 1b (IRAK). Diese wurden bisher noch nicht im Zusammenhang mit autoimmunen Krankheiten erwähnt.

Der dritte Teil der Arbeit beschreibt eine Anwendungsmöglichkeit für die TH1-Expressionsbibliothek. Mit dem Screening von Seren eines Mausmodells für den Systemischen Lupus erythematosus (SLE) auf Proteinarrays des Expressionssubsets konnten Autoantikörper identifiziert werden, die z.B. gegen die C7/C8-Untereinheit des 20S-Proteasoms sowie gegen ribosomale Proteine gerichtet sind. Humane Autoantikörper gegen verwandte Proteine, sind bereits in der Literatur erwähnt, wie z.B. gegen die C9 Untereinheit des 20S-Proteasoms.

Darüber hinaus wurden als potentielle neue diagnostische Marker einige Gene identifiziert, die bisher nicht im Zusammenhang mit SLE betrachtet wurden, wie das CD27-Bindungsprotein.