

## 8 Zusammenfassung

Die Ätiopathogenese der meisten Autoimmunerkrankungen ist bislang unverstanden. Die klinischen Bilder von retroviralen Erkrankungen bei Tieren sowie kreuzreaktive Antikörper, die im Serum von Autoimmunpatienten nachweisbar sind, lassen vermuten, dass Retroviren an der Ätiologie solcher Erkrankungen beteiligt sein könnten. Ein beträchtlicher Teil des humanen Genoms besteht aus humanen endogenen retroviralen (HERV) Sequenzen, und Untersuchungen implizieren, dass die Expression von normalerweise stummen HERV-Sequenzen in die Entstehung von Autoimmunkrankheiten involviert sein könnte. Jedoch konnte bisher noch kein Virus oder die Expression von HERV-Sequenzen klar mit der Ätiopathogenese der Autoimmunkrankungen, die in dieser Arbeit untersucht wurden (MS, Sklerodermie, SLE, Spondylitis Ankylosans), in Verbindung gebracht werden.

Um die widersprüchlichen Ergebnisse, die in unterschiedlichen Studien mit verschiedenen Methoden und Materialien im Laufe der Zeit erzielt wurden, zu klären, wurden hoch sensitive Methoden benötigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das ‚Differential Display‘ als generische Screening Methode zur Detektion von Retroviren für Zellkulturüberstände adaptiert. Der  $Mg^{2+}$ -basierte reverse Transkriptase (RT) Aktivitäts-Assay wurde optimiert und  $Mn^{2+}$  wurde als zweites Kation eingeführt. Um den potenziellen Effekt der HERV-Expression zu untersuchen, wurden quantitative real-time PCRs etabliert. Die Sensitivität, Stabilität und Eignung der Assays wurde für Zellkulturüberstände und Plasma gezeigt. Es wurden Proben von Kindern und Jugendlichen mit früher MS (‚early onset MS‘, EOMS), mit aktivem MS-Schub, sowie Proben von erwachsenen MS-Patienten im Vergleich mit Proben von Gesunden, mit Proben von Kindern und Jugendlichen, die an verschiedenen neurologischen Erkrankungen litten und von Erwachsenen, die eine von drei nicht-MS-Autoimmunerkrankungen hatten (Sklerodermie, SLE, Spondylitis Ankylosans), untersucht. Plasmaproben von Sklerodermie-, SLE- und Spondylitis-Patienten wurden auf RT-Aktivität untersucht. Keiner der Patienten hatte im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöhte RT-Aktivität. Somit erscheint eine Beteiligung von exogenen Retroviren an der Ätiopathogenese der untersuchten Erkrankungen unwahrscheinlich. Die Expressionsmuster der drei untersuchten endogenen retroviralen Sequenzen ergaben signifikante Unterschiede für die Gruppen der Gesunden im Vergleich mit Erkrankten, sowie im Vergleich von gesunden Kindern und Jugendlichen mit Erwachsenen. Die verschiedenen Gruppen der Kinder und Jugendlichen zeigten im Vergleich keine signifikanten Unterschiede in der Expression von HERV-Sequenzen mit Ausnahme von männlichen Jugendlichen, die zur Zeit der Probennahme unter einem akuten MS-Schub litten. Bei ihnen wurde eine signifikant höhere Expression aller drei retroviralen Sequenzen im Vergleich mit gesunden Kontrollen im gleichen Alter festgestellt. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde keine generell erhöhte Expression von HERV-Sequenzen für MS-Patienten gefunden. Spondylitis-Patienten hatten eine signifikant niedrigere Expression von MSR und

HERV-W, während SLE-Patienten eine signifikant höhere Expression von HERV-W im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hatten.

Es wurden unterschiedliche Expressionslevel von gesunden Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen für zwei von drei HERV-Sequenzen (HERV-H und MSR) gezeigt. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Expression einiger HERV-Sequenzen mit dem Alter variiert.