

Role of the host FHR-1 and FHR-3 proteins in immune escape of human pathogenic microbes

Under mitt år i Jena så har jag haft flera projekt igång och de har varit ganska framgångsrika.

Två av mina projekt handlar om den Gram-negativa bakterien *Borrelia burgdorferi* som orsakar Lyme disease och som sprids av fästingar. Denna bakterien uttrycker upp till 5 olika complement regulator acquiring surface proteins (CRASPs) på ytan. Dessa CRASPs är lipoproteiner och det är tidigare visat att de är involverade i bla bakteriens virulens. Jag har karakteriserat CRASP-1 som ett multifunktionellt protein som binder flera olika humana proteiner. I ett av mina manuskript (som är accepterat för publikation) visar jag att CRASP-1 binder flera olika extracellulärmatris (ECM) proteiner och även plasminogen. Jag karakteriserar bindningen till plasminogen och visar att plasminogen är funktionellt aktivt när det är bundet till CRASP-1. Bindningen av CRASP-1 till ECM proteiner och plasminogen kan vara viktigt vid adhesion till värden och vävnadsinvasion av *B. burgdorferi*.

I det andra manuskriptet om *B. burgdorferi* så har jag karakteriserat CRASP-1 som en inhibitor av alternativa vägen av komplementsystemet. Komplementsystemet är ett av kroppens första försvar mot inkräktare och är en del av det medfödda immunförsvaret. Denna hämning är sedan karakteriserad och olika steg i den alternativa vägen har analyserats för att se exakt var i kaskaden CRASP-1 hämmar. Det visade sig att CRASP-1 hämmar den terminala vägen av komplementsystemet. Detta kan vi även koppla till överlevnad av bakterien i humant serum och deposition av komplementproteiner på ytan av bakterien. Komplementsystemet är särskilt viktigt i försvaret mot Gram-negativa bakterier och det är en effektiv avdödare av patogener. Den sista delen (terminala vägen) av komplementsystemet resulterar i bildandet av en stor por (membrane attack complex) som gör hål i bakteriens membran och lyserar den och CRASP-1 hämmar denna delen av systemet. Detta är det första karakteriserade proteinet från en Gram-negativ bakterie som direkt kan hämma den terminala vägen av komplementsystemet. Detta manuskriptet ska också submittas inom snar framtid.

Det tredje projektet handlar om *Pseudomonas aeruginosa* som även denna är en Gram-negativ bakterie. *P. aeruginosa* är en opportunistisk patogen som bla orsakar svåra infektioner hos immundefekta eller brännskadade personer. Även här håller jag på att sammanställa ett manuskript som handlar om undkommandet av immunförsvaret och då framförallt komplementsystemets förödande effekter. Jag har karakteriserat ett ytprotein (CRASP-2) som uttrycks av *P. aeruginosa* som ett Faktor H, Faktor H relaterat protein 1 (FHR-1) och plasminogen bindande protein. Faktor H är huvudregulatorn av alternativa vägen av komplementsystemet och genom att binda Faktor H så kan bakterien (i detta fall *P. aeruginosa*) utnyttja detta proteins hämmande egenskaper och skydda sig mot attacken av komplementsystemet.

Genom att binda plasminogen så kan ev bakterien lättare invadera vävnader och sprida sig i kroppen. Exakt vad FHR-1 har för funktion i kroppen är under utredning på vårt labb.

Mitt år i Jena har varit mycket produktivt och jag har lärt mig mycket nytt. Dels har jag fått en mycket djupare insikt i komplementsystemet och har även lärt mig mycket om bakterierna *B. burgdorferi* och *P. aeruginosa*. Vi samarbetar med flera olika labb och jag har blivit delaktig i några samarbeten med bla en grupp i Frankfurt (där jag varit ock arbetat i 2 omgångar) och en grupp i Greifswald. Jag har fått lära mig flera olika nya metoder som jag aldrig hade provat innan. Min chef, Professor Peter Zipfel, ger mig stora möjligheter att utvecklas till en självständig forskare. Detta år har även varit mycket roligt och utvecklande för mig som person. Jag handleder även studenter som gör tex examensarbete (9 månader).