

Sibylle Honus

Dr. med.

Signaltransduktionswege zur kostimulationsabhängigen Phosphorylierung von L-Plastin in primären humanen T-Zellen

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Guido Wabnitz

L-Plastin ist ein Aktin bindendes und bündelndes Protein, das man physiologischerweise nur in Immunzellen vorfindet, so auch in T-Zellen. Als Regulator des Aktin-Zytoskeletts nimmt es eine bedeutende Rolle bei der Migration sowie Aktivierung der T-Zelle ein, da es unter anderem in der Immunsynapse akkumuliert.

Einen wichtigen Mechanismus der Regulation von L-Plastin stellt dabei dessen Phosphorylierung dar. Diese erfolgt in T-Zellen nach Chemokinstimulation abhängig von der Proteinkinase C. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Proteinkinase C auch nach Kostimulation via Cluster of differentiation 3 und 28 die L-Plastin Phosphorylierung in primären humanen T-Zellen vermittelt. Hierbei spielen hauptsächlich die Isoformen der sogenannten neuen Proteinkinase C Gruppe eine Rolle, die nach Rezeptorstimulation der T-Zelle abhängig von Kalzium und Diacylglycerol aktiviert werden. Die Proteinkinase C vermitteln die Phosphorylierung von L-Plastin über die Aktivierung der MAPK/ERK Kinase. Wahrscheinlich erfolgt dies, indem die Proteinkinase C die GTPase Rat Sarcoma aktiviert, die wiederum den Mitogen-activated Protein Kinase Signalweg aktivieren kann.

In T-Zellen, die Kontakte zu antigenpräsentierenden Zellen ausbilden, akkumuliert L-Plastin im Bereich des Zellkontaktes, also in der Immunsynapse. Interessanterweise erfolgt die Relokalisation von L-Plastin in die Immunsynapse unabhängig von dessen Phosphorylierung, wahrscheinlich durch Bindung an de novo polymerisierendes Aktin. Phosphoryliertes L-Plastin findet man jedoch, wie unter anderem in dieser Arbeit gezeigt, vor allem in der Immunsynapse. Dies lässt zum einen darauf schließen, dass die Phosphorylierung von L-Plastin dort erfolgt, zum anderen weist es auf eine wichtige Bedeutung der Phosphorylierung für die Funktion von L-Plastin innerhalb der Immunsynapse hin. In der Tat zeigt sich, dass die L-Plastin Phosphorylierung wichtig ist für die anhaltende Anreicherung beziehungsweise für die Stabilisierung des Lymphocyte function-associated antigen 1 Rezeptors in der Immunsynapse. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Inhibitoren, die die Phosphorylierung von L-Plastin in Antigen stimulierten Zellen verhindern, auch in Zellkontakten zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen dazu führen, dass die L-Plastin Phosphorylierung inhibiert wird und dass durch Einsatz dieser Inhibitoren insgesamt weniger T-Zellen in Zellkontakten anzutreffen sind und zudem eine geringere Anzahl von T-Zellen Lymphocyte function-associated antigen 1 und Cluster of differentiation 3 in der Kontaktzone zur antigenpräsentierenden Zelle, also der Immunsynapse, anreichern. In der Zusammenschau ergibt sich durch die Erkenntnisse über den Signalweg der L-Plastin Phosphorylierung somit ein wichtiger Schritt hin zu einem genaueren Verständnis der T-Zell Aktivierung.

T-Zellen bilden einen wichtigen Bestandteil des adaptiven Immunsystems und haben eine Vielzahl von Funktionen in der Immunabwehr inne. Über die Immunzellen hinaus wird L-Plastin jedoch häufig ektop in Tumorzellen exprimiert, auch hier spielt der Phosphorylierungsstatus eine wichtige Rolle für die Funktion des ektop exprimierten Proteins, zum Beispiel in Hinblick auf die Metastasierungsfähigkeit verschiedener Tumorzellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen dabei interessante Parallelen zu den Signalwegen der L-Plastin Phosphorylierung in Tumorzellen auf.

So bieten sich wichtige Ansatzpunkte zur pharmakologischen Modulation pathophysiologischer Prozesse, bei denen die L-Plastin Phosphorylierung sowohl in T-Zellen/Immunzellen als auch in Tumorzellen eine entsprechende Rolle spielt.