

Stefan Weinmann  
Dr. med.

## **Untersuchungen zur intrazellulären Signaltransduktion von L-Selectin und CD40-Ligand in T-Lymphozyten**

Geboren am 14.06.1971 in Schweinfurt  
Reifeprüfung am 11.05.1990 in Emmendingen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1997  
Physikum am 01.04.1993 an der Universität Freiburg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Monterrey, Mexiko und Heidelberg  
Staatsexamen am 05.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. O. Linderkamp

Das Adhäsionsmolekül L-Selectin spielt eine wichtige Rolle im Prozess des *rolling* von Leukozyten entlang Endothelzellen, was einen entscheidenden Schritt zu Beginn der Immunantwort gegen Pathogene darstellt. Das initiale Anheften ist spezifisch L-Selectin-vermittelt. Die frühere Beobachtung verschiedener Aktivierungen in der L-Selectin-tragenden Zelle durch L-Selectin-Antikörper-Bindung, wie die Aktivierung der p56lck-Kinase mit nachfolgender Stimulation von p21Ras und von Rac-Proteinen, führten zur Untersuchung der Jun-N-terminalen Kinase und p38-Kinase.

In dieser Arbeit konnte mittels Kinase-Assays nach Stimulation von Jurkat-T-Lymphozyten mit L-Selectin eine Aktivierung der Jun-Kinase, jedoch keine Aktivierung der p38-Kinase demonstriert werden. Die L-Selectin-vermittelte Aktivierung der Jun-Kinase ist an die Aktivierung der p56lck-Kinase gebunden, da sie bei p56lck-defizienten Zellen nicht beobachtet werden konnte.

Es ist möglich, daß diese Stimulation der Jun-Kinase in eine Aktivierung des AP-1-Transkriptionsfaktorkomplexes mündet, was zusammen mit einer Kreuzvernetzung des TCR/CD3-Rezeptorkomplexes zur Änderung der Gentranskription führen könnte. Dies macht L-Selectin zum Kandidaten für die TCR/CD3-Kostimulation.

Das CD40/CD40L-Paar wurde anhand der EL-4-Maus-Thymomzell-Linie untersucht. Seine Bedeutung in der Aktivierung von B- als auch von T-Zellen führte in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung des Phosphorylierungsgrades von p38 und Jun-Kinase mittels spezifischer Antikörper nach Stimulation des CD40-Liganden.

Es konnten keine Phosphorylierungen dieser beiden Kinasen nach CD40L-Stimulation nachgewiesen werden. Überwiegend zeigte sich ein hoher basaler Phosphorylierungsgrad und keine Zunahme des Phosphorylierungsgrades der beiden Proteinkinasen mit zunehmender Stimulationszeit des CD40-Liganden. Dies könnte durch einen Nettoeffekt verschiedener Phosphorylierungen der p38-Kinase oder Messung von nicht mit Aktivierung einhergehenden Phosphorylierungen zu erklären sein.