

Z Rheumatol 2009 · 68:560–565
 DOI 10.1007/s00393-009-0495-6
 Online publiziert: 9. Juli 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

S. Kimmig · R. Baumgrass
 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Redaktion
 A. Radbruch, Berlin
 H. Schulze-Koops, München

Biologische Schalter: Das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ der T-Zell-Aktivierung

Nach antigenspezifischer Stimulierung exprimieren T-Helfer-Lymphozyten (Th-Zellen) Zytokine, die als sezernierte Botenstoffe autokrin bzw. parakrin wirken und Immunreaktionen auslösen, beenden bzw. steuern können. Zytokine kontrollieren somit Richtung, Amplitude und Dauer einer Immunantwort und steuern die Rekonstruktion von Geweben. Individuelle Zytokine können in Abhängigkeit von ihrer Konzentration, den Zielzellen sowie der Präsenz anderer Zytokine multiple, überlappende und sogar gegensätzliche Funktionen besitzen. So induziert das antiinflammatorische Zytokin „Transforming Growth Factor beta“ (TGF- β) die Differenzierung naiver Th-Zellen zu suppressiven Foxp3⁺ regulatorischen T-Zellen (Treg). Es kann aber auch, in Gegenwart des proinflammatorischen Zytokins Interleukin- (IL-)6, die Differenzierung zu extrem proinflammatorischen Th17-Zellen bewirken. Dieses

Beispiel illustriert, wie bedeutsam das Zusammenspiel verschiedener Zytokine sein kann und wie wichtig es ist, dass die Expression einzelner Zytokine im Rahmen der Th-Zell-Aktivierung streng kontrolliert und reguliert wird.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) gibt es einige überzeugende Argumente dafür, dass ein veränderter Grad der Aktivierbarkeit von Th-Zellen und die damit verbundene erhöhte Produktion von Zytokinen, wie z. B. IL-2 und Interferon- (IFN-) γ , eine zentrale Rolle in der Immunopathogenese einnimmt [5]. So finden sich krankheitsassoziierte Genotypen einer Protein-Tyrosin-Kinase (PTPN22), die mit einer veränderten Aktivierungsschwelle von Th-Zellen einhergehen. Auch exprimieren Th-Zellen, die eine Hauptzellkomponente in der rheumatoid veränderten Synovialmembran darstellen, trotz relativ geringer Spiegel der Zytokine IL-2 und IFN- γ

verstärkt die T-Zell-Aktivierungsmarker CD25 und CD69. Andererseits zeigt sich eine erhöhte Frequenz der peripheren IFN- γ produzierenden Zellen, die im ersten Jahr der Erkrankung sogar mit der klinischen Aktivität der RA korreliert [5].

Das Schicksal der Th-Zellen entscheidet sich im Aktivierungsprozess

Das aktivierungsinduzierte Zytokinprofil von Th-Zellen hängt vom Differenzierungsstadium – naive oder antigenerfahrene Th-Zellen – und von der Differenzierungsrichtung ab. So produzieren naive Th-Zellen hauptsächlich IL-2, Th1-Zellen IL-2 und IFN- γ , Th2-Zellen IL-4 und Th17-Zellen IL-17.

Bei der antigenspezifischen Aktivierung von Th-Zellen sind zwei durch antigenpräsentierende Zellen (APZ) vermittelte Interaktionen essenziell: die Antigenerkennung durch den T-Zell-Rezeptor (TZR) und die Ligation eines kostimulatorischen Rezeptors, vorrangig von CD28 (Abb. 1). Stärke, Art und Kombination der Rezeptorbindungen an der Zelloberfläche sowie das umgebende Milieu bestimmen, welche Signalübertragungswege innerhalb der Zelle auf welche Weise aktiviert werden. Die dadurch ausgelöste differenzielle Genexpression entscheidet darüber, ob die Zelle anerg wird, stirbt oder aktiviert wird. Sie entscheidet auch darüber, ob sie Zytokine produziert und zur Effektor-T-Zelle oder zur suppressiven regulatorischen T-Zelle differenziert. Derartige Entscheidungsprozesse werden oft durch molekulare Schalter (Infobox 1) unterstützt und justiert.

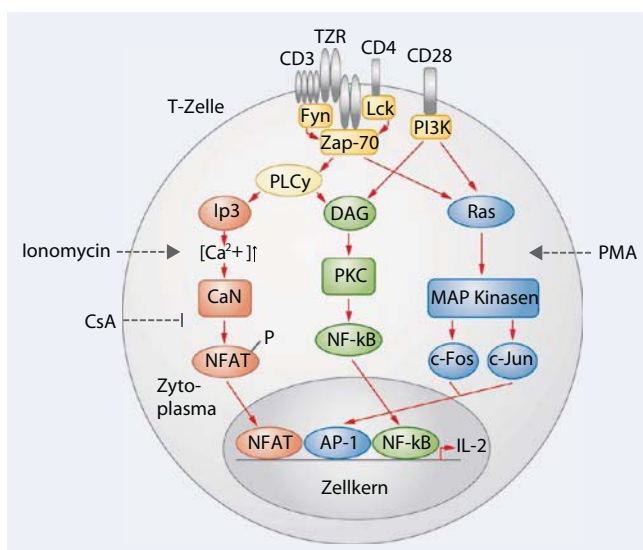


Abb. 1 ◀ Signaltransduktion in Th-Zellen. Schematische Darstellung der drei Hauptsignalwege der T-Zell-Aktivierung

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1 Molekulare Schalter

Regulationsmechanismen, die bei kontinuierlichem „input“ zu einer binären Genexpression führen und damit Schalterfunktionen ausüben können, sind [2]:

- positive Rückkopplungsschleifen („feedback loops“), die in der Signalkaskade das Ergebnis verstärken können
- alternative Signaltransduktionswege, die unterschiedliche Transkriptionsfaktoren aktivieren
- kooperative Reaktionszyklen von Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen, die durch Kinasen und Phosphatasen katalysiert werden
- kooperative und synergistische Interaktionen von transkriptionellen Aktivatoren oder Repressoren
- Konkurrenz von kooperativ wirkenden transkriptionellen Aktivatoren und Repressoren um die gleiche DNA-Bindungsstelle
- Chromatin-Remodelling, das entweder zur Öffnung oder zum Verschluss des Chromatins führt

Die Antigenerkennung durch den TZR-Komplex und die Kostimulation über CD28 führen zur initialen Aktivierung der Protein-Tyrosin-Kinasen Lck, Fyn und ZAP-70. Dadurch werden die RAS-MAPK-Signalkaskade sowie die Phosphorylierung der Phospholipase C γ (PLC γ) angestoßen, die wiederum die Kalzium-Calcineurin-vermittelte Signalkaskade und die Protein-Kinase-C- (PKC-) Signalkaskade aktiviert. Durch Aktivierung der Phosphatidylinositol-Kinase (PI $_3$ -K) bewirkt der CD28-Rezeptor eine Signalverstärkung. Die parallele Aktivierung verschiedener MAP-Kinasen (ERK, JNK, p38) führt am Ende der Signalkaskade zur Aktivierung von c-Fos und c-Jun, die zusammen den Transkriptionsfaktor AP-1 bilden. Die aktivierte PLC γ erzeugt die sekundären Botenstoffe Inositoltriphosphat (IP $_3$) und Diacylglycerol (DAG). Während IP $_3$ die intrazelluläre Kalziumkonzentration erhöht und die Phosphatase Calcineurin aktiviert, die wiederum NFAT dephosphoryliert, aktiviert DAG die PKC und führt zur Stimulation von NF- κ B. Die 3 aktivierten Transkriptionsfaktoren NFAT, NF- κ B und AP-1 translozieren in den Nukleus und führen zur Transkription des Zytokins IL-2. Bei einer *In-vitro*-Stimulation von Th-Zellen mit PMA und Ionomycin wird der TZR/

CD28-Komplex umgangen. Ionomycin induziert einen intrazellulären Kalziumeinstrom. PMA führt zur direkten Aktivierung der PKC-Signalwege. Das Immunsuppressivum Ciclosporin A (CsA) inhibiert die Phosphataseaktivität von Calcineurin.

Bedeutung biologischer Schalter

Molekulare Schalter in Zellen vermögen ein graduelles (kontinuierliches) Signal in ein binäres (dichotomes, Alles-oder-Nichts-) Signal umzuwandeln und so je nach Regulation zu entscheiden, ob ein Gen exprimiert wird oder nicht. Damit sind sie prinzipiell in der Lage, bei einem uniformen Stimulus das Ergebnis, z. B. die Differenzierung von einzelnen Zellen, zu kontrollieren. Molekulare Mechanismen, die zu solchen biologischen Schalterprozessen führen und damit bei kontinuierlichem „input“ eine binäre Genexpression bewirken, sind auf Chromatinebene und verschiedenen Stufen der Signalübertragung zu finden ([2]; **Infobox 1**).

In vielen Signalwegen einer Zelle dienen molekulare Schalter als Kontrollpunkte für lebenswichtige zelluläre Entscheidungen. Sie verhindern somit verschiedene Intensitäten der zellulären Antwort und begrenzen die Vielfalt der Antworten auf zwei Möglichkeiten. Im Extremfall kann dies bedeuten, dass biologische Schalter sogar über Leben und Tod einer Zelle entscheiden. So bestimmen beispielsweise an- oder abgeschaltete Gene, ob sich aus einer befruchteten Eizelle ein Embryo entwickelt oder die Zelle stirbt. Biologische Schalter und die daraus resultierenden binären Genexpressionsmuster fördern somit die Justierung und Stabilisierung zellulärer Entscheidungsprozesse. Unterschwellige Stimuli (z. B. in Höhe oder Dauer) werden herausgefiltert, Signale oberhalb eines Schwellenwertes sichern dagegen die volle zelluläre Antwort.

Molekulare Schalter bewirken zwar eine Alles-oder-Nichts-Entscheidung auf der Ebene der einzelnen Zellen, auf Populationsebene ist die Antwort auf einen Stimulus jedoch meist graduell. Dies wird durch die Diversität – z. B. in der Expression eines Rezeptors – innerhalb einer Zellpopulation verursacht. Dadurch steht bei

einigen Zellen der Schalter auf „ein“ und bei anderen auf „aus“. Die Anzahl der Zellen, bei denen der Schalter angestellt ist, steigt mit der Stärke des Stimulus. Zelluläre Schalter können daher nur durch Analyse von individuellen Zellen oder gleich reagierenden Zellsubpopulationen erkannt und charakterisiert werden.

Signaltransduktion bei der T-Zell-Aktivierung

Die Signalübertragung in aktivierten Th-Zellen bewirkt die Expression und Aktivierung von spezifischen Transkriptionsfaktoren. Nach Ligandation des TZR und des CD28-Rezeptors wird ein breites Netzwerk von Reaktionskaskaden in der T-Zelle aktiviert, zu denen 3 Hauptsignalkaskaden gehören: die Kalzium-Calcineurin-Signalkaskade, die Mitogen-aktivierte-Protein-Kinase- (MAPK-) Signalkaskade und die Protein-Kinase-C- (PKC-) Signalkaskade, deren Zielkomponenten die Transkriptionsfaktoren NFAT („nuclear factor of activated T-cells“), AP-1 („activator protein-1“) und NF- κ B („nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“) sind (**Abb. 1**). Durch Translokation der aktivierten Transkriptionsfaktoren in den Zellkern und ihre Bindung an regulatorische Regionen bestimmter Genloci, z. B. Zytokingene, werden spezifische zelluläre Programme angeschaltet.

Das Schicksal der einzelnen Zelle hängt entscheidend von der jeweiligen Menge, der Kombination und dem Verhältnis der aktivierten Transkriptionsfaktoren NFAT, NF- κ B und AP-1 ab. Wie jedoch für eine jeweilige Entscheidung das Verhältnis der Transkriptionsfaktoren zueinander sein muss, ist bislang weitgehend ungeklärt. Zumindest für das Zytokin IL-2 ist beschrieben, dass die Genexpression nur nach einer simultanen Aktivierung und Kooperation der Transkriptionsfaktoren NFAT, NF- κ B und AP-1 erfolgen kann [1].

NFATc2 als molekularer Schalter der IL-2-Expression

Ein wichtiges sehr frühes Ereignis der antigenspezifischen T-Zell-Aktivierung ist die *De-novo*-Synthese des Zytokins IL-2. IL-2 beeinflusst und steuert viele

aktivierungsabhängige Prozesse wie Zellproliferation, Apoptose und Differenzierung von T-Zellen. Eine essenzielle und keineswegs redundante Funktion besitzt IL-2 in der Entwicklung, Erhaltung und Funktion von peripheren Treg-Zellen. Wegen ihrer vielfältigen Aufgaben und essenziellen Bedeutung ist die akkurate Steuerung der IL-2-Expression entscheidend für die adaptive Immunantwort, die T-Zell-Homöostase und die Aufrechterhaltung der Toleranz.

Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe konnten erstmals belegen, dass die Expression des Zytokins IL-2 nach initialer Th-Zell-Aktivierung in jeder einzelnen Zelle einem Alles-oder-Nichts-Prinzip folgt und somit einem binären und nicht einem graduellen Entscheidungsprozess unterliegt [3]. Verschiedene *In-vitro*-Stimulationsmethoden, wie die Verwendung der chemischen Substanzen Phorbol-12-Myristat-13-Acetat (PMA) und Ionomycin, die direkte Aktivierung des TZR und des CD28-Oberflächenrezeptors mittels Anti-CD3/Anti-CD28-Antikörpern und auch die antigenspezifische Stimulation mit Zytomegalievirus (CMV-)Peptid-beladenen APZ führen in peripheren menschlichen Th-Zellen zu einem binären Expressionsprofil von IL-2. Damit liegen zwei Populationen vor: IL-2-Produzenten und IL-2-Nichtproduzenten. Bei Veränderung der Stärke der Stimulation verändert sich lediglich die Anzahl der IL-2 produzierenden Zellen, nicht jedoch die Menge an IL-2 in den einzelnen IL-2-Produzenten. ■ **Abb. 2 a–e** zeigt exemplarisch eine graduelle Stimulation der Th-Zellen durch Titration des Stimulus Ionomycin (■ **Abb. 2 a**) und eine graduelle Inhibierung der TZR-abhängigen Signalübertragung durch steigende Konzentrationen des Immunsuppressivums Ciclosporin A (CsA; ■ **Abb. 2 b**). CsA inhibiert die Ser/Thr-Proteinphosphatase Calcineurin, ein Schlüsselenzym des TZR-Signalweges (Wirkungen von PMA, Ionomycin und CsA; ■ **Abb. 1**).

■ **Abb. 2 a–e** zeigt die durchflusszytometrische Analyse der IL-2-Expression von humanen Gedächtnis-Th-Zellen nach Stimulation mit PMA und Ionomycin [3]. Deutlich erkennbar ist die Unterscheidung von zwei getrennten Populationen, den IL-2-Produzenten und den

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2009 · 68:560–565 DOI 10.1007/s00393-009-0495-6
© Springer Medizin Verlag 2009

S. Kimmig · R. Baumgrass

Biologische Schalter: Das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ der T-Zell-Aktivierung

Zusammenfassung

T-Helfer-Lymphozyten (Th-Zellen) spielen sowohl bei der zellulären Abwehr von Krankheitserregern als auch bei der zellulären Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen eine zentrale Rolle. Die Aktivierung von Th-Zellen stellt einen entscheidenden Prozess dar, der den Verlauf einer Immunantwort bestimmt. Ist diese Aktivierung fehlreguliert, kommt es zu pathologischen Immunreaktionen. So kann beispielsweise eine chronische Aktivierung von Th-Zellen Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis auslösen. Ein grundlegendes frühes Charakteristikum der antigenspezifischen T-Zell-Ak-

tivierung ist die Synthese von Zytokinen, wie Interleukin- (IL-)2. Die in diesem Beitrag vorgestellten Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen erstmals, dass die Expression von IL-2 in jeder einzelnen Zelle einem Alles-oder-Nichts-Prinzip folgt. Mit der Identifizierung und Charakterisierung derartiger Schalter eröffnen sich Möglichkeiten, diese sensiblen molekularen Schaltstellen für zukünftige therapeutische Interventionen zu nutzen.

Schlüsselwörter

Th-Zelle · T-Zell-Aktivierung · Zytokine · Interleukin-2 · Biologische Schalter · NFAT

Biological switches: the 'all-or-none' principle in T-cell activation

Abstract

T helper lymphocytes (Th cells) play a central role in cellular defence against pathogens as well as in cellular self tolerance. The activation of Th cells is a crucial process determining the course of a protective immune response. Dysregulated activation processes can lead to pathologic immune reactions and may induce autoimmune diseases. Thus, for example, chronic activation of Th cells can trigger autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. One fundamental feature of antigen-specific T-cell activation is the synthesis of cytokines, e.g. Interleukin-

(IL-)2. Here we present results of our working group indicating for the first time that, at the level of the individual cell, IL-2 is expressed in a binary fashion, i.e. according to an all-or-none principle. The identification and characterization of such intracellular switches may provide new options to manipulate the fate of T cells and develop novel therapeutic strategies.

Keywords

Th cell · T-cell activation · Cytokines · Interleukin-2 · Biological switch · NFAT

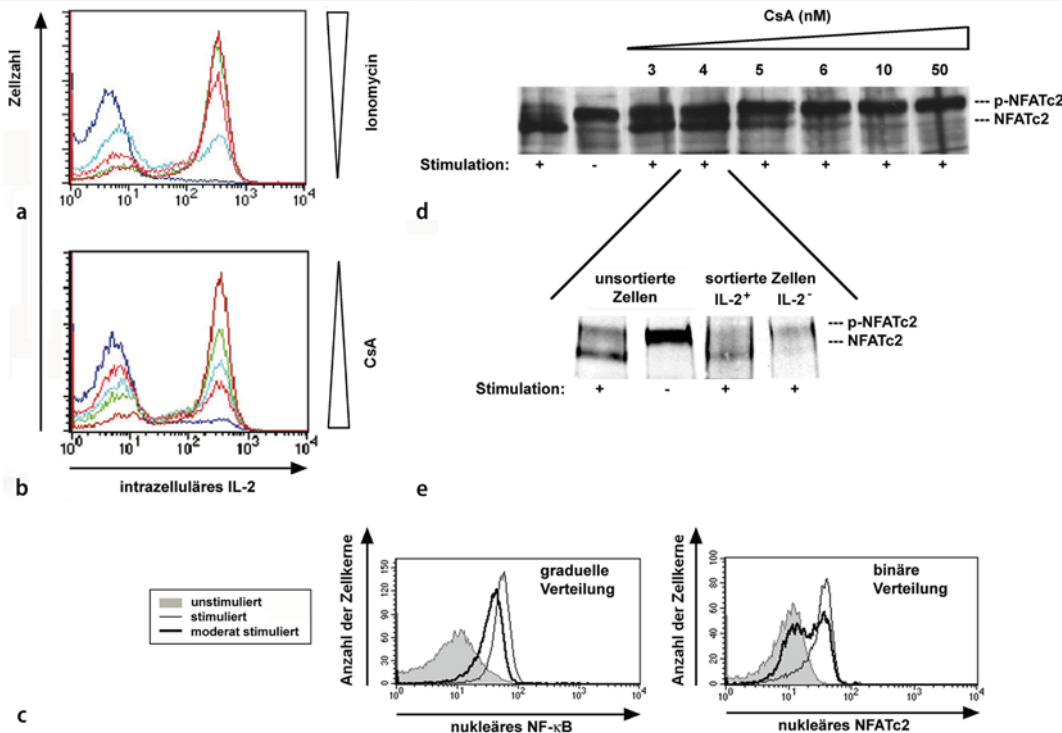


Abb. 2 a–e Binäre IL-2-Expression in humanen Th-Zellen

IL-2-Nichtproduzenten. **a** Eine graduelle Th-Zell-Stimulation wird durch unterschiedliche Ionomycin-Konzentrationen (gekennzeichnet durch unterschiedliche Farben) unter Verwendung einer konstanten PMA-Konzentration bewirkt. **b** Eine graduelle Inhibierung der Th-Zell-Aktivierung wird durch Verwendung unterschiedlicher CsA-Konzentrationen (gekennzeichnet durch unterschiedliche Farben) bei konstanten PMA-/Ionomycin-Konzentrationen erzielt. **c** Es zeigt sich, dass die Translokation von NFATc2 in den Zellkern binär, hingegen die von NF-κB graduell ist. Für die quantitative Bestimmung aktivierter Transkriptionsfaktoren auf der Ebene der einzelnen Zelle wurden PMA/Ionomycin-stimulierte (dünne Linie), nur moderat stimulierte (dicke Linie) oder nichtstimulierte (graue Fläche) humane Gedächtnis-Th-Zellen verwendet. Nach 30 min wurden die Zellen lysiert, ihre Zellkerne fixiert, mit Antikörpern gefärbt und im Durchflusszytometer gemessen. **d** Es zeigt sich, dass alles NFATc2 einer T-Zelle entweder phosphoryliert (p-NFATc2) oder dephosphoryliert ist. In PMA/Ionomycin-stimulierten Th-Gedächtniszellen wurde das NFATc2-Phosphorylierungsmuster bestimmt. Der Anteil an dephosphoryliertem NFATc2 nimmt mit steigender Konzentration von CsA ab. **e** Bei einer CsA-Konzentration

von 4 nM liegen etwa 50% des NFATc2 in phosphorylierter bzw. dephosphorylierter Form vor. Sortiert man diese Zellpopulation in IL-2-sezierende und IL-2-nichtsezierende Zellen, so befindet sich fast das gesamte dephosphorylierte NFATc2 in den IL-2-Produzenten und fast das gesamte phosphorylierte NFATc2 in den IL-2-Nichtproduzenten. Die Expression von IL-2 pro Zelle folgt einem Alles-oder-Nichts-Prinzip.

Auf der Suche nach dem molekularen Schalter der IL-2-Expression wurden auf Einzelzellebene bzw. in gleich reagierenden Zellsubpopulationen – den IL-2-Produzenten bzw. den IL-2-Nichtproduzenten – folgende Ergebnisse erzielt [3]:

1. Die IL-2-mRNA-Gehalte in sortierten IL-2-sezierenden Zellen sind wesentlich höher als in IL-2-nichtsezierenden Zellen und lassen daher einen Schalter oberhalb der Transkription vermuten (Daten nicht gezeigt).
2. Die isolierten Zellkerne von moderat stimulierten Zellen weisen eine binäre Verteilung des speziellen NFAT-Faktors NFATc2 und eine graduelle Verteilung von NF-κB (p65) auf (Abb. 2 c). Somit ist ein Schalter innerhalb der Kalzium-Calcineurin-NFAT-Signalkaskade zu erwarten.
3. Die NFATc2-Gehalte in Zellkernen von IL-2-sezierenden Zellen sind

gleich, obwohl sich durch Titration von CsA die Anzahl der IL-2-Produzenten ändert (Daten nicht gezeigt). Ein Schalterprozess oberhalb der NFATc2-Translokation, nämlich auf der Ebene der NFATc2-Aktivierung, ist wahrscheinlich.

4. In fast allen sortierten IL-2-sezierenden Zellen ist NFATc2 dephosphoryliert, dagegen liegt es in fast allen IL-2-nichtsezierenden Zellen in der phosphorylierten Form vor (Abb. 2 e). Der molekulare Schalter könnte demnach die Dephosphorylierung von NFATc2 durch die Ser/Thr-Phosphatase Calcineurin sein.
5. Mathematische Modellierungen bestätigten, dass schon bei einer kooperativen Dephosphorylierung von 7 der 13 konservierten NFATc2-Phosphorylierungsstellen tatsächlich ein binäres Verhalten der NFATc2-Aktivierung pro Zelle zu erwarten ist.

Aus all diesen Ergebnissen leiten wir ab, dass NFATc2 als molekularer Schalter der binären IL-2-Expression fungiert und durch die Ser/Thr-Phosphatase Calcineurin reguliert wird.

NFATc2 ist eine der vier Ca²⁺-Calcineurin-aktivierten NFAT-Formen. Es wird in T-Zellen konstitutiv exprimiert und bei TZR-Stimulation durch De-

phosphorylierung aktiviert. Calcineurin ist die einzige Phosphatase, die NFAT dephosphorylieren kann. Die Stärke der TZR-Stimulation bestimmt den Grad des spezifischen Kalziumeinstroms in die Zelle und damit die Stärke der Calcineurin-Aktivierung. Eine geringere Stimulationsstärke oder die Inhibierung der Calcineurin-Aktivität mit CsA bewirkt, dass in einigen Zellen die Calcineurin-Aktivität nicht mehr ausreicht, um den Schwellenwert für die notwendige Phosphataseaktivität zu erreichen. Individuelle Unterschiede im Kalziumeinstrom und der Calcineurin-Menge pro Zelle bestimmen die Varianz in einer Zellpopulation und legen damit fest, welche Zellen bei einem intermediären Signal den Schalter auf „an“ oder „aus“ stellen.

► **Der Transkriptionsfaktor NFATc2 ist ein molekularer Schalter der IL-2-Expression**

Da der Transkriptionsfaktor NFATc2 auch für die Expression anderer Zytokine entscheidend ist, ist zu vermuten, dass auch diese Gene binär exprimiert werden. Am Beispiel des Zytokins IFN- γ konnten wir zeigen, dass dessen Expression tatsächlich in Abhängigkeit vom Schalter reguliert wird, nicht aber die Expression des NFATc2-unabhängigen Gens CD69. Diese Ergebnisse lassen auf eine generelle Bedeutung des molekularen Schalters NFATc2 schließen.

Mögliche Bedeutung von NFATc2 für die Immunantwort

Das Verhalten von NFATc2 als molekularem Schalter in der T-Zell-Aktivierung entscheidet wesentlich über das Schicksal der einzelnen Zelle: Entweder wird die Zelle aktiviert, hat die Fähigkeit IL-2 zu produzieren und differenziert, oder die Zelle wird durch Anergie funktionell inaktiviert bzw. stirbt durch Apoptose. Die aktivierungsspezifische Reaktion der Zelle hängt hierbei wesentlich vom Zusammenspiel des Schalters mit weiteren zellulär verfügbaren Transkriptionsfaktoren ab.

Das Alles-oder-Nichts-Prinzip gewährleistet somit eine robuste Entscheidung bezüglich der Regulation der Immunantwort auf der Ebene der einzelnen

Zelle. Damit werden vielfältige Abstufungen ein und derselben Antwort und solche Zustände der Zelle wie Semiaktivierung und Semidifferenzierung verhindert. Der NFATc2-Schalter sichert so eine effiziente und angemessene zelluläre Antwort, sobald bestimmte Schwellenwerte überschritten werden. Auf diese Weise könnte der Schalter NFATc2 nicht nur die individuelle Entscheidung jeder einzelnen Zelle kontrollieren, sondern auch den Grad der effektiven Immunantwort auf der Ebene der Zellpopulation festlegen. NFATc2 könnte die Anzahl der an einer Immunantwort beteiligten Zellen bestimmen, indem es die Stärke der T-Zell-Aktivierung in die Anzahl aktivierter Th-Zellen übersetzt.

Aufgrund ihrer Diversität, die z. B. durch die unterschiedliche Anzahl der Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder die Verfügbarkeit zellulärer Transkriptionsfaktoren gekennzeichnet ist, können einzelne Th-Zellen selbst bei uniformem Stimulus ihre Aktivierung unterschiedlich schalten. Somit wird eine Variabilität innerhalb der Th-Zell-Population erreicht. Durch die Alles-oder-Nichts-Entscheidung auf der Ebene der einzelnen Zelle während der T-Zell-Aktivierung hat die gesamte Zellpopulation einen vorteilhaften Kompromiss gefunden, der einerseits eine effektive Reaktion sichert, andererseits aber ein dynamisches Verhalten auf Populationsebene erlaubt.

Fazit für die Praxis

Für die initiale Th-Zell-Aktivierung scheinen molekulare Schalter von kritischer Bedeutung zu sein. Sie entscheiden in Th-Zellen über das weitere Schicksal der individuellen Zellen, aber auch der Immunreaktion der gesamten Zellpopulation. Ihre Identifikation, Charakterisierung sowie die Aufdeckung ihrer Regulation könnten dazu beitragen, neue potenzielle Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen aufzuzeigen [4].

Korrespondenzadresse

Dr. habil. R. Baumgrass
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
baumgrass@drfz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Gaffen SL, Liu KD (2004) Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine* 28:109–123
2. Louis M, Becskei A (2002) Binary and graded responses in gene networks. *Sci STKE*: PE33
3. Podtschaske M, Benary U, Zwinger S et al (2007) Digital NFATc2 activation per cell transforms graded T cell receptor activation into an all-or-none IL-2 expression. *PLoS ONE* 2:e935
4. Smith KA (2006) The quantal theory of immunity. *Cell Res* 16:11–19
5. Wagner U, Schulze-Koops H (2005) T-Lymphozyten – kontrollieren sie rheumatische Immunreaktionen? *Z Rheumatol* 64:377–382