

**Die von bakteriellen Enterotoxinen induzierten Signale in
humanen CD4⁺ T-Zellen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium
am Fachbereich Biologie, Chemie und Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jens Gerwien
aus Berlin

Berlin, 2001

Meiner Oma gewidmet

Gutachter: Lektor Dr. Niels Ødum
Prof. Dr. Ferdinand Hucho

Datum der Dissertation: 14. Dezember 2001

Vorwort

Die hier vorgelegte Arbeit ist im Labor und unter der Aufsicht von Lektor Dr. Niels Ødum am Panum Institut der Universität Kopenhagen durchgeführt worden.

Ohne die Hilfe und die finanzielle Unterstützung verschiedener Stiftungen wäre die Durchführung dieses Forschungsprojektes niemals möglich gewesen.

Mein besonderer und aufrichtiger Dank gilt Dorrit Engel und der Stiftung von 17/12-1981, DARC, sowie Prof. Dr. Arne Svejgaard und der Alfred-Benzon-Stiftung.

Die in unserem Forschungsgebiet unvermeidlichen Fachausdrücke lassen sich meist nur schwer auf deutsch ausdrücken und sind in der Arbeit *kursiv* gedruckt worden. Ich bitte den fachfremden Leser dafür um Entschuldigung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Stand der Forschung	Seite
1.1 Das Immunsystem	3
1.2 T-Zellen	6
1.3 T-Zellsignale	10
1.4 Bakterielle Enterotoxine	14
1.5 Zytokinsignale	16
1.6 Allergie	22
2. Aufgabenstellung und experimenteller Ansatz	24
3. Material und Methoden	
3.1 Reagenzien, Chemikalien, Puffer und Geräte	25
3.2 T-Zelllinien und T-Zellklone	27
3.3 Stimulation und Lyse von T-Zellen	29
3.3.1 Fraktionelles Lyse	30
3.4 Aggregationsversuche	31
3.5 Proliferationsversuche	31
3.6 Natriumdodecylsulfat-Polyakrylamid-Gelelektrophorese	32
3.7 Western Blot	33
3.8 Immunpräzipitation	35
3.8.1 Präzipitation mit Biotin-gekoppelten Oligo-Nukleotiden	36
3.9 Durchflußzytometrie	37
3.10 Enzyme-linked-immunosorbent Assay (ELISA)	38
3.11 RNase Protektion Assay (RPA)	39
3.12 GeneChip Assay	40

4. Ergebnisse

4.1 Von Superantigenen induzierte T-Zellaggregation	42
4.2 Proliferationsverhalten	44
4.3 Von SEA induzierte Modulation der IL-2R Ketten	45
4.4 Von Superantigenen aktivierte Signalwege	48
4.5 SEA und Stat-Proteine	52
4.6 SEA und Zytokine	61
4.7 Stat3 und Zytokine	67
4.8 T-Zellen und IL-13-Reaktivität	70
4.9. IL-13 und von SEA induzierte Stat-Proteine	72
4.10. Superantigene und T _H 2-Faktoren	74

5. Diskussion

5.1 Reaktivität von T-Zellen mit Superantigenen	77
5.2 Superantigene und Stat-Proteine	79
5.3 Superantigene und Zytokine	82
5.4 IL-13 und Stat-Proteine	86
5.5 Ausblick	90

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis	91
6.2 Abkürzungen	112
6.3 Zusammenfassung	114
6.4 Summary in English	116
6.5 Lebenslauf	118
6.6 Publikationen	119
6.7 Danksagung	120