

## Zusammenfassung

Die IL-2 Expression von CD4<sup>+</sup> Th-Zellen nach spezifischer TCR Stimulation ist ein Schlüsselereignis der adaptiven Immunantwort. Eine Fehlregulation des Zytokins IL-2 hat fundamentale Auswirkungen auf die Homöostase des adaptiven Immunsystems *in vivo*. Während die transkriptionelle Regulation des IL-2 Promotors hinreichend erforscht wurde, sind die zellulären Entscheidungsprozesse der Signaltransduktion, die zur Bildung von IL-2 führen, kaum bekannt.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die transkriptionelle Induktion von IL-2 innerhalb einer peripheren humanen CD4<sup>+</sup> Th-Zellpopulation während der initialen mitogenen Th-Zellaktivierung modulierbar war, und einem binären und nicht graduellen Entscheidungsprozess unterlag. Die graduelle Stimulation oder graduelle Inhibierung der TCR-abhängigen Aktivierung von CD4<sup>+</sup> Th-Zellen resultierte in einer Veränderung der Frequenz der IL-2 produzierenden Zellen und nicht in einer Veränderung der Intensität der IL-2 Produktion pro Zelle. Der Entscheidungsprozess dieser binären IL-2 Expression wurde in dieser Arbeit erstmalig und auf Einzelzellebene untersucht. Hierzu wurden die IL-2 Produzenten und die IL-2 Nichtproduzenten einer humanen CD4<sup>+</sup> Th-Zellpopulation anhand des IL-2 Sekretionssassays separiert. Darüber hinaus wurde eine Methode zur durchflusszytometrischen Detektion der aktivierten Transkriptionsfaktoren NFATc2 und NF-κB (p65) in isolierten intakten Zellkernen aus humanen CD4<sup>+</sup> Th-Zellen etabliert.

Mit dieser Arbeit konnte belegt werden, dass NFATc2 als ein zellulärer Schalter der Ca<sup>2+</sup>/Calcineurin-abhängigen T-Zellaktivierung funktioniert. Die IL-2 Produktion zeigte eine große Abhängigkeit von der intrazellulären exprimierten NFATc2 Menge und resultierte infolge eines binären Aktivierungs- und nukleären Translokationsprofils von NFATc2 in einem binären IL-2 Expressionsprofil in individuellen Zellen. Im Gegensatz dazu wurde für die Aktivierung von NF-κB (p65) ein graduelles nukleäres Translokationsprofil detektiert. Durch mathematische Modellierung der vorliegenden Ergebnisse konnte zudem eine binäre Geninduktion als Folge einer Schalteraktivierung von NFATc2 in Reaktion auf eine graduelle Stimulation mit Ionomycin simuliert werden, für die bereits die kooperative Dephosphorylierung von 7 der 13 Serin-Phosphorylierungsstellen am NFATc2 Molekül als ausreichend für die Induktion einer binären IL-2 Expression ermittelt werden konnte.

Damit kann der hier beschriebene NFATc2 Schalter als ein Übersetzer der Signalstärke bei der T-Zellaktivierung in die effektive Anzahl an aktivierten, zytokinproduzierenden Th-Zellen angesehen werden, der als ein allgemeiner Kontrollpunkt in CD4<sup>+</sup> Th-Zellen die Qualität der adaptiven Immunantwort mitbestimmt.