

6. Zusammenfassung

Das Cytokin Interleukin-4 (IL-4) ist ein essentieller Faktor bei der Entstehung von Sofort-Typ Allergien. Die Bindung von IL-4 an seinen Rezeptor und die anschließende Phosphorylierung des IL-4 aktivierten Transkriptionsfaktors Stat6 ist ein Schlüsselereignis bei der allergischen Immunantwort.

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse zur Hemmung der Stat6 vermittelten Signaltransduktion des IL-4 Rezeptors vorgestellt. Dazu wurde ein Vektorsystem etabliert, bei dem ein von dem *Drosophila*-Transkriptionsfaktor Antennapedia abgeleitetes 16 AS langes Peptid benutzt wird. Dieses Antennapediapeptid kann Plasmamembranen lebender Zellen energie- und rezeptorunabhängig durchqueren und dabei andere hydrophile Moleküle mittransportieren.

Stat6 bindet über eine SH2 Domäne an phosphorylierte Reste von IL4R α und bildet, nachdem es selbst phosphoryliert ist, mit anderen Stat6-Molekülen aktive Dimere. Ein aus der Stat6-Bindestelle des IL-4R α abgeleitetes phosphoryliertes Peptid (Stat6BP) wurde mit Hilfe des Antennapediapeptids in verschiedene humane und murine Zelllinien transportiert. Für Stat6BP konnte mit Hilfe von spezifischer Immunpräzipitation und Western-Blot gezeigt werden, dass es IL-4 induzierte Phosphorylierung und Aktivierung von Stat6 transient hemmen kann. Durch zusätzliche Applikation des Tyrosinphosphataseinhibitors Natriumpervanadat gelang es, die hemmende Wirkung von Stat6BP zu verlängern. Unter gleichen Bedingungen konnte auch gezeigt werden, dass Stat6BP spezifisch die Aktivierung von Stat6 hemmt, da die durch IL-4 oder IL-3 induzierte Phosphorylierung des eng verwandten Stat5 völlig unbeeinträchtigt bleibt. Ferner wurde durch das Peptid die Expression eines Stat6 kontrollierten Reportergens gehemmt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde außerdem die Rolle der Src-Typ Kinasen p56^{lck} und p59^{fyn} in der IL-4 Signaltransduktion in unterschiedlichen T-Zelllinien untersucht. Es zeigte sich, dass die Aktivierung der beide Kinasen stark von der getesteten Zelllinie abhängt. In einigen T-Zelllinien aktiviert IL-4 eher p56^{lck}, in anderen eher p59^{fyn}.