



University Medical Center Groningen

**University of Groningen****The IL-7- and CD5-mediated signalling pathways in human T lymphocytes**

Gringhuis, Sonja Inge

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1998

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)*Citation for published version (APA):*

Gringhuis, S. I. (1998). The IL-7- and CD5-mediated signalling pathways in human T lymphocytes. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

T-lymfocyten spelen een essentiële rol bij de cellulaire immuunrespons. Perifere T-lymfocyten worden geactiveerd na interactie van de T-cel receptor (TCR) met een peptide gepresenteerd door een MHC-molecuul op een antigeen presenterende cel. Naast deze antigeen-specifieke herkenning is een tweede co-stimulatoire prikkel van de antigeen presenterende cel noodzakelijk voor de effector functies van de T-lymfocyt. In **hoofdstuk 1** wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de signaal transductie routes die door binding van de TCR worden geïnitieerd. De activatie van de TCR resulteert in de onmiddellijke activatie van enkele kinases die tot de familie van de src-kinases behoren, en die verantwoordelijk zijn voor het fosforyleren van de signaal transducerende keten van het TCR/CD3-complex, namelijk de TCR  $\zeta$  keten. De fosforylering van TCR  $\zeta$  fungeert om een serie van andere signalerings eiwitten naar de membraan te brengen, zodat de gevormde eiwit complexen het signaal van de TCR kunnen versterken en doorgeven. Het TCR signaal eindigt uiteindelijk in de activatie van meerdere transcriptie factoren die betrokken zijn bij de regulatie van transcriptie en expressie van het interleukine-2 (IL-2) gen. Het tweede co-stimulatoire signaal in T-lymfocyten wordt meestal gecreëerd door de binding van de CD28 receptor op de T-lymfocyt door zijn liganden B7-1 en B7-2 op de antigeen presenterende cel. De signalerings route van de CD28 receptor wordt eveneens in detail beschreven in **hoofdstuk 1**. Het signaal dat via CD28 wordt geactiveerd, zorgt zowel voor de versterking van het TCR signaal als voor de activatie van enkele afzonderlijke transcriptie factoren, die eveneens betrokken zijn bij de regulatie van de IL-2 expressie. De productie van IL-2 door de T-lymfocyt is noodzakelijk voor de celdelingsactiviteit en de effector functies. De immuunrespons kan nog versterkt worden door de activatie van andere receptoren op T-lymfocyten. Cytokines spelen een grote rol in de effector functies van cellen van het immuunsysteem. Cytokines induceren via hun eigen receptoren een zeer specifiek signaal in de cel dat beschreven wordt in **hoofdstuk 1**.

In **hoofdstuk 2** worden enkele ziektebeelden beschreven die het gevolg zijn van of in stand worden gehouden door defecten in signalerings routes in lymfocyten. Enkele vormen van 'severe combined immunodeficiency' zijn het gevolg van mutaties in een keten van de IL-2 receptor, of de tyrosine kinases Jak3, ZAP-70 en Btk. Virussen zoals HIV veroorzaken defecten in de signaal transductie routes in lymfocyten door eiwitten tot expressie te brengen die binden aan tyrosine kinases die belangrijk zijn voor de voortgang van de signalerings cascades. De gewrichtsontstekingen in reumatoïde artritis worden in stand gehouden doordat het milieu waarin de T-lymfocyten in het gewricht zich bevinden tot gevolg heeft dat een belangrijk signalerings eiwit, LAT, niet in staat is zich in de membraan te nestelen en daardoor het TCR signaal blokkeert. De inactieve T-lymfocyten in het gewricht worden niet opgeruimd en houden de ontsteking in stand door cel-cel contacten.

Een belangrijk signaal voor de T-lymfocyt, zowel voor de overleving als voor de cytokine expressie en proliferatie, wordt gevormd door de binding van de cytokine IL-7 aan de IL-7 receptor (IL-7R). De signaal transductie route die door IL-7 in de T-lymfocyt wordt geïnduceerd, leidt tot een verhoogde expressie van IL-2. In **hoofdstuk 3** wordt aangetoond dat IL-7 de bindingsactiviteit en transcriptionele activiteit van AP-1 reguleert. De verhoogde activiteit van AP-1 resulteert in een verhoogde transcriptie van het IL-2 gen via de

AP-1 bindende elementen in de IL-2 promotor, waaronder ook het NFAT bindende element valt. De signaal transductie routes die door IL-7 worden geïnitieerd zijn ongevoelig voor de immuunsuppressieve drug cyclosporine A.

In **hoofdstuk 4** wordt geanalyseerd welke signaal transducerende eiwitten betrokken zijn bij de IL-7 signaal transductie routes, die leiden tot de verhoogde activiteit van AP-1. Het IL-7-geïnduceerde signaal resulteert niet in de activatie van de Raf-1-MKK-ERK signalerings cascade, een route die wel door het TCR signaal wordt geactiveerd en dan leidt tot de activatie van AP-1. Een cruciale rol in de IL-7 signalerings route wordt gespeeld door de GTPase Rac1. Rac1 is verantwoordelijk voor de gelijktijdige activatie van de MKK4-JNK en de MKK6-ERK6 signalerings cascades. De activatie van zowel JNK als ERK6 heeft tot gevolg dat de expressie van de eiwitten waaruit de AP-1 transcriptie factor bestaat, namelijk c-fos en c-jun, wordt verhoogd.

In **hoofdstuk 5** wordt de gezamenlijke activatie van de transcriptie factor STAT5 door de TCR en de IL-7-geïnduceerde signaal transductie routes beschreven. IL-7 initieert via de IL-7R de activatie van de Janus kinases Jak1 en Jak3, die verantwoordelijk zijn voor de tyrosine fosforylering van STAT5. De tyrosine fosforylering van STAT5 is noodzakelijk voor de dimerisatie en DNA binding van STAT5. De transcriptionele activatie van STAT5 vraagt echter tevens voor de serine fosforylering van STAT5. p38/Mpk2 blijkt verantwoordelijk te zijn voor de serine fosforylering van STAT5. De activatie van p38/Mpk2 wordt niet gereguleerd door de IL-7-geïnitieerde signaal transductie route, maar is het resultaat van de inductie van het TCR signaal.

De CD5 receptor op T lymfocyten speelt een belangrijke rol bij de immunrespons die gereguleerd wordt door interacties tussen T en B lymfocyten. De binding van de CD5 receptor door zijn liganden CD72 en CD5L, die beide op de celmembraan van B lymfocyten tot expressie worden gebracht, leidt tot de inductie van een signaal transductie route in T lymfocyten die bijdraagt aan de productie van IL-2. In **hoofdstuk 6** wordt beschreven hoe de ligatie van de CD5 receptor een verhoogde activiteit van AP-1 en daardoor een verhoogde transcriptie van het IL-2 gen tot gevolg heeft. De CD5-geïnduceerde signaal transductie route leidt tot een snelle verhoging van de intracellulaire calcium concentratie, waardoor de calcium/calmodulin-afhankelijke (CaM) kinase type IV wordt geactiveerd. CaM kinase type IV veroorzaakt een verhoogde bindingsactiviteit en transcriptionele activiteit van AP-1. Ook reguleert CaM kinase IV via een onbekend mechanisme de stabiliteit van het mRNA van IL-2.

De signaal transductie route geïnduceerd door ligatie van de CD5 receptor, voorafgaand aan de intracellulaire calcium verhoging, wordt beschreven in **hoofdstuk 7**. Als gevolg van de activatie van het TCR signaal wordt het cytoplasmatische gedeelte van de CD5 receptor gefosforyleerd en vervolgens gebonden door de lipide kinase PI 3-kinase en de guanine nucleotide exchange factor Vav. De binding van de CD5 receptor resulteert in de activatie van PI 3-kinase en vervolgens in de vorming van de lipide producten van PI 3-kinase. Vav wordt daarna gefosforyleerd en geactiveerd, waarvoor de binding van de lipide producten van PI 3-kinase aan Vav een voorwaarde is. Vav activeert vervolgens de GTPase Rac1 door

het GDP molecuul dat aan Rac1 is gebonden te vervangen door een GTP molecuul. De activatie van Rac1 blijkt noodzakelijk voor de activatie van CaM kinase type IV.

In **h o o f d s t u k 8** wordt beschreven dat de CD5-geïnduceerde activatie van CaM kinase type IV tot gevolg heeft dat de transcriptie van de genen coderend voor *c-fos* en *c-jun*, de eiwitten waaruit het belangrijkste AP-1 complex bestaat, wordt geïnduceerd. De transcriptie factoren SRF en CREB binden aan elementen in de *c-fos* promotor en zijn afhankelijk van transcriptionele activatie door CaM kinase type IV voor de inductie van de transcriptie van het *c-fos* gen. CaM kinase type IV reguleert eveneens de transcriptie van het *c-jun* gen door de fosforylering van de transcriptie factoren *c-jun* en ATF-2, die als een heterodimeer aan elementen in de *c-jun* promotor binden.

**H o o f d s t u k 9** geeft een volledig en gedetailleerd overzicht van zowel de IL-7- als CD5-geïnduceerde signaal transductie routes in T lymfocyten.