

Der Einfluss von Zink auf die IL-2-Produktion durch T-Zellen

Zink ist als wichtiges Spurenelement an vielen zellulären Funktionen beteiligt. Schwerer Zinkmangel führt z.B. zu Fehlfunktionen des Immunsystems und Wachstumsverzögerungen. Der Gesamtgehalt an Zink umfasst im menschlichen Körper 2-4 g, während die Plasmakonzentration lediglich 12-16 μM umfasst. Der Zinkpool ist klein, aber im Plasma frei beweglich, was für die Verteilung wichtig ist. Es existiert kein Zinkspeicher, sodass eine regelmäßige Zinkzufuhr essenziell ist.

Um eine effektive Immunantwort zu ermöglichen, ist das Zusammenwirken verschiedener Zelltypen durch Zytokine notwendig. Interleukin (IL)-2 ist ein solches Zytokin und essenziell für T-Zellen, eine Zellpopulation des erworbenen Immunsystems. Eine fehlregulierte IL-2-Produktion durch aktivierte T-Zellen wird mit funktionellen immunologischen Defekten assoziiert, wie z.B. SLE (systemischer Lupus erythematoses). Daher ist es interessant die IL-2-Regulation in An- bzw. Abwesenheit von Zink genauer zu untersuchen. In der Mauszelllinie EL-4 6.1 konnte gezeigt werden, dass die IL-1 β -induzierte IL-2-Produktion nach Zinksupplementation von Zink-defizienten Zellen erhöht wird ¹. Dies ist durch eine veränderte Zink-Importer-Expression zu erklären, wonach der Zelle mehr Zink nach Supplementation zur Verfügung steht. Zink wird benötigt, um die MAPK (*mitogen-associated protein kinase*) p38 und die NF κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*)-Untereinheit p65 zu phosphorylieren, wodurch die IL-2-Transkription im Zellkern verstärkt wird (Abb.1) ¹. Zusammenfassend lässt sich hieraus schließen, dass eine kurzzeitige Zinksupplementation von Zink-defizienten T-Zellen zu einem schnellen Anstieg des intrazellulären Zinkgehalts führt, was wiederum zu einer verstärkten Zytokinexpression führt, in diesem Fall der IL-2-Produktion.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die IL-2-Regulation auf epigenetischer Ebene in An- bzw. Abwesenheit von Zink untersucht. Vorstellbar ist eine Zinkbeteiligung an der Regulation der IL-2-Transkription und an der Rekrutierung von Histondeacetylasen und DNA-Methyltransferasen durch den Transkriptionsfaktor CREM α (*cAMP responsive element modulator α*). Es ist bekannt, dass CREM α die IL-2-Transkription durch direkte Bindung an den IL-2-Promotor in T-Zellen von SLE-Patienten inhibiert, was CREM α zu einem interessanten Zielmolekül in der Untersuchung eines möglichen Zinkeinflusses macht. Dies könnte einen interessanten, therapeutischen Ansatzpunkt in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen darstellen, die mit einer verminderten IL-2-Produktion einhergehen.

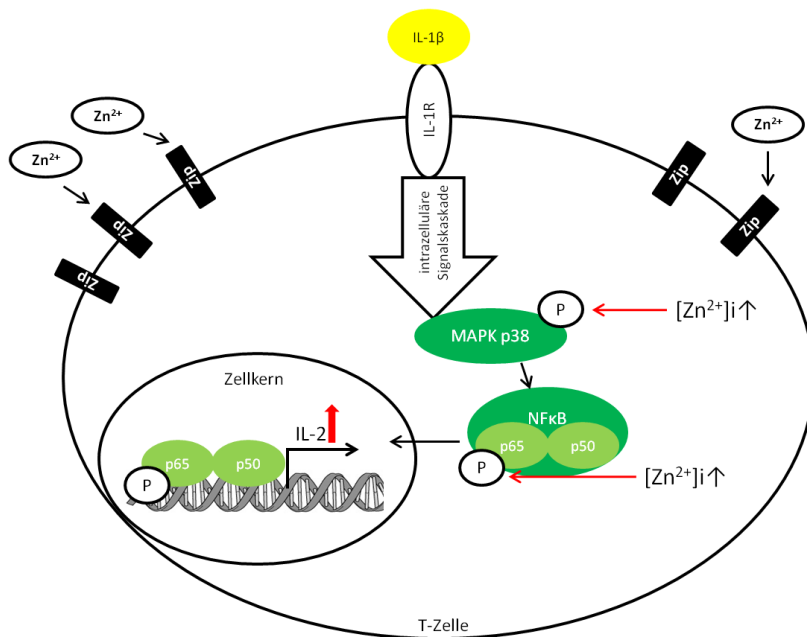


Abb.1: Erhöhte IL-2-Produktion nach Zinksupplementation.

Durch die Zinksupplementation von Zink-defizienten T-Zellen kommt es zu einer Hochregulation der Zip-Importer, die eine erhöhte intrazelluläre Zinkkonzentration durch verstärkten Zink-Import gewährleisten. Die Stimulation mit Interleukin (IL)-1 β löst eine intrazelluläre Signalkaskade aus. Zusammen mit dem erhöhten intrazellulären Zinkgehalt wird die MAPK p38 und die NF κ B-Untereinheit p65 verstärkt phosphoryliert, wodurch die IL2-Transkription verstärkt wird.

IL-1R: Interleukin-1 Rezeptor

- 1 Daaboul, D., Rosenkranz, E., Uciechowski, P. & Rink, L. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1beta-induced IL-2 production in T-cells. *Metallomics : integrated biometal science* **4**, 1088-1097, doi:10.1039/c2mt20118f (2012).